

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 10
2026 **2**

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 10, № 2 (2026)

Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Земельвейса (Венгрия, Будапешт)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

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

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

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

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

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

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

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

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 10, No. 2 (2026)

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)

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

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

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

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

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

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

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

FOUNDER

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

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

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

EDITORIAL BOARD

3.1. CLINICAL MEDICINE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Юрина Н.В., Агеева Т.А., Сергеева И.Г.** Комплексная морфоиммунологическая характеристика биоптатов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматита 7
- Соколов Д.В., Пирогова Л.А., Андросюк И.А.** Китайские рекреационные практики как форма нейромоторных упражнений в медицинской реабилитации: теоретическое обоснование, алгоритм адаптации и данные пилотного исследования 20
- Пономарева М.С., Щепанкевич Л.А., Рерих К.В., Затынко А.В.** Течение ишемического инсульта неуточненной этиологии у молодых пациентов с ожирением 36
- Саидова М.Н.** Влияние социально-демографических факторов на приверженность терапии и восприятие фармацевтической помощи у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Таджикистан 48
- Васькова Л.Б., Поздняков Г.А.** Эпилепсия: экспертная оценка врачами-неврологами эффективности и безопасности противосудорожных лекарственных препаратов в условиях импортозамещения 68
- Кацура К.С., Достиева Ш.М., Мельник П.С., Лологаева М.С., Малинина О.Ю., Арютин Д.Г., Радзинский В.Е.** Сексуальная функция и качество половой жизни у пациенток репродуктивного возраста после лечения апикулярного пролапса тазовых органов 80
- Павлов А.В., Бикташев А.И., Джурджевич М.Д., Евсюков А.Г., Недосекин С.А., Сучков Д.И., Смирнов Д.А.** Анатомические предикторы повреждения заднего рога медиального мениска 92
- Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Панкова И.В., Попова А.А., Маянская С.Д., Слесарева А.М.** Цитомегаловирусная инфекция у больных с хронической сердечной недостаточностью: влияние на течение и прогноз 104

ОБЗОРЫ

- Юсупова А.А., Шалатова М.А., Алябьев Ф.В., Слезкин М.И., Плахотников А.В.** Изменения морфофункционального состояния надпочечников при пневмониях (обзор литературы) 118
- Абрамкина А.А., Макаров И.Ю., Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В.** Влияние химиотерапии на морфофункциональное состояние яичников и подходы к сохранению фертильности (обзор литературы) 130
- Дворниченко М.В., Белоусов М.В., Мельник Ю.Ю., Зиновьев Е.А., Судаков А.Д., Лобань Е.Р., Бяков В.А., Марзоль Е.А.** Молекулярно-клеточные механизмы формирования недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) 146

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Yurina N.V., Ageeva T.A., Sergeeva I.G.** Comprehensive morphoimmunological characteristics of skin biopsy specimens in children with dermatitis of the undetermined clinical picture 7
- Sokalau D.V., Pirahova L.A., Androsyuk I.A.** Chinese mind-body movement practices as a form of neuromotor exercises in medical rehabilitation: theoretical justification, adaptation algorithm, and pilot study data 20
- Ponomareva M.S., Shchepankevich L.A., Rerikh K.V., Zatyanko A.V.** The course of cryptogenic ischemic stroke in young adults with obesity 36
- Saidova M.N.** The influence of socio-demographic factors on the adherence to therapy and perception of pharmaceutical care in patients with chronic cardiovascular diseases in the Republic of Tajikistan 48
- Vaskova L.B., Pozdnyakov G.A.** Epilepsy: clinical judgement of neurologists on the effectiveness and safety of antiepileptic drugs in the context of import substitution 68
- Katsura K.S., Dostieva Sh.M., Melnik P.S., Lologaeva M.S., Malinina O.Yu., Artyutin D.G., Radzinsky V.E.** Sexual function and quality of sexual life in reproductive-age patients after treatment of apical pelvic organ prolapse. 80
- Pavlov A.V., Biktashev A.I., Djurdjevich M.D., Evsyukov A.G., Nedosekin S.A., Suchkov D.I., Smirnov D.A.** Anatomical predictors of medial meniscus posterior root tear 92
- Shilov S.N., Berezikova E.N., Pankova I.V., Popova A.A., Mayanskaya S.D., Slesareva A.M.** Cytomegalovirus infection in patients with chronic heart failure: impact on the course and prognosis. 104

REVIEWS

- Yusupova A.A., Shalatova M.A., Alyabyev F.V., Slezkin M.I., Plakhotnikov A.V.** Pneumonia as a stress factor: the disease impact on morphofunctional state of the adrenal glands (literature review). 118
- Abramkina A.A., Makarov I.Yu., Abramkin E.E., Menshchikova N.V.** The impact of chemotherapy on the morphofunctional state of the ovaries and approaches to fertility preservation (literature review). 130
- Dvornichenko M.V., Belousov M.V., Melnik Y.Y., Zinovyev E.A., Sudakov A.D., Loban E.R., Byakov V.A., Marzol E.A.** Molecular and cellular mechanisms of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia (literature review). 146

Комплексная морфоиммунологическая характеристика биоптатов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматита

Н.В. Юрина¹, Т.А. Агеева¹, И.Г. Сергеева²

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

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В настоящее время рассматривается пограничное между псориазом и атопическим дерматитом (АД) состояние кожи у детей, формулируется его клиническая сущность и морфологические критерии.

Ц е л ь . Оценить в комплексе микроскопические параметры и морфоиммунологические характеристики воспалительных инфильтратов биоптатов кожи при неопределенной клинической картине (НKK) дерматита у детей в сравнении с изменениями кожи при типичном псориазе и АД у детей и взрослых.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено сравнительное морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи детей и взрослых с псориазом и АД. Оценивали экспрессию IL-4 и TNF-α, определяли индекс пролиферативной активности Ki-67 в эпителии. Полученные данные сравнивали с результатами исследования биоптатов воспалительных элементов кожи, полученных у детей с НKK дерматита, а также с биоптатами здоровой кожи детей.

Р е з у л ь т а т ы . Морфологическая структура элементов кожи детей с неопределенной клинической картиной заболевания имеет больше общих черт с элементами кожи при псориазе. При иммуногистохимическом исследовании самые высокие абсолютные значения экспрессии цитокинов IL-4 и TNF-α клетками воспалительного инфильтрата наблюдались в элементах кожи взрослых как при псориазе, так и при АД. У детей абсолютные значения экспрессии этих цитокинов отличаются меньшей вариабельностью значений, но выше при псориазе, чем при АД. Уровень экспрессии цитокинов в воспалительных инфильтратах элементов кожи детей с НKK дерматита был наиболее близким к этому показателю в элементах кожи детей с АД. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в эпителии элементов кожи при классических формах заболевания показал максимальные значения при псориазе, минимальные – при АД, как у детей, так и у взрослых, а в группе детей с НKK дерматита значения этого индекса были близки к таковым в эпидермисе в норме.

З а к л ю ч е н и е . У детей с НKK дерматита, требующей проведения дифференциальной диагностики между псориазом и АД, не только макроскопически изменения в коже имеют отличия от типичной картины псориаза и АД, но есть и особенности в микроскопических изменениях в коже, что в сочетании с особенностями экспрессии IL-4 и TNF-α клетками инфильтратов свидетельствует об особой иммунореактивности этих пациентов, обуславливающей отличия клинической картины, что требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: псориаз, атопический дерматит, неопределенные клинические формы дерматитов у детей, псориазоподобный дерматит.

Образец цитирования: Юрина Н.В., Агеева Т.А., Сергеева И.Г. Комплексная морфоиммунологическая характеристика биоптатов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматита // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):7-19. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-7-19

Поступила в редакцию 14.01.2026
Прошла рецензирование 06.04.2026
Принята к публикации 13.05.2026

Автор, ответственный за переписку
Юрина Наталья Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: yurina_nat@mail.ru

Received 14.01.2026
Revised 06.04.2026
Accepted 13.05.2026

Corresponding author
Natalya V. Yurina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: yurina_nat@mail.ru

Comprehensive morphoimmunological characteristics of skin biopsy specimens in children with dermatitis of the undetermined clinical picture

N.V. Yurina¹, T.A. Ageeva¹, I.G. Sergeeva²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Currently, a borderline skin condition between psoriasis and atopic dermatitis (AD) in children is under consideration, and its clinical essence and morphological criteria are being formulated.

A i m . To comprehensively evaluate the microscopic parameters and morphoimmunological characteristics of skin inflammatory infiltrates in children with the undetermined clinical picture (UCP) of dermatitis, in comparison with skin changes in typical psoriasis and AD in children and adults.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A comparative morphological and immunohistochemical study of skin biopsy specimens from children and adults with psoriasis and AD was conducted. The expression of IL-4 and TNF- α was assessed, and the Ki-67 proliferative activity index in the epithelium was determined. The data obtained were compared with the results of the study of biopsy specimens of inflammatory skin lesions from children with the UCP dermatitis, as well as with biopsy specimens of healthy children's skin.

R e s u l t s . The morphology of skin lesions in children with the UCP dermatitis shares more common features with those of psoriasis. Immunohistochemically, the highest absolute values of IL-4 and TNF- α cytokine expression by cells of the inflammatory infiltrate were observed in skin lesions of adults, both in psoriasis and in AD. In children, the absolute values of these cytokines' expression show less variability, but are higher in psoriasis than in AD. The level of cytokine expression in the skin lesions from children with the UCP dermatitis was closest to that observed in skin lesions from children with AD. The Ki-67 proliferative activity index in the epithelium of skin lesions in classical forms of the disease showed maximum values in psoriasis and minimum values in AD, in both children and adults, whereas in the group of children with the UCP dermatitis, the values of the Ki-67 index were close to those in normal epidermis.

C o n c l u s i o n . In children with the UCP dermatitis requiring differential diagnosis between psoriasis and AD, not only microscopically skin changes differ from the typical picture of psoriasis and AD, but there also features of microscopic skin changes, which, in combination with the distinctive expression of IL-4 and TNF- α by cells of the infiltrate, indicate particular immunoreactivity in these patients that underlies the differences in the clinical features and requires further study.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, undetermined clinical forms of dermatitis in children, psoriatic dermatitis.

Citation example: Yurina N.V., Ageeva T.A., Sergeeva I.G. Comprehensive morphoimmunological characteristics of skin biopsy specimens in children with dermatitis of the undetermined clinical picture. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):7-19. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-7-19

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз и атопический дерматит (АД) – два самых распространенных хронических воспалительных кожных заболевания у детей и взрослых, которые в последние годы в литературе рассматривают как две крайних точки в едином спектре иммунопатогенеза воспалительных заболеваний кожи [1, 2]. В этом спектре находятся несколько вариантов и клинических форм промежуточных состояний, которые с 90-х годов XX в. начали описывать как параллельное сосуществование псориаза и АД [3, 4], а позже как состояния с комбинацией клинико-иммунологических характе-

INTRODUCTION

Psoriasis and atopic dermatitis (AD) are the two most common chronic inflammatory skin diseases in children and adults. In recent years, the literature has regarded them as two extreme points within a single spectrum of the immunopathogenesis of inflammatory skin diseases [1, 2]. Within this spectrum, there are several variants and clinical forms of intermediate conditions, which since 1990s are described as a simultaneous coexistence of psoriasis and AD [3, 4], and later as conditions with overlapping clinical and immunological characteristics of psoriasis and AD, or as a new clinical nosology [5, 6].

ристик псориаза и АД или как новую клиническую нозологию [5, 6]. Дифференцируют подтип псориаза с чертами АД (эритродермический псориаз, экзематизированный псориаз, экзема in psoriatico), АД с чертами псориаза (азиатский вариант АД), парадоксальные лекарственные реакции в ответ на лечение биологическими препаратами псориаза и АД с их трансформацией в АД или псориаз соответственно. Отдельно выделяют неопределенную клиническую картину (НKK) дерматита, именуемую в зарубежных исследованиях «псориатический дерматит», которую чаще описывают у детей [7–9]. Однако F. Bardazzi et al. (2024) распространяют это состояние уже и на взрослых, описывая «псориатический дерматит» как результирующую картину сочетания признаков псориаза и АД [10]. В 2005 г. W. Abramovits et al. [11] предложили концепцию, а также обобщающий и удачный, на наш взгляд, термин PsEma, объединяющий сосуществование классической формы псориаза и экземы у одного пациента, который, однако, пока не получил широкого распространения.

Учитывая особенности клинической картины воспалительных элементов псориаза у детей раннего возраста [12–14], данное состояние можно было бы считать псориазом, но, как показали в своем многоцентровом исследовании A. Docampo-Simón et al. [15], только у 44,4 % наблюдаемых ими детей дерматит с НKK перешел в определенную форму псориаза, в то время как у 38,9 % детей он трансформировался в АД, а у оставшихся 11,1 % пациентов так и остался заболеванием с НKK («псориатическим дерматитом») на протяжении 31 мес наблюдений.

Ввиду того, что клиническая сущность заболевания с НKK («псориатического дерматита») в текущий момент только формулируется, распространенность заболевания у детей остается неясной. По результатам одно- и многоцентровых исследований его распространенность составляет от 3,7 до 25,9 % в группах детей с псориазом или псориазом и АД, что связано с различиями в методологии исследований и наборе исследуемых групп, а также отсутствием консенсуса по диагностическим критериям [16]. Следует отметить, что во всех исследованиях группы детей с НKK заболевания немногочисленны, от 14 до 55 чел., что крайне мало, учитывая распространенность псориаза и АД в детской и взрослой популяциях и проведение исследований на базе специализированных дерматологических центров.

На данный момент большая часть опубликованных исследований посвящена изучению кли-

A subtype of psoriasis with features of AD (erythrodermic psoriasis, eczematized psoriasis, eczema in psoriatico), AD with features of psoriasis (Asian variant of AD), and paradoxical drug reactions as a response to biologic therapy for psoriasis and AD, with their transformation into AD or psoriasis, respectively, are differentiated. Separately, the undetermined clinical picture (UCP) of dermatitis, referred to in foreign studies as “psoriatic dermatitis” is distinguished, which is more often described in children [7–9]. However, Bardazzi et al. (2024) have extended this condition to adults as well, describing “psoriatic dermatitis” as the resulting clinical picture with a combination of features of psoriasis and AD [10]. In 2005, Abramovits et al. [11] proposed a concept and, in our view, a successful integrating term, PsEma, which unites the coexistence of classical psoriasis and eczema in a single patient; however, this term has not yet gained widespread recognition.

Given the features of the clinical presentation of psoriatic inflammatory lesions in young children [12–14], this condition could be considered psoriasis. However, as shown by Docampo-Simón et al. [15] in their multicenter study, only in 44,4% of the children followed-up, dermatitis with an UCP transitioned to the determined form of psoriasis, whereas in 38,9% of the children the disease transformed into AD, and the rest 11,1% of the patients remained with the same UCP of the disease (“psoriatic dermatitis”) over 31 months of the follow-up.

Given that the clinical essence of the disease with an UCP (“psoriatic dermatitis”) is currently still being formulated, the prevalence of this disease in children remains unclear. According to the results of single- and multicenter studies, its prevalence ranges from 3,7% to 25,9% in groups of children with psoriasis or with psoriasis and AD, which is associated with differences in study methodology and selection of study groups, as well as the lack of consensus on diagnostic criteria [16]. It should be noted that in all studies, the groups of children with the UCP dermatitis were small, ranging from 14 to 55 people, which is extremely small, given the prevalence of psoriasis and AD in pediatric and adult populations, and the fact that the studies were carried out in specialized dermatology centers.

To date, the majority of published studies have focused on the clinical aspects of the disease, including the clinical macroscopic morphology of inflammatory skin lesions [7, 8, 15, 17]. At the same time, very little attention has been paid to additional diagnostic methods for studying the morphology of inflammatory lesions, such as the non-invasive

нических аспектов заболевания, в том числе и клинической макроскопической морфологии воспалительных элементов на коже [7, 8, 15, 17]. В то же время крайне мало внимания уделено дополнительным диагностическим методам изучения морфологии воспалительного элемента, таким как инструментальный неинвазивный метод – высокочастотное ультразвуковое исследование кожи, так и классическому инвазивному морфологическому методу – гистологическому исследованию. Отдельные упоминания гистологической картины при «псориазическом дерматите» встречаются в работах F. Bardazzi et al., J.N. Cohen et al., M. Li et al., T. Chau et al. [10, 18, 5, 19], в остальных случаях группы с дерматитом с НКК набирались на основании клинико-анамнестических данных и биопсия кожи пациентам не проводилась.

Иммунологический аспект данного состояния также изучен недостаточно. Известно, что в патогенезе псориаза и АД ведущую роль играют цитокины IL-4 и TNF- α , что было использовано при разработке биологической терапии этих заболеваний. Играют ли эти цитокины такую же значимую роль в терапии дерматита с НКК, а также целесообразность применения антиинтерлейкиновой терапии, остается пока не ясным и каких-либо данных в литературе на настоящий момент найти не удалось.

Таким образом, дерматит с НКК в настоящее время находится в процессе определения отчетливых эпидемиологических, клинических и морфологических характеристик, а сохраняющаяся диагностическая неопределенность требует более подробного изучения данного состояния.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить в комплексе микроскопические параметры и морфоиммунологические характеристики воспалительных инфильтратов биоптатов кожи при НКК дерматита у детей в сравнении с изменениями кожи при типичном псориазе и АД у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были взяты шесть групп биоптатов кожи пациентов. Две группы биоптатов кожи взрослых пациентов с диагностированным типичным псориазом ($n = 10$, средний возраст $34,4 \pm 3,73$ года, 5 женщин, 5 мужчин) и АД ($n = 7$, средний возраст $40,5 \pm 5,41$ года, 4 женщины, 3 мужчин); две группы биоптатов кожи детей с диагностированным псориазом ($n = 7$, средний возраст $11,5 \pm 1,86$ года, 3 девочки, 4 мальчика) и

method of high-frequency ultrasound examination of the skin, as well as the classic invasive morphological method of histological examination. Some mentions of the histological picture in “psoriatic dermatitis” can be found in the works of Bardazzi et al., Cohen et al., Li et al., Chau et al. [10, 18, 5, 19], in other cases, groups of patients with the UCP dermatitis were enrolled based on clinical and anamnestic data, and skin biopsy was not performed.

The immunological aspect of this condition has also been insufficiently studied. It is known that cytokines IL-4 and TNF- α play a leading role in the pathogenesis of psoriasis and AD, which has been used in the development of biologic therapy for these diseases. Whether these cytokines play an equally significant role in the therapy of dermatitis with an UCP, as well as the reasonability of using anti-interleukin therapy, remains unclear at present, and no data on this matter have been found in the literature to date.

Thus, the UCP dermatitis with is currently in the process of being defined in terms of distinct epidemiological, clinical, and morphological characteristics, and the ongoing diagnostic uncertainty necessitates a more detailed study of this condition.

AIM OF THE RESEARCH

To comprehensively evaluate the microscopic parameters and morphoimmunological characteristics of inflammatory infiltrates in skin biopsy specimens from children with the UCP dermatitis, in comparison with skin changes in typical psoriasis and AD in children and adults.

MATERIALS AND METHODS

Six groups of skin biopsy specimens were included in the study. Two groups of skin biopsy specimens from adult patients with diagnosed typical psoriasis ($n = 10$, mean age: $34,4 \pm 3,73$ years, 5 women, 5 men) and AD ($n = 7$, mean age: $40,5 \pm 5,41$ years, 4 women, 3 men); two groups of skin biopsy specimens from children with diagnosed psoriasis ($n = 7$, mean age: $11,5 \pm 1,86$ years, 3 girls, 4 boys) and AD ($n = 10$, mean age: $8,3 \pm 1,39$ years, 3 girls, 7 boys) with the typical clinical picture histologically confirmed. The fifth group consisted of biopsy specimens from skin lesions of 10 patients aged 2 to 15 years with the UCP dermatitis (mean age: $9,2 \pm 1,11$ years, 6 girls, 4 boys), in which typical morphological features of psoriasis and AD were absent. The sixth (control) group consisted of skin biopsy specimens from children obtained during surgical procedures for non-dermatological diseases (hernial ring, malformations, etc.) ($n = 10$, mean age: $9,2 \pm 1,41$ years, 5 boys, 5 girls).

АД ($n = 10$, средний возраст $8,3 \pm 1,39$ года, 3 девочки, 7 мальчиков) с типичной клинической картиной, подтвержденной гистологическим исследованием. Пятую группу составили биоптаты элементов кожи 10 пациентов в возрасте от 2 до 15 лет с НКК дерматита (средний возраст $9,2 \pm 1,11$ года, 6 девочек, 4 мальчика), в которых отсутствовали типичные морфологические признаки псориаза и АД. Шестую группу (контроль) составили биоптаты кожи детей, полученной при хирургических манипуляциях при недерматологических заболеваниях (грыжевые ворота, пороки развития и пр.) ($n = 10$, средний возраст $9,2 \pm 1,41$ года, 5 мальчиков, 5 девочек).

Биопсированные фрагменты кожи фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Для гистологического исследования парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Процедуру иммуногистохимического исследования выполняли по стандартному протоколу иммуногистохимической окраски, адаптированному для данной лаборатории, с использованием системы EnVision Flex+, Mouse, High pH (Link), Code K8002 (Dako) и антител IL-4 Polyclonal Antibody (E-AB-62102, Elabscience, в разведении 1:50) и TNF- α Polyclonal Antibody (E-AB-68252, Elabscience, в разведении 1:50). Приготовленные препараты исследовали методом световой микроскопии в проходящем свете на микроскопе Leica DM2500 [20].

При исследовании препаратов, окрашенных антителами, рассчитывали индекс мечения (ИМ) – отношение количества позитивно окрашенных клеток на 100 клеток (%). При оценке окраски на IL-4 и TNF- α учитывалось цитоплазматическое и мембранное окрашивание клеток воспалительного инфильтрата, при оценке маркера пролиферативной активности Ki-67 оценивалось количество позитивно окрашенных ядер на 100 эпителиоцитов. Абсолютное количество IL-4- и TNF- α -позитивных клеток рассчитывали, исходя из значений общей численной плотности клеток воспалительных инфильтратов, полученных нами в предыдущем исследовании [21], и значений ИМ, полученных для этих белков в настоящем исследовании.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов Microsoft Excel 2007. Проверка полученных показателей выявила нормальный закон распределения значений, поэтому данные представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее арифметическое,

The skin biopsy fragments fixed in a 10% solution of neutral formalin, processed in alcohols of increasing concentration, and embedded in paraffin. For histological examination, paraffin sections of 3–4 μm thickness were stained with hematoxylin and eosin. The immunohistochemical procedure was performed according to a standard immunohistochemical staining protocol adapted for this laboratory, using an EnVision Flex+, Mouse, High pH (Link), Code K8002 (Dako) system and IL-4 Polyclonal Antibodies (E-AB-62102, Elabscience, at a 1:50 dilution) and TNF- α Polyclonal Antibodies (E-AB-68252, Elabscience, at a 1:50 dilution). The specimens were examined by light microscopy in transmitted light using a Leica DM2500 microscope [20].

When examining specimens stained with antibodies, the labeling index (LI) was calculated as the ratio of positively stained cells per 100 cells (%). When evaluating staining for IL-4 and TNF- α , cytoplasmic and membranous staining of inflammatory infiltrate cells was taken into account; when evaluating the Ki-67 proliferative activity marker, the number of positively stained nuclei per 100 epithelial cells was assessed. The absolute number of IL-4- and TNF- α -positive cells was calculated based on the values of the total numerical density of inflammatory infiltrate cells obtained in our previous study [21] and the LI values obtained for these proteins in the present study.

Statistical analysis was performed using the Microsoft Excel 2007 statistical package. Testing of the obtained figures revealed a normal data distribution; therefore, the data are presented as $M (SD)$, where M is the arithmetic mean, and SD is the standard error of the mean. The significance of the compared values was assessed using Student's t -test. We considered results with a significance level of $p \leq 0,05$.

The study was approved by the Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 147 dated October 17, 2022). All patients or their legal representatives provided written informed voluntary consent to undergo diagnostic and therapeutic procedures, to have their medical records analyzed, and to participate in the study.

RESULTS

Our previous morphometric study [21] of skin biopsy specimens from children with the UCP dermatitis showed that the structural changes in the epidermis, concerning the length of acanthotic ridges, their number and shape, occupied an intermediate position between the psoriasis group (4 common fea-

SD – ошибка среднего арифметического. Достоверность сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p \leq 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 147 от 17 октября 2022 г.). Все пациенты либо их представители дали письменное информированное добровольное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий, анализ данных медицинских документов и участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполненное нами ранее морфометрическое исследование [21] биоптатов кожи детей с НКК дерматита показало, что структурные преобразования эпидермиса, касающиеся длины акантотических тяжей эпидермиса, их количества и формы, занимали промежуточное положение между группами псориаза (4 общих признака) и АД (3 общих признака) и имели больше общих морфологических черт с изменениями в коже детей, а не взрослых.

Воспалительный инфильтрат в коже пациентов всех групп был представлен преимущественно макрофагами и лимфоцитами с незначительным количеством гранулоцитов и тучных клеток. Плотность воспалительного инфильтрата в элементах кожи при типичном псориазе в обеих группах выше, чем при АД, в то время как изменения в коже при НКК дерматита отличаются промежуточными значениями плотности клеточного инфильтрата. В то же время абсолютные и относительные значения количества лимфоцитов в элементах кожи при НКК дерматита – максимальные среди всех сравниваемых групп и не соответствуют ни одной из групп сравнения [21].

По результатам иммуногистохимического исследования (табл. 1) установлено, что уровень экспрессии IL-4 на клетках воспалительных инфильтратов элементов кожи взрослых с псориазом и АД была достоверно выше, чем в биоптатах элементов кожи детей с псориазом и АД. Однако в сравниваемых группах взрослых и детей с типичным псориазом и АД уровни экспрессии IL-4 на клетках воспалительных инфильтратов были схожи и не имели достоверных различий. Так, в биоптатах кожи взрослых с псориазом и АД доля позитивно окрашенных клеток (ИМ) составила $85,25 \pm 2,49$ и $85,76 \pm 1,49$ % соответственно, а у детей с псориазом и АД была ниже – $70,25 \pm 5,17$ и $74,38 \pm 2,37$ % соответственно.

tures) and the AD group (3 common features) and shared more morphological features with the changes observed in the skin of children rather than in adults.

The inflammatory infiltrate in the skin of patients from all groups consisted predominantly of macrophages and lymphocytes, with a small number of granulocytes and mast cells. The inflammatory infiltrate density in skin lesions in typical psoriasis was higher in both groups than in AD, whereas the changes in the skin in the UCP dermatitis showed intermediate values of cellular infiltrate density. At the same time, the absolute and relative values of the lymphocyte count in skin lesions in the UCP dermatitis were the highest among all compared groups and did not correspond to any of the comparison groups [21].

According to the results of the immunohistochemical study (Table 1), the level of IL-4 expression on cells of the inflammatory infiltrate in skin lesions of adults with psoriasis and AD was significantly higher than that in skin biopsy specimens of children with psoriasis and AD. However, in the compared groups of adults and children with typical psoriasis and AD, the levels of IL-4 expression on cells of the inflammatory infiltrate were similar and showed no significant differences. Thus, in skin biopsy specimens from adults with psoriasis and AD, the proportion of IL-4 positive cells (LI) was $85,25 \pm 2,49\%$ and $85,76 \pm 1,49\%$, respectively, while in children with psoriasis and AD it was lower – $70,25 \pm 5,17\%$ and $74,38 \pm 2,37\%$, respectively.

The lowest proportion of IL-4 positive cells ($53,1 \pm 9,36\%$) was in healthy skin specimens, while in children with the UCP dermatitis this parameter was $60,56 \pm 3,34\%$. Both parameters differ significantly from the number of cells with positive staining in the skin in typical psoriasis and AD in adults and children, but do not differ significantly from each other and occupy an intermediate place among all groups (Fig. 1).

When assessing TNF- α expression by infiltrate cells of the dermis, it was found that in adults this parameter was higher than in children, both in the psoriasis group and in the AD group: $87,9 \pm 2,08\%$ and $65,71 \pm 3,21\%$ in adults, and $68,35 \pm 2,41\%$ and $51,58 \pm 2,59\%$ in children with psoriasis and AD, respectively. Furthermore, the proportion of TNF- α positive cells in skin lesions of adults and children with typical psoriasis and AD was significantly higher than that in healthy skin and in the UCP dermatitis in children. The latter showed the dynamics of this parameter that was similar to those of IL-4, with intermediate between the typical forms values (Fig. 1).

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования экспрессии цитокинов TNF- α , IL-4 и Ki-67 в воспалительных инфильтратах дермы элементов кожи**Table 1.** Results of the morphometric study of TNF- α , IL-4, and Ki-67 expression in the inflammatory infiltrates of the dermis of skin lesions

Параметр Parameter	Контроль (норма) Control (healthy skin)	Исследуемая группа (дети с НКК дерматита) Study group (children with the UCP dermatitis)	Псориаз, Дети Psoriasis, children	Псориаз, взрослые Psoriasis, adults	АД, дети AD, children	АД, взрослые AD, adults
Численная плотность клеток воспалительного инфильтрата Numerical density of inflammatory infiltrate cells	34,9 (1,86)	57 (4,18)	73,2 (6,08)	97,8 (6,2)	40,7 (2,88)	67,4 (4,65)
TNF- α (%)	33,75 (1,35)	33,63 (3,27) ^{3,4}	68,35 (2,41) ^{1,3,4}	87,9 (2,08) ^{1,4}	51,58 (2,59) ^{2,3,4}	65,71 (3,21) ^{2,4}
IL-4 (%)	53,1 (9,36)	60,56 (3,34) ^{3,4}	70,25 (5,17) ^{3,4}	85,25 (2,49) ^{1,3,4}	74,38 (2,37) ^{2,3,4}	85,76 (1,48) ^{2,4}
TNF- α (абсолютная / absolute)	11,78 (0,78) ³	19,1 (2,33) ⁴	50,03 (4,52) ^{1,3,4}	85,97 (5,82) ^{1,3,4}	20,99 (1,82) ^{2,4}	44,29 (3,75) ^{2,3,4}
IL-4 (абсолютная / absolute)	18,53(3,41) ³	34,52 (3,17) ⁴	51,42 (5,71) ^{1,3,4}	83,37 (5,71) ^{1,3,4}	30,27 (2,35) ^{2,4}	57,8 (4,11) ^{2,3,4}
Ki-67 (%)	16,01 (2,39)	16,1 (1,09) ³	20,36 (1,73) ^{1,3,4}	43,42 (17,17) ^{1,3,4}	12,21 (0,75) ^{2,3,4}	9,07 (0,47) ^{2,3,4}

П р и м е ч а н и е . НКК – неопределенная клиническая картина; АД – атопический дерматит.

Различия статистически значимы ($p \leq 0,05$): ¹между показателями группы псориаза взрослых и детей; ²между показателями группы АД взрослых и детей; ³между показателями исследуемой группы (дети с НКК дерматита) и остальными группами; ⁴между показателями группы контроля (биоптаты нормальной кожи) детей и остальными группами.

A b b r e v i a t i o n s : UCP – undetermined clinical picture; AD – atopic dermatitis.

Differences are statistically significant ($p \leq 0,05$): ¹between the values of the psoriasis group in adults and children; ²between the values of the AD group in adults and children; ³between the values of the study group (children with the UCP dermatitis) and other groups; ⁴between the values of the control group (healthy skin biopsy specimens) in children and other groups.

Наименьшая доля IL-4 позитивно окрашенных клеток ($53,1 \pm 9,36$ %) наблюдалась в образцах нормальной кожи, а у детей с НКК дерматита этот показатель составил $60,56 \pm 3,34$ %. Оба показателя достоверно отличаются от количества позитивно окрашенных клеток в коже при типичном псориазе и АД у взрослых и детей, но между собой достоверного различия не имеют и занимают промежуточное положение среди всех групп (рис. 1).

При оценке экспрессии TNF- α клетками инфильтратов дермы установлено, что у взрослых этот показатель был выше, чем у детей, как в группе с псориазом, так и в группе с АД: $87,9 \pm 2,08$ и $65,71 \pm 3,21$ % у взрослых и $68,35 \pm 2,41$ и $51,58 \pm 2,59$ % у детей с псориазом и АД соответственно. Кроме того, доля клеток, экспрессирующих TNF- α , в элементах кожи у взрослых и детей с типичными формами псориаза и АД значимо выше, чем в норме и при НКК дерматита у детей, которые показывают схожую с IL-4

Thus, the proportion of cells expressing IL-4 and TNF- α in the inflammatory infiltrates of the dermis of skin lesions shows a similar dynamics: high values in typical forms of the diseases in adults and children, and a statistically significant decrease in the expression level of these cytokines in skin lesions of children with the UCP dermatitis, approaching the values observed in healthy skin.

However, taking into account the total numerical density of infiltrate cells of the dermis in these diseases from our previous study [21], the absolute values of the number of cells expressing these cytokines demonstrate different dynamics (Table 1). The minimum number of cytokine-expressing cells was found in healthy skin biopsy specimens. The absolute number of TNF- α -expressing cells in skin biopsy specimens from the UCP dermatitis group was 1,62 times higher than in healthy skin group, and the absolute number of IL-4-expressing cells was 1,86 times higher, despite similar relative (%) values. The greatest similarity in the cytokine

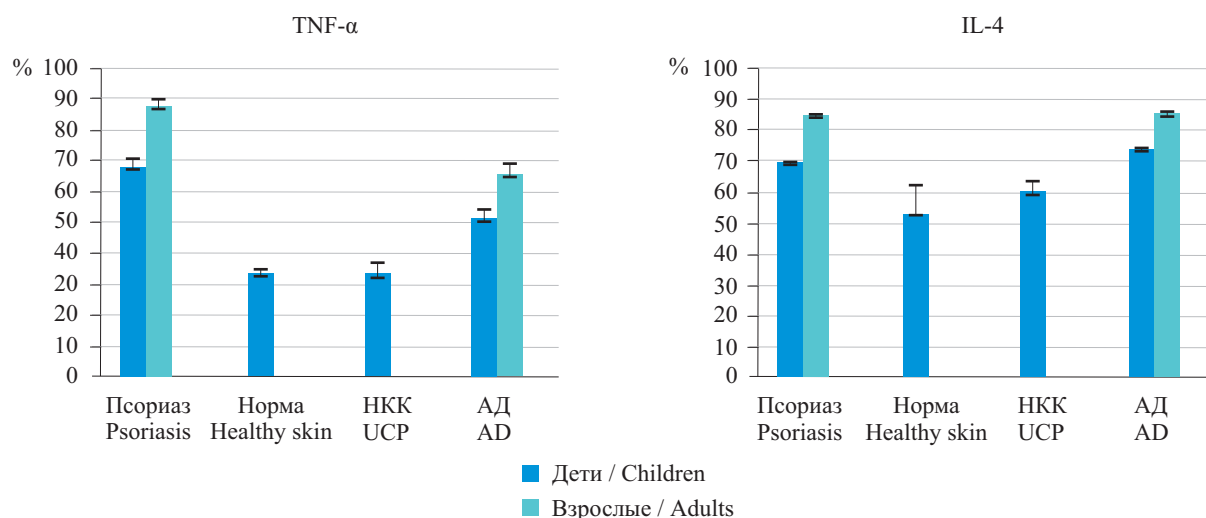


Рис. 1. Экспрессия TNF-α и IL-4 клетками инфильтратов дермы элементов кожи (НKK – неопределенная клиническая картина; АД – атопический дерматит)
Fig. 1. Expression of TNF-α and IL-4 by infiltrate cells of the dermis of skin lesions (UCP – undetermined clinical picture; AD – atopic dermatitis)

динамику колебания этого показателя, с промежуточными между типичными формами значениями (см. рис. 1).

Таким образом, доля клеток, экспрессирующих IL-4 и TNF-α в воспалительных инфильтратах дермы кожных элементов, показывает схожую динамику: высокие значения при типичных формах заболеваний у взрослых и у детей и статистически достоверное снижение уровня экспрессии этих цитокинов в элементах кожи у детей с НKK дерматита, близкое к уровню значений в нормальной коже.

Однако, принимая во внимание общую численную плотность клеток инфильтратов дермы при этих заболеваниях в нашем предыдущем исследовании [21], абсолютные значения количества клеток, экспрессирующих данные цитокины, демонстрируют иную динамику (см. табл. 1). Наименьшее количество клеток, экспрессирующих цитокины, было в биоптатах нормальной кожи. Абсолютное количество клеток, экспрессирующих TNF-α в биоптатах кожи в группе с НKK заболевания, больше в 1,62 раза, чем в норме, а IL-4 – в 1,86 раза при схожих относительных (%) значениях. Наибольшее сходство экспрессии цитокинов клетками воспалительных инфильтратов группа с НKK заболевания показала с группой АД у детей, где разница в экспрессии TNF-α составила всего 1,1 раза, а IL-4 – 1,14 раза (рис. 2). Псориаз у взрослых и детей имеет максимальные показатели экспрессии обоих цитокинов.

При обзорном просмотре препаратов, окрашенных с маркером пролиферативной активно-

expression by inflammatory infiltrate cells was observed between the UCP dermatitis group and the AD group in children: the difference in TNF-α expression was only 1,1 times, and in IL-4 expression – 1,14 times (Fig. 2). Psoriasis in adults and children showed the maximum expression levels of both cytokines.

Upon overview examination of sections stained with the Ki-67 proliferative activity marker, a positive nuclear reaction was detected in basal and parabasal epidermal cells.

The maximum values of the proliferative activity index were observed in skin lesions of patients with psoriasis, both adults and children, with the index value being higher in adults than in children, amounting to $43,42 \pm 17,17\%$ and $20,36 \pm 1,73\%$, respectively, which is the highest among all study groups.

The minimum values of the proliferative activity index were in skin lesions of patients with AD, also regardless of age: $9,07 \pm 0,47\%$ in adults and $12,21 \pm 0,75\%$ in children. However, in this case, the Ki-67 index values in adults were lower than in children and were the lowest among all groups.

Thus, within the spectrum of the proliferative activity index values of the epithelium of skin lesions obtained, the extreme values – maximum and minimum – were in adult patients. In the pediatric groups, the variability of this parameter was lower (Fig. 3), but the same dynamics were preserved – in skin lesions of children with psoriasis, the Ki-67 index values were the highest, while in skin lesions of children with AD, they were the lowest among all

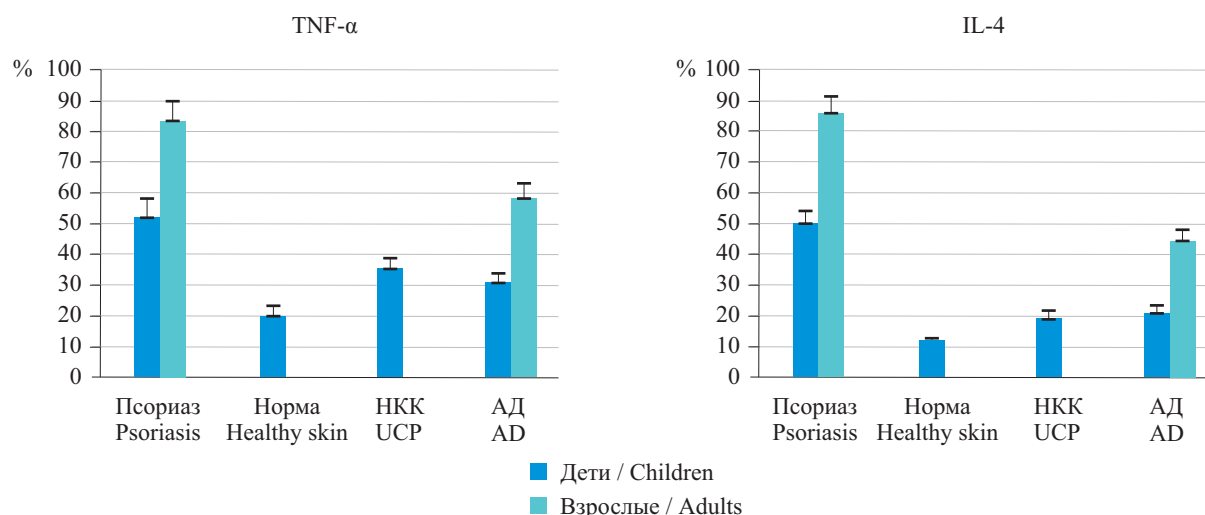


Рис. 2. Абсолютные значения количества клеток, экспрессирующих TNF-α и IL-4, в воспалительных инфильтратах дермы элементов кожи (НKK – неопределенная клиническая картина; АД – atopический дерматит)

Fig. 2. Absolute values of the number of TNF-α- and IL-4-expressing cells in the inflammatory infiltrates of the dermis of skin lesions (UCP – undetermined clinical picture; AD – atopic dermatitis)

сти Ki-67, позитивная ядерная реакция выявляется в клетках базального и парабазального слоев эпидермиса.

Наибольшие значения индекса пролиферативной активности наблюдались в элементах кожи пациентов с псориазом, как взрослых, так и детей, причем у взрослых значение индекса пролиферативной активности выше, чем у детей, и составляет $43,42 \pm 17,17\%$ и $20,36 \pm 1,73\%$ соответственно, являясь максимальным среди всех исследуемых групп.

Наименьшие значения индекса пролиферативной активности были получены в элементах кожи пациентов с АД, также вне зависимости от возраста: $9,07 \pm 0,47\%$ у взрослых и $12,21 \pm 0,75\%$ у детей. Однако в этом случае у взрослых значения индекса Ki-67 были ниже, чем у детей, и минимальными среди всех групп.

Таким образом, из спектра полученных значений индекса пролиферативной активности эпителия элементов кожи крайние – максимальное и минимальное значения – были у взрослых пациентов. В группах детей вариативность этого показателя была ниже (рис. 3), но сохраняла ту же динамику – в элементах кожи детей с псориазом значения индекса Ki-67 максимальные, а в элементах кожи детей с АД – минимальные среди всех детских групп. Значения индекса пролиферативной активности Ki-67 в группе здоровых детей и детей с НKK дерматита имели промежуточные и сходные значения $16,01 \pm 2,39\%$ и $16,1 \pm 1,09\%$ соответственно (см. рис. 3).

pediatric groups. The Ki-67 proliferative activity index values in the group of children with healthy skin and children with the UCP dermatitis were intermediate and similar, amounting to $16,01 \pm 2,39\%$ and $16,1 \pm 1,09\%$, respectively (Fig. 3).

DISCUSSION

Clinical descriptions of skin diseases in children occupying an intermediate position in the psoriasis – AD spectrum, whether as individual cases or in multicenter studies, are primarily devoted on clinical aspects, whereas their immunological and morphological aspects remain poorly studied. There is a lack of understanding regarding the prevailing immunity axes in this condition and, consequently, of the possibility of using the biologic agents that have shown effectiveness in the treatment of typical forms of psoriasis and AD.

If the common morphological picture in the skin of children with the UCP dermatitis was closer to that of psoriasis, then the study of the IL-4 and TNF-α expression by inflammatory infiltrate cells of the dermis showed that the absolute number of cells expressing these cytokines in children with the UCP dermatitis was closest to that observed in skin lesions of children with AD. The maximal difference in the number of IL-4- and TNF-α-expressing cells in children with an UCP was observed in comparison with skin lesions in psoriasis, both in adults and in children. Regarding the proliferative activity of the epithelium of skin lesions, the maximum values of the Ki-67 proliferative activity index in skin lesions of adult patients with psoriasis are consistent with the

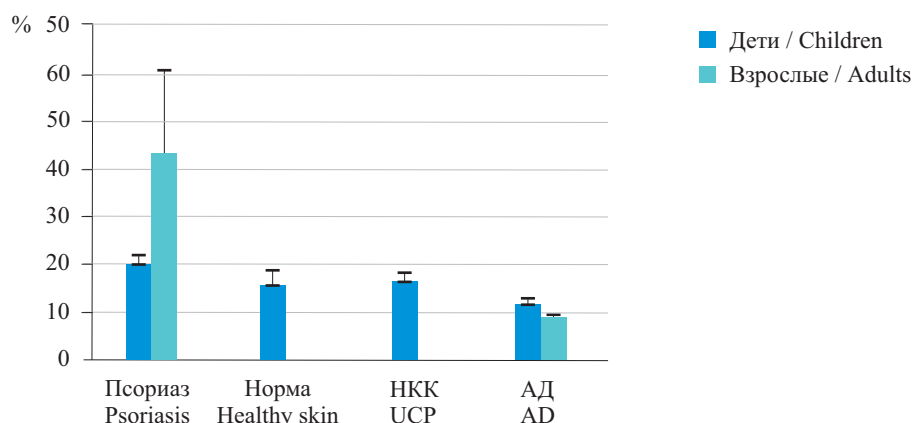


Рис. 3. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в эпителии элементов кожи (ННК – неопределенная клиническая картина; АД – атопический дерматит)

Fig. 3. The Ki-67 proliferative activity index in the epidermis of skin lesions (UCP – undetermined clinical picture; AD – atopic dermatitis)

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические описания заболеваний кожи у детей, находящихся в промежуточном положении в спектре псориаз – АД, как отдельных случаев, так и в многоцентровых исследованиях, посвящены в основном клиническим аспектам, тогда как иммунологические и морфологические их аспекты изучены мало. Отсутствует понимание преобладающих осей иммунитета при этом состоянии и, соответственно, возможности применения известных биологических препаратов, показавших эффект при лечении типичных форм псориаза и АД.

Если общая морфологическая картина в коже у детей с ННК дерматита была ближе к псориазу, то при изучении экспрессии IL-4 и TNF-α клетками воспалительных инфильтратов дермы показано, что абсолютное количество клеток, экспрессирующих эти цитокины, у детей с ННК дерматита было наиболее близко к таковому в элементах кожи у детей с АД. Максимальное же различие в количестве клеток, экспрессирующих IL-4 и TNF-α, у детей с ННК наблюдалось с элементами кожи при псориазе, как у взрослых, так и у детей. Что касается пролиферативной активности эпителия кожных элементов, то полученные максимальные значения индекса пролиферативной активности Ki-67 в элементах кожи взрослых пациентов с псориазом согласуются с литературными данными [22]. В то же время данных о меньшем колебании значений индекса пролиферативной активности Ki-67 в элементах кожи детей с псориазом, АД, нормальной кожей и у детей с ННК дерматита нами в литературных источниках не найдено.

literature data [22]. At the same time, we found no data in the literature regarding the lower magnitude of the Ki-67 proliferative activity index values in skin lesions of children with psoriasis, AD, healthy skin, or in children with the UCP dermatitis.

CONCLUSION

The results obtained in this study demonstrate that in children with the UCP dermatitis requiring differential diagnosis between psoriasis and AD, not only at gross examination of skin changes differ from the typical picture of psoriasis and AD, but there are also features of microscopic skin changes (epidermal reaction, severity of inflammatory cellular infiltration), which, in combination with the distinctive expression of IL-4 and TNF-α by cells of the infiltrate, indicate a particular immunoreactivity in these patients that underlies the differences in the clinical picture and requires further study.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе проведенного исследования результаты демонстрируют, что у детей с ННК дерматита, требующей проведения дифференциальной диагностики между псориазом и АД, не только макроскопически изменения в коже имеют отличия от типичной картины псориаза и АД, но есть и особенности в микроскопических изменениях в коже (реакции эпидер-

миса, выраженность воспалительно-клеточной инфильтрации), что в сочетании с особенностями экспрессии IL-4 и TNF-α клетками инфильтратов свидетельствует об особой иммунореактивности этих пациентов, обуславливаю-

щей отличия клинической картины, что требует дополнительного изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1110-1118. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.053.
2. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(6):1420-1432. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.054.
3. Barry K., Zancanaro P., Casseres R. et al. Concomitant atopic dermatitis and psoriasis – a retrospective review // *J. Dermatolog. Treat.* 2021;32(7):716-720. DOI: 10.1080/09546634.2019.1702147.
4. Cunliffe A., Gran S., Ali U. et al. Can atopic eczema and psoriasis coexist? A systematic review and meta-analysis // *Skin Health Dis.* 2021;1(2):e29. DOI: 10.1002/ski2.29.
5. Li M., Wang J., Liu Q. et al. Beyond the dichotomy: understanding the overlap between atopic dermatitis and psoriasis // *Front Immunol.* 2025;16:1541776. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1541776.
6. Tsai Y.C., Tsai T.F. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: From genetics to immunopathogenesis to phenotypes // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5518. DOI: 10.3390/ijms23105518.
7. Bożek A., Zając M., Krupka M. Atopic dermatitis and psoriasis as overlapping syndromes // *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527859. DOI: 10.1155/2020/7527859.
8. Kapila S., Hong E., Fischer G. A comparative study of childhood psoriasis and atopic dermatitis and greater understanding of the overlapping condition, psoriasis-dermatitis // *Australas J. Dermatol.* 2012;53(2):98-105. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2012.00878.x.
9. Schäbitz A., Eyerich K., Garzorz-Stark N. So close, and yet so far away: The dichotomy of the specific immune response and inflammation in psoriasis and atopic dermatitis // *J. Intern. Med.* 2021;290(1):27-39. DOI: 10.1111/joim.13235.
10. Bardazzi F., Pileri A., Clarizio G. et al. Psoriasis dermatitis: a new entity or a different phenotypic expression of psoriasis and atopic dermatitis? // *Ital. J. Dermatol. Venereol.* 2024;159(2):166-173. DOI: 10.23736/S2784-8671.24.07720-X.
11. Abramovits W., Cockerell C., Stevenson L.C. et al. PsEma--a hitherto unnamed dermatologic entity with clinical features of both psoriasis and eczema // *Skinmed.* 2005;4(5):275-281. DOI: 10.1111/j.1540-9740.2005.03636.x.
12. Адаскевич В.П., Катина М.А. Клинические особенности псориаза у детей и подростков // *Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum.* 2018;2:83-88. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.83-88.

REFERENCES

1. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1110-1118. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.053.
2. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(6):1420-1432. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.054.
3. Barry K., Zancanaro P., Casseres R. et al. Concomitant atopic dermatitis and psoriasis – a retrospective review. *J. Dermatolog. Treat.* 2021;32(7):716-720. DOI: 10.1080/09546634.2019.1702147.
4. Cunliffe A., Gran S., Ali U. et al. Can atopic eczema and psoriasis coexist? A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis.* 2021;1(2):e29. DOI: 10.1002/ski2.29.
5. Li M., Wang J., Liu Q. et al. Beyond the dichotomy: understanding the overlap between atopic dermatitis and psoriasis. *Front Immunol.* 2025;16:1541776. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1541776.
6. Tsai Y.C., Tsai T.F. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: From genetics to immunopathogenesis to phenotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5518. DOI: 10.3390/ijms23105518.
7. Bożek A., Zając M., Krupka M. Atopic dermatitis and psoriasis as overlapping syndromes. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527859. DOI: 10.1155/2020/7527859.
8. Kapila S., Hong E., Fischer G. A comparative study of childhood psoriasis and atopic dermatitis and greater understanding of the overlapping condition, psoriasis-dermatitis. *Australas J. Dermatol.* 2012;53(2):98-105. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2012.00878.x.
9. Schäbitz A., Eyerich K., Garzorz-Stark N. So close, and yet so far away: The dichotomy of the specific immune response and inflammation in psoriasis and atopic dermatitis. *J. Intern. Med.* 2021;290(1):27-39. DOI: 10.1111/joim.13235.
10. Bardazzi F., Pileri A., Clarizio G. et al. Psoriasis dermatitis: a new entity or a different phenotypic expression of psoriasis and atopic dermatitis? *Ital. J. Dermatol. Venereol.* 2024;159(2):166-173. DOI: 10.23736/S2784-8671.24.07720-X.
11. Abramovits W., Cockerell C., Stevenson L.C. et al. PsEma--a hitherto unnamed dermatologic entity with clinical features of both psoriasis and eczema. *Skinmed.* 2005;4(5):275-281. DOI: 10.1111/j.1540-9740.2005.03636.x.
12. Adaskevich V.P., Katina M.A. Clinical peculiarities of psoriasis in children and adolescents. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018;2:83-88. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.83-88. (In Russ.)

13. Красникова В.Н., Чебышева С.Н., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Особенности псориаза у детей // Медицинский совет. 2022;16(19):110-113. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-19-110-113.
14. Ларионова М.Г., Ковкова Г.Ю., Матусевич С.Л. и др. Особенности течения псориаза у детей раннего возраста // Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(3):57-60.
15. Docampo-Simón A., Belinchón I., Sánchez-Pujol M.J. et al. Psoriasis dermatitis, a common phenotype of early forms of both psoriasis and atopic dermatitis in children: A prospective multicenter study // Int. J. Dermatol. 2024;63(10):1392-1397. DOI: 10.1111/ijd.17100.
16. Docampo A., Sánchez-Pujol M.J., Belinchón I. et al. Response to Letter to the editor: 'Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children' // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2019;33(11):e410-e412. DOI: 10.1111/jdv.15716.
17. Kouwenhoven T.A., Bronckers I.M.G.J., van de Kerkhof P.C.M. et al. Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children // J. Eur. Acad. Dermatol Venereol. 2019;33(2):e74-e76. DOI: 10.1111/jdv.15213.
18. Cohen J.N., Bowman S., Laszik Z.G., North J.P. Clinicopathologic overlap of psoriasis, eczema, and psoriasiform dermatoses: a retrospective study of T helper type 2 and 17 subsets, interleukin 36, and β -defensin 2 in spongiotic psoriasiform dermatitis, sebopsoriasis, and tumor necrosis factor α inhibitor-associated dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2020;82(2):430-439. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.023.
19. Chau T., Parsi K.K., Ogawa T. et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis // J. Cutan. Pathol. 2017;44(12):1018-1026. DOI: 10.1111/cup.13033.
20. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике. Руководство / под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. М., 2011. С. 22–56.
21. Юрина Н.В., Агеева Т.А., Леонтьев Д.В. и др. Комплексная морфологическая характеристика воспалительных элементов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматоза в сравнении с типичными формами псориаза и атопического дерматита у детей и взрослых // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):19-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-19-31.
22. Bovenschen H.J., Seyger M.M.B., Van De Kerkhof P.C.M. Plaque psoriasis vs. atopic dermatitis and lichen planus: a comparison for lesional T-cell subsets, epidermal proliferation and differentiation // Br. J. Dermatol. 2005;153(1):72-78. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06538.x.
13. Krasnikova V.N., Chebysheva S.N., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Features of psoriasis in children. *Medical Council*. 2022;16(19):110-113. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-19-110-113. (In Russ.)
14. Larionova M.G., Kovkova G.Yu., Matusevich S.L. et al. The specific features of psoriasis in young children. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(3):57-60. (In Russ.)
15. Docampo-Simón A., Belinchón I., Sánchez-Pujol M.J. et al. Psoriasis dermatitis, a common phenotype of early forms of both psoriasis and atopic dermatitis in children: A prospective multicenter study. *Int. J. Dermatol*. 2024;63(10):1392-1397. DOI: 10.1111/ijd.17100.
16. Docampo A., Sánchez-Pujol M.J., Belinchón I. et al. Response to Letter to the editor: 'Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children'. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2019;33(11):e410-e412. DOI: 10.1111/jdv.15716.
17. Kouwenhoven T.A., Bronckers I.M.G.J., van de Kerkhof P.C.M. et al. Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e74-e76. DOI: 10.1111/jdv.15213.
18. Cohen J.N., Bowman S., Laszik Z.G., North J.P. Clinicopathologic overlap of psoriasis, eczema, and psoriasiform dermatoses: a retrospective study of T helper type 2 and 17 subsets, interleukin 36, and β -defensin 2 in spongiotic psoriasiform dermatitis, sebopsoriasis, and tumor necrosis factor α inhibitor-associated dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2020;82(2):430-439. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.023.
19. Chau T., Parsi K.K., Ogawa T. et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J. Cutan. Pathol*. 2017;44(12):1018-1026. DOI: 10.1111/cup.13033.
20. Malkov P.G., Frank G.A. (ed.) (2011). *Fundamentals of Quality Assurance in Histological Laboratory Technology: Guidelines*. Moscow. P. 22–56. (In Russ.)
21. Yurina N.V., Ageeva T.A., Leontyev D.V. et al. Comprehensive morphological characteristics of skin lesions in children with an undetermined clinical picture of dermatosis in comparison with typical forms of psoriasis and atopic dermatitis in children and adults. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):19-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-19-31.
22. Bovenschen H.J., Seyger M.M.B., Van De Kerkhof P.C.M. Plaque psoriasis vs. atopic dermatitis and lichen planus: a comparison for lesional T-cell subsets, epidermal proliferation and differentiation. *Br. J. Dermatol*. 2005;153(1):72-78. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06538.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрина Наталья Владимировна – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6907-8629.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Yurina – Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6907-8629.

Tatiana A. Ageeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Med-

Агеева Татьяна Августовна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Сергеева Ирина Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1748-8957.

ical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Irina G. Sergeeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamental Medicine, Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1748-8957.



Китайские рекреационные практики как форма нейромоторных упражнений в медицинской реабилитации: теоретическое обоснование, алгоритм адаптации и данные пилотного исследования

Д.В. Соколов¹, Л.А. Пирогова¹, И.А. Андросюк²

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

² ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации», Гродно, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия медицинская реабилитация всё в большей степени ориентируется на нейроцентрированные подходы, направленные на восстановление двигательных и когнитивных функций за счет активации механизмов нейропластичности. В этом контексте особое значение приобретают нейромоторные упражнения, сочетающие сложную двигательную активность с высокой когнитивной и сенсомоторной вовлеченностью. Традиционные китайские рекреационные практики тайцзицюань и цигун всё чаще рассматриваются как перспективные формы данной категории упражнений. В статье представлен анализ современных представлений о нейрофизиологических механизмах нейромоторных упражнений и особенностях восточных двигательных практик. Показано, что тайцзицюань и цигун характеризуются прецизионным моторным контролем, осознанной регуляцией движений и дыхания, а также выраженной когнитивно-двигательной интеграцией. На основе теории построения движений Н.А. Бернштейна предложена концептуальная модель поэтапной нейромоторной активации, отражающая процесс формирования и восстановления произвольного движения. Предложен алгоритм адаптации упражнений на основе китайских рекреационных практик, обеспечивающий структурированный и индивидуализированный подход к их применению с учетом функционального состояния занимающихся. Представленные методологические положения указывают на возможность интеграции описываемых подходов в современные программы медицинской реабилитации и формируют основу для дальнейших клинических и прикладных исследований.

Ключевые слова: нейромоторные упражнения, тайцзицюань, цигун, медицинская реабилитация, нейропластичность.

Образец цитирования: Соколов Д.В., Пирогова Л.А., Андросюк И.А. Китайские рекреационные практики как форма нейромоторных упражнений в медицинской реабилитации: теоретическое обоснование, алгоритм адаптации и данные пилотного исследования // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):20-35. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-20-35

Chinese mind-body movement practices as a form of neuromotor exercises in medical rehabilitation: theoretical justification, adaptation algorithm, and pilot study data

D.V. Sokalau¹, L.A. Pirahova¹, I.A. Androsyuk²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

² Grodno Regional Clinical Hospital for Medical Rehabilitation, Grodno, Republic of Belarus

ABSTRACT

In recent decades, medical rehabilitation has increasingly focused on neurocentered approaches aimed at motor and cognitive recovery through the activation of neuroplasticity mechanisms. In this context, neuromotor exercises, which combine

Поступила в редакцию 30.01.2026
Прошла рецензирование 17.03.2026
Принята к публикации 24.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Соколов Дмитрий Вячеславович: УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.
E-mail: dr.avaskak@yandex.by

Received 30.01.2026
Revised 17.03.2026
Accepted 24.04.2026

Corresponding author
Dzmitry V. Sokalau: Grodno State Medical University, 80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus.
E-mail: dr.avaskak@yandex.by

complex motor activity with high cognitive and sensorimotor involvement, are particularly important. The traditional Chinese mind-body movement practices such as Tai Chi and Qigong are increasingly regarded as promising forms of this type of exercises. This article presents an overview of current concepts regarding the neurophysiological mechanisms of neuromotor exercises and the characteristics of Eastern movement practices. Tai Chi and Qigong are characterized by precise motor control, conscious regulation of movement and breathing, and pronounced cognitive-motor integration. Based on N.A. Bernstein's movement theory, a conceptual model of step-by-step neuromotor activation is proposed, reflecting the process of multilevel formation and recovery of voluntary movement. An algorithm for adaptation of Chinese mind-body practice-based exercises is suggested, providing a structured and individualized approach to their application, taking into account the functional status of the Tai Chi practitioner. The presented methodological principles highlight the potential of integration the approaches into modern medical rehabilitation programs and provide the basis for further clinical and applied research.

Keywords: neuromotor exercises, Tai Chi, Qigong, medical rehabilitation, neuroplasticity.

Citation example: Sokalau D.V., Pirahova L.A., Androsyuk I.A. Chinese mind-body movement practices as a form of neuromotor exercises in medical rehabilitation: theoretical justification, adaptation algorithm, and pilot study data. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):20-35. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-20-35

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития системы здравоохранения медицинская реабилитация выходит на первый план и перестает рассматриваться исключительно как вспомогательная процедура. Она выступает неотъемлемым компонентом лечебного процесса и во многом определяет качество жизни пациента после перенесенного заболевания. Высокая значимость восстановительной медицины обусловлена рядом демографических и социально-экономических факторов. Согласно прогнозам ООН, к 2050 г. каждый шестой житель планеты будет старше 65 лет, а численность лиц старше 80 лет увеличится более чем в три раза. В этих условиях восстановление и поддержание оптимального уровня функционирования становится ключевым фактором социальной реинтеграции данной категории граждан. Грамотно организованная реабилитация обеспечивает выраженный экономический и социальный эффект за счет профилактической направленности, снижения будущих расходов, минимизации потребности в уходе и повторных госпитализациях. Восстановление здоровья трудоспособного населения позволяет вернуть человека к активной социальной и профессиональной деятельности, многократно компенсируя затраты на реабилитацию на уровне семьи, системы здравоохранения и государства в целом [1–3].

Актуальность реабилитации отражает глубокий сдвиг в современной медицинской парадигме. Фокус внимания смещается от устранения изолированного патологического процесса к комплексной цели восстановления максималь-

INTRODUCTION

At the current stage of healthcare system development, medical rehabilitation is becoming a priority and is no longer considered solely as an auxiliary intervention. It is an integral component of treatment process and largely determines the patient's quality of life after an illness. The high importance of rehabilitation medicine is determined by a number of demographic and socioeconomic factors. According to UN forecasts, by 2050, one in six people in the world will be over 65 years of age, and the number of people over 80 will more than triple. Under these conditions, recovery and maintenance of an appropriate level of functioning becomes a key factor in the social reintegration of this category of citizens. Well-organized rehabilitation provides a significant economic and social effect due to its preventive focus, reduction in future costs, and minimization of the need for care and rehospitalizations. Physical health recovery of the working-age population allows individuals to return to active social and professional life, multiply covering for the rehabilitation costs at the level of the family, the healthcare system, and the state as a whole [1–3].

The relevance of rehabilitation reflects an underlying shift in the modern medical paradigm. The focus is shifting from the elimination of isolated pathological processes to the comprehensive goal of the maximum recovery of physical, psychological, and social function, aimed at improving the patient's quality of life as a whole.

Physical exercises, as a basic element of rehabilitation, were and remain a leading influencing factor in a wide range of pathological conditions. It was

ных физических, психологических и социальных функций, направленных на повышение качества жизни пациента в целом.

Физические упражнения как базовый элемент реабилитации были и остаются ведущим фактором воздействия при широком спектре патологических состояний. Установлено, что в процессе физической активности в организме образуются биологически активные вещества, оказывающие системное положительное влияние, в том числе выраженные нейропротективные эффекты [4, 5].

Современные программы реабилитации находятся на этапе парадигмального сдвига от преимущественно биомеханического подхода к холистической модели, ориентированной на нейропластичность и переобучение центральной нервной системы (ЦНС) как ключевого механизма восстановления нарушенных функций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ роли нейромоторных упражнений как фактора, способствующего активации нейропластических процессов, обоснование китайских рекреационных практик как формы нейромоторной активности, а также систематизация подходов к их применению в виде алгоритма адаптации для медицинской реабилитации пациентов после церебрального инсульта.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нейромоторные упражнения представляют собой качественно иной подход по сравнению с классической лечебной физкультурой. Несмотря на существование различных трактовок данного понятия, большинство специалистов рассматривают нейромоторные упражнения как вид двигательной активности, характеризующийся высокой степенью когнитивной вовлеченности. Данный вид активности активизирует структуры головного мозга, отвечающие за внимание, память, исполнительные функции и сенсомоторную интеграцию. Тренировочный процесс может включать развитие равновесия, координации, ловкости, проприоцепции и многозадачности. С нейрофизиологической точки зрения нейромоторные упражнения направлены на оптимизацию взаимодействия между нервной системой и мышечным аппаратом. Нервно-мышечная система представляет собой сложную функциональную сеть, объединяющую головной и спинной мозг, периферические нервы, сенсорные рецепторы и мышечные волокна. Развитие сенсомоторного контроля, межмышечной коорди-

found that during physical activity the biologically active substances are produced in the body that exert systemic positive influence, including significant neuroprotective effects [4, 5].

Contemporary rehabilitation programs are undergoing a paradigm shift from a predominantly biomechanical approach to a holistic model focused on neuroplasticity and retraining of the central nervous system (CNS) as a key mechanism for recovery of impaired functions.

AIM OF THE RESEARCH

An analysis of the role of neuromotor exercises as a factor facilitating the activation of neuroplasticity processes, a substantiation of Chinese mind-body movement practices as a form of neuromotor activity, as well as a systematization of approaches to their use in the form of an adaptation algorithm for medical rehabilitation of patients following cerebral stroke.

LITERATURE REVIEW

Neuromotor exercises represent a qualitatively different approach compared to classical physical therapy. Despite the various interpretations of this concept, most specialists regard neuromotor exercises as a type of motor activity with high cognitive involvement. This type of activity involves brain structures responsible for attention, memory, executive functions, and sensorimotor integration. Training process may include the exercises for improvement of balance, coordination, dexterity, proprioception, and multitasking. From a neurophysiological perspective, neuromotor exercises aim to optimize the interaction between the nervous system and the musculoskeletal system. The neuromuscular system is a complex functional network connecting the brain and spinal cord, peripheral nerves, sensory receptors, and muscle fibers. The training of sensorimotor control, intermuscular coordination, dynamic postural stability, and cognitive-motor integration (dual-task) contributes to the recovery and improvement of the CNS–muscular system coordination. An additional physiological basis for the positive effect of neuromotor exercises is the initiation and enhancement of interhemispheric interaction, whose abnormalities are associated with impairment of spatial orientation, emotional regulation and sensorimotor coordination [4, 6–9].

Active involvement of the cerebellum in neuromotor exercises leads to a qualitative change in motor patterns. Initially, the cerebral cortex triggers a conscious, imprecise, and effortful movement. The cerebellum, receiving efferent commands from the

нации, динамической постуральной стабильности и когнитивно-двигательной интеграции (dual-task) способствует восстановлению и оптимизации взаимодействия между ЦНС и мышечной системой. Дополнительной физиологической основой положительного влияния нейромоторных упражнений является организация и усиление межполушарного взаимодействия, нарушение которого ассоциировано с расстройствами пространственной ориентации, эмоциональной регуляции и сенсомоторной координации [4, 6–9].

Активное участие мозжечка в выполнении нейромоторных упражнений приводит к качественному изменению двигательных паттернов. Первоначально кора больших полушарий формирует сознательное, неточное и требующее значительных усилий движение. Мозжечок, получая эфферентные команды от коры и непрерывный поток афферентной информации, осуществляет коррекцию моторной программы, что способствует автоматизации навыка, повышению точности и экономичности движения. По мере повторения формируется более плавный, координированный и энергоэффективный двигательный акт [10, 11].

Следует учитывать, что сложность тренировочных задач напрямую определяет их когнитивную эффективность. Простые, однотипные упражнения, выполняемые в предсказуемых условиях, оказывают ограниченное влияние на высшие когнитивные функции. Наиболее выраженный эффект достигается при выполнении задач с высокой когнитивной и координационной нагрузкой, что обеспечивает активное вовлечение исполнительных функций [1].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

Проведенный K. Huang, et al. систематический обзор и сетевой метаанализ, включивший в себя порядка 65 различных исследований, показал, что применение нейромоторных упражнений позволяет более эффективно снижать выраженность симптомов депрессии у лиц пожилого воз-

растения и непрерывного потока афферентных сигналов, регулирует моторную программу, что способствует улучшению моторных навыков и повышает точность и эффективность движения. С повторением формируется более скоординированное и более энергоэффективное движение [10, 11].

Следует учитывать, что сложность тренировочных задач напрямую определяет их когнитивную эффективность. Простые, однотипные упражнения, выполняемые в предсказуемых условиях, оказывают ограниченное влияние на высшие когнитивные функции. Наиболее выраженный эффект достигается при выполнении задач с высокой когнитивной и координационной нагрузкой, что обеспечивает активное вовлечение исполнительных функций [1].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

Учитывая выраженную вовлеченность когнитивных процессов и ЦНС, нейромоторные упражнения применяются не только в спортивной практике, педагогике, но и в медицинской реабилитации пациентов. Так, использование различных комбинаций нейромышечных упражнений продемонстрировало эффективность в отношении проявлений постковидного синдрома, что выразилось в уменьшении уровня ситуативной тревожности (31,12 %), личностной тревожности (20,15 %) и депрессии (38,69 %), а также в улучшении общего психофизического состояния [8].

раста по сравнению с другими видами физических упражнений (такими как упражнения на гибкость, различные виды аэробных упражнений, силовые и многокомпонентные упражнения) [12].

Активное применение данных упражнений оказывает положительное влияние и на состояние сердечно-сосудистой системы. Использование многокомпонентных нейромоторных тренировочных программ способствует снижению уровня артериального давления, улучшению исполнительных функций, функциональной подготовленности и качества жизни по сравнению с традиционными программами силовых, аэробных и когнитивных тренировок [1, 13].

В современных условиях применение нейромоторных упражнений возможно также с использованием передовых интерактивных и цифровых технологий [14].

Наиболее распространенными примерами нейромоторных упражнений являются танцы, йога, тайцзицюань, некоторые виды спорта (настольный теннис, пиклбол), а также интерактивные технологии (экзергейминг). В литературе выделяются медитативные (тайцзицюань, йога) и немедитативные (танцы, теннис) формы нейромоторной активности, а также они классифицируются по уровню предсказуемости [7].

В рамках нейромоторной парадигмы особую актуальность приобретают китайские рекреационные практики, такие как тайцзицюань и цигун. Первоначально воспринимаемые как культурный феномен, в настоящее время данные практики получают научное обоснование в качестве эффективных нейромоторных упражнений. В США они являются одними из наиболее распространенных представителей данного типа упражнений, при этом с начала 2000-х годов распространенность занятий тайцзицюань и йогой увеличилась более чем в три раза. В сентябре 2023 г. в США прошла международная конференция, целью которой являлось обобщение имеющихся научно обоснованных данных о восточных оздоровительных практиках и изучение возможности их широкомасштабной интеграции в западные системы здравоохранения [3, 6, 7, 13, 15, 16].

Перспективность включения нейромоторных упражнений в программы медицинской реабилитации может быть обусловлена одномоментным воздействием как на двигательные нарушения, так и на психоэмоциональное состояние занимающихся. Кроме того, отмечен положительный эффект различных видов тайцзицюань

tural phenomenon, these practices are now gaining scientific justification as effective neuromotor exercises. In the United States, they are among the most common representatives of this type of exercises, with the prevalence of Tai Chi and yoga having more than tripled since the early 2000s. In September 2023, an international conference was held in the United States to summarize the available scientifically based data on Eastern mind-body movement practices and explore the possibility of their large-scale integration into Western healthcare systems [3, 6, 7, 13, 15, 16].

The potential of incorporating neuromotor exercises into medical rehabilitation programs may be due to their simultaneous impact on both motor impairments and the psychoemotional state of those practicing them. Furthermore, the positive effects of various types of Tai Chi and Qigong have been noted not only in terms of the motor and mental functions, but there is also strong evidence of their positive effect on the cardiovascular and respiratory systems [3, 17–27]. One recent meta-analysis reported that Tai Chi Chuan practice reduced systolic blood pressure by 14,7 mm Hg compared with no treatment and by 9,0 mm Hg compared with taking antihypertensive medications (especially in individuals under 50 years of age) [23]. A systematic review conducted in 2023 by Yang et al. demonstrated the effect of traditional Chinese mind-body movement practices on pulmonary function. The review included 20 randomized controlled trials involving over 1400 participants and showed that Tai Chi training leads to significant improvements in lung functions and improves quality of life in patients with pulmonary diseases [24].

A methodological feature of Eastern mind-body movement practices is their emphasis on the quality of movement execution, the precision of trajectory, pace control, and the fine regulation of muscle tension. Awareness of body position in space and constant keeping a balance facilitate active training of the vestibulocerebellar connections and their interaction with the basal ganglia and prefrontal cortex. Simultaneous maintenance of complex motor control, attention focusing, and performing breathing exercises develops significant cognitive-motor multitasking, which is an important factor in training executive functions [17, 18, 25, 28–32].

From the biophysiological perspective, the combination of mastering new motor sequences, concentration, and good state of mind creates favorable conditions for the formation of new synaptic connections. A meta-analysis by Yang et al. demonstrated that Tai Chi and Qigong more strongly activate brain

и цигун не только в отношении моторного и психического компонента, но также есть убедительные доказательства положительного влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы [3, 17–27]. В одном из недавно проведенных мета-анализов сообщается, что занятия тайцзицюань позволили снизить систолическое артериальное давление на 14,7 мм рт. ст. по сравнению с отсутствием лечения и на 9,0 мм рт. ст. по сравнению с приемом гипотензивных препаратов (особенно у лиц младше 50 лет) [23]. Систематический обзор, выполненный в 2023 г. Y. Yang et al., продемонстрировал влияние традиционных китайских рекреационных практик на функцию легочной системы. Обзор включал 20 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали более 1400 чел., и показал, что занятия тайцзицюань приводят к значимым улучшениям функциональных показателей легочной системы и повышают качество жизни у пациентов с заболеваниями легких [24].

Методологической особенностью восточных рекреационных практик является акцент на качестве выполнения движения, точности траектории, контроле скорости и тонкой регуляции мышечного напряжения. Осознанное положение тела в пространстве и постоянная работа с балансом способствуют активной тренировке вестибуло-мозжечковых связей и их взаимодействия с базальными ганглиями и префронтальной корой. Одновременное поддержание сложного моторного контроля, концентрация внимания и выполнение дыхательных упражнений формирует выраженную когнитивно-двигательную многозадачность, являющуюся важным фактором тренировки исполнительных функций [17, 18, 25, 28–32].

С точки зрения биофизиологических механизмов сочетание освоения новых двигательных последовательностей, концентрации внимания и положительного эмоционального фона создает благоприятные условия для формирования новых синаптических связей. В метаанализе B. Yang et al. показано, что тайцзицюань и цигун более выражено активируют структуры головного мозга, ответственные за когнитивный контроль, эмоциональную регуляцию, память и планирование движений, что коррелирует с улучшением исполнительных функций и внимания. Авторы подчеркивают, что ключевое отличие данных практик от контрольных видов активности – это интеграция трех компонентов: физическое движение, контролируемое дыхание, медитативное сосредоточение / осознанность. Именно

structures that are responsible for cognitive control, emotional regulation, memory, and motor planning, which correlates with improved executive functions and attention. The authors emphasize that the key difference between these practices and control activities is the integration of three components: physical movement, controlled breathing, and meditative concentration/mindfulness. It is this combination, they believe, that explains the specific neuromodulatory effects that traditional Chinese practices have on the brain, as opposed to conventional exercises [33].

A study by Xie of 2019 also found significant changes in brain structure using functional near-infrared spectroscopy in experienced Tai Chi practitioners. The authors noted that, in addition to activation of the prefrontal and medial cortex and an increase in cerebral blood flow as a whole, Tai Chi exercises increased phase synchrony between left and right cerebral hemispheres, improving the integration of neural and endothelial metabolic activity in both of them. The results also confirmed the possibility of improving cognitive abilities through Tai Chi practicing [34].

In a randomized controlled trial performed in 2021, Qi et al. found a positive effect of Qigong exercises on cognitive indicators in older adults (processing speed, sustained attention, etc.), and also recorded an increase in hippocampal volume [35].

It is also worth noting that Qigong exercises can influence the human body at the molecular and sub-cellular levels. In a study by Ho et al., patients with chronic fatigue syndrome showed a significant increase in telomerase activity (from 0,102 to 0,178 arbitrary units; $p < 0,05$) after completing a course of qigong exercises compared to the control group [36].

MODEL OF STEP-BY-STEP NEUROMOTOR ACTIVATION

Based on the available data, the process of motor recovery using traditional mind-body movement practices can be conceptually represented as a model of step-by-step neuromotor activation (Fig. 1), reflecting the sequential development of cognitive planning, sensory reinforcement, and motor execution of movement. The presented concept is methodologically based on N.A. Bernstein's movement theory and reflects its key provisions on multilevel organization, afferent synthesis, and permanent sensory correction of the motor act [37].

The scheme (Fig. 1) allows to conceptually and visually represent the mechanism of movement recovery in the process of neuromotor rehabilitation using traditional mind-body movement practices.

эта комбинация, по их мнению, объясняет специфические нейромодуляторные эффекты, которые оказывают традиционные китайские практики на мозг, в отличие от обычных упражнений [33].

Проведенное в 2019 г. исследование Н. Хие также установило значительные изменения в структурах головного мозга методом функциональной инфракрасной спектроскопии у занимающихся традиционными китайскими оздоровительными практиками. Авторы отметили, что, помимо активации префронтальной и медиальной коры и в целом увеличения кровообращения в головном мозге, занятия тайцзицюань повышают фазовую синхронность в левом и правом полушариях, улучшая интеграцию нервной и эндотелиальной метаболической активности в обоих полушариях. Полученные результаты также подтвердили возможность улучшения когнитивных способностей при занятиях тайцзицюань [34].

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 2021 г., D. Qi et al. установили положительное влияние упражнений цигун на когнитивные показатели у пожилых людей (скорость обработки информации, устойчивость внимания и т.д.), а также зафиксировали увеличение объема гиппокампа [35].

Стоит также отметить, что занятия цигун способны оказывать влияние на организм человека на молекулярном и субклеточном уровне. В исследовании R.T.H. Но et al. у пациентов с синдромом хронической усталости после завершения курса занятий по системе цигун отмечалось значимое увеличение активности теломеразы (с 0,102 до 0,178 усл. ед.; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [36].

МОДЕЛЬ ПОЭТАПНОЙ НЕЙРОМОТОРНОЙ АКТИВАЦИИ

На основании имеющихся данных процесс восстановления двигательной функции с использованием традиционных рекреационных практик концептуально можно представить в виде модели поэтапной нейромоторной активации (рис. 1), отражающей последовательное формирование когнитивного планирования, сенсорного подкрепления и моторной реализации движения. Представленная концепция методологически опирается на теорию построения движений Н.А. Бернштейна и отражает ее ключевые положения о многоуровневой организации, афферентном синтезе и непрерывной сенсорной коррекции двигательного акта [37].

ALGORITHM FOR ADAPTATION OF TAI CHI AND QIGONG EXERCISES

An analysis of the literature and the results of pilot studies indicate that recommendations for the use of Eastern mind-body movement practices in medical rehabilitation are developed insufficiently. In this regard, the authors proposed an algorithm, which represents an attempt to systematize the use of Eastern mind-body movement practices within the framework of the modern paradigm of neuromotor rehabilitation (Fig. 2). The proposed algorithm was developed as an attempt to structure the use of traditional Chinese mind-body movement practices in the setting of inpatient medical rehabilitation. Its purpose is to increase the reproducibility and clinical applicability of these approaches for specialists with only basic knowledge of Tai Chi and Qigong exercises. Despite the existing differences between these practices, they are united by a common methodological basis, consisting of the integration of motor and cognitive components aimed at activation of sensorimotor and neuroplastic mechanisms [3]. In this context, the proposed algorithm ensures the unification of approaches to the selection, adaptation and progression of various types of exercises, and also facilitates a more precise dosing of the motor and cognitive load depending on the patient's functional status, and can serve as a tool for clinical operationalization.

This algorithm was developed for the rehabilitation of patients with mild to moderate motor impairments following stroke. It is based on the principle of step-by-step neuromotor activation and includes the sequential assessment of the patient's motor and cognitive status, selection of the basic position and the pattern of exercise performing, adaptation of the movement structure and level of cognitive load, as well as the dynamic correction and progression of the training process. The algorithm provides for tailoring the exercises based on the grade of motor and cognitive impairment, the use of the principles of slow, mindful movement, proximodistal activation, and sensorimotor reinforcement, ensuring targeted involvement of key levels of motor control.

At stage 1, a comprehensive assessment of the patient's functional status is performed to determine the appropriate level of difficulty and pattern of exercise performing. Motor and cognitive status can be assessed using various scales and tests, such as the Fugl-Meyer Assessment, the Barthel Index, the Frenchay Arm Test, the Montreal Cognitive Assess-

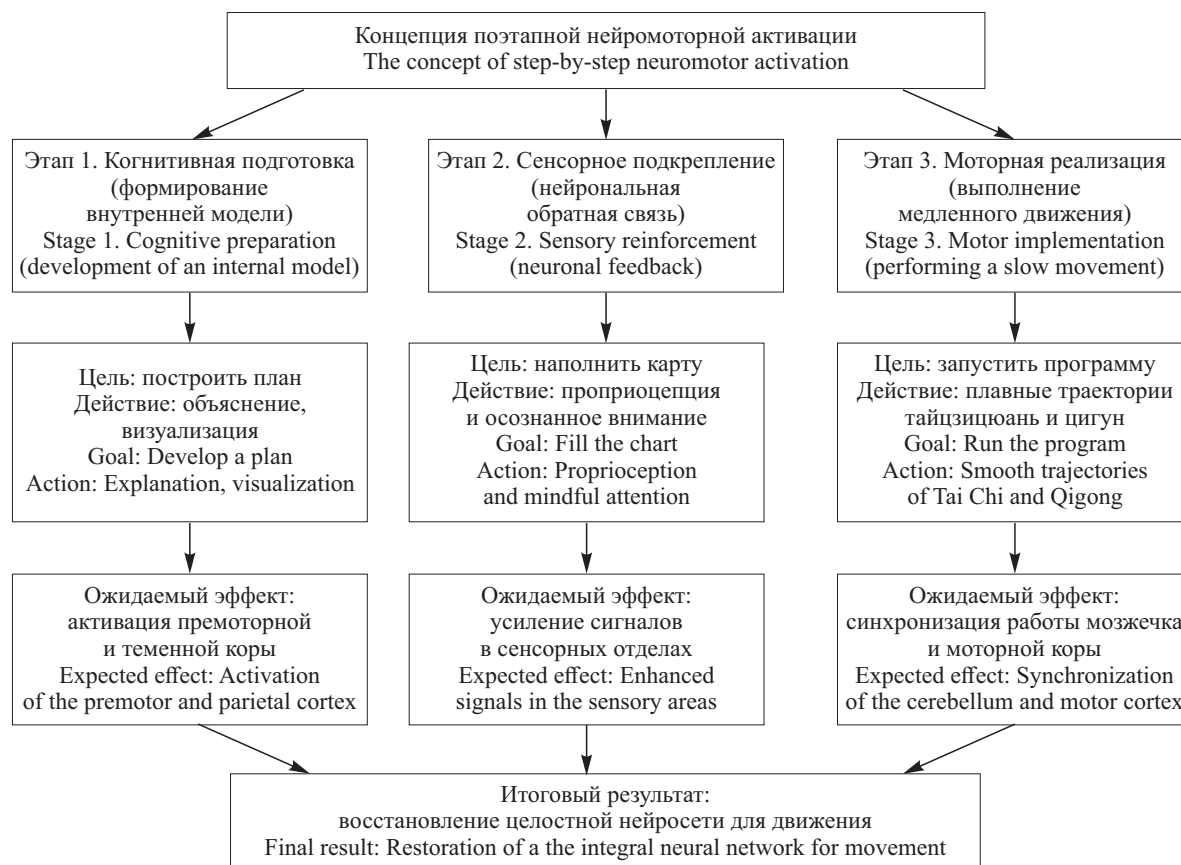


Рис. 1. Схематическая модель концепции поэтапной нейромоторной активации
Fig. 1. Schematic model of the concept of step-by-step neuromotor activation

Схема, представленная на рис. 1, позволяет концептуально и наглядно представить механизм восстановления движения в процессе нейромоторной реабилитации при помощи традиционных рекреационных практик.

АЛГОРИТМ АДАПТАЦИИ УПРАЖНЕНИЙ ТАЙЦЗИЦЮАНЬ И ЦИГУН

Анализ литературных данных и результаты пилотных исследований свидетельствуют о недостаточной разработанности методологических рекомендаций по применению восточных рекреационных практик в системе медицинской реабилитации. В связи с этим авторами предложен алгоритм, который представляет собой попытку систематизации применения восточных оздоровительных систем в рамках современной нейромоторной парадигмы реабилитации (рис. 2). Предложенный алгоритм разрабатывался как попытка структурирования применения традиционных китайских рекреационных практик в условиях стационарной медицинской реабилитации. Его целью является повышение воспроизво-

ment (MoCA), or the Mini-Mental State Examination.

Stage 2 involves choosing a basic position and technique of exercise performance considering the patient's motor and cognitive status. A basic position can be standing, sitting freely in moderate motor impairment, or sitting with support against the back of a chair in more severe motor impairments. To simplify the exercises, the difficulty can be reduced by using shorter ranges of movements and their performing in a single plane.

Stage 3 consists of adaptation of the movement structure. At this stage, simple, functionally significant multiarticular movements from Tai Chi and Qigong are selected, primarily associated with weight shift, multiple joint involvement, and the upper and lower extremity coordination. Simplification of movement performing can be achieved by decreasing the movement range, slowing the speed, and eliminating complex coordination elements. If necessary, the movement is divided into separate phases with the sequential mastering each component, and a gradual transition from

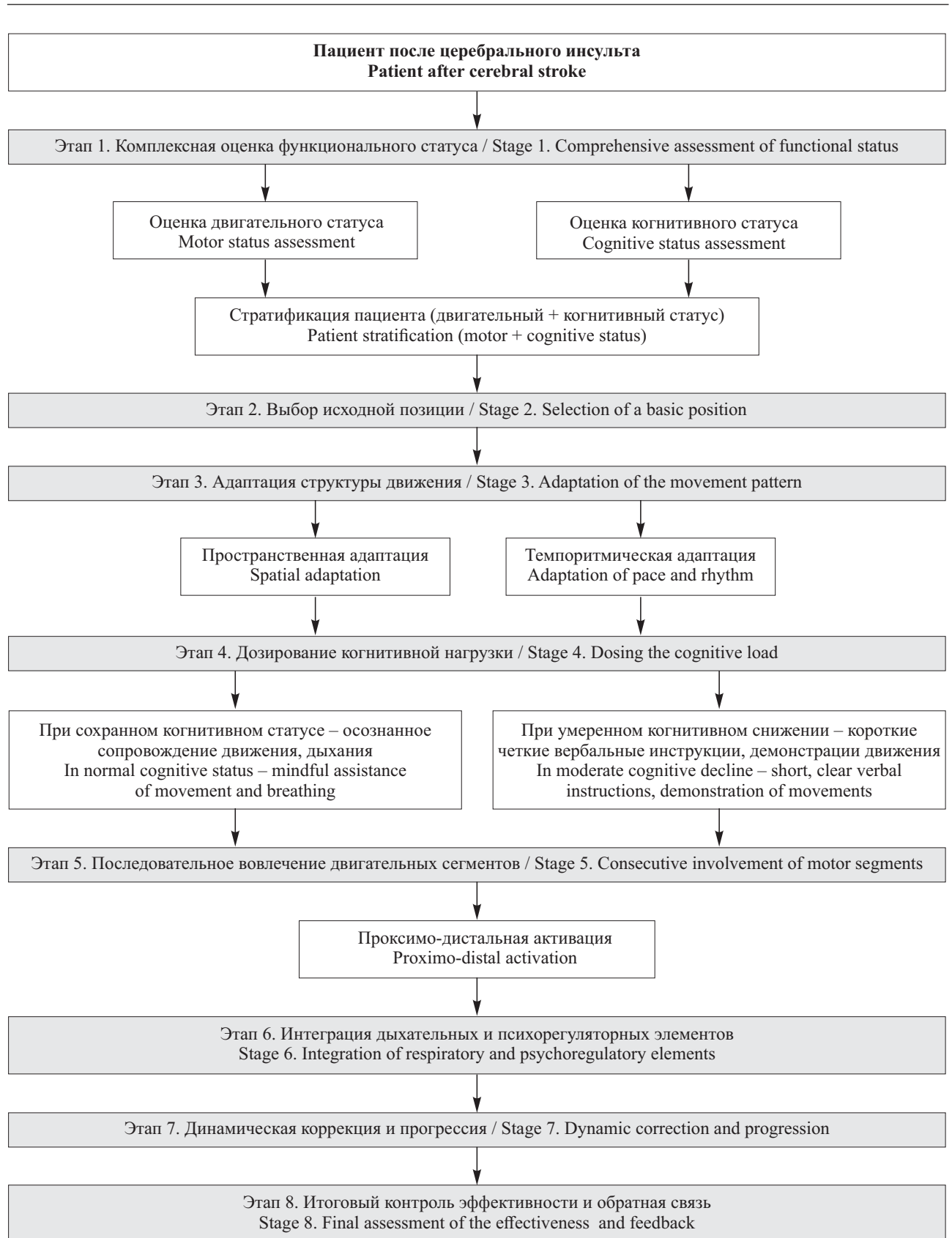


Рис. 2. Алгоритм адаптации упражнений тайцзицюань и цигун
Fig. 2. The algorithm for adaptation of Tai Chi and Qigong exercises

димости и клинической применимости данных подходов для специалистов, имеющих лишь базовые знания о методах тайцзицюань и цигун. Несмотря на существующие различия между указанными практиками, их объединяет общая методологическая основа, заключающаяся в интеграции двигательных и когнитивных компонентов, направленной на активацию сенсомоторных и нейропластических механизмов [3]. В этом контексте предложенный алгоритм обеспечивает унификацию подходов к выбору, адаптации и прогрессии различных видов упражнений, а также способствует более четкому дозированию двигательной и когнитивной нагрузки в зависимости от функционального состояния пациента и может служить инструментом клинической операционализации.

Данный алгоритм разработан для реабилитации пациентов, имеющих легкие и умеренные двигательные нарушения вследствие перенесенного церебрального инсульта. Он основан на принципе поэтапной нейромоторной активации и включает последовательную оценку двигательного и когнитивного статуса пациента, выбор исходного положения и формы выполнения упражнений, адаптацию структуры движений и уровня когнитивной нагрузки, а также динамическую коррекцию и прогрессию тренировочного процесса. Алгоритм предусматривает индивидуализацию упражнений с учетом степени двигательного дефицита и сохранности когнитивных функций, использование принципов медленного осознанного движения, проксимо-дистальной активации и сенсомоторного подкрепления, что обеспечивает целенаправленное вовлечение ключевых уровней управления движением.

На этапе 1 проводится комплексная оценка функционального состояния пациента с целью определения допустимого уровня сложности и формы выполнения упражнений. Оценка двигательного и когнитивного статуса может проводиться с использованием различных шкал и тестов для анализа двигательной функции, например, таких как шкала Фугл – Мейера, шкала Бартела, шкала Френчай, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) или Краткая шкала оценки психического развития и т.д.

Этап 2 включает в себя выбор исходной позиции и формы выполнения упражнений на основании двигательного и когнитивного статуса пациента. Исходное положение может быть стоя, сидя свободно при умеренных или сидя с опорой на спинку стула – при более серьезных двига-

isolated movements to their integration into a continuous motor sequence. The movements are performed in a slow pace, emphasizing the precision of the trajectory and mindful control of movements, which contributes to strengthening sensorimotor afferent inputs and facilitates the development of motor skills.

At stage 4, thanks to an initial assessment of cognitive status, varying degrees of involvement of directed attention elements are possible. In preserved cognitive status, tasks are set to mindfully accompany movements, visualize the movement trajectory, to exert resistance, and control of breathing. In moderate cognitive impairments, short, clear verbal instructions are used. Complex meditative components are excluded. Visual demonstration of movements and step-by-step repetition are recommended.

Stages 5 and 6 are aimed at sequential incorporation and involvement of segments of the upper or lower limbs, as well as integration of psychoregulatory elements into the sets of exercises, such as mindful control of muscle tension (with an emphasis on its reducing), the use of simple breathing patterns (slow, rhythmic breathing), and, if necessary, movement synchronization. Additionally, elements of emotional self-regulation are used, achieved through control of pace, rhythm, and concentration. However, the goal of inclusion of psychoregulatory elements is to reduce muscle tension and anxiety, rather than mastering, for example, breathing techniques as an independent element.

At stage 7, dynamic correction and progression of the exercises performed are carried out.

A PILOT STUDY TO TEST THE ALGORITHM FOR ADAPTATION OF TAI CHI AND QIGONG EXERCISES

For clinical testing of the algorithm developed, a pilot study was performed which included 46 patients (74% men and 26% women; mean age: $61,9 \pm 8,3$ years) who were at the inpatient stage of rehabilitation during the early and late recovery period after cerebral stroke, who had mild-to-moderate motor impairments.

Patients were randomly divided into two comparable groups of 23 patients each. All patients received medical rehabilitation in a whole volume according to the guidelines of the Ministry of Health of the Republic of Belarus for the medical rehabilitation of stroke patients, which included methods of therapeutic exercises, occupational therapy, and physiotherapy (taking into account existing indications and

тельных нарушениях. Также для упрощения упражнений можно уменьшить сложность выполнения за счет укороченных амплитуд движений и выполнения движений в одной плоскости.

Этап 3 включает адаптацию структуры движений. На данном этапе отбираются простые, функционально значимые многосуставные движения из комплексов тайцзицюань и цигун, преимущественно связанные с переносом веса, вовлечением большого количества суставов в движение и координацией верхних и нижних конечностей. Упрощение выполнения движения может реализовываться за счет снижения амплитуды, уменьшения скорости и исключения сложных координационных элементов. При необходимости движение расчленяется на отдельные фазы с последовательным освоением каждого компонента, с постепенным переходом от изолированных движений к их интеграции в непрерывную двигательную последовательность. Выполнение осуществляется в замедленном темпе с акцентом на точность траектории и осознанный контроль движения, что позволяет усилить сенсомоторную афферентацию и облегчает формирование двигательного навыка.

На этапе 4, благодаря первоначальной оценке когнитивного статуса, возможна разная степень включения элементов направленного внимания. При сохраненном когнитивном статусе ставятся задачи по мысленному сопровождению движения, образному представлению траектории движения, «усилию сопротивления», слежению за дыханием. При умеренных когнитивных нарушениях используются короткие, четкие вербальные инструкции. Исключаются сложные медитативные компоненты. Рекомендовано применение зрительной демонстрации движения и пошаговое повторение.

Этапы 5 и 6 направлены на последовательное включение и акцентуализацию акцентуацию сегментов верхней или нижней конечности, а также интеграцию в выполняемые комплексы психорегуляторных элементов, например таких, как осознанный контроль мышечного напряжения (с акцентом на его снижение), использование простых дыхательных паттернов (замедленное, ритмичное дыхание), при необходимости – синхронизация с движением. Дополнительно применяются элементы эмоциональной саморегуляции, достигаемые за счет контроля темпа, ритма и концентрации внимания. Вместе с тем целью включения психорегуляторных элементов выступает снижение мышечного напряжения и тре-

contraindications in patients). In the main group, in addition to conventional therapeutic exercises, a number of Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang) exercises were used according to the algorithm. Exercise classes in both groups were 5 days a week, duration of the class was 30 min. The duration of the medical rehabilitation course averaged $16,25 \pm 4,64$ days in the main group and $16,10 \pm 3,09$ days – in the control group. Functional status of patients was assessed at baseline and after the rehabilitation using the Fugl-Meyer Assessment, hand-grip dynamometry, and MoCA test.

Upon completion of the rehabilitation, positive dynamics were noted in both groups: the increase in the Fugl-Meyer scores in the main group was 3,0 points (5,35%), in the control group – 2 points (3,6%) ($p < 0,01$). The difference between the main and control groups by the increase in hand-grip dynamometry scores was 2,35 daN (10,67%) and 0,88 daN (4%) ($p < 0,05$), in the MoCA scores – 0,42 (2%) and 0,74 (3,38%), respectively ($p < 0,05$). The clinical testing performed was illustrative in nature and was not aimed at assessment of the statistically significant effectiveness of using Tai Chi and Qigong exercises in the rehabilitation of post-stroke patients. At the same time, the dynamics recorded are consistent with the results of other, larger scale studies with longer courses and the participation of professional instructors in traditional Chinese mind-body practices [38–40]. The preliminary and illustrative results obtained confirm the fundamental feasibility of the proposed algorithm by reducing variability and standardizing the application of the neuromotor exercises in clinical practice.

CONCLUSION

Findings from our study allows to draw the following conclusions:

1. Tai Chi and Qigong, in their basic characteristics, can be considered as forms of neuromotor exercises, since they combine complex motor activity with high-level cognitive and sensorimotor involvement and demonstrate potential of effectiveness in the context of medical rehabilitation.
2. The proposed conceptual model of step-by-step neuromotor activation makes it possible to bring structure to the process of voluntary movement recovery through the sequential involvement of cognitive, sensory and motor components and provides a theoretical justification for the use of traditional mind-body practices in neurorehabilitation.
3. The proposed algorithm for applying traditional mind-body movement practices (Tai Chi, Qigong) represents a method for systematization of

возможности, а не освоение, например, дыхательных техник как самостоятельного элемента.

На этапе 7 производится динамическая коррекция и прогрессия выполняемых упражнений комплекса.

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО АПРОБАЦИИ АЛГОРИТМА АДАПТАЦИИ УПРАЖНЕНИЙ ТАЙЦЗИЦЮАНЬ И ЦИГУН

Для клинической апробации разработанного алгоритма проведено пилотное исследование с участием 46 пациентов (74 % мужчин и 26 % женщин; средний возраст – $61,9 \pm 8,3$ года), находившихся на стационарном этапе реабилитации пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде после перенесенного церебрального инсульта, имевших двигательные нарушения легкой или умеренной степени.

Пациентов случайным образом распределили в две сопоставимые группы по 23 чел. в каждой. Все пациенты получали полный комплекс медицинской реабилитации согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь по медицинской реабилитации пациентов с инсультом, который включал в себя методы лечебной физкультуры, эрготерапии и физиотерапии (с учетом имеющихся показаний и противопоказаний у пациентов). В основной группе, в рамках занятий лечебной физкультурой, дополнительно применялся ряд упражнений тайцзицюань и цигун (чжан чжуан) согласно алгоритму. Занятия в обеих группах проходили 5 дней в неделю, длительность занятия составляла 30 мин. Продолжительность курса медицинской реабилитации составила в среднем $16,25 \pm 4,64$ дня в основной и $16,10 \pm 3,09$ дня в контрольной группе. Оценка функционального состояния пациентов проводилась до и после курса реабилитации с использованием шкалы Фугл – Мейера, показателей кистевой динамометрии и шкалы МоСА.

По завершении курса реабилитации в обеих группах отмечена положительная динамика: прирост показателя по шкале Фугл – Мейера в основной группе составил 3,0 балла (5,35 %), в контрольной группе – 2 балла (3,6 %) ($p < 0,01$). Разница между основной и контрольной группой в показателях прироста по кистевой динамометрии составила 2,35 даН (10,67 %) и 0,88 даН (4 %) ($p < 0,05$), в показателях по шкале МоСА – 0,42 (2 %) и 0,74 (3,38 %) соответственно ($p < 0,05$). Проведенная апробация носила иллю-

неуомотор exercises aimed at their clinical operationalization, standardization, and adaptation to the patient's functional status. The algorithm enables a tailored approach and the practical applicability of this approach in medical rehabilitation and provides a basis for further study of the effectiveness of these practices.

4. The use of the model and algorithm creates a methodological basis for the integration of Tai Chi and Qigong into modern active rehabilitation programs and can be considered as a promising direction for further clinical research.

Funding. This work was supported by the Foundation for Fundamental Research of the Republic of Belarus.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the reviewers and editorial board of the Journal of Siberian Medical Sciences, as well as to the administration and staff of the departments of the Grodno Regional Clinical Hospital for Medical Rehabilitation (Grodno, Republic of Belarus).

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

стративный характер и не была направлена на оценку статистически значимой эффективности применения элементов тайцзицюань и цигун в реабилитации пациентов после перенесенного инсульта. Вместе с тем зафиксированная динамика соотносится с результатами других, более масштабных исследований с более продолжительными курсами и привлечением профессиональных инструкторов по традиционным китайским рекреационным практикам [38–40]. Полученные предварительные и иллюстративные результаты подтверждают лишь принципиальную реализуемость предложенного алгоритма за счет снижения вариабельности и стандартизации применения представленных нейромоторных упражнений в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Тайцзицюань и цигун по своим основным характеристикам могут рассматриваться как формы нейромоторных упражнений, поскольку сочетают координационно сложную двигатель-

ную активность с выраженной когнитивной и сенсомоторной вовлеченностью и демонстрируют потенциал эффективности в рамках медицинской реабилитации.

2. Предложенная концептуальная модель поэтапной нейромоторной активации позволяет структурировать процесс восстановления произвольного движения через последовательное вовлечение когнитивных, сенсорных и моторных компонентов и обеспечивает теоретическое обоснование применения традиционных рекреационных практик в нейрореабилитации.

3. Предложенный алгоритм применения традиционных рекреационных практик (тайцзицюань, цигун) представляет способ систематизации нейромоторных упражнений, направленный на их клиническую операционализацию, стандартизацию и адаптацию к функциональному состоянию пациента. Использование алгоритма обеспечивает возможность индивидуального подхода и практической применимости данного направления в системе медицинской реабилита-

ции и формирует основу для дальнейшего изучения эффективности рассматриваемых практик.

4. Использование модели и алгоритма создает методологическую основу для интеграции тайцзицюань и цигун в современные программы активной реабилитации и может рассматриваться как перспективное направление дальнейших клинических исследований.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Благодарности. Авторы выражают благодарность рецензентам и редакции Journal of Siberian Medical Sciences, а также администрации и сотрудникам отделений ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации» (Гродно, Республика Беларусь).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martinez-Navarro I., Cordellat A., Roldán A. et al. 120 min/week of neuromotor multicomponent training are enough to improve executive function and functional fitness in older women // *Exp. Gerontol.* 2021;145:111199. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111199.
2. Кандыба Д.В. Основы ухода за пациентом после инсульта // *Российский семейный врач.* 2019;23(2):5-14. DOI: 10.17816/RFD2019205-14.
3. Wayne P.M., Ahn A., Clark J. et al. The science of Tai Chi and Qigong as whole person health-Part I: Rationale and state of the science // *J. Integr. Complement. Med.* 2025;31(6):499-520. DOI: 10.1089/jicm.2024.0957.
4. Mitchell A.K., Bliss R.R., Church F.C. Neuroprotective exerkins, and Parkinson's disease: A narrative review // *Biomolecules.* 2024;14(10):1241. DOI: 10.3390/biom14101241.
5. Гроховский С.С., Кубряк О.В. К вопросу о «дозе» двигательной реабилитации после инсульта: обзор // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2018;17(2):66-71. DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-2-66-71.
6. Bushman B. Neuromotor exercise training // *ACSM's Health Fit. J.* 2012;16(6):4-7. DOI: 10.1249/FIT.obo13e31826f7bfa.
7. Bushman B.A., Robinett A. Neuromotor exercise training: Background and benefits // *ACSM's Health Fit. J.* 2022;26(4):5-9. DOI: 10.1249/FIT.0000000000000772.
8. Postol O.L., Shchadilova I.S. Using neuro-stimulating physical exercises to restore cognitive functions in the correction of the Post-COVID syndrome // *J. Biochem. Technol.* 2022;13(3):26-31. DOI: 10.51847/ugVSTNJDMP.
9. Bushman B.A. A complete exercise program for adults: Content and commitment // *ACSM's*

REFERENCES

1. Martinez-Navarro I., Cordellat A., Roldán A. et al. 120 min/week of neuromotor multicomponent training are enough to improve executive function and functional fitness in older women. *Exp. Gerontol.* 2021;145:111199. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111199.
2. Kandyba D.V. Basics of care for a patient with a stroke. *Russian Family Doctor.* 2019;23(2):5-14. DOI: 10.17816/RFD2019205-14. (In Russ.)
3. Wayne P.M., Ahn A., Clark J. et al. The science of Tai Chi and Qigong as whole person health-Part I: Rationale and state of the science. *J. Integr. Complement. Med.* 2025;31(6):499-520. DOI: 10.1089/jicm.2024.0957.
4. Mitchell A.K., Bliss R.R., Church F.C. Neuroprotective exerkins, and Parkinson's disease: A narrative review. *Biomolecules.* 2024;14(10):1241. DOI: 10.3390/biom14101241.
5. Grokhovsky S.S., Kubryak O.V. Towards the question of "dose" motor rehabilitation after stroke: review. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneotherapy and Rehabilitation.* 2018;17(2):66-71. DOI: 10.18821/1681-3456-2018-17-2-66-71. (In Russ.)
6. Bushman B. Neuromotor exercise training. *ACSM's Health Fit. J.* 2012;16(6):4-7. DOI: 10.1249/FIT.obo13e31826f7bfa.
7. Bushman B.A., Robinett A. Neuromotor exercise training: Background and benefits. *ACSM's Health Fit. J.* 2022;26(4):5-9. DOI: 10.1249/FIT.0000000000000772.
8. Postol O.L., Shchadilova I.S. Using neuro-stimulating physical exercises to restore cognitive functions in the correction of the Post-COVID syndrome. *J. Biochem. Technol.* 2022;13(3):26-31. DOI: 10.51847/ugVSTNJDMP.
9. Bushman B.A. A complete exercise program for adults: Content and commitment. *ACSM's*

- Health Fit. J. 2022;26(6):5-10. DOI: 10.1249/fit.0000000000000809.
10. Prati J.M., Pontes-Silva A., Gianlorenço A.C.L. The cerebellum and its connections to other brain structures involved in motor and non-motor functions: A comprehensive review // *Behav. Brain Res.* 2024;465:114933. DOI: 10.1016/j.bbr.2024.114933.
11. Zhang P., Duan L., Ou Y. et al. The cerebellum and cognitive neural networks // *Front. Hum. Neurosci.* 2023;17:1197459. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1197459.
12. Huang K., Zhang G., Gains H. et al. Effectiveness of exercise-based interventions on depressive symptoms in older adults: A systematic review and network meta-analysis // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2025;26(9):105583. DOI: 10.1016/j.jamda.2025.105583/
13. Wu Y., Pescatello L.S. The clinical utility of neuromotor exercise as antihypertensive lifestyle therapy // *Curr. Sports Med. Rep.* 2020;19(4):133-136. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000700.
14. Aung Y.M., Al-Jumaily A. Neuromotor rehabilitation system with real-time biofeedback // *Int. J. Comput. Inf. Syst. Ind. Manag. Appl.* 2013;5:550-556.
15. Майер Б.О., Мурашова А.В. Тайцзицюань как объект научного исследования // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: История, филология.* 2015;14(4): 86-91.
16. Майер Б.О., Мурашова А.В. Оздоровительная китайская гимнастика тайцзицюань для пожилых людей 2. Представленность в наукометрических базах Web of Science и Scopus // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета.* 2015;1(23):31-45.
17. Alkharji H., Gan Q.F., Foo C.N. Concepts and application of Tai Ji in stroke rehabilitation: A narrative review // *Iran. J. Public Health.* 2022; 51(11):2449-2457. DOI: 10.18502/ijph.v51i11.11162.
18. Zhang P., Li Z., Yang Q. et al. Effects of Taijiquan and Qigong exercises on depression and anxiety levels in patients with substance use disorders: A systematic review and meta-analysis // *Sports Med. Health Sci.* 2022;4(2):85-94. DOI: 10.1016/j.smhs.2021.12.004.
19. Tan T., Meng Y., Li X. et al. The novel effectiveness of Tai Chi on cardiopulmonary fitness among stroke patients in the recovery phase: a study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* 2021;22(1):614-624. DOI: 10.1186/s13063-021-05565-2.
20. Cheng J.H., Wang Y.J., Chou S.S. et al. Chan-Chuang Qigong improves exercise capacity, depression, and quality of life in patients with heart failure // *Hu Li Za Zhi.* 2018;65(5):34-44. DOI: 10.6224/JN.201810_65(5).06. (In Chinese)
21. Xianjian C., Datao X. Effects of Tai Chi Chuan on the physical and mental health of the elderly: A systematic review // *Phys. Act. Health.* 2021;5(1):21-27. DOI: 10.5334/paah.70.
22. Xiong X., Wang P., Li X. et al. Qigong for hypertension: A systematic review // *Medicine (Baltimore).* 2015;94(1):e352. DOI: 10.1097/MD.0000000000000352.
23. Zhong D., Li J., Yang H. et al. Tai Chi for essential hypertension: A systematic review of randomized controlled trials // *Curr. Hypertens Rep.* 2020; 22(3):25. DOI: 10.1007/s11906-020-1031-y.
- Health Fit. J. 2022;26(6):5-10. DOI: 10.1249/fit.0000000000000809.
10. Prati J.M., Pontes-Silva A., Gianlorenço A.C.L. The cerebellum and its connections to other brain structures involved in motor and non-motor functions: A comprehensive review. *Behav. Brain Res.* 2024;465:114933. DOI: 10.1016/j.bbr.2024.114933.
11. Zhang P., Duan L., Ou Y. et al. The cerebellum and cognitive neural networks. *Front. Hum. Neurosci.* 2023;17:1197459. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1197459.
12. Huang K., Zhang G., Gains H. et al. Effectiveness of exercise-based interventions on depressive symptoms in older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2025;26(9):105583. DOI: 10.1016/j.jamda.2025.105583/
13. Wu Y., Pescatello L.S. The clinical utility of neuromotor exercise as antihypertensive lifestyle therapy. *Curr. Sports Med. Rep.* 2020;19(4):133-136. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000700.
14. Aung Y.M., Al-Jumaily A. Neuromotor rehabilitation system with real-time biofeedback. *Int. J. Comput. Inf. Syst. Ind. Manag. Appl.* 2013;5:550-556.
15. Mayer B.O., Murashova A.V. Chinese gymnastics Taiquan as an object of scientific research. *Vestnik NSU. Series: History and Philology.* 2015;14(4): 86-91. (In Russ.)
16. Mayer B.O., Murashova A.V. Health improving Chinese gymnastics Taijiquan for seniors. 2. Presentation at science metric databases Web of Science and Scopus. *Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin.* 2015;1(23):31-45. (In Russ.)
17. Alkharji H., Gan Q.F., Foo C.N. Concepts and application of Tai Ji in stroke rehabilitation: A narrative review. *Iran. J. Public Health.* 2022; 51(11):2449-2457. DOI: 10.18502/ijph.v51i11.11162.
18. Zhang P., Li Z., Yang Q. et al. Effects of Taijiquan and Qigong exercises on depression and anxiety levels in patients with substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med. Health Sci.* 2022;4(2):85-94. DOI: 10.1016/j.smhs.2021.12.004.
19. Tan T., Meng Y., Li X. et al. The novel effectiveness of Tai Chi on cardiopulmonary fitness among stroke patients in the recovery phase: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):614-624. DOI: 10.1186/s13063-021-05565-2.
20. Cheng J.H., Wang Y.J., Chou S.S. et al. Chan-Chuang Qigong improves exercise capacity, depression, and quality of life in patients with heart failure. *Hu Li Za Zhi.* 2018;65(5):34-44. DOI: 10.6224/JN.201810_65(5).06. (In Chinese)
21. Xianjian C., Datao X. Effects of Tai Chi Chuan on the physical and mental health of the elderly: A systematic review. *Phys. Act. Health.* 2021;5(1):21-27. DOI: 10.5334/paah.70.
22. Xiong X., Wang P., Li X. et al. Qigong for hypertension: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(1):e352. DOI: 10.1097/MD.0000000000000352.
23. Zhong D., Li J., Yang H. et al. Tai Chi for essential hypertension: A systematic review of randomized controlled trials. *Curr. Hypertens Rep.* 2020; 22(3):25. DOI: 10.1007/s11906-020-1031-y.
24. Yang Y., Yang L., Yang X. et al. Effects of Tai Chi on lung function, exercise capacity and psychosocial outcomes

24. Yang Y., Yang L., Yang X. et al. Effects of Tai Chi on lung function, exercise capacity and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Biol. Res. Nurs.* 2023;25(4):635-646. DOI: 10.1177/10998004231178318.
25. Jiang T., Li H., Dong X. et al. Effects of Chan-Chuang on physical and mental health: A literature review // *Int. J. Martial Arts.* 2021;7:48-64. DOI: 10.51222/injoma.2021.03.7.48.
26. Feng F., Tuchman S., Denninger J. W. et al. Qigong for the prevention, treatment, and rehabilitation of COVID-19 infection in older adults // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020;28(8):812-819. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.012.
27. Wang X.Q., Pi Y.L., Chen P.J. et al. Traditional Chinese exercise for cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(3):e002562. DOI: 10.1161/JAHA.115.002562.
28. Guan F., Ji Q. Effect of health Qigong on rehabilitation of stroke patients: A systematic review and meta-analysis // *J. Integr. Nurs.* 2023;5:15-20.
29. Фатеева М.В., Коробейникова Е.И., Брыкина В.А. Цигун как традиционная оздоровительная методика и одна из основ физической культуры Китая // *Наука-2020.* 2018; 2-2(18):139-149.
30. So W.W.Y., Cai S., Yau S.Y., Tsang H.W.H. The neurophysiological and psychological mechanisms of Qigong as a treatment for depression: A systematic review and meta-analysis // *Front. Psychiatry.* 2019;10:820. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00820.
31. Мурашова А.В., Комиссаров С.А., Лю Д., Майер Б.О. Этапы освоения навыков тайцзицюань и уровни управления движениями человека // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета.* 2017;7(6):37-53. DOI: 10.15293/2226-3365.1706.03.
32. Zhang L., Liu X., Xi X. et al. Effect of Zhan Zhuang Qigong on upper limb static tremor and aerobic exercise capacity in patients with mild-to-moderate Parkinson's disease: study protocol for a randomised controlled trial // *BMJ Open.* 2022;12(7):e059625. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059625.
33. Yang B., Miao R., Tian Z. et al. The influence of traditional Chinese exercise on brain function compared with other sports: A meta-analysis on functional neuroimaging studies // *Heliyon.* 2024;10(17):e36736. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36736.
34. Xie H., Zhang M., Huo C. et al. Tai Chi Chuan exercise related change in brain function as assessed by functional near-infrared spectroscopy // *Sci. Rep.* 2019;9(1):13198-13211. DOI: 10.1038/s41598-019-49401-9.
35. Qi D., Wong N.M.L., Shao R. et al. Qigong exercise enhances cognitive functions in the elderly via an interleukin-6-hippocampus pathway: A randomized active-controlled trial // *Brain. Behav. Immun.* 2021;95:381-390. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.011.
36. Ho R.T.H., Chan J.S.M., Wang C.W. et al. A randomized controlled trial of Qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome // *Ann. Behav. Med.* 2012;44(2):160-170. DOI: 10.1007/s12160-012-9381-6.
37. Bernstein N.A. (1966). *Essays on the Physiology of Movements and Physiology of Activity.* Moscow: Medicine. 254 p. (In Russ.)
- in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol. Res. Nurs.* 2023;25(4):635-646. DOI: 10.1177/10998004231178318.
25. Jiang T., Li H., Dong X. et al. Effects of Chan-Chuang on physical and mental health: A literature review. *Int. J. Martial Arts.* 2021;7:48-64. DOI: 10.51222/injoma.2021.03.7.48.
26. Feng F., Tuchman S., Denninger J. W. et al. Qigong for the prevention, treatment, and rehabilitation of COVID-19 infection in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020;28(8):812-819. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.012.
27. Wang X.Q., Pi Y.L., Chen P.J. et al. Traditional Chinese exercise for cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(3):e002562. DOI: 10.1161/JAHA.115.002562.
28. Guan F., Ji Q. Effect of health Qigong on rehabilitation of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Integr. Nurs.* 2023;5:15-20.
29. Fateeva M.V., Korobeynikova E.I., Brykina V.A. Qigong as a traditional health method and one of the foundations of physical culture of China. *Science-2020.* 2018; 2-2(18):139-149. (In Russ.)
30. So W.W.Y., Cai S., Yau S.Y., Tsang H.W.H. The neurophysiological and psychological mechanisms of Qigong as a treatment for depression: A systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry.* 2019;10:820. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00820.
31. Murashova A.V., Komissarov S.A., Liu D., Mayer B.O. The stages of mastering Taijiquan and the levels of human movements control. *Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin.* 2017;7(6):37-53. DOI: 10.15293/2226-3365.1706.03. (In Russ.)
32. Zhang L., Liu X., Xi X. et al. Effect of Zhan Zhuang Qigong on upper limb static tremor and aerobic exercise capacity in patients with mild-to-moderate Parkinson's disease: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12(7):e059625. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059625.
33. Yang B., Miao R., Tian Z. et al. The influence of traditional Chinese exercise on brain function compared with other sports: A meta-analysis on functional neuroimaging studies. *Heliyon.* 2024;10(17):e36736. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36736.
34. Xie H., Zhang M., Huo C. et al. Tai Chi Chuan exercise related change in brain function as assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Sci. Rep.* 2019;9(1):13198-13211. DOI: 10.1038/s41598-019-49401-9.
35. Qi D., Wong N.M.L., Shao R. et al. Qigong exercise enhances cognitive functions in the elderly via an interleukin-6-hippocampus pathway: A randomized active-controlled trial. *Brain. Behav. Immun.* 2021;95:381-390. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.011.
36. Ho R.T.H., Chan J.S.M., Wang C.W. et al. A randomized controlled trial of Qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann. Behav. Med.* 2012;44(2):160-170. DOI: 10.1007/s12160-012-9381-6.
37. Bernstein N.A. (1966). *Essays on the Physiology of Movements and Physiology of Activity.* Moscow: Medicine. 254 p. (In Russ.)

37. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966. 254 с.
38. Chen X., Qi R., Zou H. et al. Effect of Tai Chi Yunshou motor imagery training on upper limb motor dysfunction with stroke patients // *BMC Complement. Med. Ther.* 2026;26(1):136. DOI: 10.1186/s12906-026-05327-0.
39. García-Muñoz C., González-García P., Casuso-Holgado M.J. et al. Are movement-based mindful exercises (qigong, tai chi, and yoga) beneficial for stroke and Parkinson's disease? A scoping review // *Complement. Ther. Med.* 2023;(72):102912. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102912.
40. Shao Y., Han J.Y., Li H.L. et al. Effect of traditional Chinese exercises on the physical and mental health of stroke patients: a meta-analysis // *Front. Neurol.* 2024;15:1455679. DOI: 10.3389/fneur.2024.1455679.
38. Chen X., Qi R., Zou H. et al. Effect of Tai Chi Yunshou motor imagery training on upper limb motor dysfunction with stroke patients. *BMC Complement. Med. Ther.* 2026;26(1):136. DOI: 10.1186/s12906-026-05327-0.
39. García-Muñoz C., González-García P., Casuso-Holgado M.J. et al. Are movement-based mindful exercises (qigong, tai chi, and yoga) beneficial for stroke and Parkinson's disease? A scoping review. *Complement. Ther. Med.* 2023;(72):102912. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102912.
40. Shao Y., Han J.Y., Li H.L. et al. Effect of traditional Chinese exercises on the physical and mental health of stroke patients: a meta-analysis. *Front. Neurol.* 2024;15:1455679. DOI: 10.3389/fneur.2024.1455679.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколов Дмитрий Вячеславович – ассистент кафедры медицинской реабилитации УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь. ORCID: 0009-0005-4943-316X.

Пирогова Лариса Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь.

Андросюк Ирина Анатольевна – заведующий отделением медицинской реабилитации ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации», Гродно, Республика Беларусь.

ABOUT THE AUTHORS

Dzmitry V. Sokalau – Assistant Professor, Department of Medical Rehabilitation, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus. ORCID: 0009-0005-4943-316X.

Larisa A. Pirahova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Medical Rehabilitation, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.

Irina A. Androsyuk – Head, Department of Medical Rehabilitation, Grodno Regional Clinical Hospital for Medical Rehabilitation, Grodno, Republic of Belarus.

Течение ишемического инсульта неуточненной этиологии у молодых пациентов с ожирением

М.С. Пономарева^{1, 2}, Л.А. Щепанкевич^{1, 2}, К.В. Рерих^{1, 2}, А.В. Затынко¹

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

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

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Ишемический инсульт (ИИ) у молодых лиц, или «преждевременный инсульт», приобретает все большую значимость в связи с ростом заболеваемости и высокой долей пациентов с неуточненной этиологией (НЭ). Ожирение, широко распространенная в настоящее время патология и ключевой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, усугубляет течение ИИ.

Ц е л ь . Оценка неврологического дефицита, тяжести течения и степени инвалидизации в острейшем и остром периодах ИИ НЭ у пациентов молодого возраста в зависимости от наличия/отсутствия ожирения.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проспективное исследование включало две группы пациентов с ИИ НЭ в возрасте 18–50 лет: основную – 34 пациента с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $>30,0$ кг/м²) и группу сравнения – 32 пациента без ожирения (ИМТ $18,5–24,9$ кг/м²). Оценивались клинические, антропометрические и демографические параметры. Функциональный статус оценивался по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), неврологический дефицит – по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS).

Р е з у л ь т а т ы . При анализе неврологической симптоматики в острейший период инсульта статистически значимых различий между группами выявлено не было, за исключением судорожного синдрома в дебюте, который наблюдался только у пациентов с ожирением (11,76 %, $p = 0,045$). Тяжесть течения заболевания (оценка по NIHSS) оказалась достоверно выше в группе с ожирением как на момент поступления ($7,26 \pm 1,62$ против $5,68 \pm 3,89$ балла, $p = 0,04$), так и на 21-е ± 5 сут ($2,71 \pm 2,1$ против $1,81 \pm 1,35$ балла, $p = 0,043$). Однако ранние функциональные исходы (оценка по mRS) к 21-м ± 5 сут не продемонстрировали значимых различий между группами ($1,91 \pm 1,4$ против $1,47 \pm 1,2$ балла, $p = 0,2$).

З а к л ю ч е н и е . Инсульт у молодых пациентов с ожирением протекает тяжелее, вероятно, в связи с влиянием дисфункциональной жировой ткани, способствующей развитию системного воспаления и метаболических нарушений.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ожирение, молодой возраст, тяжесть течения, исходы.

Образец цитирования: Пономарева М.С., Щепанкевич Л.А., Рерих К.В., Затынко А.В. Течение ишемического инсульта неуточненной этиологии у молодых пациентов с ожирением // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):36-47. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-36-47

The course of cryptogenic ischemic stroke in young adults with obesity

M.S. Ponomareva^{1, 2}, L.A. Shchepankevich^{1, 2}, K.V. Rerikh^{1, 2}, A.V. Zatyanko¹

¹State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Ischemic stroke (IS) in young adults, or premature stroke, is becoming increasingly significant due to its rising incidence and the high proportion of patients with unspecified etiology (UE). Obesity, a currently widespread pathology and a key risk factor for cardiovascular diseases, may exacerbate the course of IS.

Поступила в редакцию 10.01.2026
Прошла рецензирование 02.02.2026
Принята к публикации 11.03.2026

Автор, ответственный за переписку
Пonomareva Мария Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: marisponn@yandex.ru

Received 10.01.2026
Revised 02.02.2026
Accepted 11.03.2026

Corresponding author
Maria S. Ponomareva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: marisponn@yandex.ru

A i m . The assessment of neurological deficit, severity, and the degree of disability in the hyperacute and acute phases of IS of UE, i.e. cryptogenic stroke, in young patients based on the presence or absence of obesity.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The prospective study included two groups of patients with cryptogenic IS, aged 18–50 years: the main group of 34 patients with obesity (body mass index (BMI) $>30,0 \text{ kg/m}^2$) and the comparison group of 32 patients without obesity (BMI $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$). Clinical, anthropometric, and demographic parameters were assessed. Functional status was evaluated using the modified Rankin Scale (mRS), and neurological deficit – using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

R e s u l t s . The analysis of neurological symptoms in the hyperacute phase of stroke revealed no statistically significant differences between the groups, except for seizure syndrome at the onset, which was observed only in obese patients (11,76%, $p = 0,045$). The severity of the disease (assessed by the NIHSS) was significantly higher in the obesity group both at admission ($7,26 \pm 1,62$ vs. $5,68 \pm 3,89$; $p = 0,04$) and on day 21 ± 5 ($2,71 \pm 2,1$ vs. $1,81 \pm 1,35$; $p = 0,043$). However, the early functional outcomes (assessed by the mRS) by day 21 ± 5 showed no significant differences between the groups ($1,91 \pm 1,4$ vs. $1,47 \pm 1,2$; $p = 0,2$).

C o n c l u s i o n . Stroke in young obese patients is characterized by a more severe course, likely due to the influence of dysfunctional adipose tissue, which contributes to development of systemic inflammation and metabolic disorders.

Keywords: cryptogenic stroke, obesity, young age, severity of the course, outcomes.

Citation example: Ponomareva M.S., Shchepankevich L.A., Rerikh K.V., Zatyanko A.V. The course of cryptogenic ischemic stroke in young adults with obesity. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):36-47. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-36-47

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. В настоящее время не вызывает сомнений отягощающий вклад таких факторов, как артериальная гипертония, сахарный диабет, курение, дислипотеинемия, ожирение и др., в общий риск развития инсульта. Указанные факторы способствуют более раннему возникновению заболевания, его быстрому прогрессированию и повышенному риску серьезных осложнений [2].

На фоне снижения стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости инсультом отмечается рост сосудистых катастроф среди лиц моложе 70 лет — на 22 % по распространенности и на 15 % по заболеваемости [3, 4]. Ишемический инсульт (ИИ) перестает быть исключительно возраст-зависимой патологией.

В литературе термины «ранний инсульт» и «инсульт у молодых» часто используются как синонимы, что обусловлено отсутствием четкого определения «преждевременного инсульта» [5]. «Преждевременные инсульты» оказывают значительное социальное воздействие, сокращая продуктивные годы жизни и повышая риск долгосрочных осложнений, в том числе повторных цереброваскулярных событий [3]. Кроме того, не существует единого подхода к определению «молодого» возраста: нижняя граница обычно

INTRODUCTION

Acute cerebrovascular accidents (ACVA) remain one of the leading causes of mortality worldwide [1]. Currently, there is no doubt of the aggravating contribution of such factors as arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, dyslipoproteinemia, obesity, etc. to the overall risk of stroke. These factors contribute to the earlier onset of the disease, its rapid progression, and an increased risk of severe complications [2].

Amid declining age-adjusted stroke incidence rates, an increase in vascular events among individuals under 70 years of age by 22% in prevalence and by 15% in incidence is noted [3, 4]. Ischemic stroke (IS) is no longer an exclusively age-dependent condition.

In the literature, the terms “early stroke” and “stroke in young patients” are often used interchangeably, due to the lack of the clear definition of the term “premature stroke” [5]. Premature strokes have a significant social impact, reducing the productive life years and increasing the risk of long-term complications, including recurrent cerebrovascular events [3]. Furthermore, there is no unified approach to defining young age: the lower limit is typically 18 years, while the upper one ranges from 45 to 55 years, with the most common cutoffs being 45 and 50 years.

The etiological spectrum of IS in young people is broader and more heterogeneous than in the elderly,

составляет 18 лет, а верхняя варьирует от 45 до 55 лет, с наиболее распространенными пороговыми значениями в 45 и 50 лет.

Этиологический спектр ИИ у молодых людей шире и более неоднороден, чем у пожилых, что требует более тщательного диагностического поиска для выявления причин и выбора адекватной вторичной профилактики [6]. Наибольшая трудность в верификации причин ОНМК существует при ишемическом характере ОНМК (ИИ). В связи с тем, что в последние десятилетия сложилась концепция гетерогенности инсульта, разработана система категоризации подтипов ИИ, основанная на этиологии – Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Согласно международным критериям TOAST, выделяют следующие подтипы ИИ: атеротромботический, лакунарный, кардиоэмболический, инсульты в результате редких или необычных причин, а также в случае невозможности определения специфической причины – инсульт неуточненной этиологии (НЭ), или криптогенный инсульт. Однако в ряде случаев выявленные факторы сосудистого риска не укладываются в рамки традиционно разработанных критериев, и в результате классификация не позволяет отнести ИИ у конкретного больного к определенному патогенетическому подтипу [7].

В связи с социально-экономическим ростом и изменениями образа жизни все большее число молодых людей подвергаются риску возникновения еще одной серьезной проблемы со здоровьем – ожирения [8]. Висцеральное ожирение, влияющее на распределение жира, играет ключевую роль в развитии тромбоза и ИИ. Модулируют это распределение половые гормоны: у мужчин преобладает висцеральное отложение жира, у женщин – подкожное [9]. Дисфункциональная жировая ткань способствует воспалению, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции, повышая восприимчивость к тромбозу и влияя на сердечно-сосудистые исходы и развитие инсулинорезистентности [10]. При сердечно-сосудистых заболеваниях дисфункция жировой ткани является решающим фактором повышенного риска тромбоза, а висцеральное ожирение влияет на риск ИИ.

Пока остается неясным, каким образом ожирение влияет на течение ИИ НЭ у пациентов молодого возраста. Поскольку этот вопрос остается открытым, мы запланировали и провели настоящее клиническое исследование.

necessitating more accurate diagnostics to identify causes and select appropriate secondary prevention [6]. The greatest difficulty in verifying the causes of ACVA is characteristic of IS. Due to the fact that the concept of stroke heterogeneity has emerged in recent decades, an etiology-based system of IS subtypes has been developed – the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). According to the international TOAST criteria, the following IS subtypes are distinguished: large-artery atherosclerosis, small-vessel occlusion (lacunar), cardioembolism, stroke of other determined etiology, and, in cases where a specific cause cannot be determined, stroke of unspecified etiology (UE), i.e. cryptogenic stroke. However, in some cases, the identified vascular risk factors do not fit within the framework of conventional criteria, and as a result, the classification does not allow for the assignment of IS in an individual patient to a specific pathogenetic subtype [7].

Due to socio-economic growth and lifestyle changes, an increasing number of young people are at risk of developing another major health problem – obesity [8]. Visceral obesity, which affects fat distribution, plays a key role in the development of thrombosis and IS. Sex hormones modulate this distribution: visceral fat deposition predominates in men, while subcutaneous fat deposition – in women [9]. Adipose tissue dysfunction contributes to inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction, increasing susceptibility to thrombosis and affecting cardiovascular outcomes and insulin resistance [10]. In cardiovascular diseases, adipose tissue dysfunction is the crucial factor in the increased risk of thrombosis, and visceral obesity, in turn, puts at risk of IS.

It is not yet clear how obesity influences the course of cryptogenic IS in young adults. Since this question remains unresolved, we have designed and performed the present clinical study.

AIM OF THE RESEARCH

The assessment of neurological deficit in the hyperacute and acute phases of cryptogenic IS in young patients depending on the presence/absence of obesity.

MATERIALS AND METHODS

In our prospective study the neurological status and severity of the disease were assessed in patients aged 18–50 years with IS and hospitalized to the Regional Vascular Center No. 2 (State Novosibirsk Regional Clinical Hospital) in 2022–2025.

Inclusion criteria: patients' age at admission from 18 to 50 years; diagnosis of cerebral infarction,

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка неврологического дефицита в острейшем и остром периодах ИИ НЭ у пациентов молодого возраста в зависимости от наличия/отсутствия ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного проспективного исследования оценивались неврологический статус, тяжесть течения заболевания у пациентов с ИИ в возрасте 18–50 лет, госпитализированных в региональный сосудистый центр № 2 Государственной Новосибирской областной клинической больницы в 2022–2025 гг.

Критерии включения: возраст пациентов на момент поступления от 18 до 50 лет включительно; установленный и подтвержденный на основании клинических данных и результатов компьютерной томографии (КТ), и/или КТ-ангиографии, и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга диагноз «Инфаркт мозга неуточненный» (I63.9).

Критерии исключения: установленные и подтвержденные внутричерепные кровоизлияния любой этиологии; повторный ИИ; избыточная масса тела (ИМТ 25,0–30,0 кг/м²); венозный тромбоз; возраст дебюта старше 50 лет; установленная этиология ИИ по классификации TOAST или Stop Stroke Study (SSS)-TOAST; наличие острого или хронического инфекционного заболевания на момент госпитализации; сахарный диабет.

Всем пациентам проводилась комплексная медикаментозная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями 2024 г.

Пациентов с ИИ НЭ ($n = 66$) разделили на две группы согласно следующим критериям:

Основная группа – I: 34 пациента с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) $\geq 30,0$ кг/м²).

Группа сравнения – II: 32 пациента с ИИ без ожирения (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для каждой группы проведен анализ демографических данных, антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ); наличия признаков атеросклероза области общей сонной и внутренней сонной артерий или гемодинамического значимого стеноза по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий. Функциональный статус пациентов, уровень инвалидизации (самостоятельность и потребность в помощи в повседневной жизни пациента) оценивался с помощью модифицированной шкалы Рэн-

несpecified (I63.9) verified via clinical data and results of computed tomography (CT) and/or CT angiography, and/or brain magnetic resonance imaging.

Exclusion criteria: verified intracranial hemorrhages of any etiology; recurrent IS; overweight (BMI 25,0–30,0 kg/m²); venous thrombosis; age at onset over 50 years; etiology of IS established according to the TOAST or Stop Stroke Study (SSS)-TOAST classification; acute or chronic infectious disease at the time of hospitalization; diabetes mellitus.

All patients received comprehensive pharmacological therapy in accordance with the current clinical guidelines of 2024.

Patients with cryptogenic IS ($n = 66$) were divided into two groups according to the following criteria:

Main group (I): 34 patients with obesity (body mass index (BMI) $\geq 30,0$ kg/m²).

Comparison group (II): 32 IS patients without obesity (BMI from 18,5 to 24,9 kg/m²).

The study design is presented in Fig. 1.

For each group, we analyzed demographic and anthropometric (height, body weight, BMI) data; signs of atherosclerosis in the common and internal carotid arteries or hemodynamically significant stenosis according to Doppler ultrasound of the brachiocephalic arteries. The functional status of patients, the level of disability (independence and need for assistance in daily life) was assessed using the modified Rankin Scale (mRS) on day 21 $\pm$ 5 (V2) from the time of the IS onset. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess patients with neurological deficit at admission (V1) and on day 21 $\pm$ 5 (V2).

Statistical analysis was performed using Prism software (version 10). Data are presented as the arithmetic mean (M) and standard deviation (SD). For normally distributed data, the Pearson's test was used; for non-normally distributed data, the Spearman's rank correlation coefficient was calculated. Comparison of two groups according to a quantitative variable with normally distributed data was performed using the modified Student's t -test (Welch's t -test). To compare qualitative variables, the χ^2 test was used. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

RESULTS

The study included 66 patients with cryptogenic IS, 38 (57,6%) men and 28 (42,4%) women. The mean age of patients at the time of stroke onset was 40,91 $\pm$ 7,7 years. The characteristics of the patients are presented in Table 1.

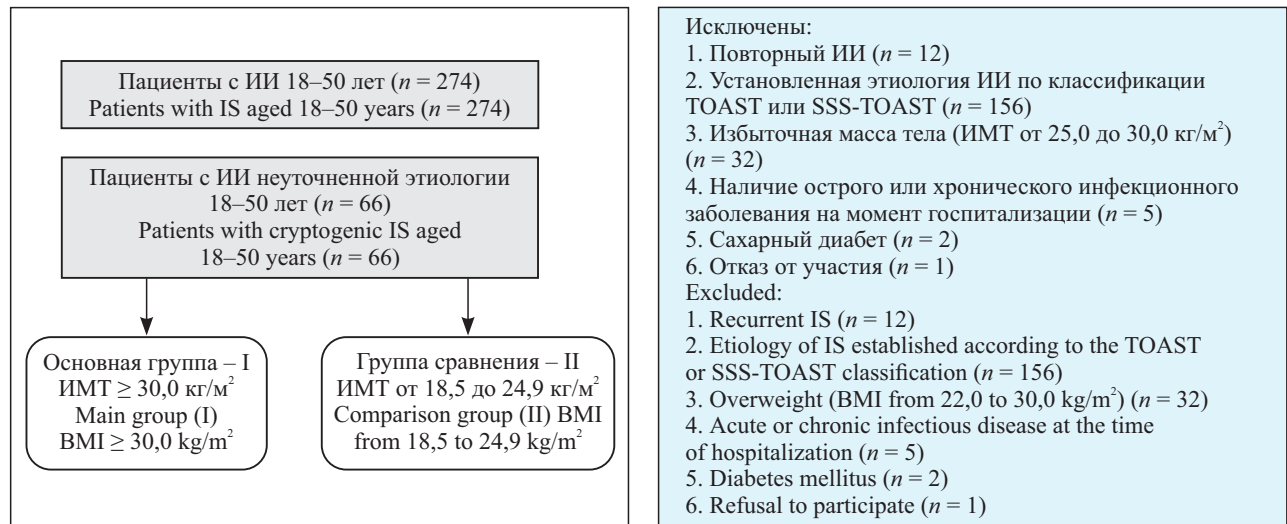


Рис. 1. Дизайн исследования (ИИ – ишемический инсульт; ИМТ – индекс массы тела)
Fig. 1. The study design (IS – ischemic stroke; BMI – body mass index)

кина (mRS) на 21-е $\pm$ 5 сут (V2) от начала ИИ. Шкала инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) использовалась для оценки пациентов с неврологическим дефицитом при поступлении (V1) и на 21-е $\pm$ 5 сут (V2).

Статистический анализ осуществляли с помощью программного обеспечения Prism (версия 10). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для нормально распределенных данных использовали тест Пирсона, для ненормально распределенных данных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение двух групп по количественному показателю при нормальном распределении данных выполняли с помощью модифицированного *t*-критерия Стьюдента (Уэлча). Для сравнения показателей качественных признаков применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 66 пациентов с ИИ НЭ. Среди них 38 (57,6 %) мужчин и 28 (42,4 %) женщин. Средний возраст пациентов на момент развития ИИ составил $40,91 \pm 7,7$ года. Характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов в обеих группах не различался (42,0 года против 43,5 лет, $p = 0,8706$). В группе с ожирением преобладали женщины (52,94 %), тогда как в группе сравнения – мужчины (68,75 %), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,0871$).

The mean age of patients in both groups did not differ (42,0 years vs. 43,5 years, $p = 0,8706$). In the obesity group, women predominated (52,94%), whereas in the comparison group, men predominated (68,75%); however, the differences did not achieve statistical significance ($p = 0,0871$).

The prevalence of smoking and alcohol consumption showed no significant differences between the groups ($p = 0,0885$ and $p = 0,9999$, respectively). Systolic and diastolic blood pressure levels also did not differ ($p = 0,1414$ and $p = 0,331$, respectively), indicating that arterial hypertension was not a factor influencing the differences between the groups. Initial atherosclerotic vascular wall changes were detected in 55,8% of patients with obesity and in 46,8% of patients without obesity ($p = 0,6225$). Measurement of hematocrit levels revealed no statistical difference between the groups (43,65% vs. 44,2%, $p = 0,9365$). Lesion in the vertebrobasilar arterial system was more common in the obesity group (41,2% vs. 21,8%), but the differences were not statistically significant ($p = 0,1168$). Lesion in the carotid arterial system predominated in the comparison group (78,2% vs. 58,8%, $p = 0,1168$).

Body weight and BMI significantly differed between the groups ($p < 0,0001$), as might be expected given the inclusion criteria.

The neurological symptoms of the examined patients (Table 2) were caused by the involvement of various functional systems. Disordered cranial nerve innervation manifested as central facial palsy in 64,71% ($n = 22$) of patients in the main group and in 59,38% ($n = 19$) of patients in the comparison group. Hemianopsia was diagnosed in 11,76% ($n = 4$) of

Таблица 1. Характеристика пациентов с ишемическим инсультом неустановленной этиологии
Table 1. Characteristics of patients with cryptogenic ischemic stroke

Показатели Indicators	Группа I: ИИ НЭ и ожирение Group I: cryptogenic IS and obesity (n = 34)	Группа II: ИИ НЭ без ожирения Group II: cryptogenic IS without obesity (n = 32)	p
Демографические характеристики: Demographics:			
мужчины / men, % (n)	47,06 (16)	68,75 (22)	0,0871
женщины / women, % (n)	52,94 (18)	31,25 (10)	
возраст, лет / age, years, Me (Q1–Q3)	42 (36,0–42,25)	43,5 (36,0–48,0)	0,8706
Факторы риска / Risk factors:			
курение / smoking, % (n)	41,2 (14)	53,2 (17)	0,0885
злоупотребление алкоголем / alcohol abuse, % (n)	14,7 (5)	12,5 (4)	0,9999
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg, M ± SD	135,9 ± 20,08	129,6 ± 16,9	0,1414
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg, M ± SD	87,2 ± 14,02	84,31 ± 11,9	0,331
атеросклероз, начальные изменения сосудистой стенки / atherosclerosis, initial vascular changes, % (n)	55,8 (19)	46,8 (15)	0,6225
гематокрит / hematocrit, %, Me (Q1–Q3)	43,65 (39,93–47,0)	44,2 (37,53–47,05)	0,9365
Сосудистый бассейн поражения: Localization of vascular lesion:			
ВББ / VB arterial system, % (n)	41,2 (14)	21,8 (7)	0,1168
каротидный / carotid arterial system, % (n)	58,8 (20)	78,2 (25)	0,1168
Антропометрические показатели Anthropometrics:			
масса тела, кг / body weight, kg, M ± SD [min; max]	96,53 ± 11,02 [80; 130]	67,44 ± 8,14 [53; 85]	<0,0001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q1–Q3)	34,6 (31,2–37,2)	23,9 (21,0– 24,2)	<0,0001

П р и м е ч а н и е . ИИ НЭ – ишемический инсульт неустановленной этиологии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ВББ – вертебробазилярный бассейн; ИМТ – индекс массы тела.
A b b r e v i a t i o n s : IS – ischemic stroke; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; VB – vertebrobasilar; BMI – body mass index.

Распространенность курения и употребления алкоголя не имела значимых различий между группами ($p = 0,0885$ и $p = 0,9999$ соответственно). Уровни систолического и диастолического артериального давления также не различались ($p = 0,1414$ и $p = 0,331$ соответственно), что указывает на отсутствие артериальной гипертензии как фактора, влияющего на различия между группами. Начальные атеросклеротические изменения сосудистой стенки выявлены у 55,8 % пациентов с ожирением и у 46,8 % пациентов без ожирения ($p = 0,6225$). При оценке уровня гематокрита не было выявлено статистической разницы между группами (43,65 против 44,2 %, $p = 0,9365$). Поражение вертебробазилярного бассейна чаще встречалось в группе с ожирением (41,2 против 21,8 %), однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,1168$). Поражение каротидного бассейна преобладало в группе сравнения (78,2 против 58,8 %, $p = 0,1168$).

patients in the main group and in 12,5% ($n = 4$) of patients in the comparison group. Dysphagia was observed in 5,88% ($n = 4$) of patients in the main group and in 3,13% ($n = 1$) of patients in the comparison group.

Pyramidal tract was involved with approximately equal frequency in both groups – 58,82% ($n = 20$) of patients in the main group and 81,25% ($n = 26$) of patients in the comparison group.

Sensory impairment was identified in 29,41% ($n = 10$) of patients in the main group and in 37,5% ($n = 12$) of patients in the comparison group, including deep sensibility impairment. Vestibulocerebellar symptoms and coordination disorders were noted in 23,53% ($n = 8$) of patients in the main group and in 21,88% ($n = 7$) of patients in the comparison group.

Cortical speech disorders were recorded in 29,41% ($n = 10$) of patients in the main group and in 43,75% ($n = 14$) of patients in the comparison group.

Таблица 2. Проявления неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом неуточненной этиологии в острейший период инсульта, *n* (%)**Table 2.** Manifestations of neurological deficit in patients with cryptogenic ischemic stroke in the hyperacute phase of stroke, *n* (%)

Проявления Manifestations	I группа (ИМТ > 30,0 кг/м ²) Group I (BMI > 30,0 kg/m ²) <i>n</i> = 34	II группа (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²) Group II (BMI 18,5–24,9 kg/m ²) <i>n</i> = 32	<i>p</i>
Афазия / Aphasia	10 (29,41)	14 (43,75)	0,2262
Гемипарез / Hemiparesis	4 (11,76)	4 (12,50)	0,9271
Парез взора / Gaze palsy	6 (17,65)	3 (9,38)	0,3277
Парез мимической мускулатуры / Facial palsy	22 (64,71)	19 (59,38)	0,655
Девияция языка / Tongue deviation	6 (17,65)	3 (9,38)	0,3277
Дизартрия / Dysarthria	12 (35,29)	15 (46,88)	0,3389
Дисфагия / Dysphagia	2 (5,88)	1 (3,13)	0,5909
Пирамидные нарушения / Pyramidal tract lesions	20 (58,82)	26 (81,25)	0,7847
Нарушение чувствительности / Sensory disturbances	10 (29,41)	12 (37,50)	0,4860
Координаторные нарушения / Coordination disorders	8 (23,53)	7 (21,88)	0,8727
Нарушение функции тазовых органов Pelvic organ dysfunction	0 (0,00)	2 (6,25)	0,1388
Судороги в дебюте / Seizure syndrome at onset	4 (11,76)	0 (0,00)	0,0453
Головная боль в дебюте / Headache at onset	8 (23,53)	3 (9,38)	0,1231
Нарушение сознания в дебюте Impaired consciousness at onset	6 (17,65)	6 (18,75)	0,9076
Психомоторное возбуждение в дебюте Psychomotor agitation at onset	2 (5,88)	0 (0,00)	0,1635
Тошнота и рвота в дебюте / Nausea and vomiting at onset	4 (11,76)	3 (9,38)	0,7527

Масса тела и ИМТ достоверно отличались между группами ($p < 0,0001$), что ожидаемо в связи с критериями включения.

Неврологическая симптоматика обследованных пациентов (табл. 2) обусловлена поражением различных функциональных систем. Нарушения иннервации, связанные с поражением черепных нервов, проявлялись в виде центрального пареза мимической мускулатуры у 64,71 % ($n = 22$) пациентов в основной группе и у 59,38 % ($n = 19$) в группе сравнения. Гемипарез диагностирован у 11,76 % ($n = 4$) пациентов в основной группе и у 12,5 % ($n = 4$) в группе сравнения. Нарушения глотания наблюдались у 5,88 % ($n = 4$) пациентов в основной группе и у 3,13 % ($n = 1$) – в группе сравнения.

Поражение со стороны пирамидного тракта встречались в обеих группах примерно с равной частотой – 58,82 % ($n = 20$) пациентов в основной группе, 81,25 % ($n = 26$) в группе сравнения.

Нарушения чувствительности выявлены у 29,41 % ($n = 10$) пациентов в основной группе и у 37,5 % ($n = 12$) в группе сравнения, включая расстройства глубокой чувствительности. Вестибуло-локомоторная симптоматика и нарушения

The only difference in the stroke onset was the occurrence of seizures in 4 patients (11,76%) in the main group, seizures were not recorded in the comparison group. However, on the whole, patients in both groups did not differ statistically in terms of the main clinical manifestations and severity of the hyperacute phase of stroke, which allowed us to analyze the dynamics of functional status by the 21st day following stroke. Outcomes were assessed using the mRS at discharge or by day 21 ± 5 after stroke. The NIHSS was used to assess and categorize patients with neurological deficit on admission: mild neurological deficit (NIHSS ≤ 4) and moderate neurological deficit (NIHSS from 5 to 15). Patients with severe neurological deficit (NIHSS > 15) were not included in the study (Table 3).

In patients with obesity and mild neurological deficit (NIHSS ≤ 4) on admission, the mean NIHSS score was 3,5 ± 0,53, which was significantly higher than in the group without obesity (2,3 ± 0,83, $p = 0,0018$). By the time of discharge (on day 21 ± 5), the mean NIHSS score in the obesity group decreased to 2,5 ± 1,2, whereas in the group without obesity it was 1,0 ± 0,8 ($p = 0,0089$).

Таблица 3. Функциональный статус и исходы у пациентов с ишемическим инсультом неустановленной этиологии, баллы**Table 3.** Functional status and outcomes in patients with cryptogenic ischemic stroke, points

Показатель Parameter	Группа I (ИИ НЭ и ожирение) Group I (cryptogenic IS and obesity) (n = 34)	Группа II (ИИ НЭ без ожирения) Group II (cryptogenic IS without obesity) (n = 32)	p
Неврологический дефицит легкой степени тяжести Mild neurological deficit (NIHSS ≤ 4):			
V1	3,5 ± 0,53	2,3 ± 0,83	0,0018
V2	2,5 ± 1,2	1,0 ± 0,8	0,0089
Неврологический дефицит средней степени тяжести Moderate neurological deficit (NIHSS 5–15):			
V1	8,5 ± 2,2	7,8 ± 2,5	0,2779
V2	3,04 ± 1,34	2,67 ± 2,1	0,2945
Степень инвалидизации после инсульта (по mRS) на 21-е ± 5 суток после инсульта Degree of disability after stroke (according to mRS) on day 21 ± 5 day following stroke	1,91 ± 1,4	1,47 ± 1,2	0,2

П р и м е ч а н и е . ИИ НЭ – ишемический инсульт неустановленной этиологии; NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья; mRS – модифицированная шкала Рэнкина; V1 – оценка при поступлении; V2 – оценка на 21-е ± 5 суток.
A b b r e v i a t i o n s : IS – ischemic stroke; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; mRS – modified Rankin Scale; V1 – assessment on admission; V2 – assessment on day 21 ± 5.

координации отмечены у 23,53 % (n = 8) пациентов в основной группе и у 21,88 % (n = 7) в группе сравнения.

Корковые речевые нарушения зафиксированы у 29,41 % (n = 10) пациентов в основной группе и у 43,75 % (n = 14) в группе сравнения.

Единственным различием в дебюте инсульта было развитие судорожного синдрома у 4 пациентов (11,76 %) в основной группе, в группе сравнения этот синдром не зафиксирован. Однако в целом пациенты обеих анализируемых групп статистически не различались по основным клиническим проявлениям и тяжести острейшего периода инсульта, что позволило нам провести анализ динамики функционального статуса к 21-м суткам после свершившего ишемического цереброваскулярного события. Исходы оценивались с помощью шкалы mRS при выписке или на 21-е ± 5 суток после инсульта. Шкала NIHSS использовалась для оценки и группирования пациентов с неврологическим дефицитом при поступлении: неврологический дефицит легкой степени (NIHSS ≤ 4) и средней степени (NIHSS от 5 до 15) тяжести. Пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом (NIHSS > 15) в исследовании не включали (табл. 3).

У пациентов с ожирением и легким неврологическим дефицитом (NIHSS ≤ 4) при поступлении средний балл по шкале NIHSS составил 3,5 ± 0,53,

In patients with obesity and moderate neurological deficit (NIHSS > 4) on admission, the mean NIHSS score was 8,5 ± 2,2, while in the group without obesity it was 7,8 ± 2,5 (p = 0,2779). The differences were not statistically significant. By the time of discharge, the mean NIHSS score in the obesity group decreased to 3,04 ± 1,34, while in the group without obesity it decreased to 2,67 ± 2,1 (p = 0,2945). As on admission, no statistically significant differences were identified, which may be due to the fact that the subgroup with NIHSS > 4 included patients with a wide range of severity (from 5 to 15 points), and consequently, this might lead to heterogeneity of the sample and made it difficult to detect statistically significant differences between the groups.

The assessment of early functional disorders (according to the mRS) was 1,91 ± 1,4 in the first group and 1,47 ± 1,2 in the second group. However, no statistically significant difference was found between the groups.

DISCUSSION

Numerous studies have linked obesity to various cardiovascular diseases, but only a few have examined the association between obesity and ischemic cerebrovascular events in young adults [11]. Although the incidence of IS among individuals under 55 years of age remains relatively low, it shows an increasing trend and already reaches 20% [12].

что достоверно выше, чем в группе без ожирения ($2,3 \pm 0,83$, $p = 0,0018$). К моменту выписки (на 21 ± 5 сутки) средний балл NIHSS в группе с ожирением снизился до $2,5 \pm 1,2$, тогда как в группе без ожирения – до $1,0 \pm 0,8$ ($p = 0,0089$).

У пациентов с ожирением и неврологическим дефицитом средней степени (NIHSS > 4) при поступлении средний балл по шкале NIHSS составил $8,5 \pm 2,2$, в группе без ожирения – $7,8 \pm 2,5$ ($p = 0,2779$). Различия не были статистически значимыми. К моменту выписки средний балл по шкале NIHSS в группе с ожирением снизился до $3,04 \pm 1,34$, в группе без ожирения – до $2,67 \pm 2,1$ ($p = 0,2945$). Как и при поступлении, статистически значимых различий выявлено не было, что может быть связано с тем, что подгруппа с NIHSS > 4 включала пациентов с широким диапазоном тяжести (от 5 до 15 баллов), и, как следствие, это могло привести к гетерогенности выборки и затруднить выявление статистически значимых различий между группами.

Оценка ранних функциональных нарушений (по шкале mRs) составила в первой группе $1,91 \pm 1,4$ балла, во второй группе – $1,47 \pm 1,2$ балла, однако статистической разницы между группами не было выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования связывали ожирение с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но лишь немногие из них изучали связь между ожирением и ишемическими мозговыми катастрофами у молодых взрослых [11]. Заболеваемость ИИ среди лиц моложе 55 лет хотя и остается относительно низкой, но демонстрирует тенденцию к росту и уже на сегодняшний день достигает 20 % [12].

Люди с высоким ИМТ подвержены повышенному риску инсульта, хотя влияние этого фактора на прогноз остается предметом обсуждения. Есть работы, показывающие, что увеличение массы тела может играть защитную роль в отношении смертности и исходов после инсульта, что известно как «парадокс ожирения», поэтому изучение жировой ткани и молекул, которые она производит, служит исследовательским интересам и сегодня [13]. В существенной доле наблюдений тем не менее доказывается патологическое влияние избыточной дисфункциональной массы тела на течение и исходы ОНМК [9, 14, 15].

В нашем исследовании мы получили результаты, указывающие на то, что ИИ НЭ в молодом

Individuals with high BMI are at increased risk of stroke, although the impact of this factor on prognosis remains a matter of debate. Some studies suggest that increased body weight may play a protective role in mortality and post-stroke outcomes, which is known as the “obesity paradox”; therefore, the study of adipose tissue and the molecules it produces remains of research interest to this day [13]. Nevertheless, a substantial proportion of studies demonstrates the pathological impact of excessive dysfunctional body weight on the course and outcomes of ACVA [9, 14, 15].

In our study, we obtained results indicating that cryptogenic IS in young adults with obesity has more severe course compared to the comparison group (without obesity), and recovery, as assessed by early outcomes, is more challenging. It is believed that patients with obesity have higher metabolic reserves, which may be beneficial in critically ill patients [16]. However, much more likely, these reserves do not compensate for the negative impact of systemic inflammation, microcirculatory and metabolic disorders that are exacerbated by obesity [17, 18].

Despite the relatively mild course of IS in young patients, post-stroke functional limitations and mortality rates remain critical problems [19]. It is noted that BMI has a significant impact on functional outcomes of stroke. Lower BMI is associated with an increased risk of disability and mortality, whereas high BMI values can also negatively affect outcomes in non-lacunar strokes [20].

CONCLUSION

In young adults with obesity, cryptogenic IS has more severe onset and course compared to individuals with normal BMI, indicating the negative impact of excess adipose tissue and associated metabolic inflammation on the course of IS.

Author contributions

Ponomareva M.S. – literature review, collection and processing of material, analysis of the data obtained, statistical processing of the results, writing and editing the text.

Shchepankevich L.A. – concept and design of the study, analysis of the data obtained, writing and editing the text, expert evaluation.

Rerikh K.V., Zatyanko A.V. – literature review, collection and processing of material, analysis of the data obtained, editing the text.

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

возрасте при наличии ожирения протекает тяжелее по сравнению с группой сравнения (без ожирения), а восстановление при оценке ранних исходов проходит сложнее. При этом считается, что пациенты с ожирением имеют более высокие метаболические резервы, которые могут быть полезны в критических состояниях [16]. Однако, по всей вероятности, эти резервы не компенсируют негативное влияние системного воспаления, нарушений микроциркуляции и метаболических дисфункций, которые усугубляются на фоне ожирения [17, 18].

Несмотря на относительно легкое течение ИИ у молодых пациентов, функциональные ограничения и уровень смертности после ИИ остаются существенными проблемами [19]. Отмечается, что ИМТ оказывает существенное влияние на функциональные исходы после инсульта. Более низкий ИМТ ассоциирован с повышенным риском инвалидизации и смертности, тогда как высокие значения ИМТ также могут негативно сказываться на исходах нелакунарных инсультов [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lui F., Khan Suneb M.Z., Patti L. Ischemic stroke // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29763173.
2. Smyth A., Hankey G.J., Damasceno A. et al. Carbonated beverage, fruit drink, and water consumption and risk of acute stroke: the INTERSTROKE case-control study // J. Stroke. 2024;26(3):391-402. DOI: 10.5853/jos.2024.01543.
3. Potter T.B.H., Tannous J., Vahidy F.S. A contemporary review of epidemiology, risk factors, etiology, and outcomes of premature stroke // Curr. Atheroscler. Rep. 2022;24(12):939-948. DOI: 10.1007/s11883-022-01067-x.
4. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. et al. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2020;91(4):411-417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
5. Xia Y., Liu H., Zhu R. Risk factors for stroke recurrence in young patients with first-ever ischemic stroke: A meta-analysis // World J. Clin. Cases. 2023;11(26):6122-6131. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i26.6122.
6. Sakseranee J., Sethabouppha P., Pattarasakulchai T. et al. The diagnostic tests and functional outcomes of acute ischemic stroke or transient ischemic attack in young adults: A 4-year hospital-based observational study // PLoS One. 2023;18(10):e0292274. DOI: 10.1371/journal.pone.0292274.
7. Ekker M.S., Verhoeven J.I., Schellekenset M.M.I. et al. Risk factors and causes of ischemic stroke in 1322 young adults // Stroke. 2023;54(2):439-447. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040524.
8. Wang X., Chen H., Chang Z., Xie D. Genetic causal role of body mass index in multiple neurological diseases //

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В молодом возрасте при наличии ожирения ИИ НЭ дебютирует и протекает тяжелее по сравнению с лицами, имеющими нормальный ИМТ, что указывает на негативное влияние избыточной жировой ткани и сопутствующего метаболического воспаления на характер течения заболевания.

Вклад авторов

Пономарева М.С. – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка материала, написание и редактирование текста.

Щепанкевич Л.А. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста, экспертная оценка.

Рерих К.В., Затынко А.В. – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Lui F., Khan Suneb M.Z., Patti L. Ischemic stroke. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29763173.*
2. Smyth A., Hankey G.J., Damasceno A. et al. Carbonated beverage, fruit drink, and water consumption and risk of acute stroke: the INTERSTROKE case-control study. *J. Stroke.* 2024;26(3):391-402. DOI: 10.5853/jos.2024.01543.
3. Potter T.B.H., Tannous J., Vahidy F.S. A contemporary review of epidemiology, risk factors, etiology, and outcomes of premature stroke. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2022;24(12):939-948. DOI: 10.1007/s11883-022-01067-x.
4. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. et al. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020;91(4):411-417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
5. Xia Y., Liu H., Zhu R. Risk factors for stroke recurrence in young patients with first-ever ischemic stroke: A meta-analysis. *World J. Clin. Cases.* 2023;11(26):6122-6131. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i26.6122.
6. Sakseranee J., Sethabouppha P., Pattarasakulchai T. et al. The diagnostic tests and functional outcomes of acute ischemic stroke or transient ischemic attack in young adults: A 4-year hospital-based observational study. *PLoS One.* 2023;18(10):e0292274. DOI: 10.1371/journal.pone.0292274.
7. Ekker M.S., Verhoeven J.I., Schellekenset M.M.I. et al. Risk factors and causes of ischemic stroke in 1322 young adults. *Stroke.* 2023;54(2):439-447. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040524.
8. Wang X., Chen H., Chang Z., Xie D. Genetic causal role of body mass index in multiple neurological diseases.

- Sci. Rep. 2024;14(1):7256. DOI: 10.1038/s41598-024-57260-2.
9. Jaakonmäki N., Zedde M., Sarkanen T. et al.; SECRETO Study Group. Obesity and the risk of cryptogenic ischemic stroke in young adults // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022;31(5):106380. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106380.
 10. Пономарева М.С., Щепанкевич Л.А., Рерих К.В. и др. Метаболические предикторы течения ишемического инсульта у молодых // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(1):21-29. DOI: 10.17816/ACEN.1274.
 11. Namaganda P., Nakibuuka J., Kaddumukasa M., Katabira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study // *BMC Neurol.* 2022;22(1):335. DOI: 10.1186/s12883-022-02853-5.
 12. Schneider T.R., Dittrich T.D., Kahles T. et al. First ischemic stroke in young adults: Sex and age-related differences in stroke rates, risk factors, and etiologies // *Eur. Stroke J.* 2025;10(3):882-891. DOI: 10.1177/23969873251317347.
 13. Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship // *Metabolism.* 2019;92:98-107. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.
 14. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes // *Diabetes Obes. Metab.* 2025;27(Suppl 2):3-19. DOI: 10.1111/dom.16263.
 15. Reinisch I., Ghosh A., Noé F. et al. Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity // *Cell Metab.* 2025;37(3):640-655.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.11.006.
 16. Schetz M., De Jong A., Deane A.M. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review // *Intensive Care Med.* 2019;45(6):757-769. DOI: 10.1007/s00134-019-05594-1.
 17. Pacinella G., Ciaccio A.M., Tuttolomondo A. Molecular links and clinical effects of inflammation and metabolic background on ischemic stroke: an update review // *J. Clin. Med.* 2024;13(24):7515. DOI: 10.3390/jcm13247515.
 18. Янковская С.В., Новикова Е.Г., Епанчинцева Е.А. и др. Ассоциация коморбидной соматической патологии с индексом массы тела и типами распределения жира у мужчин // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(4):70-77. DOI: 10.15372/SSMJ20200410.
 19. Gonzalez F., López J.I., Tamagnini F. et al. Young adults with ischemic stroke in Argentina: A national multicenter retrospective registry analysis (JACARANDA) // *Int. J. Stroke.* 2026; 21(1):68-78. DOI: 10.1177/17474930251378281.
 20. Miwa K., Nakai M., Yoshimura S. et al. Clinical impact of body mass index on outcomes of ischemic and hemorrhagic strokes // *Int. J. Stroke.* 2024;19(8):907-915. DOI: 10.1177/17474930241249370.
 - Sci. Rep. 2024;14(1):7256. DOI: 10.1038/s41598-024-57260-2.
 9. Jaakonmäki N., Zedde M., Sarkanen T. et al.; SECRETO Study Group. Obesity and the risk of cryptogenic ischemic stroke in young adults. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022;31(5):106380. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106380.
 10. Ponomareva M.S., Shchepankevich L.A., Rerikh K.V. et al. Metabolic predictors of ischemic stroke in young adults. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(1):21-29. DOI: 10.17816/ACEN.1274. (In Russ.)
 11. Namaganda P., Nakibuuka J., Kaddumukasa M., Katabira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study. *BMC Neurol.* 2022;22(1):335. DOI: 10.1186/s12883-022-02853-5.
 12. Schneider T.R., Dittrich T.D., Kahles T. et al. First ischemic stroke in young adults: Sex and age-related differences in stroke rates, risk factors, and etiologies. *Eur. Stroke J.* 2025;10(3):882-891. DOI: 10.1177/23969873251317347.
 13. Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2019;92:98-107. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.
 14. Blüher M. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes Obes. Metab.* 2025;27(Suppl 2):3-19. DOI: 10.1111/dom.16263.
 15. Reinisch I., Ghosh A., Noé F. et al. Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity. *Cell Metab.* 2025;37(3):640-655.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.11.006.
 16. Schetz M., De Jong A., Deane A.M. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):757-769. DOI: 10.1007/s00134-019-05594-1.
 17. Pacinella G., Ciaccio A.M., Tuttolomondo A. Molecular links and clinical effects of inflammation and metabolic background on ischemic stroke: an update review. *J. Clin. Med.* 2024;13(24):7515. DOI: 10.3390/jcm13247515.
 18. Iankovskaia S.V., Novikova E.G., Epanchintseva E.A. et al. Association of comorbid somatic pathology with fat distribution type and body mass index in men. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(4):70-77. DOI: 10.15372/SSMJ20200410. (in Russ.)
 19. Gonzalez F., López J.I., Tamagnini F. et al. Young adults with ischemic stroke in Argentina: A national multicenter retrospective registry analysis (JACARANDA). *Int. J. Stroke.* 2026; 21(1):68-78. DOI: 10.1177/17474930251378281.
 20. Miwa K., Nakai M., Yoshimura S. et al. Clinical impact of body mass index on outcomes of ischemic and hemorrhagic strokes. *Int. J. Stroke.* 2024;19(8):907-915. DOI: 10.1177/17474930241249370.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пономарева Мария Сергеевна – ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Мин-

ABOUT THE AUTHORS

Maria S. Ponomareva – Assistant, Departments of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Clinical Neurologist, Center for Neurology and Neurosurgery, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-5141-3292.

здрави России; врач-невролог центра неврологии и нейрохирургии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-5141-3292.

Щепанкевич Лариса Александровна – д-р мед. наук, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий центром неврологии и нейрохирургии, куратор неврологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6951-2205.

Рерих Ксения Викторовна – ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-невролог регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4141-9161.

Затынко Андрей Владимирович – заведующий отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0000-3737-3431.

Larisa A. Shchepankevich – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Head, Center for Neurology and Neurosurgery, Curator, Neurological Department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6951-2205.

Ksenya V. Rerikh – Assistant, Departments of Neurology, Novosibirsk State Medical University; Clinical Neurologist, Regional Vascular Center No. 2, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4141-9161.

Andrey V. Zatyanko – Head, Department for Patients with Acute Cerebrovascular Accidents, Regional Vascular Center No. 2, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0000-3737-3431.

Влияние социально-демографических факторов на приверженность терапии и восприятие фармацевтической помощи у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Таджикистан

М.Н. Саидова

Таджикский национальный университет, Душанбе, Республика Таджикистан

АННОТАЦИЯ

Введение. Неинфекционные заболевания, являющиеся основной причиной смерти во всем мире, особенно распространены в Таджикистане. Сердечно-сосудистые заболевания, в свою очередь, представляют одну из самых актуальных медико-социальных проблем настоящего времени вследствие значительной и растущей их распространенности, а также прогрессирующего «омоложения».

Цель. Изучение приверженности пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) фармакотерапии в Республике Таджикистан (РТ) и оценка их представлений о роли врача и фармацевта в назначении и сопровождении лечения с учетом социально-демографических факторов для обоснования внедрения адаптированных программ фармацевтической помощи пациентам с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы. Проведено одномоментное описательное аналитическое исследование с использованием метода анкетирования, в котором приняли участие 1087 пациентов – жителей РТ с диагнозом АГ и/или ИБС, получавших медикаментозное лечение. Анкета включала вопросы о приоритете специалиста здравоохранения в назначении лекарственных препаратов (ЛП), регулярности приема ЛП, соблюдении рекомендаций при одновременном назначении нескольких ЛП и социально-демографических характеристиках респондентов. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием методов описательной и инферентной статистики.

Результаты. Большинство респондентов (82,6 %) считают, что ЛП должен назначать только врач (9,7 % – фармацевт, 3,6 % – самостоятельно/по рекомендациям, 4,1 % затруднились ответить). Представления о специалисте системы здравоохранения, который назначает терапию, и уровень приверженности фармакотерапии значительно зависят от пола, возраста, образования, уровня дохода и профессионального статуса ($p < 0,001$ для всех факторов). Мужчины в сравнении с женщинами более регулярно принимают все назначенные ЛП (52,4 и 37,2 % соответственно). Степень приверженности лечению увеличивается с возрастом (73,1 % респондентов в группе старше 61 года), уровнем образования (67,5 % среди лиц с научной степенью) и доходом. При полипрагматии строго соблюдают рекомендации врача только 38,4 % опрошенных; 47,4 % стараются соблюдать все назначения, но это не всегда удается; 6,8 % чаще используют только один ЛП для снижения артериального давления. Слабая приверженность лечению наблюдается среди пенсионеров, лиц с низким доходом и среднего возраста.

Заключение. Учитывая полученные в ходе исследования данные, на современном этапе целесообразным представляется внедрение моделей collaborative/supplementary prescribing (фармацевт осуществляет поддержку, коррекцию и мониторинг терапии в соответствии с назначениями врача), адаптированных к национальному контексту РТ, что может способствовать повышению приверженности пациентов с АГ и ИБС фармакотерапии, улучшению клинических результатов и оптимизации использования ресурсов системы здравоохранения РТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, приверженность терапии, фармацевтическая опека, социально-демографические факторы, Таджикистан.

Образец цитирования: Саидова М.Н. Влияние социально-демографических факторов на приверженность терапии и восприятие фармацевтической помощи у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Таджикистан // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):48-67. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-48-67

Поступила в редакцию 09.12.2025
Прошла рецензирование 29.01.2026
Принята к публикации 10.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Саидова Мухаббат Нарзуллоевна: Таджикский национальный университет, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, просп. Рудаки, 17.
E-mail: said_mouhabbat@mail.ru

Received 09.12.2025
Revised 29.01.2026
Accepted 10.02.2026

Corresponding author
Mukhabbat N. Saidova: Tajik National University, 17, Rudaki Avenue, Dushanbe, 734025, Republic of Tajikistan.
E-mail: said_mouhabbat@mail.ru

The influence of socio-demographic factors on the adherence to therapy and perception of pharmaceutical care in patients with chronic cardiovascular diseases in the Republic of Tajikistan

M.N. Saidova

Tajik National University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Non-communicable diseases, the leading cause of death worldwide, are particularly prevalent in Tajikistan. Cardiovascular diseases are one of the most pressing medical and social issues of our time, due to their significant and growing prevalence, as well as their progressive “rejuvenation”.

A i m . To study the adherence among patients with arterial hypertension (AH) and coronary artery disease (CAD) to pharmacotherapy in the Republic of Tajikistan (RT) and to assess their perceptions of the role of physicians and pharmacists in drug prescription and maintenance of treatment, considering socio-demographic factors, to justify the implementation of adapted pharmaceutical care programs for patients with chronic cardiovascular diseases.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A cross-sectional descriptive-analytical study was conducted by surveying 1087 residents of the Republic of Tajikistan diagnosed with AH and/or CAD receiving pharmacological treatment. The inventory included questions about the healthcare professional's priority in prescribing medications, the regularity of medication intake, adherence to multiple drug therapy, and the respondents' socio-demographic characteristics. Statistical analysis of the results was performed using descriptive and inferential statistics.

R e s u l t s . The majority of respondents (82,6%) believe that medications should be prescribed only by physicians, 9,7% – pharmacists, 3,6% – self-prescribed or based on the recommendation, 4,1% found it difficult to answer. Perceptions of the healthcare professional who prescribes therapy and the level of medication adherence significantly depend on gender, age, education, income and occupational status ($p < 0,001$ for all factors). Men, compared to women, take all the drugs prescribed more regularly (52,4% and 37,2%, respectively). The compliance rate increases with age (73,1% of respondents in the group over 61 years old), education level (67,5% among those with an academic degree) and income level. In the case of polypharmacy, only 38,4% of respondents strictly follow doctor's recommendations; 47,4% try to comply with all prescriptions, but this is not always possible; 6,8% more often purchase only one drug to lower blood pressure. Poor treatment adherence is observed among retirees, low-income and middle-aged individuals.

C o n c l u s i o n . Nowadays, it seems appropriate to introduce collaborative/supplementary prescribing models (a pharmacist provides assistance, adaptation and monitoring of therapy in accordance with the doctor's prescriptions), adapted to the national context of the RT, which can help increase adherence to the pharmacotherapy in patients with AH and CAD, improve clinical outcomes and optimize the use of resources of the RT healthcare system.

Keywords: arterial hypertension, coronary artery disease, adherence to therapy, pharmacist's patient care process, socio-demographic factors, Tajikistan.

Citation example: Saidova M.N. The influence of socio-demographic factors on the adherence to therapy and perception of pharmaceutical care in patients with chronic cardiovascular diseases in the Republic of Tajikistan. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):48-67. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-48-67

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, а эффективность их фармакотерапии в значительной степени зависит от приверженности пациентов к назначенной лекарственной терапии в длительной перспективе [1, 2]. Республика Таджикистан (РТ) не является исключением [3, 4]. Проблема недостаточной приверженности длительной терапии давно признана на глобальном уровне: по оценкам ВОЗ, примерно половина пациентов в развитых странах не

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) and coronary artery disease (CAD) remain among the leading causes of morbidity and mortality worldwide, and the effectiveness of their pharmacotherapy largely depends on long term medication adherence in patients [1, 2]. The Republic of Tajikistan (RT) is no exception [3, 4]. The problem of poor adherence to long-term therapy has long been recognized globally: according to WHO estimates, approximately half of patients in developed countries do not adhere to long-term therapy regimens, which significantly reduces the clinical effectiveness of chronic disease treatment [5].

соблюдают режимы длительной терапии, что значительно снижает клиническую эффективность лечения хронических заболеваний [5].

Международные исследования и систематические обзоры показывают, что такие мероприятия, как консультации фармацевтов, обзоры лекарственных средств (ЛС) и инструкций по приему, мониторинг применения ЛС и межпрофессиональные модели сотрудничества, могут повышать приверженность пациентов лечению и способствовать улучшению контроля артериального давления (АД). Метаанализы свидетельствуют о снижении систолического и диастолического АД и повышении доли пациентов с контролируемым АД в группах с участием фармацевтов. Отдельные крупные кластерные рандомизированные клинические исследования подтверждают целесообразность внедрения программ менеджмента приверженности фармакотерапии в аптечных условиях [1, 6, 7].

Однако в разных странах наблюдается вариативность в восприятии роли фармацевта пациентами и в учреждениях здравоохранения, а также в контексте оказания фармацевтической помощи: часть систем здравоохранения интегрирует фармацевтов в первичное звено, другие ограничивают их практику только отпусканием лекарств. В контексте этих глобальных тенденций важно изучение локального (национального) отношения пациентов к роли фармацевта, их приверженности лечению и социально-демографических детерминантов поведения, поскольку успешная адаптация международных моделей требует учета региональных предпочтений и ограничений [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать приверженность пациентов с АГ и ИБС фармакотерапии и оценить их представления о роли врача и фармацевта в процессе назначения и сопровождения лечения с учетом социально-демографических факторов для дальнейшего обоснования внедрения адаптированных фармацевтических программ сопровождения пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное описательное аналитическое социологическое исследование с использованием метода анкетирования. Применялись методы, не требующие предварительных знаний об изучаемом явлении [9], поэтому минимально рекомендуемый объем выборки для

International studies and systematic reviews demonstrate that interventions such as pharmacist consultations, medication and medicinal leaflet reviews, monitoring the medication use, and inter-professional collaboration models can improve treatment adherence in patients and contribute to improved blood pressure (BP) control. Meta-analyses show a reduction in systolic and diastolic BP and an increase in the proportion of patients with controlled BP in groups with pharmacist surveillance. Several major cluster randomized clinical trials confirm the usefulness of implementing medication adherence management programs in pharmacy settings [1, 6, 7].

However, there is variability across countries in the perception of the pharmacist's role by patients and by healthcare institutions, as well as in the context of provision of pharmaceutical care: some healthcare systems integrate pharmacists into primary care, while others limit their practice to dispensing medications. In the context of these global trends, it is important to study local (national) attitudes among patients toward the pharmacist's role, their treatment adherence, and socio-demographic behavioral determinants, as successful adaptation of international models requires consideration of regional preferences and constraints [8].

AIM OF THE RESEARCH

To analyze the adherence of AH and CAD patients to pharmacotherapy and assess their perceptions of the role of the physician and pharmacist during prescription and maintenance of treatment, taking into account socio-demographic factors; to further justify the implementation of adapted pharmaceutical care programs for patients with chronic cardiovascular diseases.

MATERIALS AND METHODS

The cross-sectional descriptive-analytical sociological study was conducted using a questionnaire survey. Methods employed did not require prior knowledge of the phenomenon being studied [9]; therefore, the minimum sample size that is recommended for a high-accuracy study and the ability to draw definitive conclusions at $p = 0,05$ is at least 400 individuals.

The study involved 1087 respondents diagnosed with AH and/or CAD who were receiving pharmacological treatment. The respondents varied by gender, age, education level, income level, and occupational status, which allowed to evaluate the influence of socio-demographic factors on perceptions of the role of physicians and pharmacists in prescription and

Таблица 1. Социально-демографический портрет респондентов
Table 1. The socio-demographic profile of respondents

Показатель / Variable	Количество респондентов / Number of respondents
Возраст, лет / Age, years:	
21–40	198
41–50	267
51–60	339
старше 60 / over 60 years old	283
Профессиональный статус / Occupational status:	
работающий / employed	547
безработный/домохозяйка unemployed/housewife	221
пенсионер / retired	319
Уровень образования Education level:	
профессиональное среднее / vocational secondary education	497
высшее / higher education	473
ученая степень / academic degree	117
Пол / Sex:	
мужской / male	616
женский / female	471
Уровень доходов / Income level:	
минимальный / low	489
средний / middle	363
выше среднего / high	235

исследования, претендующего на повышенную точность и формирование окончательных выводов при $p = 0,05$, составляет не менее 400 наблюдений.

В исследовании приняли участие 1087 респондентов с диагнозом АГ и/или ИБС, получавших медикаментозное лечение. Респонденты, составившие выборку, отличались по полу, возрасту, уровню образования, доходов и профессиональному статусу, что позволило оценить влияние социально-демографических факторов на представление о роли врача и фармацевта в назначении и сопровождении лечения. В целом в рамках данного исследования проведен статистический анализ 1087 анкет, заполненных респондентами, проживающими в Республике Таджикистан (РТ), включая Горно-Бадахшанскую автономную область, г. Душанбе, Районы республиканского подчинения, Согдийскую и Хатлонскую области. Обобщенная характеристика респондентов представлена в табл. 1.

Сбор первичных данных осуществляли с помощью структурированной анкеты, содержащей закрытые вопросы и разработанной с учетом цели исследования. Анкета включала следующие блоки: оценка представлений респондентов о назначении ЛС для лечения АГ и ИБС (врач, фармацевтический работник, самостоятельно/по рекомендациям, затруднились ответить); оценка приверженности фармакотерапии, в частности, регулярности приема назначенных ЛС; соблюде-

maintenance of treatment. In general, we carried out a statistical analysis of 1087 questionnaires completed by respondents residing in the Republic of Tajikistan (RT), including the Gorno-Badakhshan Autonomous region, the city of Dushanbe, Districts of Republican Subordination, and Sughd and Khatlon regions. Socio-demographic characteristics of respondents are presented in Table 1.

Primary data were collected using the structured questionnaire containing closed-ended questions and developed with the aim of the study in mind. The questionnaire included the following domains: respondents' perceptions of medications prescribed for AH and CAD treatment (physician, pharmacist, self-prescribing/based on recommendations, difficult to answer); medication adherence, in particular, the regularity of drug intake; adherence to recommendations when prescribed multiple medications simultaneously; situations of selective or episodic medication, and sociodemographic characteristics of respondents.

Treatment adherence was categorized based on patients' self-assessment of compliance with doctor's prescription (full compliance, moderate compliance, taking medication as needed, refusal of treatment).

Statistical processing of the results was performed using descriptive and inferential statistics. To analyze relationships between categorical variables, we used the Pearson χ^2 test; the likelihood ratio; indicators of strength of correlations: Cramer's V and the

ние рекомендаций при одновременном назначении нескольких препаратов; ситуации выборочного или эпизодического приема ЛС; социально-демографические характеристики респондентов.

Приверженность лечению оценивали на основании самооценки пациентов по выполнению назначений врача (полное выполнение, нерегулярное выполнение, прием «при необходимости», отказ от лечения).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием методов описательной и инферентной статистики. Для анализа связей между категориальными переменными применяли критерий χ^2 Пирсона; отношение правдоподобия (Likelihood Ratio); показатели силы связи: коэффициент V Крамера и коэффициент сопряженности; коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для оценки линейных зависимостей между порядковыми переменными).

Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для интерпретации силы связи использовали общепринятые критерии (слабая, умеренная, сильная связь).

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и анонимности. Участие респондентов было добровольным, персональные данные не собирались, а результаты использовались исключительно в самом общем виде в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая тот факт, что в ряде стран фармацевты уже могут инициировать, корректировать или принимать решение о продолжении терапии (переход от модели collaborative/supplementary prescribing (совместное с врачом/дополнительное назначение) к модели independent prescribing (полная автономия в пределах компетенций) [10, 11], мы попытались определить отношение таджиков к тенденции смещения роли фармацевтов от только «поставщика лекарств» к полноценному члену клинической команды.

Так, общегрупповой статистический анализ данных мнения наших респондентов относительно того, кто из специалистов системы здравоохранения должен назначать препараты для снижения АД и лечения ИБС, показал, что из общего числа опрошенных (табл. 2) 898 (82,6 %) считают, что препараты должен назначать врач; 105 (9,7 %) – аптечный работник; 39 чел. (3,6 %) полагаются на самостоятельный выбор/рекомендации и 45 чел. (4,1 %) имели затруднение с ответом.

При этом значение χ^2 Пирсона составило 23,726 при 3 степенях свободы, а асимптотиче-

contingency coefficient; and the Spearman rank correlation coefficient (to assess linear relationships between ordinal variables).

The results were considered statistically significant at $p < 0,05$. Conventional criteria (weak, moderate, strong associations) were used to interpret the strength of correlations.

The study was performed in compliance with the principles of voluntariness and anonymity. Respondents' participation was voluntary, no personal data were collected, and the results were used solely in the most general terms for scientific purposes.

RESULTS

Considering the fact that in a number of countries pharmacists can already initiate, adapt or make decisions on continuing therapy (the transition from the collaborative/supplementary prescribing model to independent prescribing (full autonomy within the scope of competence) [10, 11], we attempted to determine the attitude of Tajiks to the trend of shifting the role of pharmacists from just a “drug supplier” to the full-fledged member of the clinical team.

Thus, the group-wide statistical analysis of our respondents' opinions about who of healthcare professionals should prescribe drugs for high BP and the treatment of CAD showed that, of the total number of respondents (Table 2), 898 (82,6%) believe that drugs should be prescribed by a doctor; 105 (9,7%) – by a pharmacist; 39 individuals (3,6%) rely on one's own choice/someone's advice, and 45 individuals (4,1%) had difficulty answering.

The Pearson χ^2 value was 23,726 with 3 degrees of freedom, and an asymptotic significance (p) was 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 26,016 with 3 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationship between the variables is rejected, indicating statistically significant association between the gender of respondents and their opinions about healthcare professional who prescribes drugs.

The Cramer's V (0,148) with a significance level of 0,000 indicates a weak but statistically significant relationship, implying only minor variability in opinions under the influence of such factor as gender. The contingency coefficient (0,146) also confirms the presence of a weak relationship. On the whole, despite the general recognition of the physician's role, men are more likely to consult pharmacists, while women are more likely to rely on their own knowledge or someone's advice.

Investigating the influence of age on opinions about healthcare professional who should prescribe

Таблица 2. Мнения относительно специалиста здравоохранения, назначающего препараты для снижения артериального давления и лечения ишемической болезни сердца, в зависимости от пола респондентов
Table 2. Opinions regarding the healthcare professional prescribing drugs to lower blood pressure and treat coronary artery disease, depending on the gender of respondents

Пол Gender	Врач Doctor	Аптечный работник Pharmacist	Самостоятельно / по рекомендации Self-prescribing / on the recommendation	Затрудняюсь ответить Difficult to answer	Итого Subtotal
Женский / Female	506	46	34	30	616
Мужской / Male	392	59	5	15	471
Всего / Total	898	105	39	45	1087

ская значимость (p) – 0,000. Аналогично значение отношения правдоподобия составило 26,016 при 3 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными отклоняется, что свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между полом респондентов и их мнением о том, кто должен назначать препараты.

Мера силы связи V Крамера (0,148) со значимостью 0,000 указывает на слабую, но статистически значимую взаимосвязь, что означает лишь небольшую изменчивость во мнениях под влиянием гендерного фактора. Коэффициент сопряженности (0,146) также подтверждает наличие слабой связи. В целом, несмотря на общее признание роли врача, мужчины чаще обращаются к аптечным работникам, а женщины чаще полагаются на собственные знания или рекомендации.

При изучении влияния возраста на мнение относительно того, кто должен назначать препараты для снижения АД, установлено, что молодые люди более всего склонны доверять врачам, тогда как среди людей среднего и пожилого возраста возрастает доля тех, кто допускает назначение препаратов аптечными работниками. Самолечение менее распространено среди самых молодых и самых пожилых людей.

При проверке статистических гипотез значения χ^2 Пирсона (70,910) и отношения правдоподобия (94,917) при 9 степенях свободы имели асимптотическую значимость 0,000. Поскольку $p < 0,05$, это указывает на статистически значимую взаимосвязь между возрастом и мнением о том, кто назначает препараты. Однако линейно-линейная связь имела значение 0,917, что выше 0,05. Данный факт свидетельствует об отсутствии линейной тенденции в изменении мнений с увеличением возраста, т.е. нельзя однозначно утверждать, что с возрастом доверие к врачам растет или падает равномерно; скорее, наблюда-

medications for BP lowering, we have found that young adults are most likely to trust doctors, while the proportion of those, who consider acceptable the drug prescription by pharmacists, increases among middle-aged and elderly respondents. Self-medication is less common among the youngest and oldest respondents.

When testing statistical hypotheses, the values of Pearson χ^2 (70,910) and likelihood ratio (94,917) at 9 degrees of freedom had an asymptotic significance of 0,000. Since $p < 0,05$, there is a statistically significant relationship between age and the opinion about the prescriber. However, the linear-linear relationship had a value of 0,917, which is higher than 0,05. This indicates the absence of a linear trend in the change in opinions with increasing age, i.e., it cannot be definitively stated that trust in doctors increases or decreases uniformly with age; rather, more complex patterns are observed. The Cramer's V value (0,147) with a significance of 0,000 indicates a weak but statistically significant relationship between age and the respondents' opinions. The contingency coefficient (0,247) also confirms the presence of this relation.

During the examination of the influence of the respondents' education level on their opinion about a healthcare specialist who prescribes drugs for BP lowering, it was found that the higher the level of education, the stronger the conviction in the need for drug prescription by a doctor, and the lower the trust in pharmacists or independent choice (Fig. 1). Thus, among respondents with secondary and secondary vocational education, 70,0% prefer a doctor; 18,1% – a pharmacist; 6,8% choose drugs to lower BP independently or on the recommendation, and 5,0% of respondents found it difficult to answer. Among respondents with higher education, other figures were noted: 92,0% – a doctor; 3,2% – a pharmacist; 1,1% – independently/on the recommendation, and 3,8% found it difficult to answer. There was also a difference in the preferences of respondents with an academic degree: 98,3% – a doctor; 0,0% – a phar-

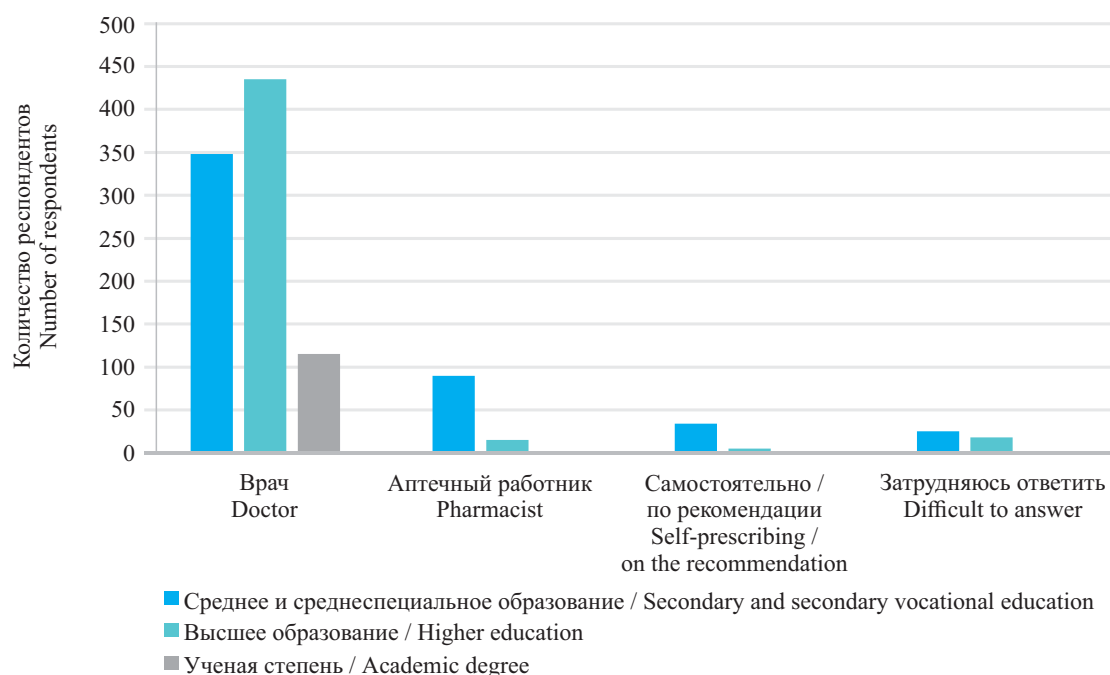


Рис. 1. Мнения относительно специалиста здравоохранения, назначающего препараты для снижения артериального давления и лечения ишемической болезни сердца, в зависимости от уровня образования респондентов
Fig. 1. Opinions regarding the healthcare professional prescribing drugs to lower blood pressure and treat coronary artery disease, depending on the level of education of respondents

ются более сложные паттерны. Сила связи V Крамера (0,147) со значимостью 0,000 указывает на слабую, но статистически значимую взаимосвязь между возрастом и мнениями респондентов. Коэффициент сопряженности (0,247) также подтверждает наличие этой связи.

В ходе исследования влияния уровня образования опрошенных на их мнение о специалисте системы здравоохранения, назначающем препараты для снижения АД, установлено, что чем выше уровень образования, тем сильнее убежденность в необходимости назначения препаратов врачом и ниже доверие к аптечным работникам или самостоятельному выбору (рис. 1). Так, среди респондентов, имеющих среднее и среднеспециальное образование, 70,0 % отдают предпочтение врачу; 18,1% – аптечному работнику; 6,8 % осуществляют выбор препаратов для снижения АД самостоятельно или по рекомендации, а 5,0 % респондентов затруднились с ответом. Среди респондентов с высшим образованием отмечены иные показатели: 92,0 % – врач; 3,2 – аптечный работник; 1,1 – самостоятельно/по рекомендации и 3,8 % затруднились с ответом. Также отмечалась разность в предпочтениях респондентов, имеющих научную степень: 98,3 % – врач; 0,0 – аптечный работник; 0,0 – самостоятельно/по рекомендации и 1,7 % респондентов затруднились с ответом.

macist; 0,0% – independently/on the recommendation, and 1,7% of respondents were undecided.

When testing statistical hypotheses, the Pearson χ^2 (116,726) and likelihood ratio (132,715) values at 6 degrees of freedom had an asymptotic significance of 0,000. Since $p < 0,05$, this suggests the highly statistically significant relationship between the level of education and the opinion concerning healthcare professional who should prescribe drugs. Cramer's V (0,232) with a significance of 0,000 indicates a moderate statistically significant relationship; the contingency coefficient (0,311) also confirms the presence of this relationship.

We also examined the impact of respondents' income levels on their opinions about a healthcare professional who should prescribe medications for BP lowering and the treatment of CAD. A statistically significant relationship was found between these characteristics: respondents with higher income were more likely to favor medications prescribed by a doctor, while those with lower income tended to consider other options. The distribution of opinions by respondent group by the income level is presented below:

- Low: 75,1% – a doctor; 15,1% – a pharmacist; 4,9% – self-prescribing/on the recommendation; 4,9% – difficult to answer.
- Middle: 87,9% – a doctor; 5,2% – a pharmacist; 2,8% – self-prescribing /on the recommendation; 4,1% – difficult to answer.

При проверке статистических гипотез значения χ^2 Пирсона (116,726) и отношения правдоподобия (132,715) при 6 степенях свободы имели асимптотическую значимость 0,000. Поскольку $p < 0,05$, это указывает на высокую статистически значимую взаимосвязь между уровнем образования и мнением о том, кто должен назначать препараты. V Крамера (0,232) со значимостью 0,000 указывает на умеренную статистически значимую взаимосвязь; коэффициент сопряженности (0,311) также подтверждает наличие этой связи.

Также нами изучено влияние уровня дохода респондентов на их мнение относительно специалиста здравоохранения, назначающего препараты для снижения АД и лечения ИБС. Установлено наличие статистически значимой связи между этими признаками: респонденты с более высоким уровнем дохода чаще выступают за назначение препаратов врачом, тогда как люди с минимальным уровнем дохода в основном рассматривают другие варианты. Приводим распределение ответов по группам респондентов в зависимости от уровня доходов:

- Минимальный уровень: 75,1 % – врач; 15,1 – аптечный работник; 4,9 – самостоятельно/по рекомендации; 4,9 % – затрудняются ответить.
- Средний уровень: 87,9 % – врач; 5,2 – аптечный работник; 2,8 – самостоятельно/по рекомендации; 4,1 % – затрудняются ответить.
- Выше среднего: 90,2 % – врач; 5,1 – аптечный работник; 2,1 – самостоятельно/по рекомендации; 2,6 % – затрудняются ответить.

При проверке статистических гипотез значения χ^2 Пирсона (40,415) и отношения правдоподобия (40,982) при 6 степенях свободы имели асимптотическую значимость 0,000. Поскольку $p < 0,05$, это указывает на статистически значимую взаимосвязь между уровнем доходов респондентов и их мнением по данному вопросу, а результаты V Крамера (0,136) со значимостью 0,000 указывают на слабую, но статистически значимую взаимосвязь. Коэффициент сопряженности (0,189) также подтверждает наличие слабой связи.

Кроме того, нами было изучено влияние профессионального статуса респондентов на их мнение относительно специалиста здравоохранения, назначающего препараты для снижения АД и лечения ИБС. Выявлено, что работающие люди в большей степени доверяют врачам, тогда как пенсионеры и безработные/домохозяйки чаще обращаются к аптечным работникам. Так, среди работающих 89,2 % респондентов отдадут пред-

- High: 90,2% – a doctor; 5,1% – a pharmacist; 2,1% – self-prescribing /on the recommendation; 2,6% – difficult to answer.

When testing statistical hypotheses, the Pearson χ^2 (40,415) and likelihood ratio (40,982) values at 6 degrees of freedom had an asymptotic significance of 0,000. Since $p < 0,05$, there is statistically significant relationship between the respondents' income level and their opinion on this issue. The Cramer's V (0,136) with a significance of 0,000 indicate the weak but statistically significant relationship. The contingency coefficient (0,189) also confirms the presence of a weak relationship.

In addition, we studied the influence of the occupational status of respondents on their opinion concerning healthcare professional who prescribes medicines for BP lowering and the treatment of CAD. It was found that the employed respondents trust doctors to a greater extent, while retirees and the unemployed/housewives more often turn to pharmacists. Thus, among employed respondents, 89,2% prefer doctors; 2,9% – pharmacists; 4,9% choose the drug independently/on the recommendation, and 2,9% of respondents found it difficult to answer. Among the unemployed/housewives: 80,5% – a doctor; 15,8% – a pharmacist; 0,0% – self-prescribing/on the recommendation; 3,6% found it difficult to answer. In the group of retirees: 72,7% – a doctor; 16,9% – a pharmacist; 3,8% – self-prescribing/on the recommendation; 6,6% found it difficult to answer.

The Pearson χ^2 (76,054) and likelihood ratio (88,410) values at 6 degrees of freedom had an asymptotic significance of 0,000, and $p < 0,05$ indicates a statistically significant relationship between the respondents' occupational status and their opinion about healthcare professional who should prescribe medications. However, the Cramer's V (0,187) with a significance of 0,000 showed a weak but statistically significant relationship, and the contingency coefficient (0,256) also confirms the presence of a weak relationship.

Also, we investigated whether patients adhere to therapy and how disciplined they are in taking medications for the treatment of CAD and high BP. The survey showed that out of a total of 1087 respondents, 476 individuals (43,8%) regularly take the drugs prescribed; 374 (34,4%) "try to take medications regularly, but this is not always possible"; 184 (16,9%) "take medications only if their BP is high"; 8 (0,8%) take the drugs irregularly, and 45 (4,1%) chose the answer "Other".

The distribution of responses by gender showed that women who regularly take the medications prescribed amount to 37,2%; 36,0% of women who "try to take medications regularly, but this is not always

Таблица 3. Распределение ответов на вопрос «Регулярно ли вы принимаете назначенные лекарственные препараты для лечения ишемической болезни сердца и снижения артериального давления?» в зависимости от пола респондентов

Table 3. Distribution of responses to the question “Do you regularly take the prescribed medications for the treatment of coronary artery disease and blood pressure lowering?” depending on the gender of respondents

Пол Sex	Да, принимаю регулярно Yes, I take drugs regularly	Нет, принимаю нерегулярно No, I take drugs irregularly	Стараюсь принимать регулярно, но это не всегда возможно I try to take drugs regularly, but it's not always possible	Принимаю только в случае повышения артериального давления I take drugs only if my blood pressure is high	Другое Other	Итого Subtotal
Женский / Female	229	0	222	127	38	616
Мужской / Male	247	8	152	57	7	471
Всего / Total	476	8	374	184	45	1087

почтение врачам; 2,9 % – аптечным работникам; 4,9 % осуществляют выбор препарата самостоятельно/по рекомендации и 2,9 % респондентов затруднялись с ответом. Среди безработных/домохозяек: 80,5 % – врач; 15,8 – аптечный работник; 0,0 – самостоятельно/по рекомендации; 3,6 % затруднялись с ответом. В группе пенсионеров: 72,7 % – врач; 16,9 – аптечный работник; 3,8 – самостоятельно/по рекомендации; 6,6 % затруднялись с ответом.

При этом значения χ^2 Пирсона (76,054) и отношения правдоподобия (88,410) при 6 степенях свободы имели асимптотическую значимость 0,000, а $p < 0,05$ указывает на статистически значимую взаимосвязь между профессиональным статусом респондентов и их мнением о том, кто должен назначать препараты. Однако мера силы связи V Крамера (0,187) со значимостью 0,000 показала слабую, но статистически значимую взаимосвязь, а коэффициент сопряженности (0,256) также подтверждает наличие слабой связи.

В дальнейшем мы выясняли, придерживаются ли пациенты назначенной терапии и насколько они дисциплинированы в приеме ЛС для лечения ИБС и снижения АД. Анкетирование показало, что из общего числа (1087) респондентов 476 (43,8 %) регулярно принимают назначенные ЛС; 374 (34,4 %) «стремятся принимать регулярно, но это не всегда возможно»; 184 (16,9 %) «принимают препараты только в случае повышенного АД»; 8 (0,8%) принимают ЛС нерегулярно и 45 (4,1%) выбрали ответ «другое».

Распределение ответов внутри каждой гендерной группы показало, что женщины, регулярно принимающие назначенные ЛС, составляют 37,2 %; 36,0 % опрошенных женщин «стремятся принимать регулярно, но это не всегда возможно»; 20,6 % «принимают препараты только в случае повышенного АД»; пункт «другое» выбрали 6,2 % женщин (табл. 3).

possible”; 20,6% “take medications only if their BP is high”; the option “Other” was selected by 6,2% of women (Table 3).

Among men, 52,4% of respondents take medications regularly; 32,3% try to take drugs regularly; 12,1% “take medications only if BP is high”; 1,7% indicated “No, I take medications irregularly” and 1,5% chose the option “Other”. When testing statistical hypotheses, the Pearson χ^2 value was 51,340 at 4 degrees of freedom, and an asymptotic significance (p) was 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 56,346 at 4 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationship between the variables is rejected. This indicates a statistically significant relationship between the respondents’ gender and treatment compliance. The Cramer’s V (0,217) value with a significance level of 0,000 indicates the weak or moderate but statistically significant relationship, and the contingency coefficient (0,212) also confirms the presence of a weak or moderate relationship.

Assessment of the influence of respondents’ age on medication adherence (Fig. 2) showed that the majority of respondents aged 21–40 (49%) and over 61 (73,1%) selected the answer “Yes, I take medications regularly”. The answer “I try to take medications regularly, but this is not always possible” was more often chosen by respondents aged 41–60. Respondents aged 21–40 (9,6%), 41–50 (21,3%), 51–60 (28,6%), and over 60 (3,9%) answered “I take medications only if my BP is high”.

When testing statistical hypotheses, the Pearson χ^2 value was 238,189 at 12 degrees of freedom, with an asymptotic significance (p) of 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 238,252 at 12 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationship between the variables is rejected. This indicates a statistically significant

Среди мужчин регулярно принимают ЛС 52,4 % респондентов; пытаются соблюдать регулярный прием 32,3 %; «принимают только в случае повышения АД» 12,1 %; отметили «нет, принимаю нерегулярно» 1,7 % и «другое» – 1,5 %. При этом при проверке статистических гипотез значение χ^2 Пирсона составило 51,340 при 4 степенях свободы, а асимптотическая значимость (p) – 0,000. Аналогично этому, значение отношения правдоподобия составило 56,346 при 4 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными отклоняется. Это свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между полом респондентов и соблюдением режима терапии. Мера силы связи V Крамера (0,217) со значимостью 0,000 указывает на слабую или умеренную, но статистически значимую взаимосвязь, а коэффициент сопряженности (0,212) также подтверждает наличие слабой или умеренной связи.

Исследование влияния возраста опрошенных на соблюдение назначенной терапии (рис. 2) показало, что большинство респондентов в возрасте от 21–40 лет (49 %) и старше 61 года (73,1 %) выбрали ответ «да, принимаю регулярно». Ответ «стараюсь принимать регулярно, но это не всегда возможно» чаще выбирали респонденты в возрасте от 41–60 лет. Ответили «принимаю только в случае повышенного АД» респонденты в возрасте 21–40 лет (9,6 %), 41–50 лет (21,3 %), 51–60 лет (28,6 %) и старше 60 лет (3,9 %).

relationship between the age of the respondents and their answers to the question about the regularity of taking the medications prescribed. In this case, the Cramer's V value (0,270) with a significance of 0,000 indicates a moderate statistically significant relationship, and the contingency coefficient (0,424) also confirms the presence of a moderate relationship.

The regularity of taking the medications prescribed also depends on occupational status: it was found that employed respondents are more likely to follow doctor's prescriptions (48,6%) than the unemployed/housewives (31,2%) and retirees (44,2%). The Pearson χ^2 value was 36,761 at 8 degrees of freedom with an asymptotic significance (p) of 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 40,308 at 8 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationship between the variables is rejected. This indicates a statistically significant relationship between the occupational status of the respondents and the regularity of taking the medications prescribed. The Cramer's V (0,130) value with a significance of 0,000 indicates a weak statistically significant relationship. The contingency coefficient (0,181) also confirms the presence of a weak relationship.

When processing the questionnaire results, we found a difference in the regularity of taking all the medications prescribed depending on the level of education of respondents. Forty-five percent of respondents with secondary and secondary vocational education, 36,2% of those with higher educa-

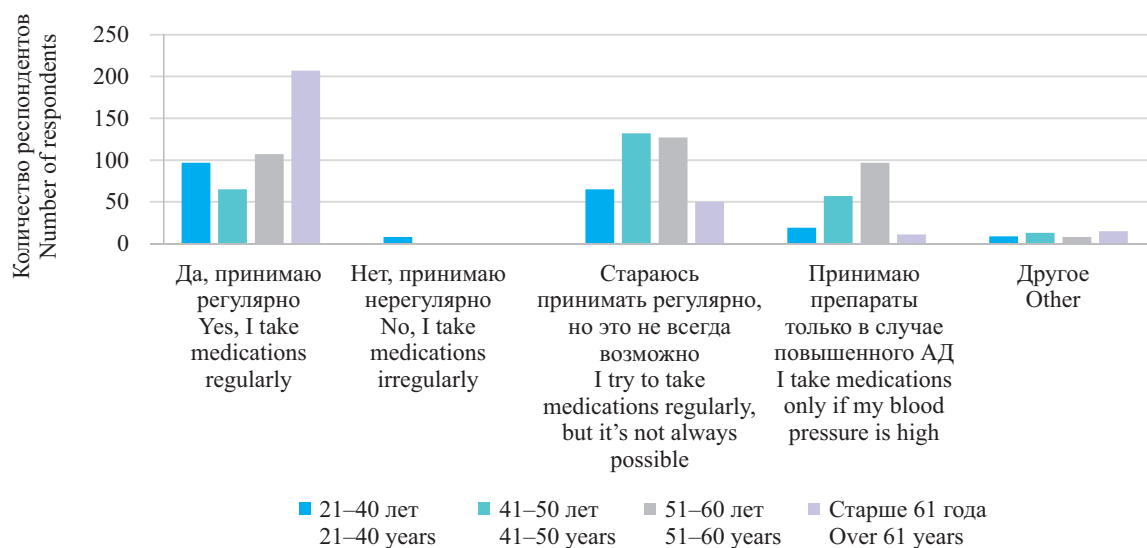


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Регулярно ли вы принимаете назначенные лекарственные препараты для лечения ИБС и снижения АД?» в зависимости от возраста респондентов

Fig. 2. Distribution of responses to the question “Do you regularly take the prescribed medications for the treatment of coronary artery disease and blood pressure lowering?” depending on the age of respondents

При проверке статистических гипотез значения χ^2 Пирсона составило 238,189 при 12 степенях свободы, асимптотическая значимость (p) – 0,000. Аналогично этому, значение отношения правдоподобия составило 238,252 при 12 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными отклоняется. Это свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между возрастом респондентов и ответами на вопрос о регулярности приема назначенных препаратов. В данном случае мера силы связи V Крамера (0,270) со значимостью 0,000 указывает на умеренную статистически значимую взаимосвязь, а коэффициент сопряженности (0,424) также подтверждает наличие умеренной связи.

Регулярность применения назначенных ЛС зависит и от профессионального статуса: установлено, что работающие респонденты в большей мере выполняют назначения врачей (48,6 %), чем безработные/домохозяйки (31,2 %) и пенсионеры (44,2 %). Значение χ^2 Пирсона составило 36,761 при 8 степенях свободы, асимптотическая значимость (p) – 0,000. Аналогично этому, значение отношения правдоподобия равнялось 40,308 при 8 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными отклонена. Это свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между профессиональным статусом респондентов и регулярностью приема назначенных препаратов. Мера силы связи V Крамера (0,130) со значимостью 0,000 указывает на слабую статистически значимую взаимосвязь. Коэффициент сопряженности (0,181) также подтверждает наличие слабой связи.

В процессе обработки результатов анкетирования нами установлено различие в регулярности приема всех назначенных ЛП в зависимости от уровня образования респондентов. Регулярно принимают ЛС 45,5 % из числа лиц со средним и среднеспециальным образованием; 36,2 % из числа лиц с высшим образованием и 67,5 % из числа лиц, имеющих научную степень. Значение χ^2 Пирсона составило 83,931 при 8 степенях свободы, асимптотическая значимость (p) – 0,000. Аналогично этому, значение отношения правдоподобия составило 86,275 при 8 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между

tion; and 67,5% of those with an academic degree take medications regularly. The Pearson χ^2 value was 83,931 at 8 degrees of freedom, with an asymptotic significance (p) of 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 86,275 at 8 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationship between the variables is rejected, indicating a statistically significant relationship between the respondents' level of education and the regularity of taking the medications prescribed. Cramer's V (0,196) value with a significance of 0,000 indicates a weak or moderate statistically significant relationship, which is also confirmed by the contingency coefficient value (0,268).

It should be noted that the regularity of drug intake also varies significantly depending on the respondents' income. In the low-income group, 31,9% take medications regularly; 41,7% "try to take medications regularly, but this is not always possible"; 22,5% "take medications only if their BP is high" and 3,9% of respondents chose the answer "Other". In the middle-income group, 55,6% of respondents take medications regularly; 26,7% "try to take medications regularly, but this is not always possible"; 12,4% "take medications only if their BP is high" and 5,2% of respondents chose the answer "Other". In the high-income group, 50,2% of respondents take medications regularly; 31,1% "try to take medications regularly, but this is not always possible"; 12,3% "take medications only if their BP is high"; 3,0% of respondents chose the answer "Other".

In this case, the Pearson χ^2 value was 91,415 at 8 degrees of freedom, with an asymptotic significance (p) of 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 87,529 at 8 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationships between the variables is rejected. This indicates a statistically significant relationship between the respondents' income level and the regularity of taking the medications prescribed. Moreover, the Cramer's V (0,205) value with a significance of 0,000 indicates a weak to moderate statistically significant relationship, which is confirmed by the contingency coefficient (0,279).

The responses to the next question of the inventory, "What would you do if your doctor has prescribed multiple medications simultaneously to treat CAD and lower BP?" were distributed as follows. Out of the total number of respondents (1087), 515 (47,4%) "try to take all medications, but this is not always possible"; 417 (38,4%) "strictly follow the doctor's recommendations and take all medica-

переменными отклоняется, что свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между уровнем образования респондентов и регулярностью приема назначенных препаратов. V Крамера (0,196) со значимостью 0,000 указывает на слабую или умеренную статистически значимую взаимосвязь, что также подтверждает коэффициент сопряженности (0,268).

Необходимо отметить, что регулярность приема ЛС также сильно варьирует в зависимости от доходов респондентов. В группе респондентов с минимальным уровнем доходов 31,9 % регулярно принимают ЛС; 41,7 % «принимают регулярно, но это не всегда возможно»; 22,5 % «принимают только в случае повышенного АД» и 3,9 % респондентов выбрали ответ «другое». В группе со средним уровнем доходов 55,6 % респондентов регулярно принимают ЛС; 26,7 % «принимают регулярно, но это не всегда возможно»; 12,4 % «принимают препараты только в случае повышенного АД» и 5,2 % респондентов выбрали ответ «другое». Среди респондентов с уровнем доходов выше среднего 50,2 % отметили регулярный прием препаратов; 31,1 % «стараются принимать регулярно, но это не всегда возможно»; 12,3 % «принимают препараты только в случае повышенного АД»; 3,0 % респондентов выбрали ответ «другое».

В данном случае значение χ^2 Пирсона составило 91,415 при 8 степенях свободы, асимптотическая значимость (p) – 0,000. Аналогично этому, значение отношения правдоподобия составило 87,529 при 8 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными отклоняется. Это свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между уровнем доходов респондентов и регулярностью приема назначенных препаратов. При этом мера силы связи V Крамера (0,205) со значимостью 0,000 указывает на слабую или умеренную статистически значимую взаимосвязь, что подтверждает коэффициент сопряженности (0,279).

Ответы на следующий вопрос анкеты «Каковы Ваши действия, если врач назначил Вам одновременный прием нескольких препаратов для лечения ИБС и снижения АД?» распределились следующим образом. Из общего числа респондентов (1087) 515 (47,4 %) «стараются принимать все назначенные препараты, но это не всегда возможно»; 417 (38,4 %) «строго следуют рекомендациям врача и принимают все препараты»; 74 (6,8 %) «чаще приобретают только один препа-

ра-»; 74 (6,8%) “usually buy only one drug to lower BP”; 81 respondents (about 7,4%) found it difficult to answer.

Among women, 244 respondents (39,6%) strictly follow the doctor's recommendations, while among men only 173 subjects (36,7%) do so. Moreover, men found it difficult to answer this question more often (48 (10,2%)) than women (33 (5,4%)) (Table 4). In this case, the Pearson χ^2 value was 18,827 at 3 degrees of freedom, and an asymptotic significance (p) was 0,000. Similarly, the likelihood ratio value was 19,285 at 3 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since p for both criteria is less than 0,05, the null hypothesis of no relationship between the variables is rejected. This indicates a statistically significant relationship between the gender of the respondents and treatment adherence when multiple drugs are prescribed simultaneously. Moreover, Cramer's V value (0,132) with a significance level of 0,000 indicates a weak but statistically significant relationship: although an association exists, gender explains only a small portion of the variability in patterns of drug intake. The contingency coefficient (0,130) also confirms the presence of a weak relationship.

We also examined the impact of age on adherence to multiple drug therapy. The distribution of responses in this context showed significant variability. Thus, in the age group of 21–40, most respondents (115 out of 198, or 58,1%) strictly adhere to the doctor's recommendations, followed by the age groups of 41–50 and 51–60, while in the age group over 61, most respondents (178 out of 283, or 62,9%) “try to take all medications, but this is not always possible”. Moreover, the Pearson χ^2 (111,975) and likelihood ratio (123,003) values at 9 degrees of freedom indicated an asymptotic significance (0,000). Since $p < 0,05$, there is a statistically significant relationship between age and respondents' intake pattern when multiple medications are prescribed simultaneously. The Cramer's V (0,185) with a significance of 0,000 indicates a moderate statistically significant relationship between the two variables, which is also confirmed by the contingency coefficient (0,306).

We found the influence of occupational status on adherence to multiple drug therapy. Thus, 249 individuals (45,5%) representing employed respondents, 32,6% of the unemployed/housewives, and 30,1% of retirees strictly follow the doctor's recommendations. It should be noted that 205 individuals (64,3%) of the total number of retirees said that they are not always able to take all the medications prescribed. The Pearson χ^2 (88,549) and likelihood ratio

Таблица 4. Распределение ответов на вопрос «Каковы Ваши действия, если врач назначил Вам одновременный прием нескольких препаратов для лечения ишемической болезни сердца и снижения артериального давления?» в зависимости от пола респондентов

Table 4. Distribution of responses to the question “What would you do if your doctor has prescribed multiple medications simultaneously to treat coronary artery disease and lower blood pressure?” depending on the gender of the respondents

Пол Sex	Стараюсь принимать все назначенные препараты, но это не всегда возможно I try to take all medications, but this is not always possible	Строго следую рекомендациям врача и принимаю все препараты I strictly follow the doctor's recommendations and take all medications	Чаше приобретаю только один препарат I usually buy only one drug	Затрудняюсь ответить I find it difficult to answer	Итого Subtotal
Женский / Female	284	244	55	33	616
Мужской / Male	231	173	19	48	471
Всего / Total	515	417	74	81	1087

рат для снижения АД»; 81 чел. (около 7,4 %) затруднялся с ответом.

Среди женщин 244 респондента (39,6 %) строго следуют рекомендациям врача, тогда как среди мужчин – только 173 чел. (36,7 %). При этом мужчины чаще затруднялись с ответом на этот вопрос (48 (10,2 %)), чем женщины (33 (5,4 %)) (табл. 4). Значение χ^2 Пирсона составило 18,827 при 3 степенях свободы, асимптотическая значимость (p) – 0,000. Аналогично этому, значение отношения правдоподобия составило 19,285 при 3 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку p для обоих критериев меньше 0,05, нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными отклоняется. Это свидетельствует о статистически значимой взаимосвязи между полом респондентов и приверженностью лечению при назначении одновременного приема нескольких препаратов. При этом V Крамера (0,132) со значимостью 0,000 указывает на слабую, но статистически значимую взаимосвязь: хотя связь существует, пол объясняет лишь небольшую часть изменчивости в действиях при приеме препаратов. Коэффициент сопряженности (0,130) также подтверждает наличие слабой связи.

Также нами изучено влияние возраста на приверженность лечению при назначении врачом одновременного приема нескольких препаратов. Распределение ответов в данном контексте показало значительную вариативность. Так, в возрастной группе 21–40 лет большинство респондентов (115 из 198, или 58,1 %) строго следуют рекомендациям врача, за ней идут группы 41–50 лет и 51–60 лет, тогда как в группе старше 61 года большая часть респондентов (178 из 283, или 62,9 %) «старается принимать все назначен-

(107,780) values at 6 degrees of freedom indicated an asymptotic significance (0,000), suggesting a statistically significant relationship between occupational status and adherence to multiple drug therapy. Also, the Cramer's V value (0,202) with a significance of 0,000 indicates a moderate statistically significant relationship between these two variables, which was confirmed by the contingency coefficient (0,274).

The influence of education background on treatment adherence was revealed, the degree of which increases with the level of education. 31,6% of respondents with secondary and secondary vocational education, 42,7% of respondents with higher education, and 49,6% of respondents with an academic degree strictly follow the doctor's recommendations and take all the prescribed medications. The Pearson χ^2 value was 65,296 at 6 degrees of freedom, and an asymptotic significance was 0,000. The likelihood ratio was 73,941 at 6 degrees of freedom, with an asymptotic significance of 0,000. Since $p < 0,05$, there is a statistically significant relationship between the level of education and adherence to multiple drug therapy. The Cramer's V value (0,173) with a significance of 0,000 indicates a moderate statistically significant relationship between these two variables, which was also confirmed by the contingency coefficient (0,238).

When studying the influence of income level on adherence to multiple drug therapy, it was found that middle-income respondents follow doctor's recommendations most strictly (Fig. 3). Thus, among low-income respondents, 28,4% take all the medications prescribed; among those with middle income – 49,3%, and among those with high income – 42,1%. In this case, the Pearson's χ^2 (58,291) and likelihood ratio (58,111) values at 6 degrees of freedom show an asymptotic significance of 0,000, which confirms a

ные препараты, но это не всегда удается». При этом значения χ^2 Пирсона (111,975) и отношения правдоподобия (123,003) при 9 степенях свободы свидетельствуют об асимптотической значимости (0,000). Поскольку $p < 0,05$, это указывает на статистически значимую взаимосвязь между возрастом и действиями респондентов при назначении одновременного приема нескольких препаратов. Сила связи V Крамера (0,185) со значимостью 0,000 указывает на умеренную статистически значимую взаимосвязь между двумя переменными, что также подтверждает коэффициент сопряженности (0,306).

В ходе исследования установлено влияние профессионального статуса на приверженность лечению при назначении врачом одновременного нескольких препаратов. Так, строго следуют рекомендациям врача 249 чел. (45,5 %) среди работающих респондентов; 32,6 % – среди безработных/домохозяек и 30,1 % – среди пенсионеров. Отметим, что 205 чел. (64,3 %) из общего числа пенсионеров указали, что не всегда получается принимать все назначенные ЛС. Значения χ^2 Пирсона (88,549) и отношения правдоподобия (107,780) при 6 степенях свободы свидетельствовали об асимптотической значимости (0,000), что указывает на статистически значимую взаимосвязь между профессиональным статусом и приверженностью терапии при назначении нескольких препаратов. Также значение V Крамера (0,202) со значимостью 0,000 указывает на умеренную статистически значимую взаимосвязь между этими двумя признаками, что подтверждалось коэффициентом сопряженности (0,274).

Установлено влияние уровня образования на приверженность лечению, степень которой возрастает с повышением уровня образования. Строго следуют рекомендациям врача и принимают все назначенные препараты 31,6 % опрошенных из числа лиц со средним и среднеспециальным образованием; 42,7 % из числа лиц с высшим образованием и 49,6 % респондентов из числа лиц, имеющих научную степень. При этом значение χ^2 Пирсона составило 65,296 при 6 степенях свободы, асимптотическая значимость – 0,000. Отношение правдоподобия равнялось 73,941 при 6 степенях свободы, с асимптотической значимостью 0,000. Поскольку $p < 0,05$, есть статистически значимая взаимосвязь между уровнем образования и приверженностью лечению при назначении врачом одновременного приема нескольких препаратов. Значение V Крамера (0,173) со значимостью 0,000 указывает на умеренную статистически значимую взаимосвязь

statistically significant relationship between income level and pattern of multiple drug intake. In addition, Cramer's V value (0,164) with a significance of 0,000 indicates a moderate statistically significant relationship, which also confirms the contingency coefficient (0,226). The Spearman correlation coefficient (0,170) with a significance of 0,000 suggests a linear correlation.

Based on the analysis of contingency tables for various demographic characteristics, the following key trends and correlations were identified.

The vast majority of our respondents (82,6%), residents of the RT, believe that medications for the treatment of CAD and AH should be prescribed by a doctor. This indicates a high level of trust in the professional medical expertise. Significantly fewer respondents assign this role to pharmacists (9,7%), or allow independent / on recommendation selection of medication (3,6%).

The analysis revealed a statistically significant relationship between gender and opinions about healthcare professional who should prescribe medications. Men are more likely than women to believe that medications can be prescribed by a pharmacist or that they can choose them independently.

Also, a statistically significant relationship was found between age and respondents' preferences on this issue. Differences in responses observed across age groups: young adults tend to trust only doctors, while among older people, the proportion of self-prescribing pattern increases.

A significant association was also found between income level and opinions about healthcare professional who should prescribe medications. Respondents with higher incomes are more likely to have their doctors as prescribers, while those with lower incomes primarily consider other variants.

The strongest statistically significant association was demonstrated by the level of education: respondents with higher educational level (higher education and an academic degree) were significantly more likely to trust a doctor to prescribe medications and were much less likely to consider pharmacists or self-prescribing.

Regarding the regularity of medication, the analysis revealed a statistically significant (Cramer's $V = 0,217$) association between gender and the regularity of medication. Men (52,4%) were significantly more likely than women (37,2%) to report regularly taking all the medications prescribed. Women were more likely to experience problems with regular intake ("they try to take medications regularly, but it is not always possible") and take medicines only as needed (for example, when their BP is high).

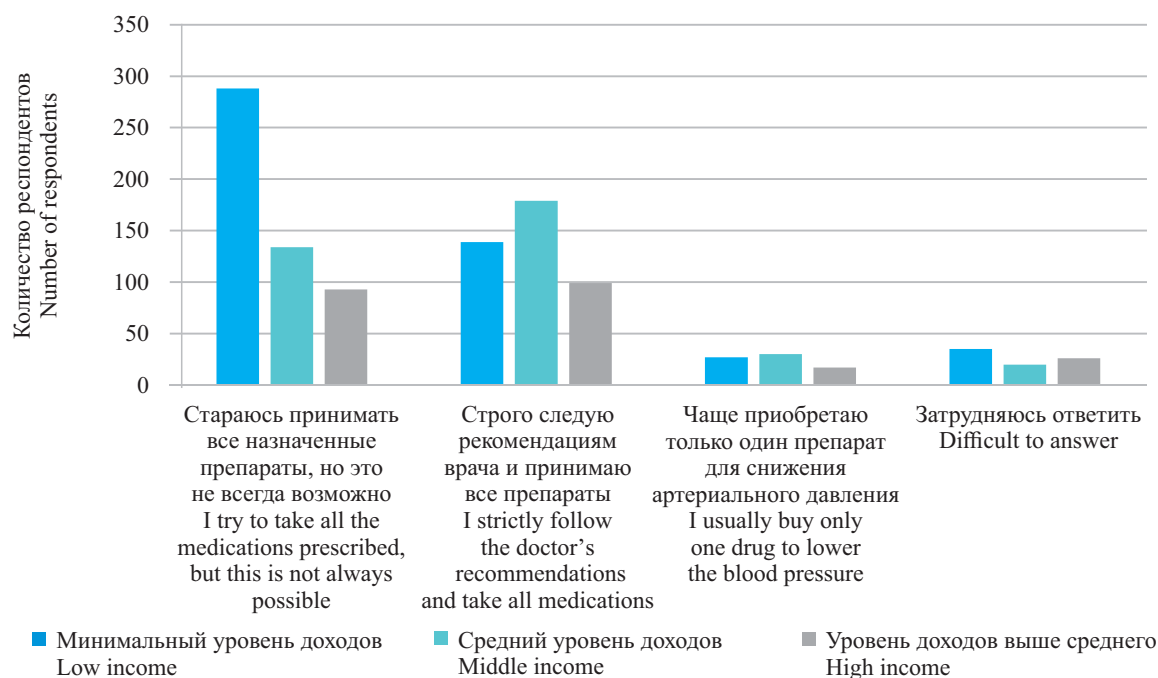


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос «Каковы Ваши действия, если врач назначил Вам одновременный прием нескольких препаратов для лечения ишемической болезни сердца и снижения артериального давления?» в зависимости от уровня доходов респондентов

Fig. 3. Distribution of responses to the question "What would you do if your doctor prescribed multiple medications simultaneously for the treatment of coronary artery disease and blood pressure lowering?" depending on the respondents' income level

между этими двумя признаками, что подтверждалось и коэффициентом сопряженности (0,238).

При изучении влияния уровня дохода на приверженность лечению при назначении врачом одновременного приема нескольких препаратов установлено, что наиболее строго следуют рекомендациям врача респонденты со средним уровнем дохода (рис. 3). Так, среди респондентов с минимальным уровнем дохода все назначенные препараты принимают 28,4 % опрошенных, среди лиц со средним уровнем дохода – 49,3 % и среди лиц с доходом выше среднего – 42,1 %. В данном случае χ^2 Пирсона (58,291) и отношения правдоподобия (58,111) при 6 степенях свободы показывают асимптотическую значимость 0,000, что подтверждает статистически значимую взаимосвязь между уровнем доходов и действиями при назначении нескольких препаратов. Кроме того, V Крамера (0,164) со значимостью 0,000 указывает на умеренную статистически значимую взаимосвязь, а коэффициент сопряженности (0,226) также это подтверждает. Коэффициент корреляции Спирмена (0,170) со значимостью 0,000 указывает на линейную корреляцию.

На основе проведенного анализа таблиц сопряженности по различным демографическим

The highest level of treatment adherence, based on the regularity of drug intake, is observed in the older age group (over 61 years – 73,1%). Middle-age respondents (41–50 and 51–60 years) are significantly more likely to report difficulties with regular medication intake or taking medication as needed. A linear relationship indicates that treatment adherence increases with age. Respondents with an academic degree (67,5%) demonstrate the highest treatment adherence, while those with higher education (45,9%) and low income (41,7%) are more likely to report difficulties with the regularity of medication intake.

DISCUSSION

The results obtained confirm that the problem of poor medication adherence among AH and CAD patients is also relevant for the RT, which is consistent with data from international studies and WHO estimates regarding the global prevalence of poor treatment adherence in chronic non-communicable diseases [5]. Only 43,8% of the patients surveyed reported regularly taking all the medications prescribed, while a significant proportion of respondents indicated irregular intake or use of medications only if their BP is high. Such figures are consis-

характеристикам были выявлены следующие ключевые тенденции и взаимосвязи.

Подавляющее большинство наших респондентов – жителей РТ (82,6 %) считают, что препараты для лечения ИБС и АГ должен назначать врач. Это указывает на высокий уровень доверия к квалификации врача. Значительно меньшее количество опрошенных отводят эту роль аптечным работникам (9,7 %) или допускают самостоятельный/ по рекомендации (3,6 %) подбор препаратов.

Анализ показал статистически значимую связь между полом и мнением о специалисте системы здравоохранения, который назначает ЛС. Мужчины чаще, чем женщины, считают, что препараты может назначать аптечный работник или что их можно подобрать самостоятельно.

Выявлена статистически значимая связь и между возрастом и предпочтениями респондентов в этом вопросе. В различных возрастных группах наблюдаются отличия в ответах: молодые люди склонны доверять только врачам, а среди старшего возраста возрастает доля тех, кто допускает самостоятельный подбор ЛС.

Также выявлена значимая связь между уровнем доходов и мнением о специалисте системы здравоохранения, который назначает ЛС. Респонденты с более высоким уровнем дохода чаще выступают за назначение препаратов врачом, тогда как люди с минимальным уровнем дохода рассматривают в основном другие варианты.

Наиболее сильную статистически значимую связь показал уровень образования: респонденты с более высоким образовательным уровнем (высшее и с научной степенью) значительно чаще доверяют назначению препаратов врачу и гораздо реже рассматривают аптечных работников или самостоятельный подбор.

В вопросе о регулярности приема препаратов анализ показал статистически значимую (V Крамера = 0,217) связь между полом и регулярностью приема препаратов. Мужчины (52,4 %) значительно чаще, чем женщины (37,2%), сообщают о регулярном приеме всех назначенных лекарств. Женщины чаще сталкиваются с проблемами в регулярном приеме («стараются принимать регулярно, но это не всегда возможно») и чаще принимают препараты только в случае необходимости (например, при повышении АД).

Наиболее высокий уровень приверженности лечению по показателю регулярности приема ЛС отмечается в старшей возрастной группе (старше 61 года – 73,1 %). В средних возрастных группах (41–50 и 51–60 лет) значительно чаще сообща-

tent with global data, according to which the level of maximal treatment adherence in individuals with cardiovascular diseases rarely exceeds 50% [5–7].

An analysis of socio-demographic determinants revealed that treatment adherence is statistically significantly associated with gender, age, education level, income, and occupational status. The lowest levels of medication adherence were found among individuals of working age, those with lower income and educational status, and in women. These results are consistent with international studies indicating that economic factors, medical awareness, and social status have a significant impact on adherence to long-term therapy [5, 8].

The results of our survey regarding the role of healthcare professionals in prescribing medications and supporting treatment deserve special attention. The vast majority of our respondents (82,6%) believe that medications should be prescribed by a physician, which indicates a high level of trust in the medical profession. At the same time, approximately 10% of respondents accept the possibility of medications prescribed by a pharmacist, with this position more common among older individuals, retirees, the unemployed, and respondents with low incomes. A comparison of these results with international experience shows that our data correspond to the initial stages of the transformation of the pharmacist's role observed abroad. In the UK, Canada, Australia, and the USA, the expansion of pharmacists' authorities occurred gradually – from pharmacist's patient care process and medication review to collaborative/supplementary prescribing models and subsequently independent prescribing [10, 11]. The limited but statistically significant willingness of certain population groups to involve a pharmacist in the treatment process identified in our study can be considered a potential basis for the implementation of similar models in the context of the RT.

It is also important to note that a significant proportion of respondents report difficulties in multiple drug therapy, which is typical for the treatment of AH and CAD and is associated with the phenomenon of polypharmacy. According to international studies, it is in such situations that pharmacists' participation in interprofessional collaboration can reduce the incidence of medication errors, increase understanding of treatment regimens for patients, and improve overall treatment adherence [6–8].

Thus, the study results demonstrate significant potential for the development of pharmacist's patient care process and interprofessional models of physician-pharmacist collaboration. Considering that doctors still play a leading role in making therapeutic

ется о трудностях с регулярным приемом или о приеме по необходимости. Линейная связь указывает на то, что с увеличением возраста приверженность терапии возрастает. Респонденты, имеющие научную степень (67,5 %), демонстрируют самую высокую степень приверженности назначенному лечению, тогда как опрошенные с высшим образованием (45,9 %) и минимальным уровнем дохода (41,7 %) чаще сообщают о трудностях с регулярностью приема ЛС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что проблема недостаточной приверженности фармакотерапии среди пациентов с АГ и ИБС актуальна и для РТ, что согласуется с данными международных исследований и оценками ВОЗ относительно глобальной распространенности низкой приверженности терапии при хронических неинфекционных заболеваниях [5]. Лишь 43,8 % опрошенных нами пациентов сообщили о регулярном приеме всех назначенных ЛС, в то время как значительная часть респондентов указывала на нерегулярный прием или применение препаратов только при повышении АД. Подобные показатели соответствуют мировым данным, согласно которым уровень полной приверженности терапии у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, редко превышает 50 % [5–7].

Анализ социально-демографических детерминантов показал, что приверженность лечению статистически значимо связана с полом, возрастом, уровнем образования, доходами и профессиональным статусом. Самые низкие показатели регулярности приема препаратов выявлены среди лиц трудоспособного возраста, лиц с более низким уровнем дохода и образовательным статусом, а также среди женщин. Эти результаты согласуются с данными международных исследований, свидетельствующими о том, что экономические факторы, уровень медицинской осведомленности и социальный статус оказывают существенное влияние на приверженность длительной терапии [5, 8].

Особого внимания заслуживают результаты проведенного анкетирования по мнению пациентов о роли специалистов здравоохранения в назначении ЛС и сопровождении лечения. Абсолютное большинство респондентов (82,6 %) полагают, что назначение ЛС должно осуществлять врачом, что свидетельствует о высоком уровне доверия к врачебной профессии. В то же время около 10 % опрошенных допускают возможность назначения препаратов фармацевти-

decisions and the existence of patient groups that are open to pharmaceutical guidance, the collaborative/supplementary prescribing model, in which a pharmacist provides support, adaptation, and monitoring of therapy in accordance with physician's prescriptions, appears to be the most appropriate at this stage.

The implementation of such approaches, adapted to the national context, can contribute to increasing medication adherence in patients with AH and CAD, improving clinical outcomes and optimizing the use of resources in the RT healthcare system.

CONCLUSION

The performed study allows us to draw the following conclusions:

1. The vast majority of our respondents residing in the RT (82,6%) believe that medications for the treatment of AH and CAD should be prescribed exclusively by a physician, demonstrating a high level of trust in medical professional expertise. Taking into account international experience in using multidisciplinary approaches to management of AH and CAD patients, this allows pharmacists to be positioned as partners with physicians in the treatment process (consultations on medication regimens, side effect monitoring, and patient motivation), thereby increasing the effectiveness and safety of treatment and pharmaceutical care.

2. Respondents' opinions about priority in medication prescribing and their level of treatment adherence are statistically significantly dependent on socio-demographic factors: higher levels of education, income, and employment are associated with greater trust in their physician and better medication adherence. This provides grounds and opportunities for improving pharmaceutical practice through patients' segmentation and the implementation of interventions targeted to specific patient categories (e.g., strengthening educational programs and support for groups with low socio-economic status), which will improve overall treatment adherence.

3. Men demonstrate higher treatment adherence in terms of regularly taking all prescribed medications compared to women (52,4% versus 37,2%, respectively), while women are more likely to report difficulties with regularity of medicine intake or taking medications only as needed. Maximal treatment adherence increases with age, reaching a peak in the group over 61 years (73,1%). These data will enable pharmacists to expand and implement gender- and age-specific support programs (e.g., simplified medication regimens for older patients and additional motivational support for women), which will improve treatment adherence and clinical outcomes.

ческим работником, причем такая позиция чаще встречается среди лиц старшего возраста, пенсионеров, безработных и респондентов с низким уровнем дохода. Сопоставление этих результатов с международным опытом показывает, что полученные данные соответствуют начальным этапам трансформации роли фармацевта, наблюдавшейся за рубежом. В Великобритании, Канаде, Австралии и США расширение полномочий фармацевтов происходило постепенно – от фармацевтической опеки и medication review до моделей collaborative/supplementary prescribing и впоследствии independent prescribing [10, 11]. Выявленная в нашем исследовании ограниченная, но статистически значимая готовность отдельных групп населения к участию фармацевта в процессе лечения может рассматриваться как потенциальная основа для внедрения подобных моделей и в условиях РТ.

Важно также то, что значительная доля респондентов сообщает о трудностях при одновременном приеме нескольких ЛС, что характерно для лечения АГ и ИБС и связано с явлением полипрагмазии. Именно в таких ситуациях, по данным международных исследований, участие фармацевта в рамках межпрофессионального сотрудничества позволяет снизить количество ошибок в применении ЛС, повысить понимание пациентами режимов лечения и улучшить приверженность лечению в целом [6–8].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии значительного потенциала развития фармацевтической опеки и межпрофессиональных моделей взаимодействия врача и фармацевта. Учитывая сохранение ведущей роли врача в принятии терапевтических решений и одновременно существование групп пациентов, открытых к фармацевтическому сопровождению, наиболее целесообразной на современном этапе представляется модель collaborative / supplementary prescribing, в рамках которой фармацевт осуществляет поддержку, коррекцию и мониторинг терапии в соответствии с назначениями врача.

Внедрение таких подходов, адаптированных к национальному контексту, может способствовать повышению приверженности пациентов с АГ и ИБС фармакотерапии, улучшению клинических результатов и оптимизации использования ресурсов системы здравоохранения РТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

4. When multiple drug therapy is prescribed, only 38,4% of respondents strictly adhere to their physician's recommendations; 47,4% try to do so, but this is not always successful, indicating significant challenges associated with polypharmacy. This provides grounds for improving pharmacy practice by implementing pharmacist-guided medication monitoring services, simplifying medication regimens (e.g., recommending fixed-dose combinations), and using reminder tools, particularly for seniors and low-income individuals, which will reduce irregularity of medication use.

5. The study's findings highlight the need to adapt international models of pharmacist's patient care process to the local context of Tajikistan, taking into account the high level of trust in physicians and the influence of socio-demographic factors. This provides grounds for the development and implementation of national programs for pharmaceutical support of patients with chronic cardiovascular diseases (consultations at community pharmacies, adherence monitoring, interprofessional collaboration), which will improve treatment effectiveness, reduce morbidity, and optimize the use of healthcare resources.

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

1. Подавляющее большинство опрошенных пациентов, проживающих в РТ (82,6 %), считают, что препараты для лечения АГ и ИБС должен назначать исключительно врач, что свидетельствует о высоком уровне доверия к его квалификации. Учитывая международный опыт использования мультидисциплинарных подходов к сопровождению пациентов с ИБС и АГ, это позволяет позиционировать фармацевта в качестве партнера врача в сопровождении терапии (консультации по режиму приема, мониторинг побочных эффектов и мотивации пациентов) и тем самым повысить эффективность и безопасность лечения и фармацевтической помощи.

2. Мнение пациентов по поводу лица, назначающего терапию, и уровень приверженности лечению статистически значимо зависят от социально-демографических факторов: более высокий уровень образования, дохода и занятость ассоциированы с большим доверием к врачу и лучшей дисциплиной в приеме препаратов. Это дает основания и возможность совершенствования фармацевтической практики путем сегментации пациентов и внедрения мероприятий, рас-

считанных на определенную категорию пациентов (например, усиление образовательных программ и поддержки для групп с низким социально-экономическим статусом), что повысит общую приверженность терапии.

3. Мужчины демонстрируют большую приверженность лечению по регулярности приема всех назначенных препаратов по сравнению с женщинами (52,4 % против 37,2 % соответственно), тогда как женщины чаще сообщают о трудностях с регулярностью приема ЛС или приемом ЛС только по необходимости. С возрастом приверженность полному соблюдению режима возрастает, достигая максимума в группе старше 61 года (73,1 %). Эти данные позволят фармацевтам расширить и внедрить гендерно- и возрастно-адаптированные программы сопровождения (например, упрощенные схемы приема для пожилых пациентов и дополнительную мотивационную поддержку для женщин), что улучшит соблюдение режима и клинические результаты лечения.

4. При назначении нескольких препаратов одновременно только 38,4 % из числа опрошенных пациентов строго соблюдают рекомендации врача; 47,4 % пытаются это делать, но это не всегда удается, что указывает на значи-

тельные трудности, связанные с полипрагматизацией. Это дает основания для усовершенствования фармацевтической практики посредством внедрения услуг медикаментозного контроля фармацевтом, упрощения режимов приема (например, рекомендации фиксированных комбинаций) и применения инструментов напоминания, особенно для пенсионеров и лиц с низким доходом, что уменьшит нерегулярность приема ЛС.

5. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости адаптации международных моделей фармацевтической опеки к локальному контексту Таджикистана с учетом высокого доверия к врачу и влияния социально-демографических факторов. Это позволяет обосновать и внедрять национальные программы фармацевтического сопровождения пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (консультации в аптеках, мониторинг приверженности, межпрофессиональное сотрудничество), что повысит эффективность лечения, снизит заболеваемость и оптимизирует использование ресурсов системы здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tang L., Li X., Wang Y., He Y. Selenium and lead exposure are associated with elevated blood pressure in individuals with undiagnosed hypertension: Findings from NHANES 2013–2020 // *Vasc. Health Risk Manag.* 2025;21:1093–1106. DOI: 10.2147/VHRM.S552304.
2. Dolzhenko M.M., Bilousova N.A., Mykhalchuk V.M. et al. Study of the influence of medication properties and lifestyle of patients with ischemic heart disease on adherence to treatment // *Wiad. Lek.* 2025;78(4):860–875. DOI: 10.36740/WLek/203897.
3. Саидова М.Н. Лекарственное обеспечение при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в Республике Таджикистан // *Фармация.* 2025;74(5):58–66. DOI: 10.29296/25419218-2025-05-07.
4. Саидова М.Н., Гулов Э.С. Мониторинг заболеваемости нарушениями систем кровообращения в Республики Таджикистан // *Наука и инновация.* 2024;4:161–165.
5. Stewart S.J.F., Moon Z., Horne R. Medication nonadherence: health impact, prevalence, correlates and interventions // *Psychol. Health.* 2023;38(6):726–765. DOI: 10.1080/08870446.2022.2144923.
6. Hinneh T., Boakye H., Metlock F. et al. Effectiveness of team-based care interventions in improving blood pressure outcomes among adults with hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis //

REFERENCES

1. Tang L., Li X., Wang Y., He Y. Selenium and lead exposure are associated with elevated blood pressure in individuals with undiagnosed hypertension: Findings from NHANES 2013–2020. *Vasc. Health Risk Manag.* 2025;21:1093–1106. DOI: 10.2147/VHRM.S552304.
2. Dolzhenko M.M., Bilousova N.A., Mykhalchuk V.M. et al. Study of the influence of medication properties and lifestyle of patients with ischemic heart disease on adherence to treatment. *Wiad. Lek.* 2025;78(4):860–875. DOI: 10.36740/WLek/203897.
3. Saidova M.N. Drug provision for ischemic heart disease and arterial hypertension in the Republic of Tajikistan. *Farmatsiya.* 2025;74(5):58–66. DOI: 10.29296/25419218-2025-05-07. (In Russ.)
4. Saidova M.N., Gulov E.S. Monitoring the incidence of circulatory systems disorders in the Republic of Tajikistan. *Science and Innovation.* 2024;4:161–165. (In Russ.)
5. Stewart S.J.F., Moon Z., Horne R. Medication non-adherence: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol. Health.* 2023;38(6):726–765. DOI: 10.1080/08870446.2022.2144923.
6. Hinneh T., Boakye H., Metlock F. et al. Effectiveness of team-based care interventions in improving blood pressure outcomes among adults with hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(7):e080987. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080987.

- BMJ Open. 2024;14(7):e080987. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080987.
7. Surya G., Angelica, Insani W.N. Pharmacist-led digital health interventions to improve treatment outcomes in patients with hypertension – a systematic review // *J. Multidiscip. Health*. 2025;18:5275-5287. DOI: 10.2147/JMDH.S530575.
 8. Jacob V., Reynolds J.A., Chattopadhyay S.K. et al.; Community Preventive Services Task Force (CPSTF). Pharmacist interventions for medication adherence: community guide economic reviews for cardiovascular disease // *Am. J. Prev. Med.* 2022;62(3):e202-e222. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.08.021.
 9. Renjith V., Yesodharan R., Noronha J.A. et al. Qualitative methods in health care research // *Int. J. Prev. Med.* 2021;12:20. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_321_19.
 10. Mesbahi Z., Piquer-Martinez C., Benrimoj S.I. et al. Pharmacists as independent prescribers in community pharmacy: a scoping review // *Res. Social Adm. Pharm.* 2025;21(3):142-153. DOI: 10.1016/j.sapharm.2024.12.008.
 11. Salgado T.M., Rosenthal M.M., Coe A.B. et al. Primary healthcare policy and vision for community pharmacy and pharmacists in the United States // *Pharm. Pract. (Granada)*. 2020;18(3):2160. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.3.2160.
 7. Surya G., Angelica, Insani W.N. Pharmacist-led digital health interventions to improve treatment outcomes in patients with hypertension – a systematic review. *J. Multidiscip. Health*. 2025;18:5275-5287. DOI: 10.2147/JMDH.S530575.
 8. Jacob V., Reynolds J.A., Chattopadhyay S.K. et al.; Community Preventive Services Task Force (CPSTF). Pharmacist interventions for medication adherence: community guide economic reviews for cardiovascular disease. *Am. J. Prev. Med.* 2022;62(3):e202-e222. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.08.021.
 9. Renjith V., Yesodharan R., Noronha J.A. et al. Qualitative methods in health care research. *Int. J. Prev. Med.* 2021;12:20. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_321_19.
 10. Mesbahi Z., Piquer-Martinez C., Benrimoj S.I. et al. Pharmacists as independent prescribers in community pharmacy: a scoping review. *Res. Social Adm. Pharm.* 2025;21(3):142-153. DOI: 10.1016/j.sapharm.2024.12.008.
 11. Salgado T.M., Rosenthal M.M., Coe A.B. et al. Primary healthcare policy and vision for community pharmacy and pharmacists in the United States. *Pharm. Pract. (Granada)*. 2020;18(3):2160. DOI: 10.18549/PharmPract.2020.3.2160.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Саидова Мухаббат Нарзуллоевна – доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и управления и экономики фармации Таджикского национального университета, Душанбе, Республика Таджикистан. ORCID: 0009-0003-7063-7867.

ABOUT THE AUTHOR

Mukhabbat N. Saidova – Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Management and Economics of Pharmacy, Tajik National University, Dushanbe, Republic of Tajikistan. ORCID: 0009-0003-7063-7867.

Эпилепсия: экспертная оценка врачами-неврологами эффективности и безопасности противоэпилептических лекарственных препаратов в условиях импортозамещения

Л.Б. Васькова, Г.А. Поздняков

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Реализация политики импортозамещения в отношении жизненно важных противоэпилептических препаратов (ПЭП) требует взвешенного подхода из-за потенциальных рисков изменения терапевтического эффекта и профиля безопасности. Существует дефицит структурированных данных, отражающих профессиональное мнение врачей-экспертов, непосредственно осуществляющих выбор терапии.

Ц е л ь . Сравнительный анализ экспертных оценок врачей-неврологов в отношении эффективности и безопасности оригинальных и воспроизведенных ПЭП для формирования обоснованных подходов к импортозамещению в клинической практике.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено исследование с применением метода экспертных оценок. Пятьдесят восемь врачей-неврологов, отобранных согласно уровню компетентности (коэффициент компетентности $> 0,7$), анонимно оценивали по 5-балльной шкале эффективность и безопасность 51 торгового наименования ПЭП, объединенных по международному непатентованному наименованию (МНН). Рассчитывались средневзвешенные оценки с учетом компетентности экспертов, коэффициент вариации (v) для оценки согласованности мнений и коэффициент конкордации Кендалла (W).

Р е з у л ь т а т ы . Эксперты продемонстрировали высокую согласованность мнений ($W = 0,9$ по показателю эффективности, $W = 0,7$ по показателю безопасности). Интегральный анализ, включающий в себя расчет средневзвешенной оценки эффективности и безопасности ПЭП, выявил предпочтение экспертов, отдаваемое зарубежным лекарственным препаратам (ЛП). Наибольший разрыв в интегральных оценках был зафиксирован для ЛП с МНН ламотриджин: отечественный Ламиктал (7,56 балла) и зарубежный Сейзар (8,70 балла) (разница интегральных показателей $\Delta S = -1,14$), наименьший разрыв показали отечественные ЛП Конвалис (габапентин) и Леветинол (леветирацетам) и зарубежные Нейронтин (габапентин) и Кеппра (леветирацетам) с ΔS в обоих случаях $-0,11$. Наименьший разброс мнений отмечен в оценках эффективности и безопасности отечественных ЛП под ТН Миродеп и Леветинол.

З а к л ю ч е н и е . Результаты экспертной оценки позволяют сегментировать ПЭП по потенциалу замещения в клинической практике. Отечественные ЛП уступают зарубежным по показателям эффективности и безопасности, однако выявлены ЛП отечественного производства с наибольшим потенциалом к импортозамещению. Полученные данные создают основу для разработки адресных стратегий, направленных на оптимизацию лечебного процесса и формулярной политики с учетом не только биоэквивалентности, но и клинической практики.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические препараты, импортозамещение, метод экспертных оценок.

Образец цитирования: Васькова Л.Б., Поздняков Г.А. Эпилепсия: экспертная оценка врачами-неврологами эффективности и безопасности противоэпилептических лекарственных препаратов в условиях импортозамещения // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):68-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-68-79

Поступила в редакцию 03.12.2025
Прошла рецензирование 19.02.2026
Принята к публикации 18.03.2026

Автор, ответственный за переписку
Поздняков Герман Александрович: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
E-mail: pozdnyakov_g_a@staff.sechenov.ru

Received 03.12.2025
Revised 19.02.2026
Accepted 18.03.2026

Corresponding author
German A. Pozdnyakov: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), bld. 2, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia.
E-mail: pozdnyakov_g_a@staff.sechenov.ru

Epilepsy: clinical judgement of neurologists on the effectiveness and safety of antiepileptic drugs in the context of import substitution

L.B. Vaskova, G.A. Pozdnyakov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Implementing import substitution policies for vital antiepileptic drugs (AEDs) requires a cautious approach due to the potential risks of changes in therapeutic effects and safety profiles. There is a lack of structured data on the professional opinions of doctors who directly select therapies.

A i m . Comparative analysis of neurologists' assessment of the effectiveness and safety of brand-name and generic AEDs for the formation of evidence-based approaches to import substitution in clinical practice.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A study was conducted using the method of expert assessment. Fifty-eight neurologists, selected according to their level of competence (coefficient of competence $>0,7$), anonymously evaluated using a 5-point scale the effectiveness and safety of 51 trade names of AEDs, grouped by generic names. Average-weighted scores considering the competence of the experts, the coefficient of variation (v) to evaluate the consistency of opinions, and Kendall's coefficient of concordance (W) were calculated.

R e s u l t s . The experts demonstrated high consistency of opinions ($W = 0,9$ for effectiveness, $W = 0,7$ for safety). An integrated analysis, including the calculation of an weighted average score for the effectiveness and safety of AEDs, revealed the experts' preference for foreign medicinal products (MP). The largest gap in integral estimates was recorded for generic lamotrigine: domestic Lamictal (7,56 points) and foreign Sazar (8,70 points) (difference in integral indices $\Delta S = -1,14$). The smallest gap was shown by domestic Convalis (gabapentin) and Levetinol (levetiracetam) and foreign Neurontin (gabapentin) and Keppra (levetiracetam) with $\Delta S = -0,11$ in both cases. The smallest range of opinions was noted in the assessment of the effectiveness and safety of domestic MP under the trade names Mirodep and Levetinol.

C o n c l u s i o n . The results of the experts' assessment allow for the segmentation of AEDs by substitutability in clinical practice. Domestic MP are inferior to foreign ones in terms of effectiveness and safety, but domestic MP with the greatest import substitution potential were identified. The data obtained provide a basis to develop targeted strategies aimed at optimization of the treatment process and formulary policy, considering both bioequivalence and clinical practice.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, import substitution, expert assessment method.

Citation example: Vaskova L.B., Pozdnyakov G.A. Epilepsy: clinical judgement of neurologists on the effectiveness and safety of antiepileptic drugs in the context of import substitution. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):68-79. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-68-79

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях обеспечение национального лекарственного суверенитета в рамках национального проекта «Новые технологии сохранения здоровья» (2025–2030 гг.) и Указа Президента РФ от 08.12.2025 № 896 [1] является стратегической задачей развития российской фармацевтической отрасли. Ключевым инструментом для достижения физической и экономической доступности лекарственных средств выступает политика импортозамещения. Однако ее реализация в отношении жизненно важных препаратов, таких как противоэpileптические лекарственные препараты (ПЭП), требует взвешенного подхода, поскольку использование в терапии вместо оригинального лекарственного препарата (ЛП) воспроизведенного может при-

INTRODUCTION

Under modern conditions, ensuring national drug sovereignty within the framework of the national project “New Technologies for Health Preservation” (2025–2030) and Decree of the President No. 896 of December 8, 2025 [1] is a strategic objective to develop the Russian pharmaceutical industry. The import substitution policy is a key tool for the achievement of availability and affordability of medicines. However, its implementation with regard vital drugs, such as antiepileptic drugs (AEDs), requires a balanced approach, since using a generic instead of the originator may result in insufficient therapeutic effects and multiple side effects [2]. Furthermore, despite publications on general issues of the import substitution in the pharmaceutical industry [3–5] and some sociological studies [6, 7], the problem of

вести к недостаточному терапевтическому эффекту, возникновению большего количества побочных реакций [2]. Кроме того, несмотря на публикации, посвященные общим вопросам импортозамещения в фармацевтической отрасли [3–5], и некоторые социологические исследования [6, 7], проблема рационального перехода именно на отечественные ПЭП в клинической неврологической практике изучена недостаточно. Существует дефицит структурированных данных, отражающих профессиональное мнение врачей-экспертов, непосредственно осуществляющих выбор терапии, что является ключевым фактором успеха любой замены [8].

В связи с этим целесообразным становится применение метода экспертных оценок, позволяющего системно анализировать такие факторы, как эффективность и безопасность, и в итоге сформировать обоснованные управленческие решения по вопросам импортозамещения.

Полученные результаты призваны стать основой для оптимизации лечебного процесса, совершенствования формулярной политики медицинских организаций в интересах обеспечения персонализированной помощи пациентам с эпилепсией, которая напрямую зависит от возможностей фармацевтического рынка в полной мере обеспечить больных данной нозологией новейшими ЛП [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ экспертных оценок врачей-неврологов в отношении эффективности и безопасности оригинальных и воспроизведенных ПЭП для формирования обоснованных подходов к импортозамещению в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались следующие методы исследования: математико-статистические, структурный и логический анализ, метод балльной оценки.

Для достижения поставленной цели проведено исследование с применением метода экспертных оценок. Данный метод относится к классу методов коллективных экспертных оценок и позволяет получить количественное выражение субъективных мнений группы специалистов высокой квалификации. Методология проведения исследования включала несколько последовательных этапов: формирование экспертной группы, разработка инструментария, сбор данных, статистическая обработка данных и анализ результатов.

rational transition specifically to domestic AEDs in clinical neurological practice has been insufficiently studied. There is a lack of structured data on the professional opinion of physicians who directly make the choice of treatment, which is a key factor in the success of any substitution [8].

Therefore, it is reasonable to apply the expert assessment method, which allows for a systematic analysis of factors such as effectiveness and safety, and, eventually, to formulate evidence-based management decisions in the field of import substitution.

The results obtained are intended to become a basis for optimization of the treatment process, improvement of the formulary policy of facilities to ensure the personalized care for patients with epilepsy, which directly depends on the ability of the pharmaceutical market to fully provide these patients with the most recent medicines [9].

AIM OF THE RESEARCH

To conduct a comparative analysis of the assessment by neurologists of the effectiveness and safety of brand-name and generic AEDs for the formation of evidence-based approaches to import substitution in clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

The following research methods were used: mathematical-statistical, structural and logical analyses, and the scoring method.

To achieve the aim, a study was conducted using the expert assessment method. This method belongs to the class of collective expert assessment methods, and allows to obtain a quantitative expression of the subjective opinions of a group of highly qualified specialists. The research methodology included several consecutive stages: formation of the expert group, development of scientific tool, data collection, statistical data processing, and analysis of the results.

1. Formation of the expert group. Neurologists from various cities and regions of Russia (Moscow, Saint Petersburg, Krasnodar territory, the Republic of Crimea, the Republic of Tatarstan, Belgorod region, etc.) were involved as experts. The selection of experts was carried out based on an assessment of their level of competence. For this purpose, specialists' background was compared: position, work experience in the field, qualification category, academic degree, and academic title. Based on these data, the coefficient of competence (k) was calculated for each potential expert. The study only considered assessments from experts whose competence coefficient was at least 0,7. Out of 62 specialists

1. Формирование экспертной группы.

В качестве экспертов привлечены врачи-неврологи из различных городов и регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Краснодарский край, Республика Крым, Республика Татарстан, Белгородская область и др.). Отбор экспертов осуществлялся на основе оценки уровня их компетентности. Для этого использовалась анкетная информация о специалистах: должность, стаж работы по специальности, наличие квалификационной категории, ученая степень и ученое звание. На основе этих данных для каждого потенциального эксперта рассчитывался коэффициент компетентности (K). В исследовании учитывались оценки только тех экспертов, чей коэффициент компетентности составлял не менее 0,7. Из 62 первоначально опрошенных специалистов этому критерию соответствовали 58 экспертов, средний коэффициент компетентности которых составил 0,79, что свидетельствует о высоком уровне квалификации отобранной группы.

2. Разработка инструментария.

Основным инструментом сбора данных служила специально разработанная анонимная анкета, которая состояла из двух блоков. Первый блок включал сводную таблицу, содержащую 51 торговое наименование (ТН) ПЭП, объединенных по соответствующим международным непатентованным наименованиям (МНН). Выбор для анализа именно этих ТН обусловлен их наличием в клинических рекомендациях для лечения эпилепсии у взрослых. Для каждого ТН респондентам предлагалось оценить по 5-балльной шкале два ключевых критерия: эффективность и безопасность ПЭП. Выбор именно этих критериев обусловлен тем, что они являются основополагающими при оценке терапевтической ценности ЛП и принятии решения о его назначении в клинической практике.

Использование 5-балльной шкалы Лайкерта является стандартным подходом в квалиметрии и экспертных методах, позволяющим достаточно тонко дифференцировать объекты оценки. Данный подход к построению шкал научно обоснован в работах по теории квалиметрии и применяется в исследованиях по оценке качества медицинской и фармацевтической помощи [10, 11]. В рамках данного исследования 5-балльная шкала Лайкерта адаптировалась для оценки ПЭП по показателям эффективности и безопасности:

1 балл – низкая (препарат редко достигает желаемого терапевтического эффекта или часто вызывает серьезные побочные эффекты);

surveyed at baseline, 58 experts met this criterion, with an average coefficient of competence being 0,79, which indicates a high level of qualification of the group selected.

2. Development of scientific tool. The main data collection tool was an anonymous questionnaire specially designed, which consisted of two domains. The first domain included a summary table containing 51 trade names (TNs) of AEDs, grouped by corresponding generic names. The selection of these particular TNs for analysis was determined by their presence in clinical guidelines for the treatment of epilepsy in adults. For each TN, respondents were asked to assess two key criteria on a 5-point scale: effectiveness and safety of the AED. These criteria were selected because they are essential in evaluation of the therapeutic value of medicines and making a decision about its prescription in clinical practice.

The use of a 5-point Likert scale is a standard approach in qualimetry and expert methods, enabling precise differentiation among the objects being assessed. This approach to scale design is scientifically grounded in the theory of qualimetry, and is used in the studies on the assessment of medical and pharmaceutical care quality [10, 11]. In our study, the 5-point Likert scale was adapted to evaluate the effectiveness and safety of AEDs:

1 point – low (the drug rarely achieves the desired therapeutic effect or often causes severe side effects);

2 points – below average (the drug shows a moderate effect or has pronounced side effects);

3 points – average (the drug shows an acceptable but not optimal result);

4 points – above average (the drug shows a good therapeutic effect with minimal side effects);

5 points – high (the drug demonstrates an excellent therapeutic effect and a good safety profile).

The second domain of the questionnaire includes questions that reflect objective data about the expert, which are used to calculate the coefficient of competence.

Data collection. The survey was conducted anonymously, which minimized potential influences on the experts' opinions and increased the reliability of the assessments.

Processing and analysis of the data obtained were carried out using IBM SPSS Statistics 21.0 and Microsoft Excel 2019 and included the following stages:

1. *Calculation of weighted average scores.* To level out differences in the qualification level of experts and increase the validity of final assessments, the weighted average value $\bar{x}_i$ for each drug was calculated.

2 балла – ниже среднего (препарат показывает умеренный эффект или имеет выраженные побочные эффекты);

3 балла – средняя (препарат показывает приемлемый, но не оптимальный результат);

4 балла – выше среднего (препарат показывает хороший терапевтический результат с минимальными побочными эффектами);

5 баллов – высокая (препарат демонстрирует отличный терапевтический результат и хороший профиль безопасности).

Во второй блок анкеты вошли вопросы, отражающие объективные данные об эксперте, используемые для расчета коэффициента компетентности.

Сбор данных. Анкетирование проводилось анонимно, что позволило минимизировать возможные влияния на мнение экспертов и повысить достоверность полученных оценок.

Обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.0 и Microsoft Excel 2019 и включали следующие этапы:

1. *Расчет средневзвешенных оценок.* Для нивелирования различий в уровне квалификации экспертов и повышения обоснованности итоговых оценок рассчитывалось средневзвешенное значение $\bar{x}_i$ по каждому препарату с учетом компетентности специалиста по формуле:

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{i=1}^n (z_i \cdot k_i)}{\sum_{i=1}^n k_i},$$

где z – оценка отдельного препарата;

k – компетентность эксперта.

2. *Расчет интегральных показателей.* Для комплексной оценки препарата и возможности ранжирования ТН в рамках одного МНН мы разработали классификацию на основе разности интегральных показателей и ввели интегральный показатель (S), который рассчитывался путем суммирования средневзвешенных оценок эффективности и безопасности для каждого ЛП. Такой подход к введению интегрального показателя (простая линейная аддитивная модель) является распространенным в фармакоэкономических и клинико-экспертных исследованиях. На основе этих данных рассчитана разность интегральных показателей (ΔS) в рамках одного МНН между отечественным и зарубежным препаратами-лидерами. Отрицательное значение ΔS указывает на более низкую оценку отечественного препарата. Для кластеризации значений ΔS при-

culated considering the competence of the specialist using the formula:

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{i=1}^n (z_i \cdot k_i)}{\sum_{i=1}^n k_i},$$

where z – individual drug value;

k – competence of the expert.

2. *Calculation of integral indices.* For a comprehensive assessment of a drug and the ability to rank the medicinal product within the single generic name it belongs, we developed a classification based on the difference in integral indices and introduced an integral index (S), which was calculated by summing the weighted average scores of effectiveness and safety for each drug. This approach to introducing an integral index (a simple linear additive model) is common in pharmacoeconomic and clinical expert studies. Based on this data, the difference in integral indices (ΔS) between domestic and foreign leading drugs within the one generic name was calculated. A negative value of ΔS demonstrates a lower score for the domestic drug. To cluster the ΔS values, the k-means clustering method was used in one-dimensional settings. The optimal number of clusters was selected based on the analysis of the dependence of the intracluster sum of squares (inertia) on the number of clusters (the elbow method), followed by a substantive interpretation of the identified groups. A sharp decrease in inertia when moving from two to three clusters and a slight improvement with a further increase in the number of clusters, allowed us to settle on the value $k = 3$. The clusters obtained correspond to three ranges of ΔS values: low (approximately $-0,96$), mean (approximately $-0,56$), and high (approximately $-0,11$). Such a division reflects the natural structure of the data and can be interpreted as three different states of the system under study.

Thus, using the k-means clustering method, the following three clusters were identified:

1) drugs with high import substitution potential ($\Delta S = -0,11; -0,11$ (center = $-0,11$));

2) drugs with moderate import substitution potential ($\Delta S = -0,57; -0,55$ (center = $-0,56$));

3) drugs with low import substitution potential ($\Delta S = -1,14; -0,96; -0,88; -0,86$ (center = $-0,96$)).

3. *Assessment of the consistency of expert opinions.* To assess the degree of homogeneity (dispersion) of expert opinions for each specific drug and criterion, the coefficient of variation v_i (%) was calculated using the following formula:

$$v_i = \frac{\sigma_i}{\bar{z}_i} \cdot 100\%,$$

менялся метод k-средних (k-means) в одномерной постановке. Выбор оптимального количества кластеров осуществлялся на основе анализа зависимости внутрикластерной суммы квадратов (инерции) от числа кластеров (метод локтя) с последующей содержательной интерпретацией выделенных групп. Резкое снижение инерции при переходе от двух к трем кластерам и незначительное улучшение при дальнейшем увеличении числа кластеров позволило остановиться на значении $k = 3$. Полученные кластеры соответствуют трем диапазонам значений ΔS : низкие (около $-0,96$), средние (около $-0,56$) и высокие (около $-0,11$). Такое разбиение отражает естественную структуру данных и может быть интерпретировано как три различные состояния исследуемой системы.

Таким образом, с помощью метода k-means выделены следующие три кластера:

- 1) препараты с высоким потенциалом импортозамещения ($\Delta S = -0,11$; $-0,11$ (центр $= -0,11$);
- 2) препараты с умеренным потенциалом импортозамещения ($\Delta S = -0,57$; $-0,55$ (центр $= -0,56$);
- 3) препараты с низким потенциалом импортозамещения ($\Delta S = -1,14$; $-0,96$; $-0,88$; $-0,86$ (центр $= -0,96$).

3. *Оценка согласованности мнений экспертов.* Для оценки степени однородности (разброса) мнений экспертов по каждому конкретному препарату и критерию рассчитывался коэффициент вариации v_i (в %) по следующей формуле:

$$v_i = \frac{\sigma_i}{\bar{z}_i} \cdot 100 \%,$$

где v_i – коэффициент вариации оценок экспертов по i -му препарату;

$\bar{z}_i$ – средняя арифметическая оценка i -го ПЭП;

σ_i – среднее квадратическое отклонение, которое рассчитывалось по следующей формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}},$$

где x_i – оценка i -го препарата;

$\bar{x}$ – средняя арифметическая оценка i -го препарата;

n – общее количество оценок.

Принято считать, что значение $v_i < 33 \%$ свидетельствует о высокой согласованности мнений экспертов (низком разбросе), а $v_i \geq 33 \%$ – о существенных расхождениях [12].

Для определения общей согласованности мнений всей группы экспертов по каждому из

where v_i – the coefficient of variation of expert assessments for the i^{th} drug;

$\bar{z}_i$ – the arithmetic mean assessment of the i -th AED;

σ_i – standard deviation, which was calculated using the following formula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}},$$

where x_i – value of the i -th drug;

$\bar{x}$ – the arithmetic mean of the i -th drug value;

n – the total number of estimates.

It is generally accepted that a value of $v_i < 33\%$ indicates a high consistency of expert opinions (low dispersion), while $v_i \geq 33\%$ indicates significant disagreements [12].

To determine the overall consistency of opinions of the entire group of experts for each of the evaluated criteria (effectiveness, safety), Kendall's coefficient of concordance (W) was used. This non-parametric criterion is used to measure the degree of agreement among several experts when ranking objects. The value of W can range from 0 (complete lack of agreement) to 1 (complete agreement). The calculation was performed using the formula

$$W = \frac{S}{\frac{1}{12} m^2 (n^3 - n) - m \sum_{i=1}^m T_i},$$

where S – the sum of squared deviations of the rank sums R_i from their mean value $\bar{R}$;

m – number of experts;

n – number of assessments;

T_i – correction for ties (identical ranks) for each expert i .

The statistical significance of the coefficient W was tested using the chi-square test (χ^2) at a significance level of $p < 0,05$.

Thus, the methodology used, which includes scientifically based selection of experts, quantitative assessment of their opinions using a rating scale, and multi-criteria statistical analysis, ensured the reliability and objectivity of the results obtained.

RESULTS

The expert group of this study is characterized as follows: 64% of experts have more than 10 years of work experience, 29% hold an academic degree, and more than half of the experts have the first or the highest qualification category.

The expert assessment conducted made it possible to obtain a comprehensive picture of the efficacy and safety profile according to the opinions of neu-

оцениваемых критериев (эффективность, безопасность) применялся коэффициент конкордации Кендалла (W). Этот непараметрический критерий используется для измерения степени согласия нескольких экспертов при ранжировании объектов. Значение W может варьироваться от 0 (полное отсутствие согласия) до 1 (полное согласие). Расчет производился по формуле

$$W = \frac{S}{\frac{1}{12} m^2 (n^3 - n) - m \sum_{i=1}^m T_i^2},$$

где S = сумма квадратов отклонений сумм рангов R_i от их среднего значения $\bar{R}$;

m – количество экспертов;

n – количество оценок;

T_i – поправка на связи (одинаковые ранги) для каждого эксперта i .

Статистическая значимость коэффициента W проверялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) при уровне значимости $p < 0,05$.

Таким образом, примененная методика, включающая научно обоснованный отбор экспертов, количественную оценку их суждений с помощью балльной шкалы и многокритериальный статистический анализ, обеспечила надежность и объективность полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспертная группа настоящего исследования характеризуется следующими показателями: 64 % экспертов имеют стаж работы более 10 лет, 29 % имеют ученую степень, более половины экспертов – первую или высшую квалификационную категорию.

Проведенная экспертная оценка позволила получить комплексную картину профиля эффективности и безопасности согласно мнений врачей-неврологов, на основании которой были выбраны ЛП зарубежного и отечественного производства с наибольшей интегральной оценкой по показателям эффективности и безопасности (табл. 1). Как показало сравнение, зарубежные препараты имеют более высокие экспертные оценки. Однако можно выделить ЛП отечественного производства с наименьшей разницей в интегральных показателях: отечественные ЛП Конвалис (габапентин) и Леветинол (леветирацетам) и зарубежные Neurontin (габапентин) и Keppra (леветирацетам) с разницей интегральных показателей (ΔS) $-0,11$. Это позволяет отнести данные отечественные ЛП к кластеру ЛП с высоким потенциалом импортозамещения. Наибольший разрыв наблюдается в группе ЛП с

рологистов, на основе которых иностранные и отечественные препараты с самым высоким интегральным рейтингом по эффективности и безопасности были выбраны (табл. 1). Как показал сравнительный анализ, иностранные препараты имеют более высокие экспертные оценки. Однако, возможно, выявить отечественные препараты с наименьшей разницей в интегральных показателях: отечественные препараты Конвалис (габапентин) и Леветинол (леветирацетам) и иностранные препараты Neurontin (габапентин) и Keppra (леветирацетам) с разницей в интегральных показателях (ΔS) $-0,11$. Это позволяет отнести эти отечественные препараты к кластеру препаратов с высоким потенциалом импортозамещения. Наибольший разрыв наблюдается в группе ЛП с

Group 1: high import substitution potential: domestic levetiracetam (Levetinol) ($S = 8,79$, $\Delta S = -0,11$) and gabapentin (Convalis) ($S = 6,86$, $\Delta S = -0,11$). These medicines demonstrate minimal lagging behind foreign analogues and can be recommended for priority import substitution. Levetinol is particularly promising, as it has the high integral index (8,79).

Group 2: moderate import substitution potential: domestic oxcarbazepine (Oxcarbazepine) ($S = 7,68$, $\Delta S = -0,55$) and topiramate (Topiramate) ($S = 7,13$, $\Delta S = -0,57$).

Group 3: low import substitution potential: domestic lamotrigine (Lamictal) ($S = 7,56$, $\Delta S = -1,14$), valproic acid (Mirodep) ($S = 7,53$, $\Delta S = -0,88$), carbamazepine (Carbamazepine retard) ($S = 7,27$, $\Delta S = -0,96$), valproic acid (Valproic acid) ($S = 7,30$, $\Delta S = -0,86$). Drugs in this group have differ significantly in effectiveness and safety from foreign drugs. For lamotrigine, the gap is 1,14 points, which is the maximal among all studied drugs.

Assessment of the consistency of expert opinions is the highly important stage of the analysis, as it determines the reliability and objectivity of the data obtained (Table 2). The most consistent expert opinions (coefficient of variation less than 20%) were recorded for domestic Mirodep (effectiveness – 14%) and Levetinol (effectiveness – 15%, safety – 19%) and for foreign Sazar (effectiveness – 11%), Convulex (oral form) (effectiveness – 12%), and Trileptal (effectiveness – 12%, safety – 19%). The maximal range of opinions (coefficient of variation more than 25%) was noted for the safety criterion of domestic Lamictal (33%) and Convalis (32%), as well as for the effectiveness criterion of domestic Convalis (30%)

Таблица 1. Результаты интегральной экспертной оценки эффективности и безопасности противоэпилептических лекарственных препаратов (баллы)**Table 1.** Results of the integral expert assessment of the effectiveness and safety of antiepileptic drugs (points)

МНН Generic name	ТН отечественного производителя TN of a domestic manufacturer	S	ТН зарубежного производителя TN of a foreign manufacturer	S	Способ введения Route of admi- nistration	ΔS
Вальпроевая кислота Valproic acid	Вальпроевая кислота Valproic acid	7,30	Конвулекс Convulex	8,16	э. / е.	-0,86
Вальпроевая кислота Valproic acid	Миродеп Mirodep	7,53	Конвулекс Convulex	8,41	п. / р.	-0,88
Габапентин Gabapentin	Конвалис Convalis	6,86	Нейронтин Neurontin	6,97	э. / е.	-0,11
Оскарбазепин Oxcarbazepine	Оскарбазепин Oxcarbazepine	7,68	Трилептал Trileptal	8,23	п. / р.	-0,55
Ламотриджин Lamotrigine	Ламиктал Lamictal	7,56	Сейзар Sazar	8,70	э. / е.	-1,14
Леветирацетам Levetiracetam	Леветинол Levetinol	8,79	Кеппра Keppra	8,90	э. / е.	-0,11
Карбамазепин Carbamazepine	Карбамазепин ретард Carbamazepine retard	7,27	Финлепсин ретард Finlepsin retard	8,23	э. / е.	-0,96
Топирамат Topiramate	Топирамат Topiramate	7,13	Топамакс Topamax	7,70	э. / е.	-0,57

П р и м е ч а н и е . МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; э. – энтеральный способ введения; п. – парентеральный способ введения.

A b b r e v i a t i o n s : TN – trade name; e. – enterally; p. – parenterally.

МНН ламотриджин: Ламиктал (7,56) и Сейзар (8,70), что указывает на то, что эксперты отдают предпочтение зарубежным ЛП. Таким образом, полученные интегральные показатели позволяют классифицировать исследуемые ПЭП на три группы по уровню потенциальной замещаемости в клинической практике:

Группа 1 – высокий потенциал импортозамещения: отечественные препараты леветирацетам (Леветинол) ($S = 8,79$, $\Delta S = -0,11$) и габапентин (Конвалис) ($S = 6,86$, $\Delta S = -0,11$). Данные ЛП демонстрируют минимальное отставание от зарубежных аналогов и могут быть рекомендованы для приоритетного импортозамещения. Особенно перспективен Леветинол, который имеет высокое значение интегрального показателя (8,79).

Группа 2 – средний потенциал импортозамещения: отечественные препараты окскарбазепин (Оскарбазепин) ($S = 7,68$, $\Delta S = -0,55$); топирамат (Топирамат) ($S = 7,13$, $\Delta S = -0,57$).

Группа 3 – низкий потенциал импортозамещения: отечественные препараты ламотриджин (Ламиктал) ($S = 7,56$, $\Delta S = -1,14$), вальпроевая кислота (Миродеп) ($S = 7,53$, $\Delta S = -0,88$), карбамазепин (Карбамазепин ретард) ($S = 7,27$, $\Delta S = -0,96$), вальпроевая кислота (Вальпроевая кислота) ($S = 7,30$, $\Delta S = -0,86$). Препараты этой группы имеют значительное отличие по показателям

и зарубежного Neurontin (27%), which indicates the least consistent expert opinions regarding these medicines.

DISCUSSION

The results of the quantitative expert assessment create a basis for subsequent in-depth qualitative analysis. The integral indices of effectiveness and safety of AEDs allow the studied drugs to be segmented according to the level of potential substitutability in clinical practice. The maximal gap in integral assessments was identified for the drugs of generic lamotrigine ($\Delta S = -1,14$). At the same time, domestic drugs with minimal lagging behind foreign medicines were identified: gabapentin (Convalis: $S = 6,86$, Neurontin: $S = 6,97$; $\Delta S = -0,11$) and levetiracetam (Levetinol: $S = 8,79$, Keppra: $S = 8,90$; $\Delta S = -0,11$), which indicates their equivalence according to expert opinions. A consistent preference of experts for branded foreign drugs was revealed based on the total set of criteria studied. Thus, domestic medicines of valproic acid, oxcarbazepine, lamotrigine, carbamazepine, and topiramate have lower integral values compared to foreign drugs.

Qualitative data obtained, for example, using the in-depth interview method, will make it possible in the future to move from stating existing expert preferences to developing targeted strategic and informa-

Таблица 2. Результаты оценки согласованности мнений врачей-экспертов
Table 2. Results of the assessment of consistency of of the experts' opinion consistency

Торговое наименование лекарственного препарата Trade name	Критерий Criterion	σ_i	v_i (%)
Вальпроевая кислота*	Эффективность / Effectiveness	1,05	26
Valproic acid*	Безопасность / Safety	0,73	22
Миродеп*	Эффективность / Effectiveness	0,57	14
Mirodep*	Безопасность / Safety	0,71	20
Конвалис*	Эффективность / Effectiveness	0,98	30
Convalis*	Безопасность / Safety	1,09	32
Окскарбазепин*	Эффективность / Effectiveness	0,89	22
Oxcarbazepine*	Безопасность / Safety	0,83	23
Ламиктал*	Эффективность / Effectiveness	0,92	23
Lamictal*	Безопасность / Safety	1,14	33
Леветинол*	Эффективность / Effectiveness	0,65	15
Levetinol*	Безопасность / Safety	0,86	19
Карбамазепин ретард*	Эффективность / Effectiveness	0,76	20
Carbamazepine retard*	Безопасность / Safety	0,85	24
Топирамат *	Эффективность / Effectiveness	0,73	19
Topiramate*	Безопасность / Safety	0,88	27
Конвулекс (э.)**	Эффективность / Effectiveness	0,69	15
Convulex (e.)**	Безопасность / Safety	0,79	21
Конвулекс (п.)**	Эффективность / Effectiveness	0,55	12
Convulex (p.)**	Безопасность / Safety	0,87	23
Нейронтин**	Эффективность / Effectiveness	0,96	27
Neurontin**	Безопасность / Safety	0,83	26
Трилептал**	Эффективность / Effectiveness	0,55	12
Trileptal**	Безопасность / Safety	0,71	19
Сейзар**	Эффективность / Effectiveness	0,49	11
Sazar**	Безопасность / Safety	0,85	21
Кеппра**	Эффективность / Effectiveness	0,62	13
Keppra**	Безопасность / Safety	1,06	25
Финлепсин ретард**	Эффективность / Effectiveness	0,72	17
Finlepsin retard**	Безопасность / Safety	0,81	21
Топамакс**	Эффективность / Effectiveness	0,68	16
Topamax**	Безопасность / Safety	0,82	24

П р и м е ч а н и е . э. – энтеральный способ введения; п. – парентеральный способ введения.

*Лекарственный препарат отечественного производства.

**Лекарственный препарат зарубежного производства.

A b b r e v i a t i o n s : e. – enterally; p. – parenterally.

*Medicine produced in Russia.

**Medicine produced abroad.

телям эффективности и безопасности от зарубежных ЛП. Для ламотриджина разрыв составляет 1,14 балла, что является наибольшим среди всех исследованных ЛП.

Оценка согласованности мнений экспертов является критически важным этапом анализа, поскольку определяет надежность и объективность полученных данных (табл. 2). Наиболее консолидированные мнения экспертов (коэффициент вариации менее 20 %) зафиксированы для отече-

tional solutions aimed at optimizing the import substitution process in neurological practice based on the principles of evidence and clinical advisability.

CONCLUSION

The study performed allows to draw the following conclusions:

1. Among leading neurologists of Russia, there is a statistically significant consensus (Kendall's coefficient of concordance $W = 0,9$ for effectiveness and

ственных ЛП Миродеп (эффективность – 14 %) и Леветинол (эффективность – 15 %, безопасность – 19 %) и зарубежных Сейзар (эффективность – 11 %), Конвулекс (пероральная форма) (эффективность – 12 %) и Трилептал (эффективность – 12 %, безопасность – 19 %). Наибольший разброс мнений (коэффициент вариации более 25 %) отмечен по критерию безопасности отечественных ЛП Ламиктал (33 %) и Конвалис (32 %), а также по критерию эффективности отечественного ЛП Конвалис (30 %) и зарубежного ЛП Нейронтин (27 %), что свидетельствует о наименее согласованных экспертных суждениях относительно данных ЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты количественной экспертной оценки создают базис для последующего углубленного качественного анализа. Полученные интегральные показатели эффективности и безопасности ПЭП позволяют сегментировать исследуемые препараты по уровню потенциальной замещаемости в клинической практике. Наибольший разрыв в интегральных оценках выявлен для ЛП с МНН ламотриджин ($\Delta S = -1,14$). При этом определены отечественные препараты с минимальным отставанием от зарубежных ЛП: габапентин (Конвалис: $S = 6,86$, Нейронтин: $S = 6,97$; $\Delta S = -0,11$) и леветирацетам (Леветинол: $S = 8,79$, Кеппра: $S = 8,90$; $\Delta S = -0,11$), что свидетельствует об их эквивалентности согласно мнениям экспертов. Выявлено устойчивое предпочтение экспертов, отдаваемое оригинальным зарубежным ЛП по совокупности изучаемых критериев. Так, отечественные ЛП вальпроевой кислоты, окскарбазепина, ламотриджина, карбамазепина и топирамата имеют более низкие интегральные значения по сравнению с зарубежными ЛП.

Качественные данные, полученные, например, при использовании метода глубинного интервью, позволят в дальнейшем осуществить переход от констатации существующих экспертных предпочтений к разработке адресных стратегических и информационных решений, направленных на оптимизацию процесса импортозамещения в неврологической практике на основе

0,7 for safety) in the assessment of the AED profile, which confirms the representativeness and reliability of the data obtained.

2. A general preference of experts for foreign drugs was found according to the set of criteria. Domestic analogues received lower integral scores for all compared generic drugs.

3. Drugs with high potential for import substitution under the present-day conditions were identified: domestic levetiracetam (Levetinol) and gabapentin (Convallis), whose integral scores differ minimally ($\Delta S = -0,11$) from foreign leaders (Keppra, Neurontin).

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

принципов доказательности и клинической целесообразности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Среди ведущих врачей-неврологов России существует статистически значимый консенсус (коэффициент конкордации Кендалла W составляет 0,9 по показателю эффективности и 0,7 по показателю безопасности) в оценке профиля ПЭП, что подтверждает репрезентативность и надежность полученных данных.

2. Установлено общее предпочтение экспертов, отдаваемое зарубежным ЛП по совокупности критериев. Отечественные аналоги получили более низкие интегральные оценки по всем сравниваемым МНН.

3. Определены препараты с высоким потенциалом для импортозамещения в текущих условиях: отечественный леветирацетам (Леветинол) и габапентин (Конвалис), интегральные оценки которых минимально ($\Delta S = -0,11$) отличаются от зарубежных лидеров (Кеппра, Нейронтин).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года: Указ Президента Российской Федерации от 08.12.2025 № 896. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202512090003> (дата обращения: 26.02.2026).

REFERENCES

1. On the strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period up to 2030: Decree of the President of the Russian Federation No. 896 of December 8, 2025. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202512090003> (accessed 26.02.2026).

2. Астахов А.П., Оплетин Е.В., Винский А.А. Дженерики в сравнении с оригинальными препаратами на российском и мировом фармацевтическом рынках // *Флагман науки*. 2023;8(8):290-297.
3. Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Журавлев Д.А. и др. Анализ возможности импортозамещения противоэpileптических препаратов в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. 2024;2:116-123. DOI: 10.37489/2588-0519-2024-2-116-123.
4. Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Гончарова Р.К., Кротов А.В. Клинико-экономический анализ как инструмент гармонизации импортозамещения в льготном сегменте лекарственных обеспечения // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(3):210-220. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.210-220.
5. Устинова Л.П. Анализ доступности населению противозлептических лекарственных препаратов // *Innovations in Life Sciences: сб. материалов V Международного симпозиума*, г. Белгород, 2023. Белгород, 2023. С. 409–410.
6. Бирюкова К.С., Шакирова Д.Х., Абдулхаков С.Р. Социологическое исследование: проблемы безрецептурного отпуска лекарственных препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Вестник современной клинической медицины*. 2025;18(1):14-22. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).14-22.
7. Харина И.А., Джупарова И.А. Мнение медицинских и фармацевтических работников о качестве оказания фармацевтической помощи больным сахарным диабетом в Новосибирской области: сравнительное социологическое исследование // *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2024;2(2):35-42. DOI: 10.37489/2949-1924-0048.
8. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Драпкина О.М. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: есть ли различия с точки зрения клинициста? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(4):433-443. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3088.
9. Kanner A.M., Bicchi M.M. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review // *JAMA*. 2022;327(13):1269-1281. DOI: 10.1001/jama.2022.3880.
10. Аметов А.С. Шохин И.Е., Рогожина Е.А. и др. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида // *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):255-276. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276.
11. Сурин Р.А., Мельникова О.А. Анализ знаний фармацевтических работников о фармаконадзоре // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;3:131-146. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-3-131-146.
12. Мазаник А.И., Яшков Р.Н., Колмычков И.М., Сидорова О.О. Методика оценки основных параметров компетентностной модели выпускников образовательных организаций высшего образования МЧС России при переходе на обучение в
2. Astakhov A.P., Opletin E.V., Vinsky A.A. Generics compared to originators in the Russian and global pharmaceutical markets. *Flagman of Science*. 2023;8(8):290-297. (In Russ.)
3. Bochanova E.N., Gusev S.D., Zhuravlev D.A. et al. Possibility analysis of antiepileptic drugs import substitution in the Russian Federation. *Good Clinical Practice*. 2024;2:116-123. DOI: 10.37489/2588-0519-2024-2-116-123. (In Russ.)
4. Eliseeva E.V., Maneeva E.S., Goncharova R.K., Kropotov A.V. Clinical and economic analysis as an instrument for harmonizing import substitution in the preferential segment of medicinal support. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(3):210-220. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.210-220. (In Russ.)
5. Ustinova L.P. (2023). Analysis of the availability of antiepileptic drugs to the population. In *Innovations in Life Sciences: Collection of Materials from the V International Symposium*. Belgorod. P. 409–410. (In Russ.)
6. Biryukova K.S., Shakirova D.Kh., Abdulkhakov S.R. Sociological study: Issues related to over-the-counter drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2025;18(1):14-22. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(1).14-22. (In Russ.)
7. Kharina I.A., Dzhuparova I.A. Opinion of medical and pharmaceutical professionals on the quality of pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus in the Novosibirsk region: a comparative sociological study. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2024;2(2):35-42. DOI: 10.37489/2949-1924-0048. (In Russ.)
8. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drapkina O.M. Original drugs and generics: are there any differences from the clinician's point of view? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):433-443. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3088. (In Russ.)
9. Kanner A.M., Bicchi M.M. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*. 2022;327(13):1269-1281. DOI: 10.1001/jama.2022.3880.
10. Ametov A.S. Shokhin I.E., Rogozhina E.A. et al. Russian development for drug independence in endocrinology: comparative analysis of bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic liraglutide. *Pharmacy and Pharmacology*. 2023;11(3):255-276. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276. (In Russ.)
11. Surin R.A., Melnikova O.A. Analysis of pharmacovigilance knowledge of pharmaceutical workers. *Current Problems of Healthcare and Medical Statistics*. 2024;3:131-146. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-3-131-146. (In Russ.)
12. Mazanik A.I., Yashkov R.N., Kolmychikov I.M., Sidorova O.O. Methodology for assessing the main parameters of the competence model of graduates of educational institutions of higher education of the Ministry of Emergency Situations of Russia during the transition to training in wartime conditions. *Scientific and Educational Problems of Civil Protection*. 2024;1(60):18-25. (In Russ.)

условиях военного времени // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2024;1(60):18-25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васькова Лариса Борисовна – канд. фармацевт. наук, доцент, доцент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3579-7577.

Поздняков Герман Александрович – аспирант кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0009-0003-3896-7268.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa B. Vaskova – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy Organization and Economics, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3579-7577.

German A. Pozdnyakov – Post-graduate Student, Department of Pharmacy Organization and Economics, A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0009-0003-3896-7268.



Сексуальная функция и качество половой жизни у пациенток репродуктивного возраста после лечения апикального пролапса тазовых органов

К.С. Кацура¹, Ш.М. Достиева¹, П.С. Мельник², М.С. Лологаева^{1, 2}, О.Ю. Малинина², Д.Г. Арютин^{1, 2}, В.Е. Радзинский¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Хирургическое лечение пролапса тазовых органов (ПТО) традиционно оценивается по анатомическому критерию. Однако функциональные исходы – сексуальная дисфункция и болевой синдром – существенно снижают качество жизни пациенток.

Ц е л ь . Проанализировать качество половой жизни и распространенность диспареунии до и после лапароскопической латеральной фиксации матки сетчатым имплантом у пациенток репродуктивного возраста с апикальным пролапсом 2–3-й степени (ст.) по классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено поперечное исследование, в ходе которого проанализированы исходы хирургической коррекции апикального пролапса 2–3-й ст. по POP-Q у 50 пациенток репродуктивного возраста, которым проводилось лапароскопическое подвешивание матки сетчатым имплантом по J.B. Dubuisson. Качество сексуальной функции и рисков развития диспареунии оценивалось при помощи валидированных опросников PISQ-12, FSFI и ВАШ. Плановый контрольный осмотр и оценка по POP-Q проведены через 2, 6 и 12 мес после операции. Повторное анкетирование с целью оценки изменения сексуальной функции проводилось на втором и третьем послеоперационном визите.

Р е з у л ь т а т ы . Средний возраст пациенток – $43,6 \pm 2,9$ года. Средний балл по PISQ-12 до операции составил $22 \pm 3,6$ и по FSFI $33 \pm 4,2$; через год после операции $33 \pm 1,4$ и $52,2 \pm 3,9$ соответственно. До операции от диспареунии (по ВАШ – от 4 до 5 баллов) страдали 14 % ($n = 7$) женщин. После операции 6 % ($n = 3$) пациенток столкнулись с диспареунией *de novo*. Количество ежемесячных половых актов в среднем увеличилось с 2 до 7. За время наблюдения случаев рецидива апикального пролапса не отмечено.

З а к л ю ч е н и е . Оценка качества половой жизни является одним из компонентов общей оценки эффективности лечения ПТО. Улучшение качества сексуальной функции ассоциировано с отсутствием болевых ощущений, уменьшением выраженности клинических симптомов пролапса и замедлением его прогрессирования, что объясняет важность обсуждения данного вопроса на этапе предоперационного консультирования. Безусловно, проблема сексуальной функции и качества половой жизни при ПТО требует междисциплинарного подхода для оптимизации ведения пациенток.

Ключевые слова: апикальный пролапс, сексуальная функция, диспареуния, сетчатый имплант.

Образец цитирования: Кацура К.С., Достиева Ш.М., Мельник П.С., Лологаева М.С., Малинина О.Ю., Арютин Д.Г., Радзинский В.Е. Сексуальная функция и качество половой жизни у пациенток репродуктивного возраста после лечения апикального пролапса тазовых органов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):80-91. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-80-91

Поступила в редакцию 15.01.2026
Прошла рецензирование 01.04.2026
Принята к публикации 30.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Кацура Ксения Сергеевна: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
E-mail: kseniya.libra@mail.ru

Received 15.01.2026
Revised 01.04.2026
Accepted 30.04.2026

Corresponding author
Ksenia S. Katsura: Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.
E-mail: kseniya.libra@mail.ru

Sexual function and quality of sexual life in reproductive-age patients after treatment of apical pelvic organ prolapse

K.S. Katsura¹, Sh.M. Dostieva¹, P.S. Melnik², M.S. Lologaeva^{1,2}, O.Yu. Malinina², D.G. Aryutin^{1,2}, V.E. Radzinsky¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Surgical treatment of pelvic organ prolapse (POP) is traditionally assessed according to anatomical criteria. However, functional outcomes such as sexual dysfunction and pain significantly reduce the quality of life of patients.

Aim. To analyze the quality of sexual life and the prevalence of dyspareunia before and after laparoscopic lateral mesh suspension in reproductive-age patients with apical prolapse of stage 2–3 according to the Pelvic Organ Prolapse Quantification system (POP-Q).

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted, involving 50 reproductive-age women with stage 2–3 POP-Q apical prolapse, who underwent laparoscopic mesh suspension according to Dubuisson. Sexual function and the risk of dyspareunia were assessed using the validated PISQ-12, FSFI, and VAS questionnaires. Routine follow-up examinations and POP-Q assessments were performed at 2, 6, and 12 months after surgery. Repeated questionnaire survey to assess changes in sexual function has been carried out at the second and third postoperative visits.

Results. The mean age of the patients was 43.6 ± 2.9 years. The mean PISQ-12 score before surgery was 22 ± 3.6 and FSFI score was 33 ± 4.2 ; one year after surgery, it was 33 ± 1.4 and 52.2 ± 3.9 , respectively. Preoperatively, 14% ($n = 7$) of women suffered from dyspareunia (VAS score 4 to 5). Postoperatively, 6% ($n = 3$) of patients experienced *de novo* dyspareunia. The mean number of monthly sexual intercourses increased from 2 to 7. No cases of apical prolapse recurrence were noted during the follow-up.

Conclusion. Assessment of the quality of sexual life is an important domain of the whole evaluation of the effectiveness of POP treatment. Improved sexual function is associated with the absence of pain, a reduction in the severity of prolapse symptoms, and a slower progression of the pathology, which explains the importance of discussing this issue during preoperative counseling. Certainly, the issue of sexual function and quality of sexual life in POP patients requires a multidisciplinary approach to optimize patient care.

Keywords: apical prolapse, sexual function, dyspareunia, mesh.

Citation example: Katsura K.S., Dostieva Sh.M., Melnik P.S., Lologaeva M.S., Malinina O.Yu., Aryutin D.G., Radzinsky V.E. Sexual function and quality of sexual life in reproductive-age patients after treatment of apical pelvic organ prolapse. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):80-91. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-80-91

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни женщин с пролапсом тазовых органов (ПТО) неуклонно ухудшается, и запрос на коррекцию данного состояния ожидаемо растет [1–3]. Доказано, что каждая третья женщина обращается за медицинской помощью по причине ПТО [2]. Ежегодный объем операций по поводу ПТО увеличивается, в том числе за счет реконструктивных операций вследствие рецидива [2, 3]. Очевидно, что способ оперативного лечения ПТО должен быть персонализированным, учитывать индивидуальный запрос и ожидания пациентки, многофакторную этиологию состояния. В связи с этим вопрос качества сексуальной функции и диспареунии должен обсуждаться заранее.

INTRODUCTION

The quality of life of women with pelvic organ prolapse (POP) is steadily deteriorating, and the demand for treatment correction of this pathology is expectedly increasing [1–3]. It has been proven that one in three women seeks medical care because of POP [2]. The annual number of surgeries for POP is increasing, including reconstructive surgeries due to recurrence [2, 3]. It is clear that the surgical treatment approach for POP should be personalized, taking into account the individual needs and expectations of the patient, as well as the multifactorial etiology of the condition. Therefore, the issue of sexual function and dyspareunia should be discussed in advance.

Sexual dysfunction is characterized by decreased interest in sexual intercourse, intercourse with

Сексуальная дисфункция проявляется снижением интереса к половому акту, меньшей частотой половых контактов, нарушением чувства желания, возбуждения, трудностью с достижением оргазма, диспареунией и непроизвольным подтеканием мочи во время полового акта [4, 5]. Имеющиеся сегодня методы коррекции ПТО: консервативные и хирургические (операции нативными тканями и с использованием сетчатых имплантов различными доступами) – продолжают сравниваться в многочисленных исследованиях [6–13].

Консервативная терапия – тренировка мышц тазового дна (упражнения Кегеля, тренировки с биологически обратной связью, электростимуляция), несмотря на простоту и экономичность, не устраняет причины заболевания, хотя и показывает хорошие результаты в коррекции начальных проявлений ПТО у молодых женщин при условии регулярности и правильности их выполнения [6]. Установка пессариев применяется реже – при абсолютных противопоказаниях к оперативному лечению, на этапе предоперационной подготовки или при отказе женщины от хирургического вмешательства. Результаты исследований по эффективности этого метода противоречивы: регулярное ношение пессария правильного размера ассоциировано с улучшением клинической картины и повышением удовлетворенности пациенток, однако степень пролапса не снижается, равно как и сексуальная функция [14–17].

Среди хирургических методов коррекции опущения тазовых органов наиболее актуальными в настоящее время являются операции нативными тканями (передняя и задняя кольпорафия, манчестерская операция и др.). В литературе приводятся данные об улучшении качества сексуальной жизни и регрессе диспареунии [18]. В то же время задняя кольпорафия с этапом леваторопластики, несмотря на улучшение функциональных исходов после операции, достоверно приводит к увеличению частоты диспареунии *de novo* и сексуальной дисфункции [19]. Другими словами, полученные данные ставят под сомнение необходимость проведения леваторопластики, что позволяет считать данный этап операции фактором риска развития диспареунии в послеоперационном периоде [18, 19].

Активное использование сетчатых имплантов в хирургии ПТО показывает позитивные и негативные результаты одновременно. Установлено, что трансвагинальный доступ ассоциирован с повышенным риском развития диспареунии *de novo*, рецидивов и повторных оперативных

reduced frequency of it, impaired sexual desire and arousal, difficulties in achieving orgasm, dyspareunia, and urine leakage during intercourse [4, 5]. Current methods for POP treatment – conservative and surgical (native tissue and mesh repairs using various approaches) – continue to be compared in numerous studies [6–13].

Conservative therapy – pelvic floor muscle training (Kegel exercises, biofeedback training, electrical stimulation), despite its simplicity and cost-effectiveness – does not eliminate the causes of the disease, although it does show good results in correction of the initial manifestations of POP in young women when performed regularly and correctly [6]. Pessary fitting is less common, particularly in cases of absolute contraindications to surgery, during pre-operative stage, or when the woman refuses surgery. The results on the effectiveness of this method are contradictory: regular use of a pessary of the appropriate size is associated with an improvement in the clinical picture and increased patients' satisfaction, but does not alleviate / mitigate the prolapse stage or sexual function [14–17].

Among the surgical modalities for pelvic organ prolapse, the most relevant at present are operations using native tissues (anterior and posterior colporrhaphy, Manchester operation, etc.). The literature provides data on improved quality of sexual life and regression of dyspareunia [18]. At the same time, posterior colporrhaphy with levatorplasty, despite improved functional outcomes after surgery, reliably leads to an increase in the incidence of *de novo* dyspareunia and sexual dysfunction [19]. In other words, the data obtained call into question the need for levatorplasty, which allows to consider it as a risk factor for the development of postoperative dyspareunia [18, 19].

The active use of mesh in POP surgery has shown both positive and negative results. It has been found that the transvaginal approach is associated with increased risk of *de novo* dyspareunia, POP recurrence, and repeated surgeries [18, 20], and excessive tension on the free parts of the mesh, regardless of the approach, is directly proportional to the risk of dyspareunia and chronic pelvic pain [21, 22].

A systematic review by Antosh et al. (2020) showed that sexual function improved or remained unchanged, the prevalence of dyspareunia significantly decreased after all types of reconstructive surgeries for POP, and the risk of *de novo* dyspareunia ranged from 0 to 9% for all POP surgery modalities [23].

According to the results of the next systematic review by Antosh et al. (2021), postoperative dyspa-

вмешательств [18, 20], а избыточное натяжение свободных частей протеза при любом доступе прямо пропорционально риску развития диспареунии и хронической тазовой боли [21, 22].

В систематическом обзоре D.D. Antosh et al. (2020) показано, что сексуальная функция улучшалась или оставалась неизменной, распространенность диспареунии достоверно снижалась после всех типов реконструктивных операций по причине ПТО, а риск диспареунии *de novo* варьировал от 0 до 9 % для всех операций по коррекции ПТО [23].

По результатам следующего систематического обзора D.D. Antosh et al. (2021) послеоперационная диспареуния была более распространена при имплантации трансвагинальной синтетической сетки по сравнению с сакрокольпопексией, пластикой нативными тканями, использованием биологических трансплантатов [9].

В систематический обзор E.S. Lukacz et al. (2020) включено сравнение результатов коррекции апикального пролапса и развития диспареунии у 932 пациенток, которым проводилось несколько видов операций. Через 12 мес диспареуния или страх диспареунии отмечались у 10,0 % пациенток, диспареуния возникла *de novo* у 3,8 % и разрешилась у 74,7 % [7]. Анализ данных продемонстрировал, что единственным фактором, связанным с послеоперационной диспареунией, является исходная диспареуния. Таким образом, тщательный сбор анамнеза, связанного с ранее существовавшей диспареунией – ключевой момент в поиске решения проблемы.

В проспективном когортном исследовании O. Wihersaari et al. (2022) оценивались показатели сексуальной активности и диспареунии в течение 5 лет после операции по коррекции ПТО: доля сексуально активных женщин увеличилась с 40,7 до 43 % после операции; предоперационная диспареуния разрешилась в >50 % случаев в течение первых 6 мес; показатели диспареунии *de novo* не превышали 3,1 %. Исследователи определили факторы риска, связанные с диспареунией: молодой возраст, более низкий предоперационный индекс массы тела (ИМТ), более низкая стадия пролапса до операции, тазовая боль или диспареуния до операции. Исходная диспареуния оказалась единственным фактором, связанным с послеоперационной диспареунией в отдаленном периоде, а предшествующая задняя кольпорафия ассоциировалась с более высоким риском диспареунии *de novo* в течение 5-летнего наблюдения [18].

reunia was more common in synthetic mesh transvaginal repair compared to sacrocolpopexy, native tissue repair, and the use of biologic grafts [9].

A systematic review by Lukacz et al. (2020) compared the outcomes of apical prolapse surgery and dyspareunia in 932 patients who underwent several types of surgery. After 12 months, dyspareunia or fear of dyspareunia was reported in 10,0% of patients, dyspareunia developed *de novo* in 3,8%, and resolved in 74,7% of patients [7]. Data analysis demonstrated that preoperative dyspareunia appears to be the only predictor of postoperative dyspareunia. Thus, accurate history taking of pre-existing dyspareunia is key in finding a solution to this problem.

In a prospective cohort study by Wihersaari et al. (2022), the rates of sexual activity and dyspareunia were assessed for 5 years after surgery for POP: the proportion of sexually active women increased from 40,7 to 43% after surgery; preoperative dyspareunia resolved in >50% of cases during the first 6 months; *de novo* dyspareunia rates did not exceed 3,1%. The researchers identified risk factors associated with dyspareunia: younger age, lower preoperative body mass index (BMI), lower prolapse stage at baseline, and pelvic pain or dyspareunia at baseline. Dyspareunia at baseline was the only factor associated with long-term postoperative dyspareunia, and previous posterior colporrhaphy was associated with a higher risk of *de novo* dyspareunia during the 5-year follow-up [18].

Among laparoscopic techniques, the most widely accepted are laparoscopic sacrospinous fixation and sacrocolpopexy, with the latter often considered the gold standard for the treatment of apical prolapse [10]. It is worth noting that laparoscopic lateral mesh suspension has also proven to be successful for the treatment of POP. The results of a retrospective study by Schiavi et al. (2024) demonstrated a significant improvement in sexual function, reflected in an increase in the percentage of sexually active women and the number of monthly intercours [24].

AIM OF THE RESEARCH

To analyze the quality of sexual life and the prevalence of dyspareunia before and after laparoscopic lateral mesh suspension in reproductive-age patients with apical prolapse of stage 2–3 according to the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was performed to analyze the outcomes of surgery for 2–3 POP-Q stage apical prolapse in 50 reproductive-age patients. The surgery consisted of laparoscopic T-shaped polypropylene mesh suspension according to Dubuisson. The

Среди лапароскопических методик наиболее признанными являются лапароскопическая сакроспинальная фиксация матки и сакрокольпопексия, причем последнюю нередко считают золотым стандартом лечения апикального пролапса [10]. Стоит отметить, что лапароскопическая латеральная фиксация матки сетчатым имплантом также успешно зарекомендовала себя для лечения ПТО. Результаты ретроспективного исследования М.С. Schiavi et al. (2024) продемонстрировали значительное улучшение сексуальной функции, что выразилось в увеличении процента сексуально активных женщин и количества ежемесячных половых актов [24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать качество половой жизни и распространенность диспареунии до и после лапароскопической латеральной фиксации матки сетчатым имплантом у пациенток репродуктивного возраста с апикальным пролапсом 2–3-й степени по системе POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное исследование, в ходе которого проанализированы исходы хирургической коррекции апикального пролапса 2–3-й степени по системе POP-Q у 50 пациенток репродуктивного возраста, получавших оперативное лечение в объеме лапароскопического подвешивания матки Т-образным полипропиленовым сетчатым имплантом по оригинальной методике J.B. Dubuisson. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана (Москва) в период с января 2023 по январь 2024 г.

Критерии включения: симптомы апикального пролапса 2–3-й степени по системе POP-Q, наличие в анамнезе одних и более родов через естественные родовые пути, отсутствие операций по причине ПТО ранее, постоянный половой партнер. Критерии исключения: абсолютные противопоказания к оперативному лечению и индивидуальные ограничения к лапароскопическому доступу.

Коррекция пролапса во всех случаях проведена в органосохраняющем объеме. Все операции выполнены одной хирургической бригадой.

Для объективного измерения степени пролапса гениталий применялась общепринятая классификация POP-Q. С целью оценки качества половой жизни использовались русскоязычные версии валидированных опросников – краткая

study was carried out at the Gynecology Department of Bauman City Clinical Hospital No. 29 (Moscow) from January 2023 to January 2024.

Inclusion criteria: symptoms of stage 2–3 POP-Q apical prolapse, a history of one or more vaginal deliveries, no previous surgeries for POP, and having a steady partner. Exclusion criteria: absolute contraindications to surgical treatment and individual limitations to the laparoscopic approach.

In all cases, surgery for prolapse was performed in an organ-preserving manner. All surgery interventions were carried out by one and the same surgical team.

To objectively measure the severity of genital prolapse, the conventional POP-Q system was used. To assess the quality of sexual life, Russian-language versions of validated questionnaires were used: the short form of the Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-31), the PISQ-12, and the Female Sexual Function Index (FSFI). The PISQ-12 evaluates the quality of sexual life over the past 6 months (maximum score is 48). The FSFI contains 6 domains that assess several components of sexual intercourse (maximum score is 85). The severity of pain in women experiencing dyspareunia pre- and postoperatively was assessed subjectively using the Visual Analogue Scale (VAS).

Routine follow-up examinations and POP-Q assessment performed at 2, 6, and 12 months after surgery. Repeated questionnaire survey to evaluate changes in sexual function was carried out at the second and third postoperative visits. Sexual intercourse are not recommended for two months after the operation. This is due to the recovery period, adaptation to the foreign body, and the mean time of mesh integration.

Statistical analysis of the data obtained was performed using the Friedman's non-parametric test at $p < 0,05$ in XLSTAT for Microsoft Excel. Results were presented as median (Me) and interquartile range (Q1–Q3; 25th–75th percentiles) due to their robustness to distribution asymmetry.

RESULTS

The patients' age ranged from 39 to 47 years (mean: $43,6 \pm 2,9$ years). BMI was $25,9 \pm 2,1$ kg/m². The baseline POP-Q score indicated stage 2–3 apical prolapse: point Ba from –2 to –5, point C from –1 to +2, point Bp from –2 to –5. 76% of patients ($n = 38$) had a perineal laceration or episiotomy during childbirth, and 24% of patients ($n = 12$) had a history of delivery of macrosomic fetus. The time during which patients reported symptoms of POP and POP-associated sexual dysfunction ranged from 1 to 10 years

форма опросника сексуальной функции у женщин с опущением или выпадением органов малого таза и/или недержанием мочи PISQ-31 (Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire) – PISQ-12, а также опросник FSFI (Female Sexual Function Index – индекс женской сексуальности). PISQ-12 позволяет оценить качество половой жизни в течение последних 6 мес (максимальный балл – 48). FSFI содержит 6 субшкал, которые оценивают несколько составляющих полового акта (максимальный балл – 85). Выраженность болевого синдрома у женщин, столкнувшихся с диспареунией до и после операции, оценивалась субъективно при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Плановый контрольный осмотр и оценка по POP-Q были проведены через 2, 6 и 12 мес после операции. Повторное анкетирование с целью оценки изменения сексуальной функции проводились на втором и третьем послеоперационных визитах. В течение двух месяцев после операции не рекомендованы половые контакты, что объясняется периодом реабилитации и связано с процессами адаптации организма к инородному телу и усредненным временем интеграции сетчатого импланта.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием непараметрического критерия Фридмана при $p < 0,05$ в программе XLSTAT для Microsoft Excel. Результаты были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3; 25-й–75-й процентиля) в связи с их устойчивостью к асимметрии распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток варьировал от 39 до 47 лет, в среднем $43,6 \pm 2,9$ года. ИМТ равнялся $25,9 \pm 2,1$ кг/м². Исходная оценка по POP-Q соответствовала апикальному пролапсу 2–3-й стадии: точка Ва от –2 до –5, точка С от –1 до +2, точка Вр от –2 до –5. У 76 % пациенток ($n = 38$) был разрыв промежности или проводилась эпизиотомия в родах, у 24 % пациенток ($n = 12$) в анамнезе роды крупным плодом. Временной промежутков, в течение которого пациентки отмечали у себя симптомы ПТО и связанные с ним сексуальные расстройства, варьировал от 1 до 10 лет – в среднем $5,4 \pm 1,3$ года. Средняя длительность операции по коррекции ПТО составила $55,8 \pm 10,4$ мин. Кровопотеря в каждом случае не превышала 50 мл.

Оценка качества сексуальной функции показала следующие результаты. Средний балл до

(mean: $5,4 \pm 1,3$ years). The mean duration of surgery for POP was $55,8 \pm 10,4$ min. Blood loss in each case did not exceed 50 ml.

The assessment of sexual function revealed the following results. The mean preoperative score according to PISQ-12 was $22 \pm 3,6$, according to FSFI – $33 \pm 4,2$. At baseline, 14% ($n = 7$) of respondents experienced pain (VAS score: $4,7 \pm 0,9$) during sexual intercourse; some patients ($n = 5$) reported dyspareunia was a frequent reason for refusing sexual intercourse. Some women ($n = 4$) reported discomfort during intercourse before treatment but did not perceive it as pain, which is related to the subjective assessment of this feel and different pain thresholds. After surgery for POP, there were no cases of dyspareunia in this subgroup of patients; all women were able to have sex. The resolution of dyspareunia postoperatively suggests that POP may be a risk factor for its development due to changes in the normal anatomical relationships between pelvic organs. However, 6% of patients ($n = 3$) experienced *de novo* dyspareunia postoperatively (VAS score: $3,3 \pm 0,6$). Data analysis revealed that these patients were 3,7 years younger than the mean age of our cohort, BMI was 2,5 kg/m² lower than the mean, and had stage 2 POP-Q apical prolapse. *De novo* pain in this case is likely related to mesh insertion, i.e., caused by the presence of a foreign body. Two (4%) patients experienced transient pain (VAS score: 2) in the area of free ends of the mesh for 8 weeks after surgery, with spontaneous resolution. This was considered reversible event during the postoperative period. According to calculations, the mean number of monthly sexual intercourses increased from 2 to 7.

One patient (2%) suffered an intraoperative bladder injury. The complete recovery time following suturing the area injured, use of indwelling ureteral catheter, and performing a follow-up cystoscopy was 3 weeks. No mesh disintegration or impact of the complication on the outcome of surgery for prolapse were observed.

Since the postoperative recovery time ranges from 6 to 8 weeks (the mean mesh integration time), sexual activity is not recommended during this period. Therefore, the assessment of quality of sexual life at the first follow-up examination 2 months after surgery is inappropriate. During the repeated questionnaire survey 6 months after surgery, the mean PISQ-12 score was $30 \pm 1,7$, and the mean FSFI score was $47 \pm 3,3$. One year after surgery, the score increased to $33 \pm 1,4$ for the PISQ-12 and $52,2 \pm 3,9$ for the FSFI, respectively.

Patients who experienced *de novo* dyspareunia ($n = 3$) continued to experience pain during inter-

операции составил $22 \pm 3,6$ по PISQ-12 и $33 \pm 4,2$ по FSFI. До операции от боли (по ВАШ – $4,7 \pm 0,9$ балла) во время полового акта страдали 14 % ($n = 7$) анкетированных, из них 5 чел. исходно отметили, что диспареуния часто являлась причиной отказа от половых контактов. Часть женщин ($n = 4$) отмечали неприятные ощущения во время полового акта до проведенного лечения, но не расценивали их в качестве боли, что связано с субъективной оценкой данного ощущения и разным уровнем порога болевого восприятия. После лечения ПТО у данной подгруппы пациенток случаев диспареунии не зафиксировано, каждая женщина могла жить половой жизнью. Исчезновение диспареунии в послеоперационном периоде позволяет сделать вывод о том, что ПТО может быть фактором риска ее развития ввиду изменения нормальных анатомических отношений органов малого таза. Однако в послеоперационном периоде 6 % пациенток ($n = 3$) столкнулось с диспареунией *de novo* (по ВАШ – $3,3 \pm 0,6$ балла). При анализе данных установлено, что возраст этих пациенток был на 3,7 года ниже среднего по когорте, ИМТ – на $2,5 \text{ кг/м}^2$ ниже среднего, также у них была 2-я степень апикального пролапса по POP-Q. Болевой синдром *de novo* в данном случае, вероятно, связан с установкой сетчатого импланта, т.е. вызван наличием инородного тела. У 2 (4 %) пациенток отмечен транзиторный болевой синдром (по ВАШ – 2 балла) в проекции проведения свободных концов протеза в течение 8 недель после операции с самостоятельным купированием, что было расценено как обратимое в рамках послеоперационного периода явление. Согласно подсчетам, количество ежемесячных половых актов в среднем увеличилось с 2 до 7.

У одной пациентки (2 %) интраоперационно произошло ранение мочевого пузыря. Полный период восстановления после ушивания области повреждения, ношения постоянного уретрального катетера и контрольного цистоскопического исследования составил 3 нед. Нарушения интеграции сетчатого импланта, влияния осложнения на исход коррекции пролапса не выявлено.

В связи с тем, что длительность послеоперационного восстановления составляет от 6 до 8 нед (средний период интеграции сетчатого протеза), в данный период времени не рекомендованы половые контакты. Соответственно, оценивать качество половой жизни при первом отдаленном послеоперационном осмотре через 2 мес нецелесообразно. При повторном анкетировании через 6 мес средний балл по PISQ-12

course, but noted a decrease in the intensity of the pain syndrome: according to the VAS $2,7 \pm 0,5$ points after six months and $2,3 \pm 0,4$ points after a year after surgery, which can be explained by a general decrease in sensitivity, including pain, in the vagina.

The statistical analysis of questionnaires from 50 patients revealed improvements in long-term outcomes for sexual desire, arousal, orgasmicity, and satisfaction with sexual life, as well as a decrease in the frequency and severity of discomfort/pain during or after sexual intercourse. Lubrication during intercourse was high at baseline and remained unchanged after surgery, which was confirmed by statistically insignificant differences in the severity of this indicator and showed that stage 2–3 apical prolapse in young patients has no negative impact on this attribute of quality of sexual life (Table 1).

It is worth noting that the significant result of the surgical treatment was the complete resolution of apical prolapse. Postoperative POP-Q score was as follows: point Ba from –2 to –5, point C from –4 to –6, and point Bp from –2 to –5. No cases of apical prolapse recurrence were observed during the follow-up; POP-Q scores remained the same as two months after surgery.

Thus, POP not only causes physical discomfort and dysfunction of adjacent organs but also leads to a decrease in sexual function, which is confirmed by its improvement following surgical treatment. Decreased self-esteem, body dysmorphic disorder, and avoidance of sexual activity reinforce the negative perception of the POP-associated anatomical changes and confirm the need for medical intervention.

DISCUSSION

Female sexual dysfunction is a complex issue. Its development and progression are associated with numerous factors – biological, psychological, and individual. Dyspareunia, urinary incontinence, foreign body sensation, and chronic pelvic pain are among the primary causes of decreased sexual activity in women with POP [6]. Although the issue has been studied for a long time, results remain contradictory. With increasing life expectancy and growing interest in this issue, POP-associated female sexual dysfunction is becoming a widely discussed topic worldwide. Conventional validated questionnaires and inventories, designed to assess sexual function in patients with POP, provide additional valuable information about the experiences of women who have undergone surgery. It was found that potential risk factors for dyspareunia after surgical treatment for POP include: preoperative dyspareunia, young

Таблица 1. Оценка сексуальной функции при апикальном пролапсе в группе исследования, Ме (Q1–Q3), баллы
Table 1. Evaluation of sexual function in apical prolapse in the study group, Me (Q1–Q3)

Параметр Parameter	Либи́до Sexual desire	Уровень полового возбуж- дения Sexual arousal	Лубри- кация Lubrication	Оргас- тичность Orgasticity	Удовлетво- ренность половой жизнью Satisfaction with sexual life	Боль или дискомфорт во время/после полового контакта Pain or discomfort during/after sexual intercourse	Сумма баллов In total
До операции Before surgery	3 (2–4)	3 (2–4)	17 (16–18)	3 (2–4)	3 (2–4)	4 (3–6)	32,5 (31–36)
Через 6 мес после операции 6 months after surgery	6 (5–7)	6 (5–7)	17 (16–18)	9 (8–12)	7 (6–8)	1 (0–2)	46,5 (44–50)
Через 12 мес после операции 12 months after surgery	8 (7–9)	7 (6–8)	17 (16–18)	11 (10–12)	8 (7–9)	1 (0–2)	52,5 (51–53)
<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	0,616	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

составил $30 \pm 1,7$, по FSFI – $47 \pm 3,3$. Через 12 мес значения увеличились: $33 \pm 1,4$ балла по PISQ-12 и $52,2 \pm 3,9$ балла по FSFI.

Пациентки, столкнувшиеся с диспареунией *de novo* ($n = 3$), продолжали испытывать болевые ощущения во время полового акта, но отметили снижение интенсивности болевого синдрома: по ВАШ $2,7 \pm 0,5$ балла через полгода и $2,3 \pm 0,4$ балла через год после операции, что может объясняться общим снижением чувствительности, в том числе болевой, во влагалище.

В результате статистического анализа анкет 50 опрошенных пациенток выявлено, что в отдаленном периоде улучшились показатели полового влечения, возбудимости, оргастичности и удовлетворенности половой жизнью, а также уменьшились частота и выраженность дискомфорта/боли во время или после половых контактов. Лубрикация при половом акте исходно была на высоком уровне и не изменилась после оперативного вмешательства, что подтверждено статистически незначимыми различиями в степени выраженности этого показателя и свидетельствует об отсутствии негативного влияния апикального пролапса 2–3-й степени у молодых пациенток на данный показатель качества сексуальной жизни (табл. 1).

Стоит отметить, что важным результатом проведенного оперативного лечения является полноценная коррекция апикального пролапса. Послеоперационная оценка по POP-Q была следующей: точка Ва от –2 до –5, точка С от –4 до –6, точка Вр от –2 до –5. За время наблюдения случаев рецидива апикального пролапса не отме-

age, low BMI at baseline, levatorplasty with posterior colporrhaphy, excessive tension of free ends of the mesh, mechanical damage to the tissues and impaired blood supply in the area involved in surgery [18]. Most studies on sexual activity and dyspareunia after surgery for POP demonstrate an improvement in sexual function, especially in young women under 40 years of age, which is reflected in an increase in the proportion of sexually active women, the number of monthly sexual intercourses and satisfaction with sexual life [4, 9, 23]. Despite this, there is no consensus regarding the quality of sexual life and the risks of dyspareunia after various surgical interventions. Obviously, women prioritize the relief of discomfort symptoms and the improvement of physiological function over postoperative sexual function in terms of their goals and expectations [7].

Thus, POP-associated sexual dysfunction is poorly understood, and the primary goal of surgery for POP is usually not a complaint to immediately settle work out.

CONCLUSION

Improvement of sexual function is associated with the absence of pain, reduction in the severity of clinical manifestation of prolapse, and slowdown in its progression, which explains the importance of discussing this issue during preoperative counseling. Certainly, the issue of sexual function and quality of life in patients with POP requires a multidisciplinary approach to optimize the management of these patients.

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

чено – показатели по ROR-Q остались такими же, как через 2 мес после операции.

Таким образом, ПТО не только вызывает физический дискомфорт, нарушение функции смежных органов, но также приводит к снижению качества сексуальной функции, что подтверждается ее улучшением на фоне проводимого оперативного лечения. Снижение самооценки, дисморфофобия, избегание половых контактов усиливают негативное восприятие анатомических изменений при ПТО и подтверждают необходимость медицинского вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сексуальная дисфункция у женщин – это сложная проблема. Возникновение и развитие сексуальной дисфункции связано со множеством факторов – биологических, психологических и индивидуальных. В основе снижения сексуальной активности при ПТО лежат, в первую очередь, диспареуния, недержание мочи, физическое ощущение инородного тела, синдром хронической тазовой боли [6]. Несмотря на длительное изучение проблемы, результаты остаются противоречивыми. С увеличением продолжительности жизни и ростом интереса к данному вопросу, женская сексуальная дисфункция, вызванная ПТО, становится широко обсуждаемой проблемой во всем мире. Распространенные валидированные анкеты и опросники, ориентированные на оценку сексуальной функции пациенток с ПТО, дают дополнительную ценную информацию об опыте женщин, перенесших операцию. Установлено, что потенциальными факторами риска развития диспареунии после хирургического лечения ПТО являются: дооперационная диспареуния, молодой возраст, исходно невысокий ИМТ, леваторопластика при задней кольпо-

рафии, избыточное натяжение свободных концов сетчатого импланта, механическое повреждение оперированных тканей и нарушение кровоснабжения в области вмешательства [18]. Большинство исследований, посвященных вопросам сексуальной активности и диспареунии после операций по коррекции ПТО, демонстрируют улучшение сексуальной функции, особенно у молодых женщин до 40 лет, что отражается в увеличении процента сексуально активных женщин, количества ежемесячных половых актов и удовлетворенности половой жизнью [4, 9, 23]. Несмотря на это, единого мнения касательно качества сексуальной жизни и рисков развития диспареунии после различных хирургических вмешательств нет. Очевидно, что женщины оценивают послеоперационную сексуальную функцию ниже устранения симптомов дискомфорта и улучшения физической функции с точки зрения целей и ожиданий [7].

Таким образом, сексуальная дисфункция, связанная с пролапсом, изучена недостаточно, и основной целью хирургии пролапса, как правило, не является устранение этой жалобы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение качества сексуальной функции ассоциировано с отсутствием болевых ощущений, уменьшением выраженности клинических симптомов пролапса и замедлением его прогрессирования, что объясняет важность обсуждения данного вопроса на этапе предоперационного консультирования. Безусловно, проблема сексуальной функции и качества половой жизни при ПТО требует междисциплинарного подхода для оптимизации ведения пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базина М.И., Табакаева М.С., Жирова Н.В. Современный взгляд на проблему генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста // Медицина в Кузбассе. 2023;22(2):14-19. DOI: 10.24412/2687-0053-2023-2-14-19.
2. Wang R., Li W., Yang J. et al. A cross-sectional analysis based on GBD data: trends in the global, regional, and national burden of pelvic organ prolapse from 1990 to 2021 // Front. Public Health. 2025;13:1555946. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1555946.
3. Казакова А.В., Каторкина Е.С., Колсанов А.В., Каторкин С.Е. Проплап тазовых органов: современные стратегии диагностики и лечения // Медицинский совет. 2024;13(18):248-260. DOI: 10.21518/ms2024-272.

REFERENCES

1. Bazina M.I., Tabakaeva M.S., Zhirova N.V. Modern view on the problem of genital prolapse in women of reproductive age. *Medicine in Kuzbass*. 2023;22(2):14-19. DOI: 10.24412/2687-0053-2023-2-14-19. (In Russ.)
2. Wang R., Li W., Yang J. et al. A cross-sectional analysis based on GBD data: trends in the global, regional, and national burden of pelvic organ prolapse from 1990 to 2021. *Front. Public Health*. 2025;13:1555946. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1555946.
3. Kazakova A.V., Katorkina E.S., Kolsanov A.V., Katorkin S.E. Pelvic organ prolapse: modern diagnostic and treatment strategies. *Medical Council*. 2024;13(18):248-260. DOI: 10.21518/ms2024-272.

4. Kamińska A., Skorupska K., Kubik-Komar A. et al. Reliability of the Polish Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12) and assessment of sexual function before and after pelvic organ prolapse reconstructive surgery – A prospective study // *J. Clin. Med.* 2021;10(18):41-67. DOI: 10.3390/jcm10184167.
5. Ghanbari Z., Ghaemi M., Shafiee A. et al. Quality of life following pelvic organ prolapse treatments in women: A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Med.* 2022;11(23):7166. DOI: 10.3390/jcm11237166.
6. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Глазкова О.Л. и др. Влияние пролапса тазовых органов и различных вариантов его коррекции на женскую сексуальную функцию // *Гинекология.* 2023;25(1):31-38. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201899.
7. Lukacz E.S., Sridhar A., Chermansky C.J. et al. Sexual activity and dyspareunia 1 year after surgical repair of pelvic organ prolapse // *Obstet. Gynecol.* 2020;136(3):492-500. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003992.
8. Schulten S.F.M., Detollenaere R.J., Stekelenburg J. et al. Sacrospinous hysterectomy versus vaginal hysterectomy with uterosacral ligament suspension in women with uterine prolapse stage 2 or higher: observational follow-up of a multicentre randomised trial // *Br. Med. J.* 2019;366:l15149. DOI: DOI10.1136/bmj.l5149.
9. Antosh D.D., Dieter A.A., Balk E.M. et al. Sexual function after pelvic organ prolapse surgery: a systematic review comparing different approaches to pelvic floor repair // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;225(5):475e1-492e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.042.
10. Болдырева Ю.А., Цхай В.Б., Полстяной А.М. и др. Современные методы хирургического лечения пролапса тазовых органов // *Астраханский медицинский журнал.* 2023;18(3):8-21. DOI: 10.29039/1992-6499-2023-3-8-21.
11. Peng J., Li S., Wang L. et al. Comparison of efficacy between laparoscopic pectopexy and laparoscopic high uterosacral ligament suspension in the treatment of apical prolapse – short term results // *Sci. Rep.* 2023;13(1):18519. DOI: 10.1038/s41598-023-45871-0.
12. Khoiwal K., Dash K.C., Gaurav A., Chaturvedi J. Comparison of laparoscopic pectopexy with the standard laparoscopic sacropexy for apical prolapse: an exploratory randomized controlled trial // *J. Turk. Germ. Gynecol. Assoc.* 2023;24(3): 144-151. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2023.2022-12-15.
13. Astepe B.S., Karsli A., Köleli I. et al. Intermediate-term outcomes of laparoscopic pectopexy and vaginal sacrospinous fixation: a comparative study // *Int. Braz. J. Urol.* 2019;45(5):999-1007. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0103.
14. Van der Vaart L.R., Vollebregt A., Pruijssers B. et al. Female sexual functioning in women with a symptomatic pelvic organ prolapse; a multicenter prospective comparative study between pessary and surgery // *J. Sex. Med.* 2022;19(2):270-279. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.11.008.
15. Mussawar M., Khademioore S., Chandra A. et al. Examining pessary use and satisfaction in managing pelvic organ prolapse: results from a cross-sectional multicentre patient survey // *BMC Urol.* 2024;24(1):1-8. DOI: 10.1186/s12894-024-01614-5.
4. Kamińska A., Skorupska K., Kubik-Komar A. et al. Reliability of the Polish Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12) and assessment of sexual function before and after pelvic organ prolapse reconstructive surgery – A prospective study. *J. Clin. Med.* 2021;10(18):41-67. DOI: 10.3390/jcm10184167.
5. Ghanbari Z., Ghaemi M., Shafiee A. et al. Quality of life following pelvic organ prolapse treatments in women: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022;11(23):7166. DOI: 10.3390/jcm11237166.
6. Podzolkova N.M., Osadchev V.B., Glazkova O.L. et al. The effect of pelvic organ prolapse and various options for its correction on female sexual function: A review. *Gynecology.* 2023;25(1):31-38. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201899. (In Russ.)
7. Lukacz E.S., Sridhar A., Chermansky C.J. et al. Sexual activity and dyspareunia 1 year after surgical repair of pelvic organ prolapse. *Obstet. Gynecol.* 2020;136(3):492-500. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003992.
8. Schulten S.F.M., Detollenaere R.J., Stekelenburg J. et al. Sacrospinous hysterectomy versus vaginal hysterectomy with uterosacral ligament suspension in women with uterine prolapse stage 2 or higher: observational follow-up of a multicentre randomised trial. *Br. Med. J.* 2019;366:l15149. DOI: DOI10.1136/bmj.l5149.
9. Antosh D.D., Dieter A.A., Balk E.M. et al. Sexual function after pelvic organ prolapse surgery: a systematic review comparing different approaches to pelvic floor repair. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;225(5):475e1-492e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.042.
10. Boldyreva Yu.A., Tskhay V.B., Polstyanoy A.M. et al. Modern methods of surgical treatment of pelvic organ prolapse. *Astrakhan Medical Journal.* 2023;18(3):8-21. DOI: 10.29039/1992-6499-2023-3-8-21. (In Russ.)
11. Peng J., Li S., Wang L. et al. Comparison of efficacy between laparoscopic pectopexy and laparoscopic high uterosacral ligament suspension in the treatment of apical prolapse – short term results. *Sci. Rep.* 2023;13(1):18519. DOI: 10.1038/s41598-023-45871-0.
12. Khoiwal K., Dash K.C., Gaurav A., Chaturvedi J. Comparison of laparoscopic pectopexy with the standard laparoscopic sacropexy for apical prolapse: an exploratory randomized controlled trial. *J. Turk. Germ. Gynecol. Assoc.* 2023;24(3): 144-151. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2023.2022-12-15.
13. Astepe B.S., Karsli A., Köleli I. et al. Intermediate-term outcomes of laparoscopic pectopexy and vaginal sacrospinous fixation: a comparative study. *Int. Braz. J. Urol.* 2019;45(5):999-1007. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0103.
14. Van der Vaart L.R., Vollebregt A., Pruijssers B. et al. Female sexual functioning in women with a symptomatic pelvic organ prolapse; a multicenter prospective comparative study between pessary and surgery. *J. Sex. Med.* 2022;19(2):270-279. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.11.008.
15. Mussawar M., Khademioore S., Chandra A. et al. Examining pessary use and satisfaction in managing pelvic organ prolapse: results from a cross-sectional multicentre patient survey. *BMC Urol.* 2024;24(1):1-8. DOI: 10.1186/s12894-024-01614-5.
16. Bugge C., Hagen S., Elders A. et al. Clinical and cost-effectiveness of pessary self-management versus clinic-

16. Bugge C., Hagen S., Elders A. et al. Clinical and cost-effectiveness of pessary self-management versus clinic-based care for pelvic organ prolapse in women: the TOPSY RCT with process evaluation // *Health Technol. Assess.* 2024;28(23):1-121. DOI: 10.3310/NWTB5403.
17. Franks Z., Krause H.G. Pessary management for pelvic organ prolapse: a review of clinical practice and Australian medical device regulations // *Austral. New Zeal. Cont. J.* 2023;29(3):67-73. DOI: 10.33235/anzcj.29.3.67-73.
18. Wihersaari O., Karjalainen P., Tolppanen A.M. et al. Sexual activity and dyspareunia after pelvic organ prolapse surgery: A 5-year nationwide follow-up study // *Eur. Urol. Open Sci.* 2022;45:81-89. DOI: 10.1016/j.euros.2022.09.014.
19. Martins F.E. Pelvic organ prolapse and sexual dysfunction // *Soc. Int. Urol. J.* 2025;6(1):19. DOI: 10.3390/siuj6010019.
20. Coutinho F.M., Veiga M., Carvalho R.S., Mineiro S. Pelvic organ prolapse repair-relapse risk factors: A 10-year retrospective study // *Clín. Invest. Ginecol. Obstet.* 2022;49(1):100712. DOI: 10.1016/j.gine.2021.100712.
21. Thillainathan A., Cambitizi J., Tidman V. et al. Baseline measures for women with mesh complications accessing a pain service (as part of the London Complex Mesh Centre) // *Br. J. Pain.* 2024;18(1):87-94. DOI: 10.1177/20494637231206014.
22. Elneil S., Delanerolle G., Zeng Y. et al. Mesh-associated pain syndrome: predictors for continence and prolapse mesh removal surgery in a single centre // *BMC Womens Health.* 2024;24(1):585. DOI: 10.1186/s12905-024-03393-5.
23. Antosh D.D., Kim-Fine S., Meriwether K.V. et al. Changes in sexual activity and function after pelvic organ prolapse surgery: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2020;136(5):922-931. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004125.
24. Schiavi M.C., Passarello A., Grossi G. et al. Italian multicenter mid-term analysis of laparoscopic lateral suspension in women with pelvic organ prolapse: clinical, sexual and Quality of Life assessment after surgical intervention // *Minerva Obstet. Gynecol.* 2024;76(3):272-278. DOI: 10.23736/S2724-606X.23.05399-X.
- based care for pelvic organ prolapse in women: the TOPSY RCT with process evaluation. *Health Technol. Assess.* 2024;28(23):1-121. DOI: 10.3310/NWTB5403.
17. Franks Z., Krause H.G. Pessary management for pelvic organ prolapse: a review of clinical practice and Australian medical device regulations. *Austral. New Zeal. Cont. J.* 2023;29(3):67-73. DOI: 10.33235/anzcj.29.3.67-73.
18. Wihersaari O., Karjalainen P., Tolppanen A.M. et al. Sexual activity and dyspareunia after pelvic organ prolapse surgery: A 5-year nationwide follow-up study. *Eur. Urol. Open Sci.* 2022;45:81-89. DOI: 10.1016/j.euros.2022.09.014.
19. Martins F.E. Pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *Soc. Int. Urol. J.* 2025;6(1):19. DOI: 10.3390/siuj6010019.
20. Coutinho F.M., Veiga M., Carvalho R.S., Mineiro S. Pelvic organ prolapse repair-relapse risk factors: A 10-year retrospective study. *Clín. Invest. Ginecol. Obstet.* 2022;49(1):100712. DOI: 10.1016/j.gine.2021.100712.
21. Thillainathan A., Cambitizi J., Tidman V. et al. Baseline measures for women with mesh complications accessing a pain service (as part of the London Complex Mesh Centre). *Br. J. Pain.* 2024;18(1):87-94. DOI: 10.1177/20494637231206014.
22. Elneil S., Delanerolle G., Zeng Y. et al. Mesh-associated pain syndrome: predictors for continence and prolapse mesh removal surgery in a single centre. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):585. DOI: 10.1186/s12905-024-03393-5.
23. Antosh D.D., Kim-Fine S., Meriwether K.V. et al. Changes in sexual activity and function after pelvic organ prolapse surgery: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2020;136(5):922-931. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004125.
24. Schiavi M.C., Passarello A., Grossi G. et al. Italian multicenter mid-term analysis of laparoscopic lateral suspension in women with pelvic organ prolapse: clinical, sexual and Quality of Life assessment after surgical intervention. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2024;76(3):272-278. DOI: 10.23736/S2724-606X.23.05399-X.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кацупа Ксения Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1300-6271.

Достиева Шахло Махмадалиевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2162-984X.

Мельник Полина Сергеевна – врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia S. Katsura – Post-graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1300-6271.

Shakhlo M. Dostieva – Post-graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-2162-984X.

Polina S. Melnik – Obstetrician-gynecologist, Gynecology Department, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5998-1494.

Milana S. Lologaeva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Medical Institute, Peoples'

Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5998-1494.

Лологаева Милана Султановна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН); врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7468-0924.

Малинина Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, врач-уролог, урогинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0879-1986

Арютин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН); заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0258-8445.

Радзинский Виктор Евсеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия. ORCID: 0000-0003 1940-4534.

Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University); Obstetrician-gynecologist, Gynecology Department, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7468-0924.

Olga Yu. Malinina – Cand. Sci. (Med.), Urologist, Urogynecologist, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0879-1986

Dmitriy G. Aryutin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University); Head, Gynecology Department, City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0258-8445.

Viktor E. Radzinsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003 1940-4534.

Анатомические предикторы повреждения заднего корня медиального мениска

А.В. Павлов¹, А.И. Бикташев², М.Д. Джурджевич³, А.Г. Евсюков², С.А. Недосекин³,
Д.И. Сучков¹, Д.А. Смирнов¹

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Россия

²Медицинский центр ЕЛАМЕД, Рязань, Россия

³ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В условиях увеличения заболеваемости остеоартритом коленного сустава особое значение приобретает определение предикторов, способствующих развитию этой патологии. Повреждение менисков, в том числе их корней, предрасполагает к прогрессированию остеоартрита, в связи с чем выявление таких повреждений является актуальным.

Ц е л ь . Выявить морфологические особенности структурных элементов нижней конечности при повреждении заднего корня медиального мениска.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включены 100 пациентов (средний возраст – 50,5 года), которых разделили на две группы: группа А – 50 пациентов с достоверными признаками повреждения корня мениска по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ); группа Б – 50 пациентов без значимых повреждений хряща, менисков и связок коленного сустава. Оценены и проанализированы морфометрические показатели коленного сустава по данным МРТ (ширина и индекс вырезки бедренной кости, наклон заднего края медиального мыщелка большеберцовой кости, вогнутость суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости, изгиб и наклон суставной поверхности мыщелков бедренной кости, высота межмыщелковых бугорков большеберцовой кости).

Р е з у л ь т а т ы . У пациентов группы А выявлены более узкая межмыщелковая вырезка бедренной кости и увеличенный задний наклон медиального мыщелка большеберцовой кости ($p \leq 0,05$), а также склонность к уплощению и увеличению мыщелков бедренной и большеберцовой костей по сравнению с аналогичными показателями группы Б. При сравнении высоты межмыщелковых бугорков большеберцовой кости в группах исследования корреляции не установлены. В межмыщелковой вырезке выявлены остеофиты (в 90 % случаев), один соответствовал области прикрепления передней менискобедренной связки латерального мениска (средние показатели длины – 2,5 мм), второй – области прикрепления задней менискобедренной связки латерального мениска (средние показатели длины – 2,7 мм).

З а к л ю ч е н и е . Выявленные анатомические особенности (сужение межмыщелковой вырезки, уплощение суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости и увеличение наклона его заднего края), а также значимая роль индексного соотношения длин медиальных мыщелков большеберцовой и бедренной костей имеют существенное значение и могут служить дополнительным диагностическим критерием в выявлении повреждения заднего корня медиального мениска.

Ключевые слова: коленный сустав, отрыв корня мениска коленного сустава, МРТ-диагностика отрыва корня мениска.

Образец цитирования: Павлов А.В., Бикташев А.И., Джурджевич М.Д., Евсюков А.Г., Недосекин С.А., Сучков Д.И., Смирнов Д.А. Анатомические предикторы повреждения заднего корня медиального мениска // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):92-103. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-92-103

Поступила в редакцию 06.02.2026
Прошла рецензирование 17.03.2026
Принята к публикации 06.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Бикташев Аделъ Ильясович: Медицинский центр ЕЛАМЕД. 390029,
г. Рязань, ул. Высоковольная, 48, лит. А.
E-mail: adel.biktashev.90@mail.ru

Received 06.02.2026
Revised 17.03.2026
Accepted 06.04.2026

Corresponding author
Adel I. Biktashev: Medical Center ELAMED, 48, A, Vysokovoltynaya str.,
Ryazan, 390029, Russia.
E-mail: adel.biktashev.90@mail.ru

Anatomical predictors of medial meniscus posterior root tear

A.V. Pavlov¹, A.I. Biktashev², M.D. Djurdjevich³, A.G. Evsyukov², S.A. Nedosekin³, D.I. Suchkov¹, D.A. Smirnov¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²Medical Center ELAMED, Ryazan, Russia

³Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . In the context of an increased incidence of knee osteoarthritis, the identification of factors, contributing to the development of this pathology is of particular importance. Meniscal injury, including the injury of their roots, predisposes to the progression of osteoarthritis. In this regard, it is especially important to identify these factors.

A i m . To identify morphological features of the structural elements of the lower limb in the injury of the medial meniscus posterior root.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 100 patients (mean age: 50,5 years), who were divided into two groups: group A – 50 patients with confirmed signs of meniscal root injury according to the data of magnetic resonance imaging (MRI); group B – 50 patients without significant damage to the cartilage, menisci, or ligaments of the knee joint. Morphometric parameters of the knee joint were evaluated and analyzed based on the MRI data (width and index of the femoral intercondylar notch, posterior slope of the medial tibial condyle, concavity of the articular surface of the medial tibial condyle, curvature and slope of the articular surface of the femoral condyles, height of the tibial intercondylar tubercles).

R e s u l t s . In patients of group A, a narrower femoral intercondylar notch and an increased posterior slope of the tibial medial condyle were identified ($p \leq 0,05$), as well as a tendency toward flattening and enlargement of femoral and tibial condyles compared to the same parameters in group B. When comparing the height of the tibial intercondylar tubercles between the studied groups, no correlation was found. Osteophytes were identified in the intercondylar notch (in 90% of cases), first corresponded to the attachment area of the anterior meniscomfemoral ligament of the lateral meniscus (mean height: 2,5 mm), and the second – to the attachment area of the posterior meniscomfemoral ligament of the lateral meniscus (mean height: 2,7 mm).

C o n c l u s i o n . The anatomical features identified (intercondylar notch narrowing, flattening of the articular surface of the tibial medial condyle, and an increased slope of its posterior edge), as well as the significant role of the ratio of the heights of the femoral and tibial medial condyles, are of considerable importance and may be used as an additional diagnostic criterion for detection of medial meniscus posterior root tear.

Keywords: knee joint, meniscal root tear of the knee joint, MRI diagnosis of meniscal root tear.

Citation example: Pavlov A.V., Biktashev A.I., Djurdjevich M.D., Evsyukov A.G., Nedosekin S.A., Suchkov D.I., Smirnov D.A. Anatomical predictors of medial meniscus posterior root tear. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):92-103. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-92-103

ВВЕДЕНИЕ

Артроскопическая хирургия коленного сустава активно развивается, появляются новые фиксаторы и имплантаты, активно совершенствуются оперативные методики. Несмотря на это, наиболее частой артроскопической операцией во всем мире остается менискэктомия [1, 2]. Однако современные литературные данные свидетельствуют о неудовлетворительных результатах таких операций не только в клиническом аспекте, но и в экономическом [3]. Реконструктивные же операции, направленные на восстановление анатомических элементов коленного

INTRODUCTION

Arthroscopic knee surgery is actively evolving, with new fixators and implants emerging, and surgical techniques being continuously refined. Nevertheless, meniscectomy continues to be the most frequently performed arthroscopic surgery worldwide [1, 2]. However, current literature data indicate unsatisfactory results of such interventions, not only from a clinical perspective but also from an economic one [3]. Reconstructive surgeries aimed at restoring the anatomical structures of the knee joint, including meniscal root repair, demonstrate excellent long-term outcomes [4].

сустава, в том числе шов корня мениска, показывают очень хорошие отдаленные результаты [4].

Основная каркасная структура мениска, обеспечивающая его механическую жесткость – циркулярные коллагеновые волокна. Они расположены преимущественно в паракапсулярной зоне мениска. Корни мениска являются прямым продолжением этих циркулярных волокон, они фиксируются к плато большеберцовой кости, обеспечивая мениску прочную основу, за счет которой он может распределять осевую нагрузку [5].

При отрыве корня мениска происходит экструзия мениска, он выдавливается из щели сустава кнаружи, кзади и кпереди, обнажая мыщелок большеберцовой кости [6], вследствие чего нагрузка на хрящ и субхондральную кость превышает их механическую прочность, наступает срыв адаптации этих структур. Повреждению корня мениска часто сопутствуют такие патологические состояния, как субхондральный стресс, перелом и спонтанный остеонекроз коленного сустава [7–9]. В более отсроченном периоде прогрессирует остеоартрит, и развивается он достаточно быстро [10].

Артроскопический шов корня мениска – единственный метод, позволяющий восстановить поврежденные структуры корня мениска и вернуть его функцию. Методика восстановления корня мениска описана в клинических рекомендациях «Повреждение корня мениска коленного сустава» 2024 г. и рекомендована как операция выбора [11].

Золотым стандартом в диагностике повреждения корня мениска является магнитно-резонансная томография (МРТ). В литературе описано много морфометрических предикторов, сопутствующих отрыву корня мениска. Так, например, медиальная экструзия мениска при варусной деформации увеличивает нагрузку на хрящ бедренной кости в 3,96 раза, большеберцовой кости – в 3,52 раза [12]. Увеличенный медиальный наклон большеберцовой кости (угол МРТА) повышает риск отрыва заднего корня медиального мениска и способствует экструзии мениска. Экструзия медиального мениска более 4 мм считается критической [13]. Увеличенный задний наклон плато большеберцовой кости и увеличенный мыщелок бедренной кости способствуют костному импиджменту и повышают вероятность повреждения мениска [14]. Варусная деформация коленного сустава увеличивает риск остеоартроза с преимущественным поражением медиальных отделов в 3,5 раза [15]. Узкая межмышеч-

The main framework structure of the meniscus that provides its mechanical stiffness is the circumferential collagen fibers. They are located predominantly in the paracapsular zone of the meniscus. The meniscal roots are a direct continuation of these circumferential fibers, they attach to the tibial plateau, providing the meniscus with a strong foundation that enables it to distribute axial load [5].

In the case of meniscal root tear, extrusion of the meniscus occurs: the meniscus is squeezed out of the joint space outward, backward and forward, exposing the tibial condyle [6], as a result of which the load on the cartilage and subchondral bone exceeds their mechanical strength, and the adaptation breakdown of these structures occurs. Meniscal root damage is often accompanied by such pathological conditions as subchondral stress, fracture and spontaneous osteonecrosis of the knee [7–9]. In the longer term, osteoarthritis progresses and develops fairly rapidly [10].

Arthroscopic meniscal root repair is the only method that allows for restoration of the meniscal root structures injured and its function recovery. The meniscal root repair technique is described in the clinical guidelines “Injury of the Knee Joint Meniscus” (2024) and is recommended as the operation of choice [11].

The gold standard for diagnosing meniscal root injury is magnetic resonance imaging (MRI). Numerous morphometric determinants associated with meniscal root avulsion have been described in the literature. For example, medial meniscal extrusion in varus deformity increases the load on the femoral cartilage by 3,96 times, and on the tibial cartilage – by 3,52 times [12]. An increased medial posterior tibial slope angle (MPTSA) raises the risk of posterior medial meniscus root tear and contributes to meniscal extrusion. Medial meniscal extrusion exceeding 4 mm is considered critical [13]. Increased posterior tibial plateau slope and increased femoral condyle size contribute to osseous impingement and increase the likelihood of meniscal injury [14]. Varus deformity of the knee joint increases the risk of osteoarthritis with predominant involvement of medial compartments by 3,5 times [15]. A narrow femoral intercondylar notch contributes to medial meniscal injury [16].

The results of these studies demonstrate how important it is to identify anatomical predictors of injury of meniscal structures, which makes further research on this topic relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To identify morphological features of the structural elements of the lower limb in medial meniscus posterior root tear.

ковая вырезка бедренной кости способствует повреждению медиального мениска [16].

Результаты данных исследований показывают, как важно выявить анатомические предикторы повреждения структур мениска, в связи с чем их дальнейшее изучение представляется актуальной темой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить морфологические особенности структурных элементов нижней конечности при повреждении заднего рога медиального мениска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 пациентов (средний возраст – 50,5 года), которых разделили на две группы: группа А – 50 пациентов с достоверными признаками повреждения рога мениска по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ); группа Б – 50 пациентов без значимых повреждений хряща, менисков и связок коленного сустава. Критерии включения: наличие достоверных признаков повреждения медиального рога мениска по данным МРТ, возраст более 18 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст менее 18 лет и более 80 лет, наличие злокачественных новообразований, беременность на любом сроке, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании. Средний возраст пациентов – 50,5 года. В каждой группе доля мужчин составляла 30 %, женщин – 70 %. Всем пациентам проведено МРТ-исследование коленного сустава в стандартных последовательностях на одном томографе Philips Achieva (Нидерланды) (1,5 Тл). В статье использованы обезличенные клинические данные пациентов в соответствии с подписанным ими информированным согласием. Исследование проведено с разрешения локального этического комитета Рязанского медицинского университета (протокол № 5 от 10.11.2025).

В группе А выявлены следующие признаки и симптомы повреждения заднего рога медиального мениска:

- радиальный разрыв в коронарной плоскости – 47 случаев (94 %);
- радиальный разрыв в аксиальной плоскости – 42 случая (84 %);
- симптом «призрака» мениска – 40 случаев (80 %);
- симптом экструзии медиального мениска – 50 случаев (100 %);

MATERIALS AND METHODS

The study included 100 patients (mean age: 50,5 years), who were divided into two groups: group A – 50 patients with confirmed signs of meniscus root tear according to the results of MRI; group B – 50 patients without significant damage to the cartilage, menisci, or ligaments of the knee joint. Inclusion criteria: presence of confirmed signs of medial meniscus root tear based on MRI findings, age over 18 years, and provision of informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: age under 18 years or over 80 years, presence of malignant neoplasms, pregnancy at any gestational age, and lack of informed consent to participate in the study. The mean age of the patients was 50,5 years. In each group, the proportion of men was 30%, and that of women was 70%. All patients underwent MRI of the knee joint using standard sequences on the same Philips Achieva (Netherlands) 1,5 T MRI system. This article uses anonymized clinical data of patients in accordance with their signed informed consent. The study was conducted with the approval of the Local Ethics Committee of Ryazan Medical University (Protocol No. 5 dated 10.11.2025).

In group A, the following signs and symptoms of posterior medial meniscal root injury were identified:

- radial tear in the coronal plane – 47 cases (94%);
- radial tear in the axial plane – 42 cases (84%);
- ghost sign of the meniscus – 40 cases (80%);
- medial meniscal extrusion – 50 cases (100%);
- posterior medial meniscal extrusion (less than 3 mm) – 48 cases (96%).

MR image viewing was performed using Vidar DICOM Viewer 3.3 software.

The width and index of the intercondylar notch were determined according to the method of Domzalski et al. [17]. The width of the condyles was measured using coronal T2-weighted images at the level of the crossing of the anterior and posterior cruciate ligaments. A line that is parallel to the joint space was drawn through the lower border of the femoral condyles. The distance between the lateral and the medial condyle (AD) was measured, as well as the distance from the medial edge of the medial condyle to the medial edge of the lateral femoral condyle (BC). The intercondylar notch index is presented as BC/AD.

The posterior tibial slope was determined according to the method of Hudek et al. [18]. In the sagittal plane, at the level of the posterior cruciate ligament attachment, a first circle was drawn that touched to

- симптом задней экструзии медиального мениска (менее 3 мм) – 48 случаев (96 %).

Для просмотра МРТ использовали программу Vidar Dicom Viever 3.3.

Ширина и индекс межмышцелковой вырезки определялись по методике, предложенной М. Domzalski et al. [17]. Ширину мышцелков измеряли в корональной проекции в режиме T2 на уровне пересечения передней и задней крестообразных связок. Через нижнюю границу мышцелков бедренной кости проводилась линия, параллельная суставной щели. Измеряли расстояние от наружного до внутреннего мышцелка (AD), а также расстояние от внутреннего края медиального мышцелка до внутреннего края латерального мышцелка бедренной кости (BC). Индекс межмышцелковой вырезки представлен в виде BC/AD.

Задний наклон большеберцовой кости определяли по методу R. Hudek et al. [18]. В сагиттальной проекции на уровне прикрепления задней крестообразной связки был нарисован первый круг, касающийся проксимального, переднего и заднего краев большеберцовой кости, а затем второй круг, ограниченный спереди и сзади кортикальной костью диафиза большеберцовой кости, ниже первого круга. Проводилась продольная ось по центрам двух кругов. Задний наклон плато большеберцовой кости определяли как угол между линией, проведенной по медиальному плато, и линией, перпендикулярной продольной оси большеберцовой кости.

Вогнутость медиального плато оценивали в сагиттальной проекции по методике А.М. Kiapour et al. [19] как расстояние между линией, соединяющей передний и задний края большеберцовой кости, и его самой глубокой точкой.

Изгиб суставной поверхности медиального мышцелка бедренной кости измеряли в корональной плоскости. Проводили линию по краю хряща. Затем измеряли расстояние от этой линии до наиболее отделенной точки хряща.

Наклон суставной поверхности мышцелков бедренной кости определяли в корональной проекции в режиме T1 на уровне перекреста крестообразных связок. Одну линию проводили по уровню суставной поверхности одного из мышцелков, другую линию – по уровню суставной щели плато большеберцовой кости. Измеряли углы между этими линиями.

Максимальные передне-задние размеры мышцелков бедренной и большеберцовой костей определяли по методике V. Musahl et al. [20] в сагиттальной проекции в режиме T1. Определяли срез с наибольшей длиной медиального мышцелка

the proximal, anterior, and posterior edges of the tibia, then a second circle was drawn, bounded anteriorly and posteriorly by the cortical bone of the tibial diaphysis, below the first circle. A longitudinal axis was drawn through the centers of the two circles. The posterior tibial plateau slope was defined as the angle between a line drawn along the medial plateau and a line that is perpendicular to the longitudinal axis of the tibia.

The concavity of the medial plateau was assessed on sagittal images according to the method of Kiapour et al. [19] as the distance between a line connecting the anterior and posterior edges of the tibia and its deepest point.

The curvature of the articular surface of the medial femoral condyle was measured in the coronal plane. A line was drawn along the cartilage edge. Then, the distance from this line to the most distant point of the cartilage was measured.

The slope of the articular surface of the femoral condyles was determined using coronal T1-weighted images at the level of the cruciate ligament crossing. One line was drawn at the level of the articular surface of one of the condyles, and the other line was drawn at the level of the joint space of the tibial plateau. The angles between these lines were measured.

The maximum anteroposterior dimensions of the femoral and tibial condyles were determined according to the method of Musahl et al. [20] from sagittal T1-weighted images. The slice with the greatest diameter of the medial femoral condyle and the medial tibial condyle was identified.

The height of the tibial intercondylar tubercles was measured according to the method of P. Wang. A line was drawn along the level of the tibial articular surface, and the distance from this line to the highest point of each tubercle was measured.

Statistical data processing was performed using Microsoft Excel. The distribution of the variables was assessed using the Shapiro-Wilk test, and the data were distributed non-normally. Data are presented as Me [Q1; Q3]. The non-parametric Mann-Whitney *U*-test was used to compare two independent samples. The critical significance level (*p*) was set at 0,05.

RESULTS AND DISCUSSION

The morphometric parameters of the knee joint in the studied groups are presented in Table 1.

Analysis of the MRI scans revealed that patients in group A showed a clear tendency toward a narrow intercondylar notch (Fig. 1), while the width of the femoral and tibial condyles was comparable between

бедренной и медиального мыщелка большеберцовой костей.

Высоту межмыщелковых бугорков большеберцовой кости измеряли по методике Р. Wang. Проводили линию по уровню суставной поверхности большеберцовой кости и измеряли расстояние от нее до наивысшей точки каждого бугорка.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Microsoft Excel. Оценка распределения признака проведена с помощью теста Шапиро – Уилка, данные отличались от нормального распределения. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U -тест). Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфометрические параметры коленного сустава в группах исследования представлены в табл. 1.

При анализе МРТ-снимков выявлено, что у пациентов из группы А наблюдалась явная тенденция к узкой межмыщелковой вырезке (рис. 1), причем ширина мыщелков бедренной и большеберцовой костей была сопоставима по результатам. Индекс межмыщелковой вырезки явно отражает эту тенденцию. Медианные значения индекса вырезки пациентов из группы Б были выше, чем в группе А, на 18 %.

Архитектоника плато большеберцовой кости имеет много особенностей, которые могут способствовать развитию различных патологий. В связи с этим мы измерили несколько параметров. Один из них – нижний наклон заднего края медиального мыщелка большеберцовой кости (рис. 2). В группе А ориентация медиального плато в 80 % случаев имела задненижний наклон. Эта особенность строения может способствовать соскальзыванию медиального мыщелка бедренной кости кзади и повышению нагрузки на задний корень.

Показатели вогнутости медиального мыщелка большеберцовой кости, изгиб суставной поверхности и угол наклона мыщелков бедренной кости в группе А демонстрируют склонность к уплощению. Возможно, это реакция кости на повышенную нагрузку. Согласно закону Вольфа, структура и форма костной ткани постоянно подстраиваются под существующие функциональные нагрузки. Если нагрузка на кость возрастает, она перестраивается так, чтобы лучше выдерживать нагрузку этого типа. Склонность мыщелков бедренной и большеберцовой костей к уплощению

the groups. The intercondylar notch index clearly reflects this tendency. The median values of the intercondylar notch index in patients from group B were 18% higher than those in group A.

The architectural pattern of the tibial plateau has many features that may contribute to the development of various pathologies. In this regard, we measured several parameters. One of them is the lower slope of the posterior edge of the medial tibial condyle (Fig. 2). In group A, the medial plateau orientation demonstrated a posteroinferior slope in 80% of cases. This anatomical feature may contribute to the slipping of the medial femoral condyle posteriorly and lead to an increased load on the posterior root.

The values of the concavity of the medial tibial condyle, articular surface curvature, and femoral condyle slope angle in group A demonstrate a tendency toward flattening. This may be a bone response to increased load. According to Wolff's law, the structure and shape of bone tissue continuously adapt to existing functional loads. When the load on a bone increases, it remodels in such a way as to better withstand that type of load. The tendency toward flattening and enlargement of the femoral and tibial condyles also manifests with the progression of osteoarthritis.

Comparison of the dimensions of the medial femoral and tibial condyles in the sagittal plane and the indices of these parameters revealed that in group A, the dimensions of the femoral condyles clearly predominated over those of the tibial condyles.

Comparison of the height of tibial tubercles between the groups showed no correlation, which is consistent with the literature.

Analysis of the MRI scans in group A revealed osteophytes (Fig. 3) on the medial femoral condyle. In the coronal plane, at the level of the middle of the condyle, an osteophyte was identified (in 90% of cases), located closer to the joint space. In the sagittal plane, this osteophyte is projected slightly anteriorly from the posterior cruciate ligament, at the attachment site of the anterior meniscofemoral ligament of the lateral meniscus (Humphrey's ligament). The mean height of the osteophyte was 2,5 mm. In the axial plane, an osteophyte was detected on the medial femoral condyle in the intercondylar notch. In the sagittal plane, it is located behind the posterior cruciate ligament, near the attachment site of the posterior meniscofemoral ligament of the lateral meniscus (Wrisberg's ligament). The osteophyte was identified in 90% of cases, with a mean height of 2,7 mm.

It is possible that, in the context of varus deformity, the medial compartments of the knee joint experience increased compressive stress, while the

Таблица 1. Морфометрические параметры коленного сустава в группах
Table 1. Morphometric parameters of the knee joint in groups

Параметр Parameter	Группа А Group A	Группа Б Group B	p
Ширина вырезки бедренной кости (incisura femoris) max, мм Width of the femoral notch (incisura femoris) max, mm	16,5 [15,5; 17,0]	19,0 [18,2; 19,9]	0,0240*
Ширина мыщелков бедренной кости в корональной проекции max, мм Width of the femoral condyles in the coronal plane max, mm	71,7 [66,6; 74,0]	69,2 [68,1; 71,1]	0,1498
Индекс вырезки / Notch index	0,22 [0,21; 0,23]	0,27 [0,26; 0,28]	0,0140*
Наклон заднего края медиального мыщелка большеберцовой кости, градусы Slope of the posterior edge of the medial tibial condyle, degrees	3 [1; 5]	1 [0; 1]	0,0078*
Вогнутость суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости, мм Concavity of the articular surface of the medial tibial condyle, mm	2,6 [1,6; 2,8]	3,7 [2,6; 3,9]	0,0414*
Изгиб суставной поверхности медиального мыщелка бедренной кости, мм Curvature of the articular surface of the medial femoral condyle, mm	3,8 [3,3; 4,3]	4,6 [4,3; 5,1]	0,0496*
Изгиб суставной поверхности латерального мыщелка бедренной кости, мм Curvature of the articular surface of the lateral femoral condyle, mm	5,0 [4,2; 5,2]	4,7 [4,1; 5,6]	0,7794
Наклон суставной поверхности медиального мыщелка бедренной кости, градусы Slope of the articular surface of the medial femoral condyle, degrees	8 [7; 9]	9 [6; 11]	0,4715
Наклон суставной поверхности латерального мыщелка бедренной кости, градусы Slope of the articular surface of the lateral femoral condyle, degrees	11 [10; 13]	10 [8; 11]	0,0854
Длина медиального мыщелка бедренной кости в сагиттальной проекции max, мм Height of the medial femoral condyle in the sagittal plane max, mm	61,5 [58,5; 64,2]	59,8 [57,1; 61,4]	0,0470*
Длина медиального мыщелка большеберцовой кости в сагиттальной проекции max, мм Height of the medial tibial condyle in the sagittal plane max, mm	48,9 [45,9; 50,5]	49,7 [46,7; 51,5]	0,0707
Индекс соотношения медиальных мыщелков (длина мыщелка большеберцовой кости max / длина мыщелка бедренной кости max) Medial condyle ratio index (maximum tibial condyle height / maximum femoral condyle height)	0,8 [0,78; 0,83]	0,85 [0,82; 0,87]	0,0357*
Высота медиального бугорка большеберцовой кости, мм Height of the medial tibial tubercle, mm	9,1 [8,4; 9,8]	8,9 [7,9; 9,6]	0,7039
Высота латерального бугорка большеберцовой кости, мм Height of the lateral tibial tubercle, mm	7,4 [7,2; 7,9]	7,6 [7,2; 7,9]	0,3628

* Статистически достоверные различия ($p \leq 0,05$).

* Differences are statistically significant ($p \leq 0,05$).

нию и увеличению проявляется и при прогрессировании остеоартрита.

Сравнение размеров в сагиттальной проекции медиальных мыщелков бедренной и большеберцовой костей и индексов этих показателей выявило, что в группе А размеры мыщелков бедренной кости явно преобладали над размерами мыщелков большеберцовой кости.

При сравнении высоты бугорков большеберцовой кости в группах корреляции не выявлено, что соответствует литературным данным.

При анализе МРТ-сканов в группе А выявлены остеофиты (рис. 3) медиального мыщелка

lateral structures are subjected to tensile load. Combined, these factors lead to functional remodeling of the bones forming the joint, which may contribute to osseous impingement of the medial meniscus posterior root region, as evidenced by the presence of osteophytes above it.

Another osteophyte was identified on the posterior edge of the medial tibial plateau (Fig. 3, B, red arrow), directly behind the attachment site of the medial meniscus posterior root. In our study, it was observed in 70% of cases in patients from group A. In turn, an osteophyte of this localization may also contribute to osseous impingement and medial meniscal root tear.

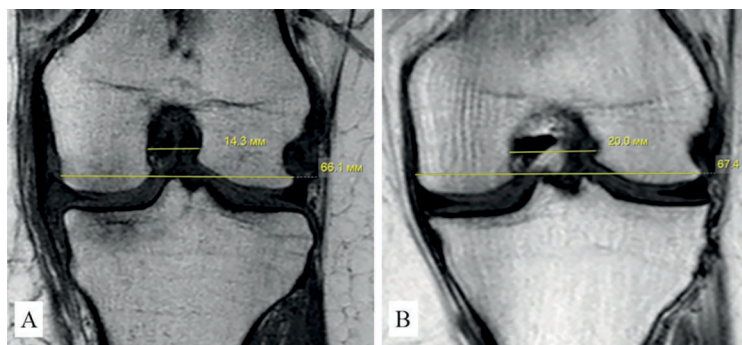


Рис. 1. МРТ-сканы коленных суставов в корональной плоскости в режиме T1:

А – пациент из группы А с отрывом заднего корня медиального мениска (индекс вырезки бедренной кости $(14,3/66,1) = 0,21$);
 В – пациент из группы В (индекс вырезки бедренной кости $(20,0/67,4) = 0,29$)

Fig. 1. T1-weighted coronal MRI scans of the knee joints:

А – patient from group A with medial meniscus posterior root tear (femoral notch index $(14,3/66,1) = 0,21$);
 В – patient from group B (femoral notch index $(20,0/67,4) = 0,29$)

бедренной кости. В корональной проекции на уровне середины мыщелка выявлен остеофит (в 90 % случаев), ближе к суставной щели. В сагиттальной плоскости этот остеофит проецируется чуть кпереди от задней крестообразной связки, в области прикрепления передней мениско-бедренной связки латерального мениска (связки Хамфри). Средние показатели длины остеофита – 2,5 мм. В аксиальной проекции на медиальном мыщелке бедренной кости в межмыщелковой вырезке обнаружен остеофит. В сагиттальной проекции он расположен позади задней крестообразной связки, рядом с местом прикрепления задней мениско-бедренной связки латерального мениска

The interrelationships of the anatomical structures of the knee joint play a key role in its biomechanics and wear resistance. Imbalances in these structures leads to an increased load on specific areas. For example, a narrow femoral intercondylar notch and predominance of dimensions of the femoral condyle over the tibial condyle dimensions, combined with an increased slope of the posterior edge of the tibial plateau, contribute to avulsion of the medial meniscus posterior root.

Under stress, in osteoarthritis, the flattening of the femoral and tibial condyles occurs. This increases, on the one hand, the contact area of the osteochondral surfaces; on the other hand, the load on the menisci grows and joint congruence reduces.

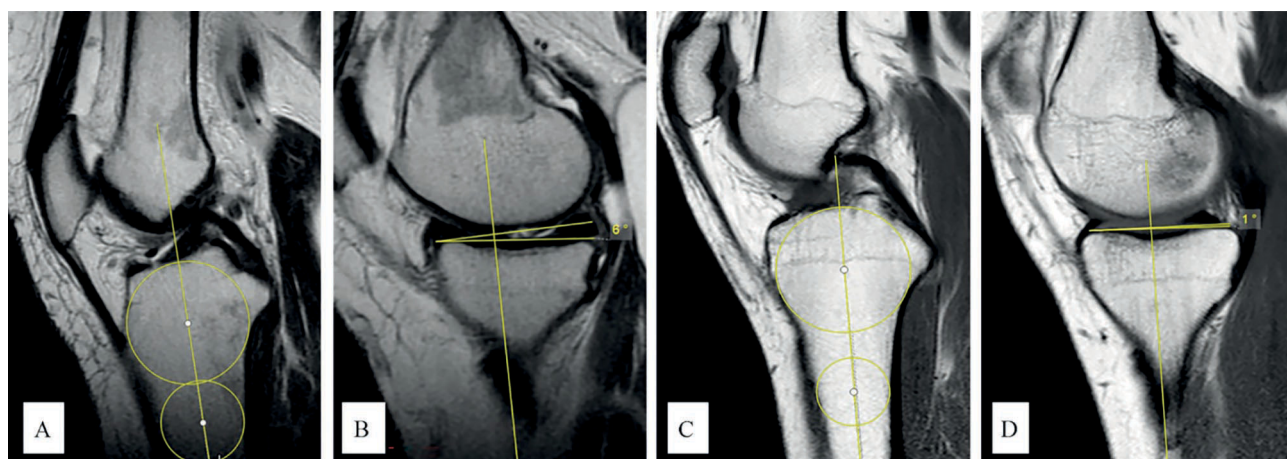


Рис. 2. МРТ-сканы коленных суставов в сагиттальной плоскости в режиме T1:

А, В – пациент из группы А с задненижним наклоном медиального плато большеберцовой кости – угол 6°;
 С, D – пациент из группы В с задненижним наклоном медиального плато большеберцовой кости – угол 1°

Fig. 2. T1-weighted sagittal MRI scans of the knee joints:

А, В – patient from group A with posteriorinferior slope of the medial tibial plateau – angle 6°;
 С, D – patient from group B with posteriorinferior slope of the medial tibial plateau – angle 1°

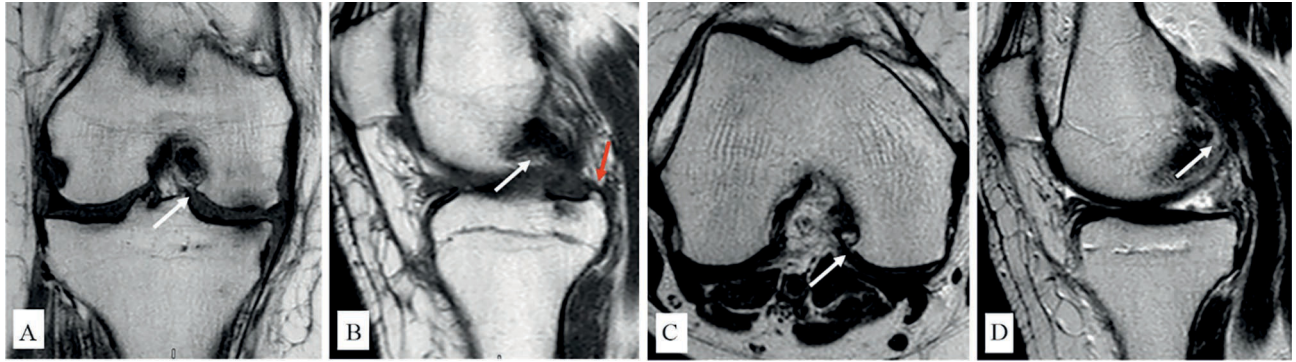


Рис. 3. МРТ-сканы коленных суставов пациентов из группы А в режиме T1:

А – передний мыщелковый остеофит медиального мыщелка бедренной кости (белая стрелка); В – остеофит заднего края медиального мыщелка большеберцовой кости (красная стрелка) (соответствует месту прикрепления передней мениско-бедренной связки латерального мениска (связки Хамфри)); С, D – задний мыщелковый остеофит медиального мыщелка бедренной кости (белая стрелка) (соответствует месту прикрепления задней мениско-бедренной связки латерального мениска (связки Врисберга))

Fig. 3. T1-weighted MRI scans of the knee joints of patients from group A:

A – anterior condylar osteophyte of the medial femoral condyle (white arrow); B – osteophyte of the posterior edge of the medial tibial condyle (red arrow) (correspond to the attachment site of the anterior meniscofemoral ligament of the lateral meniscus (Humphrey's ligament)); C, D – posterior condylar osteophyte of the medial femoral condyle (white arrow) (correspond to the attachment site of the posterior meniscofemoral ligament of the lateral meniscus (Wrisberg's ligament))

(связки Врисберга). Остеофит выявлен в 90 % случаев, средние показатели длины остеофита – 2,7 мм.

Возможно, на фоне варусной деформации медиальные отделы коленного сустава испытывают повышенную нагрузку на сжатие, а латеральные структуры – нагрузку на растяжение. Вместе эти факторы приводят к функциональному ремоделированию костей, образующих сустав, что может способствовать костному импиджменту области заднего корня медиального мениска, о чем свидетельствует наличие над ним остеофитов.

Еще один остеофит обнаружен на заднем крае медиального плато большеберцовой кости (рис. 3, В, красная стрелка), как раз позади места прикрепления заднего корня медиального мениска. В нашем исследовании он встречался в 70 % случаев у пациентов из группы А. В свою очередь, остеофит такой локализации также может способствовать костному импиджменту и отрыву корня медиального мениска.

Взаимоотношения анатомических структур коленного сустава играют ключевую роль в его биомеханике и устойчивости к износу. Нарушение соотношений этих структур вызывает повышенную нагрузку на определенные области. Так, например, узкая межмыщелковая вырезка бедренной кости и превалирование размеров мыщелка бедренной кости над мыщелком большеберцовой кости на фоне увеличенного наклона

According to Wolff's law, when the load increases, bone tissue remodels in such a way as to better withstand that load. The trabecular structure undergoes adaptive changes; as a result, the cortical bone becomes denser and thinner. Osteophytes are developing. Ultimately, changes in the bone structures contribute to meniscal impingement, which are injured and fail to perform their function, further increasing the load on the joint and contributing thereby to the maintenance of a vicious circle of joint destruction.

CONCLUSION

The anatomical features identified (intercondylar notch narrowing, flattening of the articular surface of the medial tibial condyle, and an increased slope of its posterior edge), as well as the significant role of the height ratio of the tibial and femoral medial condyles are of considerable importance and may be used as an additional diagnostic criterion for the detection of medial meniscus posterior root tear.

Author contributions. A.I. Biktashev – conducting the study, statistical data processing, writing the article. A.V. Pavlov – development of the concept, scientific editing of the article text. D.I. Suchkov – patient selection. M.D. Djurdjevich, A.G. Evsyukov, S.A. Nedosekin, D.A. Smirnov – data analysis and critical review.

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

заднего края плато большеберцовой кости способствует отрыву заднего корня медиального мениска.

На фоне перегрузки сустава и остеоартроза происходит уплощение мыщелков бедренной и большеберцовой костей, за счет чего, с одной стороны, увеличивается площадь контакта костно-хрящевых поверхностей, с другой – нагрузка на мениски увеличивается, а конгруэнтность сустава снижается.

По закону Вольфа, при увеличении нагрузки костная ткань перестраивается так, чтобы лучше выдерживать эту нагрузку. Строение трабекул подвергается адаптационным изменениям, в результате чего кортикальная кость становится более плотной и тонкой. Развиваются остеофиты. В конечном итоге изменения костных структур способствуют костному импиджменту менисков, которые повреждаются и не выполняют свою функцию, что еще больше увеличивает нагрузку на сустав, способствуя поддержанию порочного круга разрушения сустава.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hantouly A.T., Aminake G., Khan A.S. et al. Meniscus root tears: state of the art // *Int. Orthop.* 2024;48(4):955-964. DOI: 10.1007/s00264-024-06092-w.
2. Федосеев А.В., Чекушин А.А., Тишкин Р.В. и др. Комплексный подход в исследовании функции коленного сустава у больных с остеоартритом // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2023;31(2):317-328. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109633.
3. Kalske R., Kiadaliri A., Sihvonen R. et al.; FIDELITY (Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study) Investigators. Arthroscopic partial meniscectomy for a degenerative meniscus tear is not cost effective compared with placebo surgery: An economic evaluation based on the FIDELITY trial data // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2024;482(9):1523-1533. DOI: 10.1097/CORR.0000000000003094.
4. Lu S.X., Ding L., Chen Q. et al. Progress on treatment of posterior angle injury of medial meniscus of knee joint under arthroscopy // *Zhongguo Gu Shang.* 2025;38(6):651-656. DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240088. (In Chinese)
5. Bi A.S., Cole W.W. 3rd, Lowe D. et al. Surgical technique, tips, and tricks: medial implantable shock absorber for medial compartment knee osteoarthritis // *Video J. Sports Med.* 2025;5(3):26350254241303551. DOI: 10.1177/26350254241303551.
6. Kodama Y., Furumatsu T., Masuda S. et al. Transtibial fixation for medial meniscus posterior root tear reduces posterior extrusion and physiological translation of the medial meniscus in middle-aged and elderly patients // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2020;28(11):3416-3425. DOI: 10.1007/s00167-019-05810-x.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные анатомические особенности (сужение межмыщелковой вырезки, уплощение суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости и увеличение наклона его заднего края), а также значимая роль индексного соотношения длин медиальных мыщелков большеберцовой и бедренной костей имеют существенное значение и могут служить дополнительным диагностическим критерием в выявлении повреждения заднего корня медиального мениска.

Вклад авторов. Бикташев А.И. – проведение исследования, статистическая обработка данных, написание статьи. Павлов А.В. – разработка концепции, научное редактирование текста статьи. Сучков Д.И. – отбор пациентов. Джурджевич М.Д., Евсюков А.Г., Недосекин С.А., Смирнов Д.А. – анализ данных и критический обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Hantouly A.T., Aminake G., Khan A.S. et al. Meniscus root tears: state of the art. *Int. Orthop.* 2024;48(4):955-964. DOI: 10.1007/s00264-024-06092-w.
2. Fedoseyev A.V., Chekushin A.A., Tishkin R.V. et al. Complex approach in examination of function of the knee joint in patients with osteoarthritis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2023;31(2):317-328. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109633. (In Russ.)
3. Kalske R., Kiadaliri A., Sihvonen R. et al.; FIDELITY (Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study) Investigators. Arthroscopic partial meniscectomy for a degenerative meniscus tear is not cost effective compared with placebo surgery: An economic evaluation based on the FIDELITY trial data. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2024;482(9):1523-1533. DOI: 10.1097/CORR.0000000000003094.
4. Lu S.X., Ding L., Chen Q. et al. Progress on treatment of posterior angle injury of medial meniscus of knee joint under arthroscopy. *Zhongguo Gu Shang.* 2025;38(6):651-656. DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20240088. (In Chinese)
5. Bi A.S., Cole W.W. 3rd, Lowe D. et al. Surgical technique, tips, and tricks: medial implantable shock absorber for medial compartment knee osteoarthritis. *Video J. Sports Med.* 2025;5(3):26350254241303551. DOI: 10.1177/26350254241303551.
6. Kodama Y., Furumatsu T., Masuda S. et al. Transtibial fixation for medial meniscus posterior root tear reduces posterior extrusion and physiological translation of the medial meniscus in middle-aged and elderly patients. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2020;28(11):3416-3425. DOI: 10.1007/s00167-019-05810-x.

7. Garcia J.R., Boden S.A., Khan Z.A. et al. Risk factors for subchondral insufficiency fracture of the knee in the setting of medial meniscus posterior root tear // *Am. J. Sports Med.* 2025;53(9):2118-2127. DOI: 10.1177/03635465251346952.
8. Белова С.В., Zubavlenko P.A., Gladkova E.V. и др. Свободно-радикальное окисление и обменные процессы хрящевой и костной тканей у животных с хирургической моделью посттравматического остеоартроза // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2023;31(2):177-184. DOI: 10.17816/PAVLOVJ111575.
9. Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Чегуров О.К., Рева М.А. Профиль липопероксидации в синовиальной жидкости суставов у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020;8(1):70-75. DOI: 10.23888/HMJ20208170-75.
10. Swamy N., Wadhwa V., Bajaj G. et al. Medial meniscal extrusion: Detection, evaluation and clinical implications // *Eur. J. Radiol.* 2018;102:115-124. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.03.007.
11. Повреждение мениска коленного сустава. Клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/862_1 (дата обращения: 16.04.2026).
12. Kozaki T., Fukui D., Yamamoto E. et al. Medial meniscus extrusion and varus tilt of joint line convergence angle increase stress in the medial compartment of the knee joint in the knee extension position – finite element analysis // *J. Exp. Orthop.* 2022;9(1):49. DOI: 10.1186/s40634-022-00490-y.
13. Çamur E., Duran S. Relationship of medial meniscus posterior root tears with proximal tibial morphology and knee osteoarthritis // *J. Knee Surg.* 2025;38(9):433-439. DOI: 10.1055/a-2525-4565.
14. Lim S., Chung J.Y., Park J.Y. et al. Medial meniscus posterior horn horizontal tears are associated with knee posteromedial impinging structures inducing shearing forces in patients with meniscus degeneration // *Cartilage.* 2025 Jul 3:19476035251347728. DOI: 10.1177/19476035251347728.
15. Imhoff F.B., Fucntese S.F., Harrer J., Tischer T. The influence of axial deformities and their correction on the development and progression of osteoarthritis // *Orthopade.* 2021;50(5):378-386. DOI: 10.1007/s00132-021-04103-x. (In German)
16. Wang P., Gao F., Sun W. et al. Morphometric characteristics of the knee are associated with the injury of the meniscus // *J. Orthop. Surg. Res.* 2022;17(1):498. DOI: 10.1186/s13018-022-03380-2.
17. Domzalski M., Grzelak P., Gabos P. Risk factors for anterior cruciate ligament injury in skeletally immature patients: analysis of intercondylar notch width using Magnetic Resonance Imaging// *Int. Orthop.* 2010;34(5):703-707. DOI: 10.1007/s00264-010-0987-7.
18. Hudek R., Schmutz S., Regenfelder F. et al. Novel measurement technique of the tibial slope on conventional MRI // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009;467(8):2066-2072. DOI: 10.1007/s11999-009-0711-3.
19. Kiapour A.M., Yang D.S., Badger G.J. et al. Anatomic features of the tibial plateau predict outcomes of ACL reconstruction within 7 years after surgery. *Am. J. Sports Med.* 2019;47(2):303-311. DOI: 10.1177/0363546518823556.
7. Garcia J.R., Boden S.A., Khan Z.A. et al. Risk factors for subchondral insufficiency fracture of the knee in the setting of medial meniscus posterior root tear. *Am. J. Sports Med.* 2025;53(9):2118-2127. DOI: 10.1177/03635465251346952.
8. Belova S.V., Zubavlenko R.A., Gladkova E.V. et al. Free radical oxidation and metabolic processes of cartilage and bone tissues in animals with surgical model of posttraumatic osteoarthritis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2023;31(2):177-184. DOI: 10.17816/PAVLOVJ111575. (In Russ.)
9. Matveeva E.L., Spirikina E.S., Chegurov O.K., Reva M.A. Profile environment lipid peroxidation in the synovial liquid in patients with gonarthrosis, accompanys defects articular surface. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2020;8(1):70-75. DOI: 10.23888/HMJ20208170-75. (In Russ.)
10. Swamy N., Wadhwa V., Bajaj G. et al. Medial meniscal extrusion: Detection, evaluation and clinical implications. *Eur. J. Radiol.* 2018;102:115-124. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.03.007.
11. Injury of the Knee Joint Meniscus. Clinical Guidelines. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/862_1 (accessed 16.04.2026).
12. Kozaki T., Fukui D., Yamamoto E. et al. Medial meniscus extrusion and varus tilt of joint line convergence angle increase stress in the medial compartment of the knee joint in the knee extension position – finite element analysis. *J. Exp. Orthop.* 2022; 9(1): 49. DOI: 10.1186/s40634-022-00490-y.
13. Çamur E., Duran S. Relationship of medial meniscus posterior root tears with proximal tibial morphology and knee osteoarthritis. *J. Knee Surg.* 2025;38(9):433-439. DOI: 10.1055/a-2525-4565.
14. Lim S., Chung J.Y., Park J.Y. et al. Medial meniscus posterior horn horizontal tears are associated with knee posteromedial impinging structures inducing shearing forces in patients with meniscus degeneration. *Cartilage.* 2025 Jul 3:19476035251347728. DOI: 10.1177/19476035251347728.
15. Imhoff F.B., Fucntese S.F., Harrer J., Tischer T. The influence of axial deformities and their correction on the development and progression of osteoarthritis. *Orthopade.* 2021;50(5):378-386. DOI: 10.1007/s00132-021-04103-x. (In German)
16. Wang P., Gao F., Sun W. et al. Morphometric characteristics of the knee are associated with the injury of the meniscus. *J. Orthop. Surg. Res.* 2022;17(1):498. DOI: 10.1186/s13018-022-03380-2.
17. Domzalski M., Grzelak P., Gabos P. Risk factors for anterior cruciate ligament injury in skeletally immature patients: analysis of intercondylar notch width using Magnetic Resonance Imaging. *Int. Orthop.* 2010;34(5):703-707. DOI: 10.1007/s00264-010-0987-7.
18. Hudek R., Schmutz S., Regenfelder F. et al. Novel measurement technique of the tibial slope on conventional MRI. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009;467(8):2066-2072. DOI: 10.1007/s11999-009-0711-3.
19. Kiapour A.M., Yang D.S., Badger G.J. et al. Anatomic features of the tibial plateau predict outcomes of ACL reconstruction within 7 years after surgery. *Am. J. Sports Med.* 2019;47(2):303-311. DOI: 10.1177/0363546518823556.

19. Kiapour A.M., Yang D.S., Badger G.J. et al. Anatomic features of the tibial plateau predict outcomes of ACL reconstruction within 7 years after surgery // *Am. J. Sports Med.* 2019;47(2):303-311. DOI: 10.1177/0363546518823556.
20. Musahl V., Ayeni O.R., Citak M. et al. The influence of bony morphology on the magnitude of the pivot shift // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010;18(9):1232-1238. DOI: 10.1007/s00167-010-1129-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлов Артем Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0000-0002-8224-824X.

Бикташев Адель Ильясович – травматолог-ортопед Медицинского центра ЕЛАМЕД, Рязань, Россия. ORCID: 0009-0001-7039-2113.

Джурджевич Мария Драгановна – рентгенолог ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия. ORCID: 0009-0001-2310-8079.

Евсюков Александр Геннадьевич – травматолог-ортопед Медицинского центра ЕЛАМЕД, Рязань, Россия. ORCID: 0009-0003-2167-9649.

Недосекин Сергей Александрович – травматолог-ортопед ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия. ORCID: 0009-0009-7947-392X.

Сучков Дмитрий Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгеноэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0000-0001-5513-9104.

Смирнов Дмитрий Андреевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0009-0008-3392-4513.

20. Musahl V., Ayeni O.R., Citak M. et al. The influence of bony morphology on the magnitude of the pivot shift. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010;18(9):1232-1238. DOI: 10.1007/s00167-010-1129-x.

ABOUT THE AUTHORS

Artyom V. Pavlov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0002-8224-824X.

Adel I. Biktashev – Orthopaedic Traumatologist, Medical Center ELAMED, Ryazan, Russia. ORCID: 0009-0001-7039-2113.

Maria. D. Djurdjevich – Rentgenologist, Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia. ORCID: 0009-0001-2310-8079.

Alexander G. Evsyukov – Orthopedic Traumatologist, Medical Center ELAMED, Ryazan, Russia. ORCID: 0009-0003-2167-9649.

Sergey A. Nedosekin – Orthopedic Traumatologist, Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia. ORCID: 0009-0009-7947-392X.

Dmitrii I. Suchkov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiovascular, X-ray guided Endovascular Surgery and Radiodiagnostics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0001-5513-9104.

Dmitry A. Smirnov – Student, Faculty of General Medicine, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. ORCID: 0009-0008-3392-4513.

Цитомегаловирусная инфекция у больных с хронической сердечной недостаточностью: влияние на течение и прогноз

С.Н. Шилов¹, Е.Н. Березикова¹, И.В. Панкова¹, А.А. Попова¹, С.Д. Маянская², А.М. Слесарева¹

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

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Цитомегаловирус (ЦМВ) человека, обладающий способностью длительное время оставаться латентным, может реактивироваться, вызывая тяжелые осложнения у пациентов с ослабленным иммунитетом и, в частности, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Понимание того, как ЦМВ влияет на развитие ХСН, является важным для практической кардиологии. Интегрированный подход к выявлению и оценке роли ЦМВ в сердечно-сосудистой патологии может существенно повысить эффективность лечения и улучшить исходы для пациентов.

Ц е л ь . Изучить особенности течения ХСН в зависимости от наличия ЦМВ с оценкой его возможного влияния на клинический прогноз заболевания.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включен 151 пациент, госпитализированный в связи с декомпенсацией ХСН. Пациентов разделили на 2 группы: серонегативные по ЦМВ (ЦМВ–) ($n = 72$) и серопозитивные (ЦМВ+) ($n = 79$). Конечная точка была комбинированной и определялась как госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 мес проспективного наблюдения, осуществляемого после выписки из стационара. Определяли наличие ДНК цитомегаловируса в крови и уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) и NT-proBNP.

Р е з у л ь т а т ы . Выявлен высокий риск летального исхода (относительный риск (ОР) = 8,57; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,98–37,1; $p = 0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР = 3,17; 95% ДИ = 1,78–5,64; $p < 0,001$) у серопозитивных по ЦМВ пациентов в течение 24-месячного периода наблюдения. Уровни ФНО- α , ИЛ-1 β и NT-proBNP продемонстрировали меньший риск развития летального исхода и наступления события по комбинированной конечной точке у серопозитивных пациентов по сравнению с серонегативными больными. У серопозитивных пациентов зарегистрированы значимо ($p < 0,05$) более высокие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β по сравнению с серонегативными пациентами.

З а к л ю ч е н и е . Фактором риска неблагоприятного течения ХСН является носительство ЦМВ: сердечно-сосудистые события и летальные исходы в течение 24 мес после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у серопозитивных по ЦМВ больных регистрируются значимо чаще по сравнению с серонегативными больными. При этом у серопозитивных пациентов повышены уровни провоспалительных цитокинов на фоне декомпенсации ХСН, что указывает на возможную патогенетическую роль ЦМВ инфекции в развитии воспаления, способствующего прогрессированию сердечной дисфункции.

Ключевые слова: цитомегаловирус, вирус герпеса, сердечная недостаточность, прогноз, воспаление.

Образец цитирования: Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Панкова И.В., Попова А.А., Маянская С.Д., Слесарева А.М. Цитомегаловирусная инфекция у больных с хронической сердечной недостаточностью: влияние на течение и прогноз // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):104-117. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-104-117

Поступила в редакцию 26.01.2026
Прошла рецензирование 27.02.2026
Принята к публикации 11.03.2026

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

Received 26.01.2026
Revised 27.02.2026
Accepted 11.03.2026

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

Cytomegalovirus infection in patients with chronic heart failure: impact on the course and prognosis

S.N. Shilov¹, E.N. Berezikova¹, I.V. Pankova¹, A.A. Popova¹, S.D. Mayanskaya², A.M. Slesareva¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Introduction. Human cytomegalovirus (CMV), which is characterized by lifelong latency following primary infection, can reactivate causing severe complications in immunocompromised patients and, in particular, in patients with chronic heart failure (CHF). Understanding how CMV affects the development of CHF is important for practical cardiology. An integrated approach to identifying and evaluating the role of CMV in cardiovascular pathology can significantly increase the effectiveness of treatment and improve outcomes for patients.

Aim. To study the characteristics of the course of CHF depending on CMV carrier status and assess its possible impact on clinical prognosis.

Materials and methods. The study included 151 patients hospitalized for decompensated CHF. The patients were divided into 2 groups: CMV-seronegative (CMV–) ($n = 72$) and CMV-seropositive (CMV+) ($n = 79$) subjects. The composite endpoint was defined as hospitalization for decompensated CHF and occurrence of adverse clinical events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, or pulmonary embolism) during a 24-month prospective follow-up coming after the hospital discharge. Cytomegalovirus DNA in the blood, as well as the level of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β) and NT-proBNP were determined.

Results. A high risk of death (relative risk (RR) = 8,57; 95% confidence interval (CI) = 1,98–37,1; $p = 0,004$) and achieving the composite endpoint (RR = 3,17; 95% CI = 1,78–5,64; $p < 0,001$) in CMV-seropositive patients during the 24-month follow-up were found. Levels of TNF- α , IL-1 β , and NT-proBNP demonstrated a lower risk of death and achieving the composite endpoint in CMV-seropositive subjects compared to CMV-seronegative patients. Significantly higher levels of TNF- α and IL-1 β ($p < 0,05$) were recorded in CMV-seropositive patients compared to CMV-seronegative patients.

Conclusion. CMV carrier status is a risk factor for an unfavorable course of CHF: cardiovascular events, and fatal outcomes during 24 months after hospitalization for decompensated CHF are significantly more frequent in CMV-seropositive patients compared to CMV-seronegative subjects. At the same time, seropositive patients have elevated levels of proinflammatory cytokines with underlying CHF decompensation, indicating a possible pathogenetic role of CMV infection in the development of inflammation that contributes to cardiac dysfunction progression.

Keywords: cytomegalovirus, herpes virus, heart failure, prognosis, inflammation.

Citation example: Shilov S.N., Berezikova E.N., Pankova I.V., Popova A.A., Mayanskaya S.D., Slesareva A.M. Cytomegalovirus infection in patients with chronic heart failure: impact on the course and prognosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):104-117. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-104-117

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирус (ЦМВ) человека – повсеместно распространенный ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, обладающий способностью длительное время оставаться латентным. ЦМВ может реактивироваться и вызывать тяжелые осложнения. Выход ЦМВ из-под иммунологического надзора и его последующая реактивация может привести к тяжелому течению заболевания и повышению риска смерти, особенно среди тяжелобольных и лиц с ослабленным иммунитетом [1, 2].

В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние ЦМВ на сосудистую стенку. ЦМВ может вызывать хроническую иммунную воспа-

INTRODUCTION

Human cytomegalovirus (CMV) is an ubiquitous DNA virus of the *Herpesviridae* family that is characterized by lifelong latency following primary infection. CMV can reactivate and cause severe complications. Evasion of CMV of immune surveillance and its subsequent reactivation can lead to severe course of the disease and increased mortality risk, especially among seriously ill and immunocompromised people [1, 2].

Currently, the effect of CMV on the vascular wall is quite well studied. CMV can cause a chronic immune inflammatory reaction [3]. Reactivation of latent CMV infection causes a chronic immune response or the development of inflammatory reac-

лительную реакцию [3]. Периодическая реактивация латентной ЦМВ инфекции вызывает хронический иммунный ответ или развитие воспалительной реакции, что приводит к повреждению эндотелия сосудов и их внутренней мембраны. Это, в свою очередь, стимулирует пролиферацию и мутацию гладкомышечных клеток. Образование иммунных комплексов, состоящих из антител к антигену ЦМВ, отложившихся в сосудистой стенке при атеросклерозе, индуцирует экспрессию моноцитарных хемокинов, а также фактора, стимулирующего рост макрофагов, в эндотелиоцитах, макрофагах, пенистых и гладкомышечных клетках и Т-лимфоцитах [4, 5]. Эти хемокины, в свою очередь, стимулируют продукцию и высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 10 и 12, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и других медиаторов воспаления) макрофагами, что запускает каскад воспалительных реакций, клеточный и гуморальный иммунный ответ, усиливая высвобождение С-реактивного белка. Активация мононуклеарных клеток крови приводит к их миграции в интиму сосудов [6]. Кроме того, периодическая активация ЦМВ в гладкомышечных клетках артерий, вызванная локальными иммунными реакциями и воспалением, приводит к их дегенерации и апоптозу, что способствует нестабильности бляшек и развитию острого коронарного синдрома [7].

Вместе с тем результаты сероэпидемиологических исследований крайне противоречивы, что может быть связано с тем, что выявление иммунного ответа на вирусное инфицирование или ДНК вируса в тканях не позволяет оценить активность инфекции непосредственно при декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Только в единичных работах при оценке синтеза РНК и выделения ДНК-содержащих частиц ЦМВ в плазму крови подтверждено преобладание активной ЦМВ инфекции у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) и добровольцами без ИБС [8, 9]. Однако оценка влияния ЦМВ на прогноз у пациентов с ХСН ранее не проводилась. Учитывая вышесказанное, изучение влияния ЦМВ на течение ХСН представляется крайне актуальной задачей, а использование комплексного подхода к изучению тестирования на ЦМВ инфекцию может привести к улучшению прогноза и оптимизации лечения сердечной недостаточности, что делает это направление достаточно перспективным.

tion, which leads to damage to the endothelium of blood vessels and their inner membrane. This, in turn, stimulates the proliferation and mutation of smooth muscle cells. The formation of immune complexes consisting of anti-CMV antibodies deposited in the vascular wall in atherosclerosis, induces the expression of monocyte chemokines as well as the macrophage growth promoting factors in endothelial cells, macrophages, foam cells, smooth muscle cells, and T-lymphocytes [4, 5]. These chemokines, in turn, enhance the production and release of proinflammatory cytokines (interleukins (IL) 1, 6, 8, 10, and 12, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and other inflammatory mediators) by macrophages, which triggers a cascade of inflammatory reactions and cellular and humoral immune responses, increasing stimulating the release of C-reactive protein. Activation of blood mononuclear cells leads to their migration into the vascular intima [6]. Furthermore, reactivation of CMV in arterial smooth muscle cells, induced by local immune reactions and inflammation, leads to their degeneration and apoptosis, which contributes to plaque instability and the development of acute coronary syndrome [7].

However, the results of seroepidemiological studies are highly contradictory, which may be due to the fact that detection of immune response to viral infection or viral DNA in tissues does not allow evaluating the infection activity directly during decompensation of chronic heart failure (CHF). Only in a few studies on CMV RNA synthesis and the release of DNA-containing CMV particles into the blood plasma, the predominance of active CMV infection in acute coronary syndrome patients compared to patients with chronic coronary artery disease (CAD) and volunteers without CAD were confirmed [8, 9]. However, the impact of CMV on the prognosis of patients with CHF has not been previously evaluated. Given the above, studying the effect of CMV on the course of CHF appears to be a highly relevant task. Furthermore, the use of an integrated approach to CMV infection testing may lead to improved prognosis and optimization of heart failure treatment, making this direction quite promising.

AIM OF THE RESEARCH

To study the characteristics of the course of CHF depending on CMV carrier status and assess its possible impact on clinical prognosis.

MATERIALS AND METHODS

The study included 151 patients with CHF of ischemic etiology, hospitalized in the Cardiology Department of City Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk) for

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей течения ХСН в зависимости от наличия ЦМВ с оценкой его возможного влияния на клинический прогноз заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 151 пациент с ХСН ишемической этиологии, госпитализированный в кардиологическое отделение городской клинической больницы № 1 Новосибирска в связи с декомпенсацией ХСН. Исследование проводилось после стабилизации состояния пациентов перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес.

Критерии включения в исследование: 1) ХСН II–IV функционального класса (ФК); 2) возраст 50–70 лет.

Критерии исключения: 1) недавние сердечно-сосудистые события (менее 6 мес); 2) активный миокардит; 3) наличие гемодинамически значимых поражений клапанного аппарата сердца: митральной регургитации выше II степени (ст.), аортального стеноза с трансаортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст., аортальной недостаточности выше I ст., трикуспидальной регургитации более II ст.; 4) возраст <50 и >70 лет; 5) положительный результат теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или положительный титр антител класса G к SARS-CoV-2; 6) острые или хронические заболевания печени; 7) скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI; 8) тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких; 9) аутоиммунные заболевания; 10) беременность; 11) злокачественные новообразования; 12) невозможность подписать форму информированного согласия.

Для объективной оценки исходов использовалась комбинированная конечная точка, включавшая госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН, наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии) в течение 24 мес проспективного наблюдения.

ДНК ЦМВ в крови выявляли методом ПЦР в режиме реального времени. Уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β) в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одо-

CHF decompensation. The study was conducted after stabilization of the patients' condition prior to hospital discharge. Subsequently, a 24-month follow-up for all patients was carried out.

Inclusion criteria: 1) functional class (FC) II–IV CHF; 2) age 50–70 years.

Exclusion criteria: 1) cardiovascular events less than 6 months ago; 2) active myocarditis; 3) hemodynamically significant valvular heart lesions: mitral regurgitation above stage II, aortic stenosis with a transaortic pressure gradient above 25 mm Hg, aortic wall failure above stage I, aortic regurgitation stage I, tricuspid regurgitation above stage II; 4) age <50 and >70 years; 5) positive polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2 and/or positive anti-SARS-CoV-2 IgG; 6) acute or chronic liver diseases; 7) glomerular filtration rate <30 ml/min/1,73 m² according to CKD-EPI; 8) severe bronchial asthma or severe chronic obstructive pulmonary disease; 9) autoimmune diseases; 10) pregnancy; 11) malignant neoplasms; 12) inability to sign the informed consent.

To objectively assess outcomes, a composite endpoint was used, which included hospitalization for decompensated CHF, occurrence of adverse clinical events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular accident, or pulmonary embolism) during 24 months of the follow-up.

CMV DNA in the blood was detected by real-time PCR. The blood levels of proinflammatory cytokines (TNF-α and IL-1β) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

The study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee of City Clinical Hospital No. 1 (protocol No. 200 dated January 31, 2019).

Statistical data processing was performed using R software (version 4.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Analysis of the receiver operating characteristic curves constructed and calculation of the area under the curve (AUC) was used to identify predictors of adverse cardiovascular events. Quantitative data were presented as median (Me) and interquartile range (25th and 75th percentiles), while qualitative data were presented as absolute values and percentages. Analysis of survival and occurrence of adverse cardiovascular events were performed using the Kaplan-Meier method; intergroup differences were assessed by the log-rank test. Comparison of long-term outcomes (death and composite endpoint) between CMV-seropositive and CMV-seronegative groups of patients was made

брено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (протокол № 200 от 31.01.2019).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения R (версия 4.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для выявления предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Количественные данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля), качественные – в виде абсолютных значений и процентов. Анализ выживаемости и наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий проводился методом Каплана – Мейера с оценкой межгрупповых различий по логранговому критерию. Сравнение отдаленных исходов (смерть и комбинированная конечная точка) между группами (серопозитивных и серонегативных по ЦМВ больных) проводилось с помощью однофакторных моделей регрессии Кокса. Во всех статистических тестах уровень значимости (ошибка первого рода) установлен на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам тестирования на наличие ЦМВ на момент включения в исследование во время госпитализации в стационар пациентов разделили на две группы: серонегативные (ЦМВ–) ($n = 72$), у которых не был выявлен ЦМВ, и серопозитивные, у которых в крови определялся ЦМВ (ЦМВ+) ($n = 79$). Анализ демографических и клинических параметров показал высокую степень сопоставимости между двумя группами пациентов, стратифицированными по наличию ЦМВ. Учитывались такие показатели, как пол, возраст, индекс массы тела, количество и давность перенесенных ИМ, наличие постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, а также реваскуляризация в анамнезе (табл. 1). ФК стенокардии на момент включения в исследование не показал значимых различий ($p = 0,081$).

При сравнении серопозитивных и серонегативных по ЦМВ пациентов выявлены значимые различия в ФК и стадии ХСН. Так, у серопозитивных пациентов чаще регистрировалась ХСН IV ФК (31,6 против 16,7 %, $p = 0,042$) и II стадии (41,8 против 25,0 %, $p = 0,043$). Результаты теста 6-минутной ходьбы также продемонстрировали существенные различия: серопозитивные паци-

using univariate Cox regression models. In all statistical tests, the significance level (type I error) was set at 0,05.

RESULTS

Based on the results of CMV testing at the time of enrollment in the study during hospitalization, patients were divided into two groups: seronegative (CMV–) ($n = 72$) and seropositive (CMV+) ($n = 79$) patients.

The analysis of demographic and clinical factors showed a high degree of comparability between the two groups of patients stratified by CMV status. Such factors as sex, age, body mass index, number and time since prior myocardial infarctions, presence of post-infarction cardiosclerosis, atrial fibrillation, and history of revascularization were analyzed (Table 1). The FC of angina at the time of enrollment showed no significant differences ($p = 0,081$).

When comparing CMV-seropositive and CMV-seronegative patients, significant differences were found in FC and stage of CHF. Specifically, seropositive patients more frequently had FC IV CHF (31,6% vs. 16,7%, $p = 0,042$) and stage II CHF (41,8% vs. 25,0%, $p = 0,043$). The results of the 6-minute walk test also demonstrated significant differences: seropositive patients walked a shorter distance ($p = 0,031$). Additionally, seropositive patients had significantly higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels ($p = 0,001$).

The groups were comparable in all echocardiographic parameters. However, seropositive patients had lower values of left ventricular ejection fraction (LVEF) compared to seronegative ones (41,0% [37,0; 46,0] vs. 44,0% [38,8; 57,0], respectively, $p = 0,095$).

The dynamics of CHF FC during the 24-month follow-up are shown in Fig. 1. CMV-seronegative patients demonstrated a better positive dynamics of CHF FC compared to CMV-seropositive patients. Among seronegative patients, FC I CHF was registered in 18,3% of cases after one year of the follow-up (compared to 5,6% in seropositive patients) and in 17,1% after two years of the follow-up (compared to 8,2% in seropositive patients), respectively. Also, in seronegative patients, a decrease in the number of patients with FC III–IV CHF was observed: from 48,6% at baseline (compared to 70,8% in seropositive patients) to 39,5% after one year (compared to 61,1% in seropositive patients), and to 41,4% after two years of the follow-up (compared to 65,6% in seropositive patients).

In seronegative patients, LVEF showed a tendency to increase during the follow-up: from a baseline value of 44,0% [38,8; 57,0] to 47,0% [38,3; 55,8]

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследованных групп в зависимости от носительства цитомегаловируса**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the studied groups depending on cytomegalovirus carrier status

Характеристика Characteristic	Все пациенты All patients (n = 151)	ЦМВ- CMV- (n = 72)	ЦМВ+ CMV+ (n = 79)	p
Пол, мужчины Gender, men, n (%)	94 (62,3)	43 (59,7)	51 (64,6)	0,395
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29,2 [24,9; 32,7]	30,3 [25,6; 34,4]	27,7 [24,5; 31,9]	0,132
Возраст, лет Age, years	59 [53; 63]	57,5 [53; 63]	59 [53; 63]	0,262
ПИКС / PICS, n (%)	96 (63,6)	45 (62,5)	51 (64,6)	0,911
Количество ИМ в анамнезе, Number of MIs in a history, n (%):				0,518
0	55 (36,4)	27 (37,5)	28 (35,4)	
1	67 (44,4)	32 (44,4)	35 (44,3)	
2	22 (14,6)	10 (13,9)	12 (15,2)	
3	4 (2,6)	1 (1,4)	3 (3,8)	
4	3 (2,0)	2 (2,7)	1 (1,3)	
Давность ИМ, лет Time since last MI, years	3,0 [2,0; 4,0]	2,5 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,489
Фибрилляция предсердий, Atrial fibrillation, n (%)	55 (36,4)	21 (29,2)	34 (43,0)	0,098
Реваскуляризация в анамнезе, History of revascularization, n (%)	109 (72,2)	52 (72,2)	57 (72,2)	1,0
ФК стенокардии напряжения, n (%) FC of angina pectoris, n (%):				0,081
II	49 (32,5)	27 (37,5)	22 (27,8)	
III	58 (38,4)	28 (38,9)	30 (38,0)	
IV	44 (29,1)	17 (23,6)	27 (34,2)	
Стадия ХСН, n (%) Stage of CHF, n (%):				0,043
I	51 (33,8)	18 (25,0)	33 (41,8)	
II				
ФК ХСН / FC CHF, n (%):				0,042
II	60 (39,7)	37 (51,4)	23 (29,1)	
III	54 (35,8)	23 (31,9)	31 (39,2)	
IV	37 (24,5)	12 (16,7)	25 (31,6)	
ТШХ, м / 6MWT, m	261,0 [173,5; 348,5]	325,5 [208,5; 364,0]	230,0 [136,5; 324,0]	0,031
NT-proBNP, пг/мл (pg/ml)	416,0 [312,0; 670,0]	350,0 [281,0; 449,0]	580,0 [378,0; 735,5]	0,001
ХОБЛ / COPD, n (%)	28 (18,5)	13 (18,1)	15 (19,0)	0,948
СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² GFR <30 ml/min/1,73 m ²	50,0 [40,0; 57,0]	48,5 [39,0; 57,0]	52,0 [41,0; 57,5]	0,188
Нарушение углеводного обмена Carbohydrate metabolism disorder, n (%)	20 (13,2)	10 (13,9)	10 (12,7)	0,868
ФВ ЛЖ, % / LVEF, %	42,0 [37,0; 51,0]	44,0 [38,8; 57,0]	41,0 [37,0; 46,0]	0,095
КДР, мм / EDD, mm	55,0 [50,0; 60,0]	54,0 [50,0; 59,0]	56,0 [50,5; 61,5]	0,365
КСР, мм / ESD, mm	43,0 [38,0; 48,0]	41,0 [36,8; 47,0]	45,0 [38,5; 49,0]	0,07
МЖП, мм / IVS, mm	12,5 [12,0; 13,5]	12,2 [11,9; 13,2]	12,9 [12,0; 13,9]	0,721
ЗСЛЖ, мм / LVPW, mm	13,5 [13,0; 14,0]	13,4 [12,8; 14,0]	13,0 [12,0; 14,0]	0,837

П р и м е ч а н и е . ЦМВ – цитомегаловирус; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

A b b r e v i a t i o n s : CMV – cytomegalovirus; BMI – body mass index; PICS – post-infarction cardiosclerosis; MI – myocardial infarction; FC – functional class; CHF – chronic heart failure; 6MWT – 6-minute walk test; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GFR – glomerular filtration rate; LVEF – left ventricular ejection fraction; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; IVS – interventricular septum; LVPW – left ventricular posterior wall.

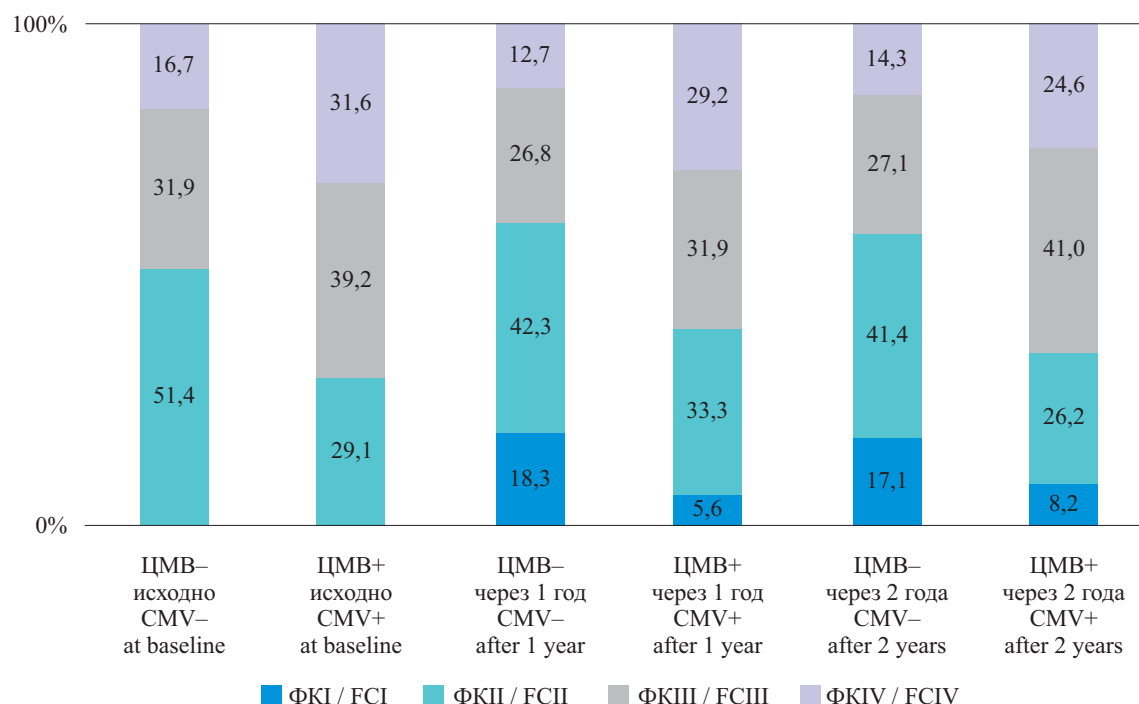


Рис. 1. Динамика функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов в зависимости от носительства цитомегаловируса (ЦМВ) в течение 24-месячного периода наблюдения
Fig. 1. Dynamics of functional class (FC) of chronic heart failure (CHF) in patients depending on cytomegalovirus (CMV) carrier status during the 24-month follow-up

енты проходили меньшую дистанцию ($p = 0,031$). Также у серопозитивных пациентов выявлен значительно более высокий уровень NT-proBNP ($p = 0,001$).

По всем эхокардиографическим параметрам исследованные группы были сопоставимы. Тем не менее у серопозитивных пациентов ФВ ЛЖ имела более низкие значения по сравнению с серонегативными пациентами (41,0 % [37,0; 46,0] и 44,0 % [38,8; 57,0] соответственно, $p = 0,095$).

Динамика ФК ХСН в течение 24-месячного проспективного наблюдения представлена на рис. 1. У серонегативных по ЦМВ пациентов зарегистрирована лучшая положительная динамика ФК ХСН по сравнению с серопозитивными больными. У серонегативных больных через год наблюдения ХСН ФК I встречалась в 18,3 % случаев (против 5,6 % у серопозитивных) и у 17,1 % – через 2 года наблюдения (против 8,2 % у серопозитивных) соответственно. Также среди у серонегативных больных ХСН наблюдалось уменьшение количества лиц с III–IV ФК: при исходных 48,6 % больных (против 70,8 % у серопозитивных пациентов) до 39,5 % через год (против 61,1 % у серопозитивных пациентов), а через два года наблюдения – 41,4 % (против 65,6 % у серопозитивных пациентов).

after 2 years ($p = 0,108$) (Fig. 2). In the group of seropositive patients, conversely, LVEF showed a tendency to decrease: from a baseline value of 41,0% [37,0; 46,0] to 40,0% [35,0; 47,0] after 2 years ($p = 0,823$). Moreover, after 24 months of the follow-up, LVEF was significantly higher in seronegative patients compared to seropositive patients ($p = 0,001$).

Analysis of the occurrence of adverse cardiovascular events according to the composite endpoint in CMV-seropositive and CMV-seronegative patients with CHF was performed using the Kaplan-Meier method (Fig. 3). Adverse cardiovascular events and deaths within 24 months after hospitalization for decompensated CHF occurred significantly ($p < 0,001$) more frequently in seropositive patients than in seronegative patients.

Significantly higher levels of TNF- α and IL-1 β ($p < 0,05$) were recorded in CMV-seropositive patients compared to CMV-seronegative (Table 2).

Univariate analysis revealed a high risk of death (relative risk (RR) = 8,57; 95% confidence interval (CI) = 1,98–37,1; $p = 0,004$) and achieving the composite endpoint (RR = 3,17; 95% CI = 1,78–5,64; $p < 0,001$) in seropositive patients within 24 months after hospitalization for decompensated CHF (Table 3). At the same time, the levels of proinflam-

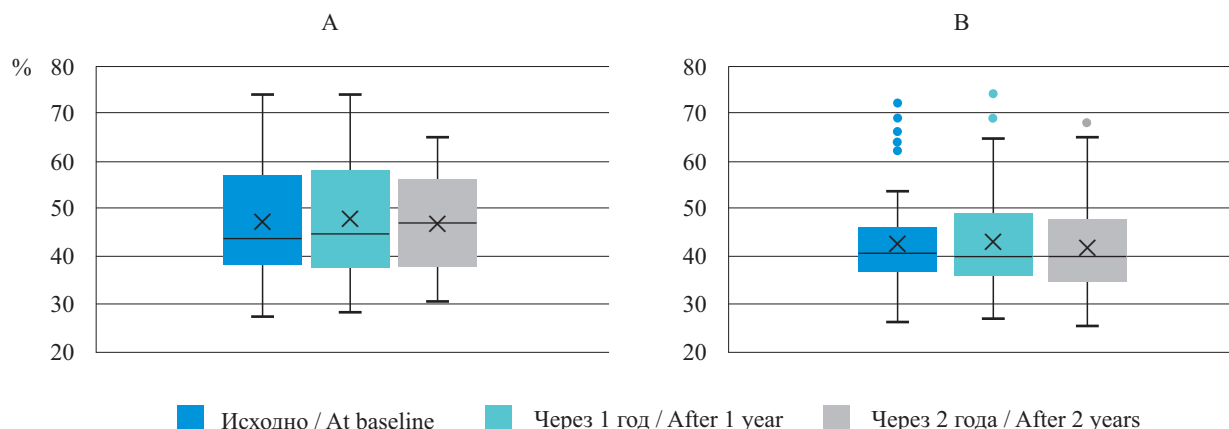


Рис. 2. Динамика фракции выброса левого желудочка в зависимости от носительства цитомегаловируса:

А – серонегативные пациенты; В – серопозитивные пациенты

Fig. 2. Dynamics of left ventricular ejection fraction depending on cytomegalovirus carrier status:

А – seronegative patients; В – seropositive patients

ФВ ЛЖ у серонегативных больных показала тенденцию к увеличению в течение периода проспективного наблюдения: при исходном значении 44,0 % [38,8; 57,0] через 2 года увеличилась до 47,0 % [38,3; 55,8] ($p = 0,108$) (рис. 2). В группе серопозитивных больных, напротив, ФВ ЛЖ показала тенденцию к уменьшению: при исходном значении 41,0 % [37,0; 46,0] через 2 года уменьшилась до 40,0 % [35,0; 47,0] ($p = 0,823$). При этом у серонегативных пациентов через 24 мес наблюдения ФВ ЛЖ была значимо выше по сравнению с серопозитивными ($p = 0,001$).

Проведен анализ вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке у серопозитивных и серонегативных по ЦМВ пациентов с ХСН с использованием метода Каплана – Майера (рис. 3). Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и летальные исходы в течение 24 мес после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у серопозитивных пациентов регистрировались значимо ($p < 0,001$) чаще, чем у серонегативных.

У серопозитивных по ЦМВ больных зарегистрированы значимо ($p < 0,05$) более высокие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β по сравнению с серонегативными пациентами (табл. 2).

При проведении однофакторного анализа выявлен высокий риск летального исхода (относительный риск (ОР) = 8,57; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,98–37,1; $p = 0,004$) и наступления события по комбинированной конечной точке (ОР = 3,17; 95% ДИ = 1,78–5,64; $p < 0,001$) у серопозитивных пациентов в течение 24 мес

matory cytokines and NT-proBNP demonstrated a lower risk of fatal outcome and achieving the composite endpoint compared to CMV-seropositive patients.

DISCUSSION

The results of our study indicate that CMV-seropositivity in patients with CHF is closely associated with left ventricular remodeling and the severity of CHF. The results obtained demonstrate a pattern of the inflammatory process in CHF in patients with CAD. It has been shown that the level of proinflammatory cytokines increases in CMV-positive patients with CHF and CAD. Associations were identified between structural and functional characteristics of the heart, the occurrence of adverse cardiovascular events, and CMV carrier status, indicating the influence of the infectious agent on the progression of myocardial remodeling in patients with CAD and CHF.

Inflammation is a critical factor influencing the pathogenesis and progression of CHF. Cardiomyocyte dysfunction and pathological extracellular matrix remodeling occur as secondary effects of chronic low-grade inflammation, which leads to increased myocardial stiffness and reduced ventricular compliance [10]. Identifying new inflammatory mechanisms that trigger key pathophysiological processes in CHF is crucial to better understand the development and progression of the syndrome, as well as for creating new therapeutic strategies.

Genetic, environmental, or pathogenic factors can contribute to the development and/or progression of cardiovascular diseases, and viral infection accompanied by myocardial inflammation is a well-known factor that can lead to myocardial dam-

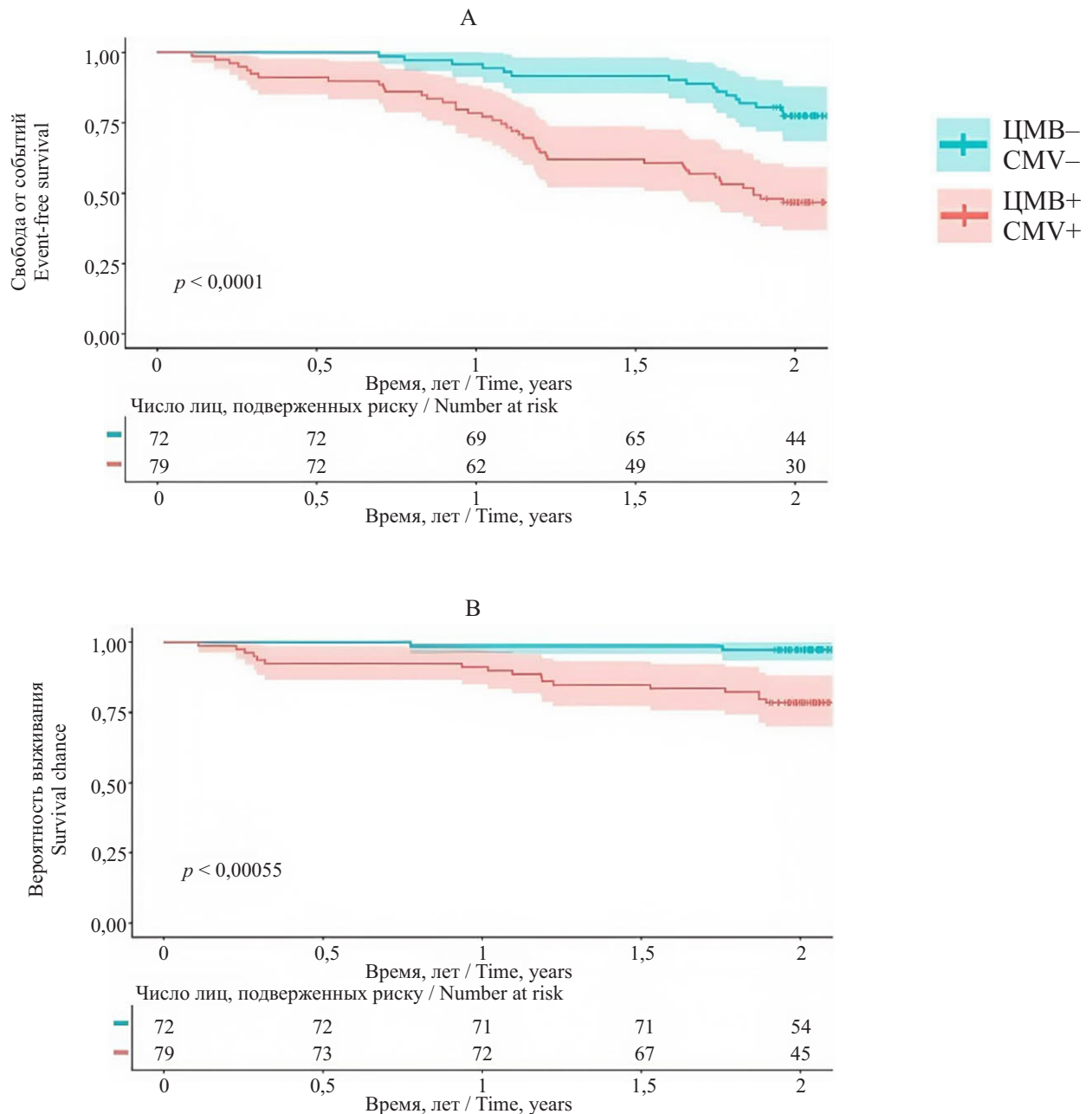


Рис. 3. Кривые вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 24 мес в зависимости от носительства цитомегаловируса (ЦМВ):

А – свобода от событий; В – вероятность выживания

Fig. 3. The curves of adverse cardiovascular events over 24 months depending on cytomegalovirus (CMV) carrier status: A – event-free survival; B – survival chance

после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (табл. 3). При этом уровни провоспалительных цитокинов и предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у серонегативных пациентов продемонстрировали меньший риск развития летального исхода и наступления события по комбинированной конечной точке по сравнению с серопозитивными по ЦМВ больными.

age [11]. The acute form of the disease may be directly associated with viral infection, as confirmed by the presence of the viral genome, histological examination of cardiac tissue, and clinical symptoms [12]. However, it is unclear whether the long-term presence of viral genomes in human cardiac tissue can induce a similar effect over time. This question is particularly important given that viral genomes are regularly detected in heart tissue samples from

Таблица 2. Уровни цитокинов в зависимости от носительства цитомегаловируса, пг/мл
Table 2. Cytokine levels depending on cytomegalovirus carrier status, pg/ml

Цитокин Cytokine	Все пациенты All patients	ЦМВ- / CMV- (n = 72)	ЦМВ+ / CMV+ (n = 79)	p
ФНО-α / TNF-α	7,4 [5,4; 10,4]	5,5 [4,3; 7,5]	9,1 [6,6; 11,4]	0,001
ИЛ-1β / IL-1β	17,1 [14,7; 21,6]	15,2 [12,4; 17,5]	19,5 [16,2; 23,7]	0,03

П р и м е ч а н и е . ЦМВ – цитомегаловирус; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; ИЛ-1β – интерлейкин-1β.
 A b b r e v i a t i o n s : CMV – cytomegalovirus; TNF-α – tumor necrosis factor-α; IL-1β – interleukin-1β.

Таблица 3. Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
Table 3. Relative risk of adverse cardiovascular events

Показатель Parameter	Летальность Mortality			Комбинированная конечная точка Combined endpoint		
	ОР / RR	95% ДИ / CI	p	ОР / RR	95% ДИ / CI	p
ЦМВ+ / CMV+	8,57	1,98–37,1	0,004	3,17	1,78–5,64	<0,001
NT-proBNP, на 100 пг/мл per 100 pg/ml	1,17	1,04–1,31	0,009	1,20	1,12–1,28	<0,001
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	1,22	1,09–1,38	<0,001	1,21	1,12–1,30	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл pg/ml	1,14	1,06–1,24	<0,001	1,10	1,05–1,15	<0,001

П р и м е ч а н и е . ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЦМВ+ – серопозитивные по цитомегаловирусу пациенты; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; ИЛ-1β – интерлейкин-1β.

A b b r e v i a t i o n s : RR – relative risk; CI – confidence interval; CMV+ – cytomegalovirus-seropositive patients; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; TNF-α – tumor necrosis factor-α; IL-1β – interleukin-1β.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что серопозитивный по ЦМВ инфекции фон в плазме крови пациентов с ХСН тесно взаимосвязан с ремоделированием левого желудочка и тяжестью течения ХСН. Полученные результаты демонстрируют закономерность воспалительного процесса при ХСН у больных ИБС. Показано, что при ХСН у пациентов с ИБС при наличии ЦМВ повышается уровень провоспалительных цитокинов. Выявлены взаимосвязи между параметрами структурно-функционального состояния сердца, развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и носительством ЦМВ, что указывает на влияние инфекционного агента на прогрессирование ремоделирования миокарда у больных ИБС с ХСН.

Воспаление является важнейшим фактором, влияющим на патогенез и прогрессирование ХСН. Дисфункция кардиомиоцитов и патологическое ремоделирование внеклеточного матрикса возникают как вторичные эффекты хронического вялотекущего воспаления, приводящего к повышению жесткости миокарда и снижению податливости желудочков [10]. Выявление новых воспалительных механизмов, запускающих ключевые патофизиологические процессы

healthy individuals in the absence of clinical symptoms. The potential presence of viral proteins in cardiac tissue, which may result from delayed clearance, may contribute to chronic inflammation, that, in turn, may negatively affect cardiac function [11].

The inflammation observed in patients with CHF may result from increased expression of proinflammatory cytokines in response to cardiomyocyte damage, as well as a rapid adaptation to the stress experienced by these cells [13]. At the same time, an increase in the level of proinflammatory cytokines leads to the progression of cardiac pathology due to their damaging effects on cardiac cells and systemic blood flow. Accordingly, an increase in the concentration of proinflammatory cytokines during physiological aging and in certain chronic diseases are events that occur simultaneously [14].

Currently, little is known about the antigens involved in T-lymphocyte differentiation during immune system aging in the context of CHF progression. T-lymphocytes can be repeatedly and continuously activated over time by the antigens of chronic infections, and this continuous activation may drive the progression of inflammation and potential tissue damage. To date, one of the main known inducers of T-cell differentiation is CMV. CMV reactivation occurs during immune system aging, and the titer of

при ХСН, имеет первостепенное значение для лучшего понимания развития и прогрессирования синдрома, а также для разработки новых терапевтических стратегий.

Генетические, экологические или патогенные факторы могут способствовать развитию и/или прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, а вирусная инфекция, сопровождающаяся воспалением сердечной мышцы, является хорошо известным фактором, способным привести к поражению миокарда [11]. Острая форма заболевания может быть напрямую связана с вирусной инфекцией, что подтверждалось наличием вирусного генома, гистологическим исследованием сердечной ткани и клиническими симптомами [12]. Однако неясно, может ли длительное присутствие вирусных геномов в тканях человеческого сердца со временем вызвать аналогичный эффект. Этот вопрос особенно важен, учитывая, что вирусные геномы регулярно обнаруживаются в образцах сердца здоровых людей при отсутствии клинических симптомов. Потенциальное присутствие вирусных белков в сердечной ткани, которое может быть результатом замедленного выведения, способствует хроническому воспалению, что, вероятно, негативно влияет на работу сердца [11].

Воспаление, обнаруженное у пациентов с ХСН, может быть следствием увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в ответ на повреждение кардиомиоцитов, а также быстрой адаптации к стрессу, испытываемому этими клетками [13]. Вместе с тем увеличение уровня провоспалительных цитокинов приводит к прогрессированию сердечной патологии из-за их повреждающего воздействия на клетки сердца и системный кровоток. Соответственно, повышение концентрации провоспалительных цитокинов при физиологическом старении и при некоторых хронических заболеваниях событиями происходит одновременно [14].

В настоящее время мало известно об антигенах, участвующих в дифференцировке Т-лимфоцитов в процессе старения иммунной системы в контексте течения ХСН. Т-лимфоциты могут многократно и непрерывно активироваться с течением времени антигенами хронических инфекций, и эта непрерывная активация может быть причиной прогрессирования воспаления и вероятного повреждения тканей. На сегодняшний день одним из основным известных индукторов дифференцировки Т-клеток является ЦМВ. Активация этого вируса происходит на фоне старения иммунной системы, а также титр антител к ЦМВ ассоциирован с иммунокомпетентностью и

CMV antibodies is associated with immunocompetence and the lymphocyte differentiation degree in elderly individuals [15].

CMV carrier status in patients with CHF of ischemic nature indicates a possible pathogenetic role of the infectious agent in CHF progression, which, in turn, is determined by proinflammatory cytokine expression that significantly influences the course of these processes. The results of our study suggest that the detection of CMV in the blood plasma allows an objective assessment of the severity of the process and may serve as an important prognostic test in evaluating the course of heart failure in patients with CAD, thereby optimizing both the diagnosis and treatment of these patients.

Understanding the immuno-inflammatory mechanisms of CHF of ischemic nature is of fundamental importance for the development of new approaches to understand the heart failure pathogenesis, as well as a novel, more effective treatment strategies and secondary prevention of heart failure (for example, through the use of immunomodulators), and for understanding the mechanisms of action of conventional pharmaceuticals.

The relationship between CHF severity and proinflammatory cytokine levels was demonstrated in other studies [16]. It has been shown that the proinflammatory cytokine level correlates with increased mortality [17], but this has not previously been analyzed in the context of CMV infection in CHF, although the role of CMV infection as a marker of disease severity in acute HF and its possible involvement in the development and worsening of other cardiac pathologies have been demonstrated earlier [18, 19]. Our study demonstrates an association between more severe functional status, proinflammatory cytokine levels, and CMV-seropositivity. CMV-seropositive patients have higher concentrations of proinflammatory cytokines. Given our results, it is possible to suggest that vaccination against CMV in early childhood or after verification of the diagnosis of CHF may also be a strategy to improve the functional status of patients with this pathology [20].

CONCLUSION

CMV carrier status is a risk factor for an unfavorable course of CHF: cardiovascular events and lethal outcomes within 24 months after hospitalization for decompensated CHF occur significantly more often in CMV-seropositive patients compared to CMV-seronegative patients. Moreover, seropositive patients exhibit elevated levels of proinflammatory cytokines with underlying CHF decompensation,

степенью дифференцировки лимфоцитов у пожилых людей [15].

Наличие ЦМВ у пациентов с ХСН ишемического генеза указывает на возможную патогенетическую роль инфекционного агента в прогрессировании ХСН, что, в свою очередь, потенцируется экспрессией провоспалительных цитокинов, оказывающих значимое влияние на течение указанных процессов. Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что определение ЦМВ в плазме крови позволяет объективно оценить тяжесть процесса и может быть важным прогностическим тестом в оценке течения СН у больных ИБС, что позволяет оптимизировать как диагностику, так и лечение данных пациентов.

Понимание иммуновоспалительных механизмов ХСН ишемического генеза имеет исключительное фундаментальное значение для разработки новых подходов к изучению патогенеза СН, а также новой более эффективной стратегии лечения и вторичной профилактики СН, например, с использованием иммуномодуляторов, и понимания механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов.

Взаимосвязь между тяжестью ХСН и уровнем провоспалительных цитокинов продемонстрирована в других исследованиях [16]. Показано, что уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с повышенной смертностью [17], но ранее такая корреляция не анализировалась в контексте ЦМВ инфекции при ХСН, хотя роль ЦМВ инфекции как маркера тяжести заболевания при острой СН и ее возможное участие в развитии и ухудшении других сердечных патологий продемонстрирована ранее [18, 19]. В нашем исследовании показана взаимосвязь между более тяжелым функциональным статусом, уровнями провоспалительных цитокинов и серопозитивностью пациентов по ЦМВ. Серопозитивные больные имеют более высокую концентрацию провоспалительных цитокинов. Учитывая наши результаты, можно говорить о том, что вакцинация против ЦМВ в раннем возрасте или после постановки диагноза ХСН также может быть стратегией улучшения функционального состояния пациентов с этой патологией [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu X., Liu C., Zhang T. The immunoregulatory mechanisms of human cytomegalovirus from primary infection to reactivation // *Pathogens*. 2025;14(10):998. DOI: 10.3390/pathogens14100998.
2. Shang Z., Li X. Human cytomegalovirus: pathogenesis, prevention, and treatment // *Mol. Biomed.* 2024;5(1):61. DOI: 10.1186/s43556-024-00226-7.

indicating possible pathogenetic role of CMV infection in the development of inflammation that contributes to cardiac dysfunction progression.

The practical significance of our study lies in identifying the possibility of the prediction of fatal outcome due to the cardiovascular diseases and the occurrence of adverse cardiovascular events, such as hospitalization for decompensated CHF, myocardial infarction, stroke, or pulmonary embolism within 24 months after inpatient treatment for decompensated CHF, by CMV testing during hospital stay.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактором риска неблагоприятного течения ХСН является носительство ЦМВ: сердечно-сосудистые события и летальные исходы в течение 24 мес после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН у больных с позитивным ЦМВ статусом регистрируются значимо чаще по сравнению с серонегативными больными. При этом у серопозитивных пациентов выявляются повышенные уровни провоспалительных цитокинов на фоне декомпенсации ХСН, что указывает на возможную патогенетическую роль ЦМВ инфекции в развитии воспаления, способствующего прогрессированию сердечной дисфункции.

Практическая значимость работы заключается в выявлении возможности прогнозирования летального исхода вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, инфаркт миокарда, инсульт или тромбоэмболия легочной артерии, в течение 24 мес после стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН путем тестирования на наличие ЦМВ инфекции во время пребывания в стационаре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Liu X., Liu C., Zhang T. The immunoregulatory mechanisms of human cytomegalovirus from primary infection to reactivation. *Pathogens*. 2025;14(10):998. DOI: 10.3390/pathogens14100998.
2. Shang Z., Li X. Human cytomegalovirus: pathogenesis, prevention, and treatment. *Mol. Biomed.* 2024;5(1):61. DOI: 10.1186/s43556-024-00226-7.

3. Forte E., Zhang Z., Thorp E.B., Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: An intricate interplay with the host immune response // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:130. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00130.
4. Eryol N.K., Kiliç H., Gül A. et al. Are the high levels of cytomegalovirus antibodies a determinant in the development of coronary artery disease? // *Int. Heart J.* 2005;46(2):205-209. DOI: 10.1536/ihj.46.205.
5. Popović M., Smiljanić K., Dobutović B. et al. Human cytomegalovirus infection and atherothrombosis // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012;33(2):160-172. DOI: 10.1007/s11239-011-0662-x.
6. Bakst R.L., Xiong H., Chen C.H. et al. Inflammatory monocytes promote perineural invasion via CCL2-mediated recruitment and cathepsin B expression // *Cancer Res.* 2017;72(22):6400. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1612.
7. Izadi M., Fazel M., Saadat S.H. et al. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients // *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2012;8(2):42-46. DOI: 10.14797/mdcj-8-2-42.
8. Лебедева А.М., Марюхнич Е.В., Гривель Ж.Ш. и др. Цитомегаловирусная инфекция и функция эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда // *Кардиология.* 2018;58(7):41-52. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10155.
9. Никитская Е.А., Гривель Ж.Ш., Марюхнич Е.В. и др. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом // *ACTA NATURAE.* 2016;8(2(29)):114-119. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107.
10. Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(2):3847. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3847.
11. Hanson P.J., Liu-Fei F., Minato T.A. et al. Advanced detection strategies for cardiotropic virus infection in a cohort study of heart failure patients // *Lab. Invest.* 2022;102(1):14-24. DOI: 10.1038/s41374-021-00669-4.
12. Mohamud Y., Li B., Bahreyni A., Luo H. Mitochondria dysfunction at the heart of viral myocarditis: mechanistic insights and therapeutic implications // *Viruses.* 2023;15(2):351. DOI: 10.3390/v15020351.
13. Girerd N., Cleland J., Anker S.D. et al. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction // *Sci. Rep.* 2022;12(1):8574. DOI: 10.1038/s41598-022-12385-0.
14. Martini E., Cremonesi M., Panico C. et al. T cell costimulation blockade blunts age-related heart failure // *Circ. Res.* 2020;127(8):1115-1117. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316530.
15. Moro-García M.A., López-Iglesias F., Marcos-Fernández R. et al. More intensive CMV-infection in chronic heart failure patients contributes to higher T-lymphocyte differentiation degree // *Clin. Immunol.* 2018;192:20-29. DOI: 10.1016/j.clim.2018.03.015.
16. Ларина В.Н., Лунев В.И. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с
3. Forte E., Zhang Z., Thorp E.B., Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: An intricate interplay with the host immune response. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:130. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00130.
4. Eryol N.K., Kiliç H., Gül A. et al. Are the high levels of cytomegalovirus antibodies a determinant in the development of coronary artery disease? *Int. Heart J.* 2005;46(2):205-209. DOI: 10.1536/ihj.46.205.
5. Popović M., Smiljanić K., Dobutović B. et al. Human cytomegalovirus infection and atherothrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012;33(2):160-172. DOI: 10.1007/s11239-011-0662-x.
6. Bakst R.L., Xiong H., Chen C.H. et al. Inflammatory monocytes promote perineural invasion via CCL2-mediated recruitment and cathepsin B expression. *Cancer Res.* 2017;72(22):6400. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1612.
7. Izadi M., Fazel M., Saadat S.H. et al. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2012;8(2):42-46. DOI: 10.14797/mdcj-8-2-42.
8. Lebedeva A.M., Maryukhnich E.V., Grivel Zh.Sh. et al. Cytomegalovirus infection and endothelial function in patients with acute myocardial infarction. *Cardiologiia.* 2018;58(7):41-52. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10155. (In Russ.)
9. Nikitskaya E.A., Grivel J.-C., Maryukhnich E.V. et al. Cytomegalovirus in plasma of acute coronary syndrome patients. *ACTA NATURAE.* 2016;8(2(29)):114-119. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107.
10. Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. et al. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(2):3847. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3847. (In Russ.)
11. Hanson P.J., Liu-Fei F., Minato T.A. et al. Advanced detection strategies for cardiotropic virus infection in a cohort study of heart failure patients. *Lab. Invest.* 2022;102(1):14-24. DOI: 10.1038/s41374-021-00669-4.
12. Mohamud Y., Li B., Bahreyni A., Luo H. Mitochondria dysfunction at the heart of viral myocarditis: mechanistic insights and therapeutic implications. *Viruses.* 2023;15(2):351. DOI: 10.3390/v15020351.
13. Girerd N., Cleland J., Anker S.D. et al. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction. *Sci. Rep.* 2022;12(1):8574. DOI: 10.1038/s41598-022-12385-0.
14. Martini E., Cremonesi M., Panico C. et al. T cell costimulation blockade blunts age-related heart failure. *Circ. Res.* 2020;127(8):1115-1117. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316530.
15. Moro-García M.A., López-Iglesias F., Marcos-Fernández R. et al. More intensive CMV-infection in chronic heart failure patients contributes to higher T-lymphocyte differentiation degree. *Clin. Immunol.* 2018;192:20-29. DOI: 10.1016/j.clim.2018.03.015.
16. Larina V.N., Lunev V.I. Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis. *Russian Journal of Cardiology.*

- сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом // Российский кардиологический журнал. 2024;29(3):5759. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5759.
17. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation*. 2000;102(25):3060-3067. DOI: 10.1161/01.cir.102.25.3060.
18. Lee S., Affandi J., Waters S., Price P. Human cytomegalovirus infection and cardiovascular disease: current perspectives // *Viral Immunol*. 2023;36(1):13-24. DOI: 10.1089/vim.2022.0139.
19. Li D., Li B., Yang L., Wang J. Human cytomegalovirus infection is correlated with atherosclerotic plaque vulnerability in carotid artery // *J. Gene Med*. 2020;22(10):e3236. DOI: 10.1002/jgm.3236.
20. Choi K.Y., El-Hamdi N., McGregor A. T cell inducing vaccine against cytomegalovirus immediate early 1 (IE1) protein provides high level cross strain protection against congenital CMV // *Vaccine*. 2024;42(26):126357. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126357.
- 2024;29(3):5759. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5759. (In Russ.)
17. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102(25):3060-3067. DOI: 10.1161/01.cir.102.25.3060.
18. Lee S., Affandi J., Waters S., Price P. Human cytomegalovirus infection and cardiovascular disease: current perspectives. *Viral Immunol*. 2023;36(1):13-24. DOI: 10.1089/vim.2022.0139.
19. Li D., Li B., Yang L., Wang J. Human cytomegalovirus infection is correlated with atherosclerotic plaque vulnerability in carotid artery. *J. Gene Med*. 2020;22(10):e3236. DOI: 10.1002/jgm.3236.
20. Choi K.Y., El-Hamdi N., McGregor A. T cell inducing vaccine against cytomegalovirus immediate early 1 (IE1) protein provides high level cross strain protection against congenital CMV. *Vaccine*. 2024;42(26):126357. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126357.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Панкова Ирина Владимировна – ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7864-3194.

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

Маянская Светлана Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-6701-5395.

Слесарева Алина Михайловна – студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0000-9588-001X.

ABOUT THE AUTHORS

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

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

Irina V. Pankova – Assistant, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7864-3194.

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

Svetlana D. Mayanskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Departments of Hospital Therapy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-6701-5395.

Alina M. Slesareva – 6th-year Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0000-9588-001X.

Изменения морфофункционального состояния надпочечников при пневмониях (обзор литературы)

А.А. Юсупова¹, М.А. Шалатова¹, Ф.В. Алябьев¹, М.И. Слезкин², А.В. Плахотников³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

²ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Тюмень, Россия

³КГБУЗ «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», Северо-Енисейское отделение, Красноярск, Россия

АННОТАЦИЯ

Настоящий обзор отражает современное состояние вопроса о морфофункциональных изменениях надпочечников при пневмониях. Риск развития пневмонии, а также прогноз и исход во многом зависят от эффективности адаптивных процессов в организме человека. В связи с этим достаточно важным представляется рассмотрение влияния на развитие и течение пневмонии состояния эндокринной системы. Согласно данным литературы, важным является дальнейшее изучение особенностей развития пневмоний с учетом морфофункционального состояния надпочечников как одного из важнейших звеньев нейроэндокринной системы. Использование современных методологических подходов, основанных на возможностях современных научных морфологических исследований с использованием иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов, позволит это реализовать.

Ключевые слова: пневмония, надпочечники, патоморфология, заболеваемость.

Образец цитирования: Юсупова А.А., Шалатова М.А., Алябьев Ф.В., Слезкин М.И., Плахотников А.В. Изменения морфофункционального состояния надпочечников при пневмониях (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):118-129. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-118-129

Pneumonia as a stress factor: the disease impact on morphofunctional state of the adrenal glands (literature review)

A.A. Yusupova¹, M.A. Shalatova¹, F.V. Alyabyev¹, M.I. Slezkin², A.V. Plakhotnikov³

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Regional Bureau of Forensic Medicine, Tyumen, Russia

³Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medicine, North-Yenisei Branch, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

This review reflects the current state of the issue of morphofunctional changes in the adrenal glands in pneumonia. The risk of pneumonia, as well as its prognosis and outcome, largely depend on the effectiveness of adaptive processes in the human body. Therefore, it is important to consider the impact of endocrine status on the development and course of pneumonia. According to the literature, it is crucial to further study the specific features of the pneumonia progression, taking into

Поступила в редакцию 24.12.2025
Прошла рецензирование 14.03.2026
Принята к публикации 22.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Юсупова Александра Альбертовна: ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
E-mail: aleksandra-yusup@mail.ru

Received 24.12.2025
Revised 14.03.2026
Accepted 22.04.2026

Corresponding author
Aleksandra A. Yusupova: Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia.
E-mail: aleksandra-yusup@mail.ru

account the morphofunctional state of the adrenal glands as one of the most important components of the neuroendocrine system. The use of modern methodological approaches based on the capabilities of modern scientific morphological studies using immunohistochemical and electron microscopic methods will make this possible.

Keywords: pneumonia, adrenal glands, pathomorphology, morbidity.

Citation example: Yusupova A.A., Shalatova M.A., Alyabyev F.V., Slezkin M.I., Plakhotnikov A.V. Pneumonia as a stress factor: the disease impact on morphofunctional state of the adrenal glands (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):118-129. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-118-129

Пневмония, особенно ее тяжелые формы, является патологией, развитие которой нередко сопровождается летальным исходом [1]. Неблагоприятный прогноз при пневмонии часто связан с генерализацией инфекционного процесса и развитием сепсиса. Использование современных подходов при антибактериальной терапии пневмоний, включая назначение резервных антибиотиков, далеко не всегда позволяет избежать летального исхода, который бывает трудно предотвратить как у молодых пациентов, так и среди лиц зрелого и пожилого возраста [1–4].

Термин «пневмония» объединяет ряд острых инфекционных заболеваний легких, различных по этиологии, патогенезу, морфологии и характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с наличием внутриальвеолярной экссудации [5]. Согласно литературным данным, эпидемиологическая оценка заболеваемости пневмониями позволяет говорить о достаточно высоких показателях в общей структуре заболеваемости населения как в России, так и за рубежом [6, 7].

В МКБ-10 пневмонии находятся в классе X – «Болезни органов дыхания» (J00–J99), в разделах J09–J18, и кодируются с учетом типа возбудителя – бактериальные, вирусные, грибковые. В МКБ-10 имеются уточнения, связанные с тем, является ли пневмония самостоятельной нозологией, или ее развитие обусловлено другой патологией, и поэтому она рассматривается как осложнение основного заболевания [8].

Академик А.Г. Чучалин (2015) на основании 25 системных обзоров приводит данные, согласно которым заболеваемость пневмонией составляет 5–10 случаев на 1000 взрослого населения. Для РФ с населением около 140 млн чел. эта цифра составляет до 1,5 млн случаев ежегодно, при уровне летальности – до 40 тыс. случаев в год [9]. Таким образом, на современном этапе пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы у человека.

Pneumonia, especially its severe forms, is a pathology development of which is often accompanied by a fatal outcome [1]. The poor prognosis in pneumonia is often associated with the development of systemic infection and sepsis. The use of modern approaches to antibacterial therapy for pneumonia, including the prescription of reserve antibiotics, does not always allow the patient to survive, which can be difficult to prevent in both young patients and in adults, as well as in the elderly [1–4].

The term “pneumonia” encompasses a range of acute infectious lung diseases, that distinguish from each other by etiology, pathogenesis, and morphology, and characterized by focal lesions of the respiratory lung regions and intra-alveolar exudation [5]. According to the literature, the epidemiological assessment of the incidence of pneumonia suggests that it represents a relatively high proportion in the overall structure of morbidity among the population both in Russia and abroad [6, 7].

In ICD-10, pneumonias are classified in Chapter X: “Diseases of the Respiratory System” (J00–J99), in blocks J09–J18, and are coded based on the type of pathogen (bacterial, viral, or fungal). ICD-10 includes clarifications regarding whether pneumonia is an individual nosology or it is caused by another pathology, and therefore it is considered a complication of the underlying disease [8].

Academician Chuchalin (2015), based on 25 systematic reviews, has showed that the incidence of pneumonia is 5–10 per 1000 adults. For the Russian Federation, with a population of approximately 140 mln, this figure amounts up to 1,5 million cases annually, with a mortality rate of up to 40 000 cases per year [9]. Thus, pneumonia is currently one of the most common diseases of the bronchopulmonary system in humans.

The incidence of pneumonia in Russia, which, like around the world, increased sharply in 2020–2021 due to the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic, returned to pre-COVID levels by 2023,

Заболеваемость пневмониями в России, которая, как и во всем мире, резко возросла в 2020–2021 годах в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), к 2023 г. вернулась к доковидному уровню и составила 538,5 случаев на 100 000 населения [10]. Однако показатель смертности – количество умерших от пневмонии на 100 000 населения, который составлял в доковидный период (2019 г.) 17,5, в 2021 г. был на уровне 51,3, но уже в 2022 г. снизился до 29,2 [11].

В разных возрастных группах заболеваемость бактериальными пневмониями зависит от микроорганизмов, явившихся причиной заболевания. Так, во многих странах мира в 2023–2024 гг. возросла заболеваемость пневмониями, причем преимущественно у пациентов детского и юношеского возраста. Так, по данным С. Trobajo-Sanmartin et al. (2025), при сравнительной оценке заболеваемости пневмониями в сезоны 2017–2018 и 2018–2019 гг. и в 2023–2024 гг. заболеваемость пневмонией выросла на 73 % в целом и в 4,43 раза в возрастной группе 5–14 лет. При этом авторы указывают, что заболеваемость подтвержденной пневмококковой пневмонией увеличилась на 63 %, а микоплазменной пневмонией – в 19 раз [12]. По мнению авторов, заболеваемость пневмонией была необычно высокой во всех возрастных группах в 2023–2024 гг., что связано с ростом заболеваний, вызванных пневмококком и микоплазмой [12].

Риск развития пневмонии, а также прогноз и исход заболевания во многом зависят от эффективности адаптивных процессов в организме человека. В связи с этим достаточно важным является рассмотрение влияния на развитие и течение пневмонии состояния эндокринной системы. Согласно данным литературы, перспективным представляется дальнейшее изучение особенностей развития пневмоний с учетом морфофункционального состояния надпочечников как одного из важнейших звеньев нейроэндокринной системы [13].

Академик Ю.В. Лобзин и соавт. (2006) отмечают, что изменения, развивающиеся в организме человека при инфекционной патологии, носят компенсаторно-приспособительный характер, что обусловлено реакцией организма на изменения гомеостаза [14]. В связи с этим очевидно значение надпочечников, которые играют важнейшую роль в компенсаторно-приспособительных процессах организма.

М.В. Кеттайл, М.А. Арки (2007) указывают, что попавший в организм, в том числе при пневмонии, антиген возбудителя оказывает стимулиру-

ющую 538,5 cases per 100 000 [10]. However, the mortality rate – the number of deaths from pneumonia per 100 000, which was 17,5 in the pre-COVID period (2019), – was 51,3 in 2021, but decreased to 29,2 in 2022 [11].

In different age groups, the incidence of bacterial pneumonia depends on causative microorganisms. Thus, in many countries of the world in 2023–2024, the incidence of pneumonia increased, mainly in children and adolescents. Thus, according to Trobajo-Sanmartin et al. (2025), who compared the incidence of pneumonia in the seasons of 2017–2018 and 2018–2019 and in the 2023–2024 season, the incidence rate of pneumonia increased by 73% overall, and multiplied by 4,43 times in the age group of 5–14 years. At the same time, the authors indicate that the incidence of confirmed pneumococcal pneumonia increased by 63%, and *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia multiplied by 19 times [12]. According to the authors, the incidence of pneumonia was unexpectedly high among all age groups in the 2023–2024 season, and was associated with an increase in pneumonias caused by pneumococci and mycoplasmas [12].

The risk of pneumonia, as well as its prognosis and outcome, largely depend on the effectiveness of adaptive processes in the human body. Therefore, it is crucial to consider the influence of endocrine status on the development and course of pneumonia. According to the literature, further study of the special features of pneumonia progression, taking into account the morphofunctional state of the adrenal glands as one of the most important components of the neuroendocrine system, appears promising [13].

Academician Lobzin et al. (2006) note that infection-induced changes are compensatory and adaptive in nature, which is due to the body's response to altered homeostasis [14]. In this regard, the importance of the adrenal glands, which play a crucial role in the body's compensatory and adaptive processes, is obvious.

Kettyl and Arky (2007) indicate that the antigen of the pathogen entering the body, including in pneumonia, has a stimulating effect on the synthesis of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone, and cortisol, which is observed from the first hours of the disease and over the next few days as the body immune response develops. The adrenal glands and cytokines are closely interconnected. Cytokines have a pronounced effect on adrenal function, participate in the regulation of their functions in inflammatory processes, and stimulate the synthesis of CRH, adrenocorticotrophic hormone, and cortisol. Infection-induced secretion of the latter

рующее влияние на синтез кортикотропин-рилизинг-гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола, наблюдающийся с первых часов заболевания и в последующие несколько суток по мере формирования иммунного ответа организма. Надпочечники и цитокины находятся в тесной взаимосвязи между собой. Цитокины оказывают выраженное влияние на функцию надпочечников, участвуют в регуляции их работы при воспалительных процессах, стимулируют синтез кортикотропин-рилизинг-гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола. Секреция последнего при инфекционном процессе приводит к уменьшению воспалительной реакции и торможению выработки цитокинов [15].

Пневмонии, вызванные вирусом H1N1, вследствие активации цитокинов сопровождаются быстрым присоединением бактериальной инфекции, а также серьезными нарушениями газообмена и легочной перфузии. Дисфункция надпочечников развивается, когда острый респираторный дистресс-синдром, обусловленный гиперпродукцией воспалительных цитокинов, вызывает системную эндотелиальную дисфункцию и выраженные микроциркуляторные расстройства [16]. На стадии острого респираторного синдрома сочетанная вирусно-бактериальная пневмония нередко приводит к сепсису с полиорганной недостаточности, что и является пусковым моментом для эндокринопатии критических состояний [16].

Ряд авторов, отмечая важную роль цитокинов при пневмониях в реализации про-и противовоспалительного ответа, указывают, что оценка цитокинового профиля (IL-6, IL-10 и IFN- γ) в ряде случаев позволяет проводить дифференциальную диагностику инфекционного возбудителя, а также прогнозировать дальнейшее развитие заболевания [17, 18].

С учетом особенностей цитокиновых реакций при инфекционном ответе, изученном в ходе многочисленных исследований больных COVID-19, получены новые данные о роли интерлейкинов в патогенезе. Особая провоспалительная активность отмечена у IL-6, который вырабатывается различными типами клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты и фибробласты. Прогрессирование инфекционного заболевания сопровождается активацией Т- и В-клеточного ответа, что, в свою очередь, приводит к развитию воспалительных процессов, таких как продуцирование цитокинов, включая IL-6. В свою очередь, IL-1 и IL-6 стимулируют кору надпочечников посредством синтеза адренокортикотропного

downregulates inflammatory response and inhibition of cytokine production [15].

Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia, due to cytokine activation, is accompanied by rapid bacterial co-infection, as well as severe impairment of pulmonary gas exchange and perfusion. Adrenal dysfunction develops when acute respiratory distress syndrome driven by the inflammatory cytokine hyperproduction causes systemic endothelial dysfunction and severe microcirculatory disorders [16]. During the phase of acute respiratory syndrome, the combined viral-bacterial pneumonia often leads to sepsis with multiple organ failure, which is the trigger for endocrine emergencies [16].

A number of authors, noting the important role of cytokines in pneumonia in the implementation of pro- and anti-inflammatory responses, indicate that the assessment of the cytokine profile (IL-6, IL-10 and IFN- γ) in some cases allows for differential diagnosis of the infectious agent, as well as prediction of the further progression of the disease [17, 18].

Taking into account the characteristics of cytokine reactions during infectious response, studied in numerous trials with participation of COVID-19 patients, new data were obtained on the role of interleukins in pathogenesis. Special proinflammatory activity has been noted for IL-6, which is produced by various types of cells, including T and B lymphocytes, monocytes, and fibroblasts. The infectious disease progression is accompanied by activation of the T and B cell response, which, in turn, leads to the development of inflammatory processes, such as production of cytokines, including IL-6. In turn, IL-1 and IL-6 stimulate the adrenal cortex through the synthesis of adrenocorticotrophic hormone. The authors note that this is associated with the interaction of hypothalamic receptors of the central nervous, endocrine, and immune systems in response to cytokine hyperproduction during a cytokine storm [19, 20].

The question of the adrenal glands involvement in the process of adaptation in infectious lung diseases, taking into account serum cortisol level, is significant. Salluh et al. (2008) demonstrated the diagnostic value of the cortisol level in patients with severe bilateral pneumonia, as well as the presence of corticosteroid insufficiency. The authors showed that patients with severe pneumonias have elevated blood cortisol levels [21]. A prolonged increase in cortisol levels leads to systemic homeostasis impairment. A correlation was found between the severity of the disease and the blood cortisol level in patients with pneumonia. According to the authors, high cortisol levels can be considered a predictor of fatal outcome [21].

гормона. Авторы отмечают, что это связано с взаимодействием гипоталамических рецепторов центральной нервной, эндокринной и иммунной систем в ответ на гиперсекрецию цитокинов при цитокиновом шторме [19, 20].

Существенным является вопрос об участии надпочечников в адаптационном процессе при инфекционной патологии легких с учетом уровня кортизола в сыворотке крови. J.I.F. Salluh et al. (2008) отмечают диагностическую информативность общего уровня кортизола у пациентов с распространенными двухсторонними пневмониями, а также наличие у них кортикостероидной недостаточности. Авторы показали, что у пациентов с тяжелыми формами пневмонии повышен уровень кортизола в крови [21]. Длительное повышение уровня кортизола приводит к системным нарушениям гомеостаза. Выявлена корреляция между тяжестью заболевания и уровнем кортизола в крови пациентов с пневмониями. По мнению авторов, высокий уровень кортизола можно рассматривать как предиктор летального исхода [21].

P.E. Marik et al. (2008) акцентируют внимание на том, что надпочечниковая недостаточность, развивающаяся при критических состояниях, в том числе при тяжелых пневмониях, вызвана нарушением регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень. Это сопровождается снижением выработки кортизола надпочечниками в сочетании с резистентностью тканей к глюкокортикоидам [22].

A. Téblick et al. (2019), рассматривая критические состояния, указывают на недостаточную доступность кортизола для органов и систем организма как важного элемента стрессовой реакции. Авторы предполагают, что надпочечниковую недостаточность, ассоциированную с критическим состоянием, можно выявлять по снижению инкрементального кортизола в ответ на введение аденокортикотропного гормона. При этом не следует ориентироваться на уровень кортизола в плазме. В случае развития критического состояния паттерны колебаний концентрации в плазме общего кортизола и аденокортикотропного гормона позволяют высказаться о трехфазной модели реагирования – острой, подострой и хронической. Острая фаза чаще всего характеризуется повышением в плазме крови аденокортикотропного гормона и, как следствие, кортизола. В подострой фазе наблюдается устойчивый рост общего и свободного кортизола при низком уровне аденокортикотропного гормона. В хронической фазе концентрация аденокортико-

Marik et al. (2008) emphasize that adrenal insufficiency, which develops in critical illnesses, including severe pneumonia, is caused by dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal-targeted tissue axis. This is accompanied by a decrease in cortisol production by the adrenal glands in combination with tissue resistance to glucocorticoids [22].

A. Téblick et al. (2019), examining critical illnesses, point to insufficient cortisol availability to the body's organs and systems as an important element of the stress response. The authors suggest that critical illness-related adrenal insufficiency can be identified by a decrease in incremental cortisol in response to adrenocorticotrophic hormone administration. However, plasma cortisol levels should not be relied upon. In the case of critical illnesses, patterns of changes in total plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone concentrations allow to propose a three-phase model of the response: acute, subacute, and chronic. The acute phase is most often characterized by an increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and, consequently, cortisol. During the subacute phase, a steady increase in total and free cortisol is observed with low adrenocorticotrophic hormone levels. During the chronic phase, plasma adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels do not exceed reference values [23].

Annane et al. (2017) presented recommendations for the use of corticosteroids in critically ill patients with acute respiratory failure, including due to the pneumonia. The authors recommend a tailored approach to replacement therapy for an acute condition depending on whether adrenal insufficiency has developed primarily or secondarily, pointing out that in patients with acute respiratory failure, the development of adrenal secretory insufficiency may be due to hemorrhage or adrenal infarction [24].

Malyugina et al. (2018) also noted elevated cortisol levels in pneumonia patients caused by viral respiratory infections. A correlation between cortisol levels and the specifics of developing complications were also found. Thus, with the onset of clinical symptoms associated with respiratory failure, a decrease in blood cortisol levels was observed, necessitating the use of glucocorticoids. The authors emphasize that hypocortisolemia should be considered a criterion for the transient phase of exhaustion of the body's stress response, which accompanies the development of pneumonia [25].

Mebrahtu et al. (2019), who studied the morphofunctional state of the adrenal glands in pneumonia, indicated that during glucocorticoid treatment, changes in the functional state of the adrenal glands (adrenal insufficiency or Cushing's syn-

тропного гормона и кортизола в плазме крови не превышает референсных значений [23].

D. Annane et al. (2017) представили рекомендации по применению кортикостероидов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, обусловленном острой дыхательной недостаточностью, в том числе вследствие пневмонии. Авторы рекомендуют дифференцированный подход при назначении заместительной терапии остро возникшего состояния в зависимости от первично или вторично развившейся надпочечниковой недостаточности, указывая на то, что у пациентов с острой дыхательной недостаточностью развитие секреторной недостаточности надпочечников может быть обусловлено кровоизлияниями или инфарктом надпочечников [24].

Т.Н. Малюгина и соавт. (2018) также отметили повышение уровня кортизола при вирусном поражении органов дыхания у пациентов с пневмонией. При этом была выявлена корреляция между уровнем кортизола и характером развивающихся осложнений. Так, при появлении клинической симптоматики, обусловленной дыхательной недостаточностью, отмечалось снижение уровня кортизола в крови, что требовало использования в терапии глюкокортикоидов. Авторы подчеркивают, что гипокортизолемию следует рассматривать как критерий транзитной стадии истощения стресс-реакции организма, сопровождающей развитие пневмонии [25].

T.F. Mebrahtu et al. (2019), изучавшие морфофункциональное состояние надпочечников в случаях пневмонии, указывают, что при лечении глюкокортикоидами изменения функционального состояния надпочечников (надпочечниковая недостаточность или синдром Кушинга) развиваются как ятрогенные осложнения дозозависимого системного действия терапии, а не как результат прямого воздействия вируса или специфического патоморфоза. При лечении тяжелых пневмоний авторы наблюдали, что применение глюкокортикоидов даже в небольших дозах в течение нескольких дней сопровождалось снижением вырабатываемого кортиколиберина, который играет важную роль в формировании реакции организма на стресс. Кортиколиберин воздействует на нейроны, мозговое вещество надпочечников и периферическую симпатическую нервную систему, а также на периферическую систему реакции на стресс и выброс норадреналина при стрессорном воздействии. Все это, по мнению авторов, приводит к снижению высвобождения проопиомеланокортина и синтеза адренокортикотропного гормона. Авторы

drome) develop as iatrogenic complications of the dose-dependent systemic effect of therapy, and not as a result of the direct effect of the virus or specific pathomorphism. In the treatment of severe pneumonia, the authors observed that the use of even small doses of glucocorticoids for several days was accompanied by a decrease in the production of CRH, which plays an important role in the body's response to stress. CRH affects neurons, the adrenal medulla, and the peripheral sympathetic nervous system, as well as the peripheral stress response system, and the release of noradrenaline under stress conditions. All of this, according to the authors, leads to a decrease in release of proopiomelanocortin and synthesis of adrenocorticotrophic hormone. The authors suggest that the next stage of pathogenesis may involve atrophy of anterior pituitary corticotroph cells and a loss of the ability of the adrenal zona fasciculata to secrete cortisol in the quantity that will be appropriate for the homeostasis regulation [26].

Altshuler et al. (2023) described adrenal dysfunction in severe community-acquired viral-bacterial pneumonia in a 32-year-old female patient. The development of respiratory distress syndrome was accompanied by multiple organ failure and an endocrinopathy. The authors conducted a clinical and laboratory assessment of the patient's hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Thus, before the hydrocortisone administration, the levels of cortisol and adrenocorticotrophic hormone were 406 mmol/l and 13 ng/dl, respectively; after 24 hours, they were already 176 mmol/l and 12 ng/dl; on the 3rd day, – 129 mmol/l and 13,9 ng/dl; and on the 5th day, – 252 mmol/l and 14,3 ng/dl, respectively. The authors indicate that in patients with severe pneumonia-induced pronounced adrenal dysfunction and unstable hemodynamics, hydrocortisone replacement therapy should be carried out regardless of the level of cortisol and adrenocorticotrophic hormone [27].

Particular attention should be paid to Waterhouse-Friderichsen syndrome, which is manifested as acute adrenal insufficiency due to adrenal glands hemorrhages, leading to a dramatical decrease or arrest of the production of glucocorticoids and mineralocorticoids without previous chronic adrenal insufficiency. The development of Waterhouse-Friderichsen syndrome is most often associated with meningococcal infection; however, the development of hemorrhagic necrosis of the adrenal cortex has been described in severe infections caused by pneumococci, staphylococci, pseudomonas, and *Haemophilus influenzae* [28]. It should be noted that the diagnosis of Waterhouse-Friderichsen syndrome is

предполагают, что на следующем этапе патогенеза может развиваться атрофия кортикотрофных клеток передней доли гипофиза и потеря способности пучковой зоны коры надпочечников секретировать кортизол в количествах, необходимых для регуляции гомеостаза [26].

Н.Э. Альтшулером и соавт. (2023) описана надпочечниковая дисфункция при тяжелой внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии у пациентки 32 лет. Развитие респираторного дистресс-синдрома сопровождалось полиорганной недостаточностью и эндокринопатией. Авторы провели клинично-лабораторную оценку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы больной. Так, до начала введения гидрокортизона уровни кортизола и адренокортикотропного гормона составляли 406 ммоль/л и 13 нг/дл соответственно, через сутки – уже 176 ммоль/л и 12 нг/дл, на 3-и сутки – 129 ммоль/л и 13,9 нг/дл, на 5-е сутки – 252 ммоль/л и 14,3 нг/дл соответственно. Авторы указывают, что у пациентов с тяжелыми формами пневмонии, приведшими к развитию выраженной надпочечниковой дисфункции и нестабильной гемодинамике, проведение заместительной терапии гидрокортизоном должно осуществляться независимо от уровня кортизола и адренокортикотропного гормона [27].

Особое внимание следует уделить синдрому Уотерхауса – Фридериксена, проявляющемуся острой надпочечниковой недостаточностью из-за кровоизлияний в оба надпочечника, что приводит к резкому снижению или полному прекращению выработки глюко- и минералокортикоидов без предшествующей хронической надпочечниковой недостаточности. Развитие синдрома Уотерхауса – Фридериксена чаще всего связано с менингококковой инфекцией, однако описано формирование геморрагического некроза коры надпочечников при тяжелой инфекции, возбудителями которой могут быть пневмококки, стафилококки, псевдомонады и гемофильная палочка [28]. Следует отметить, что диагностика синдрома Уотерхауса – Фридериксена возможна не только при двусторонних кровоизлияниях, но и при поражении одного надпочечника.

Случаи развития синдрома Уотерхауса – Фридериксена также описаны при тяжелых пневмониях, в связи с повреждающим воздействием бактериальных токсинов. Так, Г.М. Хващевской и соавт. представлен случай левосторонней верхнедолевой крупозной пневмонии, в стадии серого опеченения, осложненной синдромом Уотерхауса – Фридериксена и ДВС-синдромом с последу-

possible not only with bilateral hemorrhages, but with unilateral lesion.

Cases of Waterhouse-Friderichsen syndrome have also been described in severe pneumonias due to the damaging effects of bacterial toxins. Thus, Hvaschevskaya et al. presented a case of left-sided upper lobar croupous pneumonia in the stage of gray hepatization, complicated by Waterhouse-Friderichsen syndrome and disseminated intravascular coagulation with subsequent acute pulmonary and heart failure [29]. The patient developed acute adrenal insufficiency syndrome suddenly, with persistent hypotension refractory to vasopressor and glucocorticosteroid therapy, without a prior history of chronic corticosteroid deficiency. Morphological examination of the adrenal glands revealed massive hemorrhages in the cortex and medulla, as well as microthrombi in the microcirculatory vessels [29].

The basis of Waterhouse-Friderichsen syndrome is the effect of bacterial endotoxins that damage vascular endothelial cells, which leads to the development of disseminated intravascular coagulation, as well as hyperactivation of blood coagulation factors [30, 31].

It should be noted that there are few descriptions in the literature of morphological changes in the adrenal glands in bacterial pneumonia. Most of these studies focus on evaluation of the pathomorphology of the adrenal glands in severe forms of viral pneumonia [32–38].

Leow et al. examined 61 survivors of the severe acute respiratory syndrome outbreak that occurred in Singapore in 2003. Hypocortisolism was detected in 39,3% of the patients 3 months after recovery, the majority (83,3%) of whom were diagnosed with central hypocortisolism. Symptoms of adrenal insufficiency persisted in 25% of patients in this group, and therefore they received hydrocortisone for 12 months after recovery to correct homeostatic parameters [32].

A.V. Klimchuk et al. (2002) examined autopsy specimens from patients with atypical pneumonia and found degeneration and necrosis of adrenal cortex cells. The virus was also identified in the adrenal glands [33].

Santana et al. (2020) described changes in the adrenal glands based on data obtained during 28 autopsies of patients who died from severe pneumonia with confirmed SARS-CoV-2 infection. Adrenal changes were detected in almost half of the cases – in 12 of 28 (46%). In 7 cases, ischemic necrosis of the adrenal glands was found, and in 4 cases, cortical lipid degeneration was detected microscopically. Along with the described changes, hemor-

ющим развитием острой легочно-сердечной недостаточности [29]. Синдром острой надпочечниковой недостаточности у пациента развился внезапно с появлением стойкой гипотензии, рефрактерной к терапии вазопрессорами и глюкокортикостероидами, без предшествующей стадии хронического дефицита кортикостероидов. При морфологическом исследовании надпочечников выявлены массивные кровоизлияния в корковом и мозговом слое, микротромбы в сосудах микроциркуляторного русла [29].

В основе синдрома Уотерхауса – Фридериксена лежит воздействие бактериальных эндотоксинов, повреждающих клетки сосудистого эндотелия, что приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также гиперактивации факторов свертывания крови [30, 31].

Следует отметить, что в литературных источниках имеются немногочисленные описания морфологических изменений надпочечников при бактериальной пневмонии. Они посвящены преимущественно оценке патоморфологии надпочечников при тяжелых формах вирусных пневмоний [32–38].

M.K.S. Leow et al. обследовали 61 пациента, перенесшего атипичную пневмонию во время вспышки этого заболевания в Сингапуре в 2023 г. У 39,3 % обследованных выявлено наличие гипокортицизма через 3 мес после выздоровления, у большинства (83,3 %) из них диагностирован центральный гипокортицизм. У 25 % пациентов этой группы сохранялись симптомы недостаточности надпочечников, в связи с чем для коррекции гомеостатических показателей они получали гидрокортизон в течение 12 мес после выздоровления [32].

А.В. Климчук и соавт. (2022) на основании изучения аутопсийного материала умерших пациентов с атипичной пневмонией при исследовании надпочечников выявляли дегенерацию и некроз клеток коры надпочечников. Также авторам удалось идентифицировать в надпочечниках вирус SARS-CoV [33].

M.F. Santana et al. (2020) описали изменения в надпочечниках на основании данных, полученных при проведении 28 аутопсий пациентов, умерших от распространенной пневмонии, с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Изменения надпочечников были выявлены почти в половине наблюдений – в 12 из 28 случаев (46 %). В 7 наблюдениях отмечали ишемический некроз надпочечников, в 4 случаях при микроскопии – кортикальную липидную дегенерацию. Наряду с

rhages of varying severity and nonspecific focal adrenal infiltration with lymphocytes were revealed in 2 cases. The authors note that the lack of viral identification in the adrenal glands makes it possible to explain the changes found by the nonspecific systemic effect of developing pneumonia, and not by the damage to the adrenal glands themselves [34].

Frankel et al. (2020) associate the development of adrenal insufficiency in severe COVID-19 pneumonias with coagulopathy and thromboembolic complications. As an example, the authors consider the development of bilateral adrenal hemorrhage in a 66-year-old woman. The case required glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy [35].

Fitzek et al. (2022) studied pathological and molecular biological changes in the adrenal glands of 50 patients who died from COVID-19 severe pneumonia. In 96% of cases, a uniform pathological picture was observed with reduction of varying degree in the number of cytoplasmic lipid vacuoles, and a decrease in the width of the adrenal cortex. SARS-CoV-2 nucleocapsid was not identified in the adrenal glands [36].

Paul et al. (2022), when studying the autopsied adrenal glands from patients with COVID-19-associated pneumonia, observed the adrenal cell death in combination with paravascular lymphohistiocytic infiltration [37].

In one of the few studies on the morphological features of the adrenal glands in severe pneumonia, Redko and Bunga (2024) identified the development of degenerative changes in the cortex, as well as the appearance of lymphohistiocytic infiltrative changes. Furthermore, the study described the development of fibrinoid necrosis and the formation of hemorrhages [38].

Based on the above, it can be concluded that studying the morphofunctional state of the adrenal glands in pneumonia, one of the most common respiratory diseases, is relevant. This is due to the important role of the adrenal glands in the adaptive process during infectious lung diseases. According to the literature, further study of the specific features of the development of pneumonia, taking into account the morphofunctional state of the adrenal glands as one of the most important components of the neuroendocrine system, is of informative value. The use of modern methodological approaches based on the capabilities of modern scientific morphological studies using immunohistochemical and electron microscopic methods will make this possible.

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

описанными изменениями, в 2 случаях выявлены различной выраженности кровоизлияния и неспецифические очаговые инфильтративные изменения. Авторы отмечают, что отсутствие вирусной идентификации в надпочечниках позволяет объяснить выявленные изменения неспецифическим системным влиянием развивающейся пневмонии, а не поражением самих надпочечников [34].

М. Frankel et al. (2020) связывают развитие надпочечниковой недостаточности при тяжелых пневмониях в случаях COVID-19 с коагулопатией и тромбоэмболическими осложнениями. Авторы рассматривают в качестве примера образование двустороннего кровоизлияния в надпочечнике у 66-летней женщины. Это потребовало проведения заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами [35].

А. Fitzek et al. (2022) изучали патоморфологические и молекулярно-биологические изменения в надпочечниках у 50 умерших от распространенной пневмонии с диагнозом COVID-19. В 96 % случаев отмечалась однотипная патоморфологическая картина, характеризующаяся различной степенью снижения количества цитоплазматических липидных вакуолей в сочетании с уменьшением ширины коры надпочечников. Нуклеокапсид вируса в надпочечниках не выявлен [36].

Т. Paul et al. (2022) при исследовании надпочечников на аутопсийном материале, полученном от пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, отмечали гибель клеток надпочеч-

ников в сочетании с паравазальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией [37].

В одной из немногочисленных работ, посвященных особенностям морфологии надпочечников при тяжелых пневмониях, А.Д. Редько, О.Д. Бунга (2024) выявили развитие дистрофических изменений коркового вещества, а также появление лимфогистиоцитарных инфильтративных изменений. Кроме того, в работе описано развитие фибриноидного некроза и образование кровоизлияний [38].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что изучение морфофункционального состояния надпочечников при пневмонии – одного из самых распространенных заболеваний органов дыхания – является актуальным. Это связано с важной ролью надпочечников в адаптационном процессе при инфекционной патологии легких. Согласно данным литературных источников, информативным является дальнейшее изучение особенностей развития пневмоний с учетом морфофункционального состояния надпочечников как одного из важнейших звеньев нейроэндокринной системы. Использование современных методологических подходов, основанных на возможностях современных научных морфологических исследований с применением иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов, может позволить это реализовать.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018;24(6):531-539. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000550.
2. Espinoza R., Silva J.R.L.E., Bergmann A. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study // *J. Crit. Care.* 2019;50:82-86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024.
3. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г. и др. Анализ летальных исходов у больных пневмониями в Санкт-Петербурге в 2020–2024 гг. // *РМЖ.* 2025;1:7-12. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-1-2.
4. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации 2024 (краткая версия) // *Респираторная медицина.* 2025;1(3):6-18. DOI: 10.17116/respm202510316.
5. Rao N., Daniels D. Community-acquired pneumonia // J.B. Domachowske (ed.) *Introduction to Clinical Infectious Diseases: A Problem-Based Approach.* 2nd ed. Springer, 2025. P. 121–132. DOI: 10.1007/978-3-031-84089-0_11.

REFERENCES

1. Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018;24(6):531-539. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000550.
2. Espinoza R., Silva J.R.L.E., Bergmann A. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: A multicenter cohort study. *J. Crit. Care.* 2019;50:82-86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024.
3. Titova O.N., Kuzubova N.A., Kozyrev A.G. et al. Fatal outcomes analysis in pneumonia patients in St. Petersburg (2020-2024). *RMJ.* 2025;1:7-12. DOI: 10.32364/2225-2282-2025-1-2. (In Russ.)
4. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaytsev A.A. et al. Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines 2024 (short version). *Journal of Respiratory Medicine.* 2025;1(3):6-18. DOI: 10.17116/respm202510316. (In Russ.)
5. Rao N., Daniels D. (2025). Community-acquired pneumonia. J.B. Domachowske (ed.) *Introduction to Clinical Infectious Diseases: A Problem-Based Approach.* 2nd ed. Springer. P. 121–132. DOI: 10.1007/978-3-031-84089-0_11.

6. Царева А.Ю. Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии на современном этапе: обзор литературы // Медицина. 2024;4(48):98-118. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-98-118.
7. Sun Y., Li H., Pei Z. et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study // Vaccine. 2020;38(52):8362-8370. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.11.004.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ-10) (версия 2.23 от 19.07.2023). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71591> (дата обращения: 06.05.2026).
9. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015;25(2):133-142.
10. Заболеваемость всего населения России в 2023 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / И.А. Деев, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов и др. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. DOI: 10.21045/978-5-94116-159-1-2024.
11. Демографический ежегодник России. 2023: стат. сборник / Росстат; под ред. С.М. Окладникова. М., 2023.
12. Trobajo-Sanmartín C., Portillo M.E., Navascués A. et al. Unusually high incidence of pneumonia in Navarre, Spain, 2023-2024 // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed.). 2025;43(2):93-96. DOI: 10.1016/j.eimce.2024.08.007.
13. Нестерова И.В. Интегративные принципы адаптивной медицинской иммунологии в лечении вторичных иммунодефицитов: актуальность междисциплинарных взаимодействий // Адаптивная медицинская иммунология и вопросы общественного здоровья. 2025;1(1):6-20. DOI: 10.17116/immunology202510116.
14. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Волжанин В.М. и др. Инфекционные болезни: проблемы адаптации. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. 392 с.
15. Кеттайл В. М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы; пер. с англ. под ред. Н.А. Смирнова, под общ. ред. Ю.В. Наточина. М.: Бином, 2007. 336 с.
16. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // Crit. Care Med. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
17. Lieberman D., Livnat S., Schlaeffer F. et al. IL-1beta and IL-6 in community-acquired pneumonia: bacteremic pneumococcal pneumonia versus Mycoplasma pneumoniae pneumonia // Infection. 1997;25(2):90-94. DOI: 10.1007/BF02113582.
18. Xu X.F., Li X.J., Liu J.L. et al. Serum cytokine profile contributes to discriminating M. pneumoniae pneumonia in children // Cytokine. 2016;86:73-78. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.018.
19. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях раз-
6. Tsareva A.Yu. Epidemiologic characteristics of community-acquired pneumonia at the present stage: Review of the literature. *Medicine*. 2024;4(48):98-118. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-98-118. (In Russ.)
7. Sun Y., Li H., Pei Z. et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: A national population-based study. *Vaccine*. 2020;38(52):8362-8370. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.11.004.
8. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision) (ICD-10) (version 2.23 from 19.07.2023). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71591> (accessed 06.05.2026).
9. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual problem of the XXI century. *Pulmonology*. 2015;25(2):133-142. (In Russ.)
10. Deev I.A., Kobyakova O.S., Starodubov V.I. et al. (2024). Incidence of the entire population of Russia in 2023 with a diagnosis made for the first time in life. Statistical materials. Moscow. DOI: 10.21045/978-5-94116-159-1-2024. (In Russ.)
11. S.M. Okladnikov (ed.) (2023). Demographic Yearbook of Russia. Statistical Digest. Moscow. (In Russ.)
12. Trobajo-Sanmartín C., Portillo M.E., Navascués A. et al. Unusually high incidence of pneumonia in Navarre, Spain, 2023-2024. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* (Engl. Ed.). 2025;43(2):93-96. DOI: 10.1016/j.eimce.2024.08.007.
13. Nesterova I.V. Integrative principles of adaptive medical immunology in the treatment of secondary immunodeficiency: relevance of interdisciplinary interactions. *Journal of Adaptive Medical Immunology and Public Health Issues*. 2025;1(1):6-20. DOI: 10.17116/immunology202510116. (In Russ.)
14. Lobzin Yu.V., Finogeev Yu.P., Volzhanin V.M. et al. (2006). Infectious Diseases: Problems of Adaptation. St. Petersburg. 392 p.
15. Kettyl W.M., Arky R.A. (2007). Endocrine Pathophysiology (translated from English by N.A. Smirnov, ed. by Yu.V. Natochin). Moscow: Binom. 336 p.
16. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit. Care Med*. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
17. Lieberman D., Livnat S., Schlaeffer F. et al. IL-1beta and IL-6 in community-acquired pneumonia: bacteremic pneumococcal pneumonia versus Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Infection*. 1997;25(2):90-94. DOI: 10.1007/BF02113582.
18. Xu X.F., Li X.J., Liu J.L. et al. Serum cytokine profile contributes to discriminating M. pneumoniae pneumonia in children. *Cytokine*. 2016;86:73-78. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.018.
19. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease – COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2020;16(1):21-27. DOI: 10.14341/ket12461.
20. Diaz P.V., Pinto R.A., Mamani R. et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor in infants

- вития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020;16(1):21-27. DOI: 10.14341/ket12461.
20. Diaz P.V., Pinto R.A., Mamani R. et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor in infants with RSV bronchiolitis // *Pediatrics*. 2012;130(4):804-811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160.
 21. Salluh J.I.F., Bozza F.A., Soares M. et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity // *Chest*. 2008;134(5):947-954. DOI: 10.1378/chest.08-1382.
 22. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine // *Crit. Care Med*. 2008;36(6):1937-1949. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31817603ba.
 23. Téblick A., Peeters B., Langouche L., den Berghe G.V. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(7):417-427. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7.
 24. Annane D., Pastores S.M., Rochwerg B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 // *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1751-1763. DOI: 10.1007/s00134-017-4919-5.
 25. Малюгина Т.Н., Малинина Н.В., Аверьянова А.П. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;14(4):646-650.
 26. Mebrahtu T.F., Morgan A.W., Keeley A. et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: A cohort study in England // *JCEM*. 2019;104(9):3757-3767. DOI: 10.1210/jc.2019-00153.
 27. Альтшулер Н.Э., Куций М.Б., Кругляков Н.М. и др. Изменения в системе гипофиз-надпочечники при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:69-81. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-69-81.
 28. Алисултанова Н.Д., Симонова В.Г. Синдром Уотерхауса-Фридериксена: причины, общие проявления, лечение // Международный студенческий научный вестник. 2024;2:14. DOI: 10.17513/msnv.21528.
 29. Хвасцевская Г.М., Громова Ю.М., Лихачева С.Н. Клинический случай синдрома Уотерхауса-Фридериксена у пациента с долевой пневмонией // Медицинский журнал. 2013;3:148-153
 30. Hao D., Wang Q., Ito M. et al. The ACTH test fails to diagnose adrenal insufficiency and augments cytokine production in sepsis // *JCI Insight*. 2025;10(8):e187487. DOI: 10.1172/jci.insight.187487.
 31. Van den Berghe G., Téblick A., Langouche L., Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis and hyperinflammation-induced critical illness: Gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMedicine*. 2022;84:104284. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104284.
 32. Leow M.K., Kwek D.S., Ng A.W. et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x].
 33. Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Dvoryanchikov Ya.V. Endocrine disorders in the background with RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2012;130(4):804-811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160.
 21. Salluh J.I.F., Bozza F.A., Soares M. et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. 2008;134(5):947-954. DOI: 10.1378/chest.08-1382.
 22. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med*. 2008;36(6):1937-1949. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31817603ba.
 23. Téblick A., Peeters B., Langouche L., den Berghe G.V. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(7):417-427. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7.
 24. Annane D., Pastores S.M., Rochwerg B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1751-1763. DOI: 10.1007/s00134-017-4919-5.
 25. Malyugina T.N., Malinina N.V., Averyanova A.P. Cortisol level as a marker of adaptation processes in children with acute respiratory viral infections. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):646-650. (In Russ.)
 26. Mebrahtu T.F., Morgan A.W., Keeley A. et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: A cohort study in England. *JCEM*. 2019;104(9):3757-3767. DOI: 10.1210/jc.2019-00153.
 27. Altshtuler N.E., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M. et al. Changes in the pituitary-adrenal system for extracorporeal membrane oxygenation: prospective study. *Annals of Critical Care*. 2022;3:69-81. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-69-81. (In Russ.)
 28. Alisultanova N.D., Simonova V.G. Waterhouse-Friederiksen syndrome: causes, common manifestations and treatment. *International Student Scientific Bulletin*. 2024;2:14. DOI: 10.17513/msnv.21528. (In Russ.)
 29. Hvashevskaya G.M., Gromova Y.M., Lihacheva S.N. The clinical case of Friderichsen-Waterhouse-syndrome in patient with lobar pneumonia. *Medical Journal*. 2013;3:148-153. (In Russ.)
 30. Hao D., Wang Q., Ito M. et al. The ACTH test fails to diagnose adrenal insufficiency and augments cytokine production in sepsis. *JCI Insight*. 2025;10(8):e187487. DOI: 10.1172/jci.insight.187487.
 31. Van den Berghe G., Téblick A., Langouche L., Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis and hyperinflammation-induced critical illness: Gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMedicine*. 2022;84:104284. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104284.
 32. Leow M.K., Kwek D.S., Ng A.W. et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x].
 33. Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Dvoryanchikov Ya.V. Endocrine disorders in the background

- directions // EBioMedicine. 2022;84:104284. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104284.
32. Leow M.K., Kwek D.S., Ng A.W. et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2005;63(2):197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x].
 33. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дворянчиков Я.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме // Ожирение и метаболизм. 2022;19(2):206-212. DOI: 10.14341/omet12853.
 34. Santana M.F., Borba S.M.G., Baía-da-Silva D.C. et al. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2020;103(4):1604-1607. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0787.
 35. Frankel M., Feldman I., Levine M. et al. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020;105(12):3745-3749. DOI: 10.1210/clinem/dgaa487.
 36. Fitzek A., Gerling M., Püschel K., Saeger W. Post-mortem histopathology of pituitary and adrenals of COVID-19 patients // Leg. Med. (Tokyo). 2022;57:102045. DOI: 10.1016/j.legalmed.2022.102045.
 37. Paul T., Ledderose S., Bartsch H. et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19 // Nat. Commun. 2022;13(1):1589. DOI: 10.1038/s41467-022-29145-3.
 38. Редько А.Д., Бунга О.Д. Патологическая анатомия COVID-19 // Врач. 2024;35(2):59-63. DOI: 10.29296/25877305-2024-02-11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юсупова Александра Альбертовна – аспирант кафедры патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID: 0009-0000-8687-4312.

Шалатова Марина Алексеевна – соискатель кафедры патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID: 0009-0001-7658-8547.

Алябьев Федор Валерьевич – профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0003-4438-1717.

Слезкин Михаил Игоревич – врач – судебно-медицинский эксперт отделения судебно-гистологической экспертизы ГБУЗ ТО «Областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», Тюмень, Россия. ORCID: 0009-0004-6484-3370.

Плаhotников Артем Вячеславович – заведующий Северо-Енисейским отделением судебно-медицинской экспертизы КГБУЗ «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0003-3614-9416.

of COVID-19 and postcovid syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(2):206-212. (In Russ.)

34. Santana M.F., Borba S.M.G., Baía-da-Silva D.C. et al. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020;103(4):1604-1607. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0787.
35. Frankel M., Feldman I., Levine M. et al. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(12):3745-3749. DOI: 10.1210/clinem/dgaa487.
36. Fitzek A., Gerling M., Püschel K., Saeger W. Post-mortem histopathology of pituitary and adrenals of COVID-19 patients. *Leg. Med. (Tokyo)*. 2022;57:102045. DOI: 10.1016/j.legalmed.2022.102045.
37. Paul T., Ledderose S., Bartsch H. et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19. *Nat. Commun.* 2022;13(1):1589. DOI: 10.1038/s41467-022-29145-3.
38. Redko A.D., Bunga O.D. Pathological anatomy of COVID-19. *The Doctor*. 2024;35(2):59-63. DOI: 10.29296/25877305-2024-02-11. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandra A. Yusupova – Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0009-0000-8687-4312.

Marina A. Shalatova – Applicant, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0009-0001-7658-8547.

Fedor V. Alyabyev – Professor, Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4438-1717.

Mikhail I. Slezkin – Medical Examiner, Forensic Histological Examination Department, Regional Bureau of Forensic Medicine, Tyumen, Russia. ORCID: 0009-0004-6484-3370.

Artem V. Plakhotnikov – Head, North-Yenisei Branch of Forensic Medical Examination, Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medicine, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3614-9416.

Влияние химиотерапии на морфофункциональное состояние яичников и подходы к сохранению фертильности (обзор литературы)

А.А. Абрамкина, И.Ю. Макаров, Э.Э. Абрамкин, Н.В. Меньщикова

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

АННОТАЦИЯ

На современном этапе в медицинской практике значительное место отводится раннему выявлению опухолей. Прогресс в качестве диагностики и лечения онкопациентов привел к увеличению среди них доли лиц молодого возраста и продолжительности жизни после терапии. Помимо прочих побочных эффектов, химиотерапия оказывает негативное воздействие на репродуктивную систему, что особенно актуально для пациенток детородного возраста. Кроме того, наблюдающаяся в последнее время тенденция к более позднему возрасту материнства делает вопрос фертильности актуальным для более широкого круга лиц с новообразованиями. Понимание рисков помогает специалистам выбрать оптимальную тактику ведения молодых пациенток с онкогематологической патологией, увеличивает шансы на сохранение их репродуктивного потенциала. Также изучение механизмов влияния химиотерапии на репродуктивную функцию позволяет разрабатывать и внедрять в практику методы, способные снижать гонадотоксический эффект противоопухолевой терапии без ущерба для ее эффективности.

Ключевые слова: химиотерапия, фертильность, яичники, вспомогательные репродуктивные технологии, овариальный резерв.

Образец цитирования: Абрамкина А.А., Макаров И.Ю., Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В. Влияние химиотерапии на морфофункциональное состояние яичников и подходы к сохранению фертильности (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):130-146. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-130-145

The impact of chemotherapy on the morphofunctional state of the ovaries and approaches to fertility preservation (literature review)

A.A. Abramkina, I.Yu. Makarov, E.E. Abramkin, N.V. Menshchikova

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

ABSTRACT

Early detection of tumors is a significant priority in modern medical practice. Advances in diagnostics and treatment of cancer patients have led to an increase in the proportion of younger patients and in life expectancy after treatment. In addition to other side effects, chemotherapy has a negative impact on the reproductive system, which is especially relevant for women of childbearing age. Furthermore, the recent trend toward later motherhood makes the issue of fertility relevant for a wider range of cancer patients. Understanding the risks helps health professionals choose the optimal treatment strategy for young oncohematologic female patients and increases the chances of their fertility preservation. Also, the study of

Поступила в редакцию 12.02.2026
Прошла рецензирование 25.03.2026
Принята к публикации 30.04.2026

Автор, ответственный за переписку
Абрамкина Альбина Александровна: ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 103
E-mail: albina_abramkina@mail.ru

Received 12.02.2026
Revised 25.03.2026
Accepted 30.04.2026

Corresponding author
Albina A. Abramkina: Amur State Medical Academy, 103, Gorkogo str., Blagoveshchensk, 675000, Russia.
E-mail: albina_abramkina@mail.ru

mechanisms by which chemotherapy affects reproductive function allows for the development and implementation of methods that can reduce the gonadotoxic effect of anticancer therapy without compromising its effectiveness.

Keywords: chemotherapy, fertility, ovaries, assisted reproductive technologies, ovarian reserve.

Citation example: Abramkina A.A., Makarov I.Yu., Abramkin E.E., Menshchikova N.V. The impact of chemotherapy on the morphofunctional state of the ovaries and approaches to fertility preservation (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):130-146. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-130-145

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, в 2024 г. в Российской Федерации впервые выявлены 698 693 случая злокачественных новообразований (322 198 у мужчин и 376 495 у женщин). Показатель распространенности злокачественных новообразований в России в 2024 г. составил 2 948,6 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2014 г. (2 252,4) на 30,9 %. Рост данного показателя обусловлен увеличением как заболеваемости и выявляемости, так и выживаемости онкологических больных [1].

Уже доказана возможность излечения ряда злокачественных новообразований путем использования противоопухолевых схем лечения, включающих сочетание препаратов с различным токсическим эффектом и механизмом действия: стероидные гормоны, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, цитостатики, таргетные препараты и др. Прорыв, произошедший в качестве диагностики и лечения злокачественных новообразований, привел к началу терапии на ранних сроках, а также к снижению уровня смертности от онкологических заболеваний.

Гематологические новообразования не являются редкими и составляют 7–9 % в структуре злокачественных новообразований среди женского населения. Наиболее распространенными формами гематологических злокачественных новообразований, которые встречаются у девочек препубертатного возраста и молодых женщин, являются острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина. Согласно статистике, уровень общей выживаемости онкогематологических пациенток составляет 86 % [2].

Несмотря на хорошие результаты лечения в целом, химиотерапия вызывает достаточное количество побочных эффектов, которые имеют как краткосрочный, так и отсроченный и даже необратимый характер и оказывают негативное

INTRODUCTION

According to the data from P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 698 693 cases of malignant neoplasms were newly diagnosed in the Russian Federation in 2024 (322 198 in men and 376 495 in women). The prevalence of malignant neoplasms in Russia in 2024 was 2 948,6 per 100 000, which is 30,9% higher than in 2014 (2 252,4). The increase in this indicator is due to the growth of both the incidence and detection rate, as well as the survival rate in cancer patients [1].

The potential for curing a number of malignant neoplasms has already been proven through the use of antitumor treatment regimens that include a combination of drugs with varying toxic effects and mechanisms of action: steroid hormones, antimetabolites, antitumor antibiotics, cytostatics, targeted agents, etc. Breakthrough in the diagnostics and treatment of malignant neoplasms have led to the initiation of therapy at earlier stages and a reduction in cancer mortality.

Hematological neoplasms are not uncommon, accounting for 7–9% of malignant neoplasms in the female population. The most common forms of hematological malignancies in prepubertal girls and young women are acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas. According to statistics, the overall survival rate for oncohematological female patients is 86% [2].

Despite favorable treatment outcomes in general, chemotherapy causes a number of side effects, including short-term, delayed, and even irreversible events, which negatively impact ovarian tissue. It is estimated that 70–75% of female cancer survivors desire to have children, and 80% of them experience decreased fertility. Despite understanding the importance of fertility preservation, the proportion of patients who receive detailed counseling on this matter ranges from 51 to 95%, with the proportion of patients using fertility preservation techniques being even lower [3].

Potential infertility due to cancer treatment leads to high level of psychological stress in young women

влияние в том числе и на ткань яичников. По имеющимся оценкам, 70–75 % женщин, перенесших рак, хотят иметь детей, а у 80 % из них наблюдается снижение фертильности. Несмотря на понимание важности сохранения детородной функции, доля пациентов, получающих подробную консультацию по этому поводу, составляет от 51 до 95 %, при этом доля пациентов, прибегающих к методам сохранения фертильности, еще ниже [3].

Потенциальное бесплодие вследствие лечения рака приводит к высокому уровню психологического стресса у молодых женщин с выявленным злокачественным новообразованием и нередко воспринимается также болезненно, как и сам диагноз, поскольку на момент его постановки многие из них еще не начали или не завершили реализацию своего репродуктивного потенциала.

Кроме того, исследование с участием более 3500 молодых женщин, у которых в детстве диагностирована злокачественная опухоль (лейкемия, опухоль центральной нервной системы, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, опухоль Вильмса, нейробластома, саркома мягких тканей, опухоль костей), показало значительное увеличение риска бесплодия в этой группе по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о том, что и в препубертатном периоде онкологическое лечение оказывает негативное влияние на репродуктивную систему женщины, хотя ранее считалось иначе [4].

С 2006 г. используется термин «онкофертильность», обозначающий возможность пациенток иметь детей после терапии онкозаболеваний и подчеркивающий важность и особый характер этой проблемы, решение которой предполагает объединение усилий специалистов разных областей, в первую очередь онкологов и репродуктологов, для помощи в сохранении детородной функции, столь уязвимой к химио- и лучевой терапии [5].

Для определения прогноза и тактики сохранения фертильности большое значение имеют возраст пациента, протокол лечения, тип и стадия злокачественного новообразования, зона хирургического вмешательства и лучевого воздействия, если таковые применяются. Учет этих факторов у женщин репродуктивного возраста увеличивает шансы принятия оптимального решения по сохранению и реализации их репродуктивного потенциала без существенного влияния на прогноз онкологического заболевания и с минимальными задержками в лечении.

with diagnosed malignancies and is often perceived as painful as the diagnosis itself, since at the time of its diagnosis, many of them have not yet begun or completed the realization of their reproductive potential.

Furthermore, a study among women who were diagnosed with a malignant tumor in childhood (leukemia, central nervous system tumor, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, Wilms' tumor, neuroblastoma, soft tissue sarcoma, bone tumor) showed a significant increase in the risk of infertility, suggesting that cancer treatment also has a negative impact on the female reproductive system during the prepubertal period, although this was previously believed to be the case [4].

Since 2006, the term "oncofertility" has been used, denoting the ability of patients to have children after cancer treatment and emphasizing the importance and special nature of this problem, the solution of which involves combining the efforts of specialists from in the different fields, primarily oncologists and fertility specialists, to help preserve fertility, which is so vulnerable to chemotherapy and radiation therapy [5].

The patient's age, treatment regimen, tumor type and stage, the site of surgical intervention and radiation exposure, if any, are of great importance in determining the prognosis and tactics for fertility preservation. Taking these factors into account in reproductive-aged women increases the chances of making an appropriate decision to preserve and realize the reproductive potential of patients without significantly affecting cancer prognosis and with minimal delays in treatment.

One of the key criteria for assessment of reproductive status is ovarian reserve (OR).

OR is the functional reserve of the ovaries that determines their ability to develop a healthy follicle containing a viable ovum and is assessed by the antral follicle count (AFC) (based on ultrasound imaging) and the level of anti-Müllerian hormone (AMH). OR reflects the number of follicles in the ovaries and depends on both physiological and pathological factors.

Physiological factors that determine OR primarily include the number of primordial follicle count in girl's ovaries at the onset of menstrual function. Naturally, this number ranges from 270 000 to 470 000 follicles, most of which are dormant. During each menstrual cycle, several follicles enter the maturation phase, but in the normal condition only one follicle reaches ovulation, while the rest activated follicles undergo atresia. Over the course of a woman's life, approximately 400–500 follicles

Одним из ключевых критериев оценки состояния репродуктивной системы является овариальный резерв (ОР).

ОР – это функциональный резерв яичников, который определяет способность последних к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и оценивается по количеству антральных фолликулов (КАФ) (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)) и уровню антимюллерова гормона (АМГ). ОР отражает количество находящихся в яичниках фолликулов и зависит как от физиологических, так и от патологических факторов.

К физиологическим факторам, определяющим ОР, относится в первую очередь количество примордиальных фолликулов, находящихся в яичниках девочки к становлению менструальной функции. В норме оно составляет 270 000–470 000 фолликулов, большая часть которых находится в «дремлющем» состоянии. При каждом менструальном цикле в фазу созревания вступают несколько фолликулов, при этом в норме только один фолликул доходит до овуляции, а остальные активированные фолликулы подвергаются атрезии. На протяжении жизни у женщины до овуляции доходят около 400–500 фолликулов. Сам же фолликулогенез состоит из трех периодов.

Первый является гормон-независимым – в течение этого периода фолликулы растут до стадии вторичных. Эта стадия роста проходит в аваскулярной зоне и в условиях отсутствия гипофизарных гонадотропинов. К настоящему моменту не существует достоверных маркеров, отражающих показатели этой фазы.

Второй период – рост от стадии вторичного до стадии большого антрального фолликула (1–2 мм в диаметре). Этот период непосредственно зависит от уровня гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Этот период длится около 100–120 дней (3–4 менструальных цикла) и называется гормон-чувствительным. Фактором, отражающим состояние этой фазы, является АМГ. Как было сказано выше, это один из основных показателей функционального состояния яичников. Несмотря на то, что АМГ является лишь косвенным маркером, так как отражает количество растущих примордиальных фолликулов начиная с преантральной стадии до стадии больших антральных фолликулов, в настоящий момент не существует другого сыровоточного маркера, напрямую отражающего количество примордиальных фолликулов. АМГ синтезируется

до овуляции. Фолликулогенез сам состоит из трех периодов.

Первый является гормон-независимым: в этот период, фолликулы растут до стадии вторичной. Эта стадия происходит в аваскулярной зоне и в отсутствие гипофизарных гонадотропинов. В настоящее время нет надежных маркеров для оценки этой фазы.

Второй период – рост от стадии вторичного фолликула до большого антрального фолликула (1–2 мм в диаметре). Этот период напрямую зависит от уровня гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Этот период длится примерно 100–120 дней (3–4 менструальных цикла) и называется гормоночувствительным. АМГ – это показатель состояния этой фазы. Как упоминалось выше, это один из основных показателей функции яичников. Хотя АМГ – лишь косвенный маркер, так как отражает количество растущих примордиальных фолликулов от преантральной стадии до большого антрального фолликула, в настоящее время нет другого маркера, напрямую отражающего количество примордиальных фолликулов. АМГ синтезируется гранулезными клетками до роста антральных фолликулов до 8 мм в диаметре. После того как фолликул становится больше 8 мм, уровень АМГ резко падает, а активность ароматазы и эстрогенов повышается. В яичниках девочек первые признаки АМГ появляются во время пренатального периода (32–36 недель беременности), и его уровни медленно повышаются с возрастом, достигая пика в 20–30 лет. После этого уровень АМГ постепенно снижается, достигая нуля к менопаузе.

Третий, гормонозависимый период начинается в конце лютеальной фазы менструального цикла, когда образуется группа антральных фолликулов. После регрессии желтого тела и снижения уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина А, ФСГ, вырабатываемый гипофизом, повышается в соответствии с принципом обратной связи. Под его влиянием антральные фолликулы растут. Одновременно гранулезные клетки антральных фолликулов начинают вырабатывать ингибин В, который, в свою очередь, подавляет синтез ФСГ, что необходимо для предотвращения одновременного развития большого количества фолликулов. В то же время, изменение уровня ФСГ также снижает выработку ингибина В. Сложные, но сбалансированные отношения между этими гормонами регулируют ход гормонозависимой фазы. Маркерами этой фазы являются ФСГ, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, а также антральный фолликул и овариальный объем, оцениваемые с помощью ультразвука [6].

Таким образом, ОР определяется физиологическими характеристиками и снижается с возрастом. Однако, количество примордиальных фолликулов может снижаться быстрее под влиянием внешних факторов, одним из которых

клетками гранулёзы до этапа роста антральных фолликулов – до 8 мм в диаметре. После того как фолликул становится больше 8 мм, уровень АМГ резко падает и возрастает активность ароматазы и эстрогенов. В яичниках девочки первые признаки продукции АМГ появляются в пренатальный период (32–36 нед беременности), и его уровень в крови медленно повышается с возрастом, достигая максимального в возрасте 20–30 лет, после чего постепенно снижается и к состоянию менопаузы достигает нуля.

Третий, гормонозависимый период начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда формируется группа антральных фолликулов. После регресса желтого тела и падения уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина А, наблюдается увеличение продукции ФСГ гипофизом по принципу обратной связи. Под его воздействием происходит рост антральных фолликулов. Параллельно с этим процессом клетки гранулёзы антральных фолликулов начинают продуцировать ингибин В, который, в свою очередь, подавляет синтез ФСГ, что необходимо для предотвращения одновременного развития слишком большого количества фолликулов. В то же время меняющийся уровень ФСГ также снижает уровень выработки ингибина В. Сложное и вместе с тем сбалансированное соотношение этих гормонов регулирует течение гормонозависимой стадии. Маркерами этой фазы являются: ФСГ, эстрадиол, лютеинизирующий гормон, а также число антральных фолликулов и объем яичников, определяемые по результатам УЗИ [6].

Таким образом, ОР определяется физиологическими особенностями женщины и снижается с возрастом. Вместе с тем уменьшение числа примордиальных фолликулов может происходить быстрее под действием экзогенных факторов, одним из которых является противоопухолевая терапия. Особенно чувствительными показателями гонадотоксичности являются ФСГ, АМГ и КАФ [7].

ПРОБЛЕМА СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

S. Lie Fong et al. проанализировали показатели АМГ в сыворотке крови у 25 пациенток с онкогематологическими заболеваниями до и после химиотерапии. Установлено, что уровень АМГ у них значительно снижался по сравнению с таковым в контрольной группе. У 13 пациенток после полихимиотерапии, несмотря на восстановление менструального цикла, уровень АМГ

is anticancer therapy. FSH, AMH, and AFC are particularly reliable markers of gonadotoxicity [7].

THE PROBLEM OF FERTILITY PRESERVATION IN ONCOHEMATOLOGICAL FEMALE PATIENTS

Lie Fong et al. analyzed serum AMH in 25 patients with hematologic malignancies prior to and after chemotherapy. They found that AMH concentrations in these patients decreased significantly compared to those in the control group. In 13 patients, after multi-drug chemotherapy, despite the restoration of menstrual cyclicity, AMH levels were lower than in the control group, indicating a decrease in primordial follicle count [8].

Most chemotherapeutic drugs have a systemic, non-selective effect on cells with high mitotic activity, so their targets are both tumor tissue and healthy structures of the body, and in particular cells of the bone marrow, mucous membranes, hair follicles and the reproductive system.

Cytotoxic therapy causes atresia of primordial follicles, suppressing secretion of estradiol and inhibin B. This, in turn, contributes to increased FSH concentrations due to negative feedback. Elevated FSH levels cause excessive follicle recruitment and, consequently, increased drug-induced follicle apoptosis. Furthermore, the preservation of menstrual function after chemotherapy does not exclude the fact of ovarian damage. Partial loss of the primordial follicle reserve can lead to premature or early menopause. The number of oocytes determines both woman's fertility and ovary function. In the case of premature ovarian failure, typical menopausal symptoms may be presented in patients even before the onset of menstrual irregularities. A close relationship has been established between female sex hormone deficiency and vasomotor symptoms (hot flashes, sweating, chills), sleep disturbances and insomnia, vaginal dryness and burning, dyspareunia, dysuria, mood lability, depression, cognitive impairment, and decreased bone mineral density. There is also evidence of an increased risk of cardiovascular disease and visceral obesity. All of these factors negatively impact woman's health, psychoemotional state, and performance, demonstrating the significant influence of the ovaries on the female body as a whole, and not just on reproductive function [9].

In addition to the toxic effects on follicles, gonadotoxic therapy has also been shown to have negative impact on the ovarian stroma. In recent years, increasing research has demonstrated that the ovarian microenvironment largely determines their func-

был ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о снижении пула примордиальных фолликулов [8].

Большинство химиотерапевтических препаратов оказывают системное неселективное действие на клетки с высокой митотической активностью, поэтому их мишенью являются как ткань опухоли, так и здоровые структуры организма, и в особенности клетки костного мозга, слизистых оболочек, волосяных фолликулов и репродуктивной системы.

При цитотоксической терапии происходит атрезия первичных фолликулов, что ведет к снижению секреции эстрадиола и ингибина В. Это, в свою очередь, способствует повышению концентрации ФСГ вследствие отрицательной обратной связи. Повышенный уровень ФСГ вызывает избыточный рекрутинг фолликулов и соответственно их усиленную гибель под действием препаратов. Более того, сохранение менструальной функции после химиотерапии не отрицает факта повреждения яичников. Частичная потеря резерва примордиальных фолликулов может привести к преждевременной или ранней менопаузе. От количества ооцитов зависит не только фертильность женщины, но и функциональное состояние яичников. При развитии преждевременной недостаточности яичников типичные симптомы менопаузы могут наблюдаться у пациенток еще до начала нарушений менструального цикла. Установлена тесная взаимосвязь между дефицитом женских половых гормонов и вазомоторными симптомами (приливы жара, потливость, ознобы), нарушениями сна и бессонницей, сухостью и жжением во влагалище, диспареунией, дизурией, лабильностью настроения, депрессией, расстройствами когнитивной функции и снижением минеральной плотности костной ткани. Также имеются данные о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и висцерального ожирения. Все эти факторы негативно отражаются как на здоровье женщины, так и на ее психоэмоциональном состоянии и работоспособности, что свидетельствует о существенном влиянии яичников на женский организм в целом, а не только на репродуктивную функцию [9].

Помимо токсического воздействия на фолликулы, также выявлено негативное влияние гонадотоксичной терапии на строму яичников. В последние годы все больше исследований свидетельствуют о том, что микроокружение яичников во многом определяет их функциональный потенциал. Внеклеточный матрикс обеспечивает

тциональный резерв. Экстраклеточный матрикс (ECM) способствует развитию фолликула и запускает внутриклеточные сигнальные пути, участвующие в поддержании гомеостаза и регуляции фолликулярной функции, роста, и овуляции. ECM содержит приблизительно 46 основных матричных белков и 39 белков, участвующих в стромальном перестроении и регуляции. Овариальные стромальные клетки относятся к различным субпопуляциям, основными из которых являются фибробластоподобные клетки, которые составляют большинство стромальных клеток, эпителиальноподобные клетки, и нейроноподобные клетки. По мере развития фолликула, некоторые клетки из фибробластической субпопуляции трансформируются в текальные клетки и миофибробласты. Первые поддерживают целостность фолликулярной структуры, синтезируют андрогены, и регулируют пролиферацию и апоптоз клеток гранулозы. Последние производят ECM и участвуют в формировании капилляров. Кроме того, овариальные стромальные клетки синтезируют цитокины. Стромальный фактор-1 (SDF-1/CXCL12) и его рецептор, CXCR4, были обнаружены в овариальной строме и фолликулах. Мышь с мутацией в SDF-1 показала задержку миграции и уменьшение количества примордиальных фолликулов [10]. В фолликулярной жидкости у женщин, проходящих *in vitro* оплодотворение, показатели восстановления ооцита показали прямую корреляцию с концентрацией SDF-1 [11]. Результаты этих исследований указывают на значительную роль SDF-1 в овуляции и созревании фолликула.

Микроокружающие клетки также синтезируют костноморфогенетические белки 4 и 7, которые играют ключевую роль в стимуляции фолликулярного роста и выживания. Кроме того, они влияют на клетки гранулозы, в частности, регулируя выработку эстрадиола и прогестерона и подавляя апоптоз, ингибируя высвобождение DNase [12].

Было обнаружено, что овариальные стромальные клетки производят лейкоингибирующий фактор (LIF), который влияет как на фолликулогенез и овуляцию, так и на имплантацию эмбриона. Vagnini et al. показали, что концентрация LIF снижена у пациенток с синдромом поликистозных яичников, а частота мутаций в гене *LIF* у женщин с бесплодием значительно выше, чем у фертильных женщин [13]. Масс-спектрометрия человеческих фолликулярных стромальных клеток выявила 97 белков, ассоциированных с реакцией на стресс, регуляцией апоптоза, и имплантацией эмбриона [14].

Кровь и лимфатические сосуды являются еще одним важным компонентом овариальной стромы. Поддержание фолликулярной сосудистой сети и обеспечение адекватного кровоснабжения являются важными для доминирования фолликула, овуляции, и формирования желтого тела. Повреждение эндотелиальных клеток или inappropriate формирование капиллярной сети приводит к атрезии или апоптозу фолликулярных клеток.

развитие фолликулов и запускает внутриклеточные сигнальные пути, вовлеченные в поддержание гомеостаза, регуляцию формирования, роста и овуляции фолликулов. Внеклеточный матрикс насчитывает порядка 46 основных матриксных белков и 39 белков, участвующих в перестройке и регуляции стромы. Стромальные клетки яичников принадлежат к различным популяциям, основные из них – фибробластоподобные, составляющие основную часть стромальных клеток, эпителиальноподобные и нейроподобные. По мере развития фолликулов часть клеток из семейства фибробластов трансформируется в тека-клетки и миофибробласты. Первые поддерживают целостность структуры фолликула, синтезируют андрогены, регулируют пролиферацию и апоптоз клеток гранулёзы. Вторые продуцируют внеклеточный матрикс и участвуют в формировании капилляров. Помимо этого, клетки стромы яичников синтезируют цитокины. В строме и фолликулах яичников обнаружен стромальный фактор роста-1 (SDF-1/CXCL12) и его рецептор – CXCR4. У мышей с мутацией SDF-1 наблюдалась задержка миграции и уменьшение пула примордиальных фолликулов [10]. В фолликулярной жидкости женщин в ходе процедуры экстракорпорального оплодотворения скорость извлечения ооцитов показала прямую корреляцию с концентрацией SDF-1 [11]. Результаты данных исследований свидетельствуют о большом значении SDF-1 для процесса овуляции и развития фолликулов.

Также клетками микроокружения синтезируются костные морфогенетические белки 4 и 7, которые играют важную роль в стимуляции роста фолликулов и их выживаемости. Помимо этого, они влияют на клетки гранулёзы, а именно регулируют выработку эстрадиола и прогестерона, подавляют апоптоз за счет торможения высвобождения ДНКазы [12].

Установлено, что стромальные клетки яичников вырабатывают лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), который влияет как на фолликулогенез, так и на овуляцию и имплантацию эмбриона. L.D. Vagnini et al. показали, что концентрация LIF снижена у пациенток с синдромом поликистозных яичников, а частота мутаций гена *LIF* у женщин с бесплодием значительно выше, чем у женщин без такого диагноза [13]. При масс-спектрометрических исследованиях стромальных клеток фолликулярной жидкости человека выявлено 97 белков, связанных с реакцией на стресс, с регуляцией апоптоза и имплантацией эмбриона [14].

To date, the function of the lymphatic system in the ovaries has not been definitively determined, but it appears to play a key role in maintaining the fluid balance and facilitating hormone transport. The primary mechanism of lymphangiogenesis regulation is the VEGFC/VEGFR3 signaling pathway, where vascular endothelial growth factor type C (VEGF-C) binds to its receptor (VEGFR3). A mouse model has demonstrated that VEGFR3 antagonists effectively prevent lymphangiogenesis of mature ovarian follicles. Impaired lymphatic system formation in ovarian tissue during the experiment resulted in a decrease in the number of secondary follicles, a decrease in pregnancy rates, a slowdown in fetal growth, and an increase in the number of miscarriages [15].

According to the literature, fibrosis is one of the main common effects of chemotherapy on the ovarian stroma. Under the influence of chemotherapeutics, stromal cells proliferate and differentiate into myofibroblasts, which begin to excessively synthesize extracellular matrix components, collagen types I and III, fibronectin, CTGF, α -SMA, etc. Ovarian fibrosis leads to changes in its mechanical properties, thereby impairing the conditions for normal follicular development. Among other things, chemotherapy leads to a decrease in vascular density, an increase in the level of proinflammatory cytokines, immune cell infiltration, and excessive production of reactive oxygen species (ROS), which also contributes to ovarian degeneration and atrophy. Oxidative stress is characterized by ROS hyperproduction and/or weakening of antioxidant defense. On the one hand, ROS operate as signaling molecules that promote follicle growth, ovulation, and corpus luteum formation; on the other hand, in the case of imbalance between free radicals and antioxidants, oxidative stress develops, which leads to follicular atresia and a decrease in the number and quality of oocytes.

Another side effect of anticancer drugs is accelerated cellular senescence, including in ovarian tissue. Senescent cells begin to produce numerous proinflammatory factors, chemokines, and growth factors. The accumulation of senescent cells leads to cell cycle arrest, creates a pro-inflammatory environment, and limits regenerative capacity [16, 17].

The antiangiogenic effects of chemotherapy contribute to inadequate nutrition and damage to the cells of microenvironment, which ultimately leads to apoptosis and degeneration of some of them.

Drugs with high gonadotoxicity include: alkylating agents, nitrogen isothiocyanates, cyclophosphamide, melphalan, chlorambucil, nitrosourea derivatives, disulfonic acid esters, methylhydrazine deriva-

Другим важным компонентом стромы яичников являются кровеносные и лимфатические сосуды. Поддержание фолликулярной сосудистой сети и обеспечение достаточного кровоснабжения необходимо для установления фолликулярного доминирования, процесса овуляции и формирования желтого тела. При повреждении эндотелиальных клеток сосудов или при недостаточном формировании капиллярной сети происходит атрезия или гибель фолликулов.

К настоящему времени функция лимфатической системы в яичниках окончательно не определена, но, по всей видимости, она играет ведущую роль в поддержании баланса жидкости и способствует транспортировке гормонов. Основным механизмом, регулирующим лимфангиогенез, является сигнальный путь VEGFC/VEGFR3, в котором фактор роста эндотелия сосудов типа С (VEGF-C) связывается со своим рецептором (VEGFR3). На модели мышей показано, что антагонисты VEGFR3 эффективно предотвращают лимфангиогенез зрелых фолликулов в яичниках. Нарушение формирования лимфатической системы в ткани яичников в эксперименте привело к уменьшению количества вторичных фолликулов, снижению частоты наступления беременности, замедлению роста плода и увеличению числа аборт [15].

По данным литературы, фиброз является одним из основных распространенных эффектов химиотерапии, оказываемых на строму яичников. Под воздействием химиопрепаратов клетки стромы пролиферируют и дифференцируются в миофибробласты, которые начинают чрезмерно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса, коллаген I и III типов, фибронектин, CTGF, α -SMA и др. Фиброзирование яичника приводит к изменению его механических свойств, нарушая тем самым условия для нормального развития фолликулов. Помимо прочего химиотерапия приводит к снижению плотности сосудов, повышению уровня провоспалительных цитокинов, инфильтрации иммунными клетками и избыточной выработке активных форм кислорода (АФК), что также способствует дегенерации и атрофии яичников. Окислительный стресс характеризуется гиперпродукцией АФК и/или ухудшением антиоксидантной защиты. С одной стороны, АФК функционируют как сигнальные молекулы, способствующие росту фолликулов, овуляции и формированию желтого тела; с другой – при нарушении баланса между свободными радикалами и антиоксидантами развивается окислительный стресс, который приводит к атре-

tives, triazine; with moderate gonadotoxicity: platinum complexes (cisplatin, carboplatin), anthracycline antibiotics (doxorubicin); with low gonadotoxicity: folic acid antagonists (methotrexate), pyrimidine antagonists, actinomycins (vincristine).

One of the common treatment regimens for lymphomas is CHOP and its modification R-CHOP, including doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, and all of the above plus rituximab, respectively.

Below, the drugs used in the CHOP and R-CHOP regimens are examined more thoroughly.

Cyclophosphamide (CP) is a drug with significant gonadotoxicity, used in many treatment regimens. As an alkylating agent, CP does not affect the cell cycle, leading to the development of oxidative stress in all tissues. In the ovaries, CP can destruct the follicular subpopulation, causing primary ovarian insufficiency (POI), which is closely associated with the development of the CP-induced ferroptosis in granulosa cells, and fibrosis of the ovarian cortex [18].

Ferroptosis is a form of programmed cell death in which essentials are excessive accumulation of free iron molecules and the associated process of reactive oxygen production, which damages the cellular proteins and lipids, triggering apoptosis, since the cell cannot utilize iron and oxygen.

Doxorubicin belongs to a group of antitumor antibiotics called anthracyclines. It induces cellular senescence in ovarian tissue, as evidenced by DNA damage, hyperactivation of primordial follicles, increased apoptosis, and oxidative stress.

Administration of a clinically significant dose of doxorubicin (10 mg/kg) to 8-week-old mice resulted in decreased body weight, ovarian weight, and the ratio of ovarian weight to body weight. Irregular menstrual cycles were observed compared to the control group receiving saline. Mice from the doxorubicin group also demonstrated significantly decreased AMH and estrogen levels, while serum FSH levels, on the contrary, were increased which, taken together, indicate the decline in ovarian reserve. These findings are confirmed by a reduction in the number of primordial, primary, secondary, and antral follicles, along with a simultaneous increase in the number of interstitial glands, as observed during morphological study.

To assess doxorubicin-induced cellular senescence, expression of the enzyme SA-beta-gal (senescence-associated β -galactosidase) was analyzed. The reaction to SA- β -gal was positive. Immunohistochemical staining of cyclin-dependent kinase inhibitors p16 and p21 also showed results suggesting cellular senescence [19].

зии фолликулов, снижению количества и качества ооцитов.

Другим побочным эффектом противоопухолевых препаратов является ускоренное клеточное старение, в том числе и в ткани яичников. Стареющие клетки начинают вырабатывать множество провоспалительных факторов, хемокинов и факторов роста. Накопление стареющих клеток приводит к остановке клеточного цикла, создает провоспалительную среду и ограничивает регенераторную способность [16, 17].

Антиангиогенные эффекты химиотерапии способствуют недостаточному питанию и повреждению клеток микроокружения, что в итоге приводит к апоптозу и дегенерации части из них.

К препаратам с высокой гонадотоксичностью относят: алкилирующие агенты, азотистые изотиоцианаты, циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, производные нитрозомочевины, эфиры дисульфоновых кислот, дериваты метилгидразина, триазин; со средней гонадотоксичностью: комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин), антрациклиновые антибиотики (доксорубин); с низкой гонадотоксичностью: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), антагонисты пиримидина, актиномицины (винкристин).

Одной из распространенных схем лечения лимфом является СНОР и ее модификация R-СНОР, включающие в себя доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и всё вышеперечисленное плюс ритуксимаб соответственно.

Рассмотрим препараты схем СНОР и R-СНОР более подробно.

Циклофосфамид (ЦФ) является одним из препаратов с выраженной гонадотоксичностью, который используется во многих протоколах лечения. Будучи алкилирующим агентом, ЦФ не оказывает влияния на клеточный цикл, что приводит к развитию окислительного стресса во всех тканях. В яичниках ЦФ может разрушать фолликулярный пул, вызывая первичную недостаточность яичников (ПНЯ), что тесно связано с развитием процессов ферроптоза в гранулёзных клетках и фиброза кортикального слоя яичников, запускаемых данным препаратом [18].

Ферроптоз – это форма программируемой гибели клеток, в которой ключевую роль играет избыточное накопление молекул свободного железа и связанный с ним процесс выработки активного кислорода, который повреждает белки и липиды клетки, что и приводит к запуску про-

Vincristine is an alkaloid of *Catharanthus roseus*, former *Vinca rosea*, belonging to cytostatic chemotherapeutic agents.

An experimental model of vincristine exposure *in vitro* and *in vivo* in mice confirmed the presence of negative effects of this drug, namely: *in vitro* experiments showed impaired oocyte maturation, spindle assembly defects, SAC activation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and early apoptosis. *In vivo*, vincristine caused aneuploidy, led to a decrease in the ability of oocytes to bind to spermatozoa, and also contributed to a decrease in the number of cortical granules in the cortical layer of mouse oocytes, which indicates both meiotic arrest and a decrease in oocyte quality [20].

Rituximab is an antitumor agent belonging to the monoclonal antibody family. It is a synthetic (genetically engineered) chimeric mouse/human monoclonal antibody that specifically binds to the CD20 antigen, located on the surface of normal and malignant B lymphocytes. Animal studies have shown no effects of rituximab on the reproductive system.

There are a number of methods for fertility preservation that have proven their effectiveness and offer a chance to preserve the fertility of cancer patients. However, not all of them are able to stop accelerated menopause and have a number of limitations. The main approaches to fertility preservation in cancer patients are pharmacological ovarian protection and assisted reproductive technologies.

Pharmacological strategies for ovarian protection:

1. Oral contraceptives (OC).

A study of the use of oral contraceptives during chemotherapy showed both the absence of a protective effect on ovarian tissue and an increased risk of thromboembolic complications.

A study by Longhi et al. analyzed the data from two groups of patients receiving high-dose chemotherapy. The first group (31 female patients) had oral contraceptives included in their treatment regimen. The second group (90 female patients) received chemotherapy without OC. Early menopause caused by chemotherapy occurred in 3 of 19 postpubertal patients receiving OC and in 3 of 71 postpubertal patients in the group without OC. In the OC group, 2 cases of thrombophlebitis were recorded [21].

2. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a).

It was found that during prepubertal period the ovaries are more resistant to cytostatic drugs compared to the ovaries of adult women. For this reason,

граммы гибели, поскольку клетка не может утилизировать железо и кислород.

Доксорубицин относится к группе противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда. Вызывает старение клеток в ткани яичников, о чем свидетельствуют выявленные в ходе исследований повреждения ДНК, чрезмерная активация примордиальных фолликулов, усиление апоптоза и окислительного стресса.

При введении 8-недельным мышам клинически значимой дозы доксорубина (10 мг/кг) зафиксировано снижение массы тела, массы яичников и отношения массы яичников к массе тела. Регистрировался нерегулярный менструальный цикл по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. Также у группы, получавшей инъекции доксорубина, значительно снизился уровень АМГ и эстрогена, а уровень ФСГ в сыворотке крови, наоборот, вырос, что в совокупности свидетельствует о снижении овариального резерва. Подтверждением этого факта служит обнаруженное при морфологическом исследовании сокращение числа примордиальных, первичных, вторичных и антральных фолликулов с одновременным увеличением количества атретических тел.

Для оценки клеточного старения, обусловленного доксорубицином, анализировали экспрессию фермента SA- β -gal (ассоциированная со старением β -галактозидаза). Реакция на SA- β -gal была положительной. Иммуногистохимическое окрашивание ингибиторов циклинзависимых киназ p16 и p21 также показало результаты, свидетельствующие о клеточном старении [19].

Винкристин – алкалоид барвинка розового, относится к цитостатическим химиотерапевтическим средствам.

Экспериментальная модель воздействия винкристина *in vitro* и *in vivo* у мышей подтвердила наличие негативных эффектов данного препарата, а именно: *in vitro* выявлены нарушение созревания ооцитов, дефекты в сборке веретена деления, активация SAC, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и ранний апоптоз. *In vivo* винкристин вызывал анеуплоидию, приводил к снижению способности ооцитов к связыванию со сперматозоидами, а также способствовал уменьшению количества кортикальных гранул в кортикальном слое ооцитов мышей, что свидетельствует как об остановке мейоза, так и о снижении качества ооцитов [20].

Ритуксимаб – противоопухолевое средство из группы моноклональных антител. Представ-

a number of experiments have been aimed at modeling the state of the female reproductive system before menarche.

The main purpose of including GnRH-a in chemotherapy regimens is temporary drug-induced ovarian suppression.

When this hormone is used, hypoestrogenism is observed, which contributes to reduced blood flow in the ovarian tissue. Increased perfusion, in turn, reduces the penetration of chemotherapeutics into the ovaries. Furthermore, GnRH-a reduces FSH levels, thereby preventing the chemotherapy-induced enhanced recruitment of follicles [22].

A direct effect of GnRH-a on the ovaries in the form of suppression of apoptosis is also suggested. Female gonads contain GnRH receptors, the activation of which inhibits apoptosis [23].

Three major phase III randomized controlled trials (POEMS–SWOG/So230, PROMISE-GIM6, and OPTION) demonstrated a statistically significant decrease in the incidence of premature ovarian insufficiency and a significant increase in pregnancy rates in the GnRH-a-treated groups [24–26].

Available data indicate a significant advantage for patients receiving GnRH-a in terms of ovarian function and fertility preservation. However, the use of this hormone does not completely exclude the development of gonadotoxic chemotherapy-induced infertility and the need for assisted reproductive technologies [27].

3. GnRH antagonists (GnRH-an).

There are very few studies evaluating the protective effect of these drugs. It is assumed that the combination of these drugs with GnRH-a provides a more reliable and prolonged reduction in gonadotropin production [28].

The use of GnRH-an also facilitates ovarian desensitization prior to gonadotoxic therapy. Since protocols for the management of these patients often include preliminary gamete/embryo cryopreservation, ovarian stimulation is used to increase the number of oocytes harvested, making them more sensitive to toxic effects. Administration of GnRH-an for 3–4 days from the time of ovarian puncture facilitated rapid resolution of ovarian hyperstimulation syndrome [29].

It should be noted that there is currently insufficient data on the effect of GnRH-an on the fertility of cancer patients.

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Currently, the most common method of fertility preservation in the treatment of oncological diseases

ляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с антигеном CD20, который находится на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Исследования на животных не выявили влияния ритуксимаба на органы репродуктивной системы.

Существует ряд методов сохранения репродуктивной функции, которые доказали свою эффективность и дают шанс сохранить фертильность онкопациентов. В то же время не все они способны остановить ускоренную менопаузу и имеют ряд ограничений. Основными направлениями поддержания онкофертильности являются фармакологическая защита яичников и вспомогательные репродуктивные технологии.

Фармакологическая защита яичников:

1. Оральные контрацептивы (ОК).

Изучение применения ОК при химиотерапии показало не только отсутствие протективного влияния на ткань яичников, но и увеличение рисков тромбоэмболических осложнений.

В исследовании A. Longhi et al. проанализированы данные двух групп пациенток, получавших высокодозную химиотерапию. Первой группе (31 пациентка) в схему лечения включили прием ОК. Вторая группа (90 пациенток) получала химиотерапию без ОК. Ранняя менопауза, вызванная химиотерапией, наступила у 3 из 19 пациенток в постпубертатном периоде, получавших ОК, и у 3 из 71 пациентки в постпубертатном периоде из группы без ОК. В группе с приемом ОК зарегистрировано 2 случая тромбофлебита [21].

2. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ).

Выявлено, что яичники в препубертатном возрасте более устойчивы к действию цитостатических препаратов по сравнению с яичниками взрослых женщин. По этой причине ряд экспериментов был направлен на моделирование состояния женской репродуктивной системы перед менархе.

Основная цель включения а-ГнРГ в схемы химиотерапии заключается во временной медикаментозной супрессии яичников.

При применении данного гормона наблюдается гипозестрогения, способствующая снижению кровотока в тканях яичников. Снижение перфузии, в свою очередь, уменьшает проникновение химиопрепаратов в яичники. Кроме того, а-ГнРГ снижают уровень ФСГ, предотвращая тем самым усиленный рекрутинг фолликулов, развивающийся под действием химиопрепаратов [22].

is cryopreservation – freezing at low temperatures: a) embryos after *in vitro* fertilization; b) oocytes; c) ovarian tissue [30].

1. Embryo cryopreservation prior to gonadotoxic antitumor treatment has shown the best results in preserving genetic material, as evidenced by the high survival rate of embryos after thawing, amounting to >95%, using the method of vitrification [31]. However, this method is not widely accessible due to following reasons: the need to delay chemotherapy for the procedure; hormone-dependent tumor, in which hormonal stimulation can lead to progression of tumor growth; immaturity of the reproductive system; absence of a partner and unwillingness to use donor sperm.

2. Oocyte cryopreservation may be the only feasible method for the preservation of genetic material in women who are unpartnered at the time of cancer diagnosis. This technique was experimental for a long time, but technological advances and experience have reduced the loss of material during thawing, making it possible to move this procedure into clinical routine. There are reports of over 900 children born after oocyte cryopreservation. No significant differences in health have been reported between these children and children conceived naturally. However, this fertility preservation technique has a significant drawback: a low pregnancy rate [32].

3. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation. In 2019, the American Society for Reproductive Medicine moved this method from experimental due to accumulating data on the safety of obtaining, freezing, and subsequent orthotopic ovarian tissue transplantation.

The procedure involves laparoscopic or laparotomic extraction of ovarian cortical tissue before the administration of gonadotoxic drugs. Experts from the PanCareLIFE and the International Guideline Harmonization Group agree that the technical risks associated with ovarian tissue resection are minimal and similar to those associated with any laparoscopic procedure. Furthermore, this procedure can be performed simultaneously with other surgical procedures. The obtained ovarian tissue is minced and cryopreserved using one of two methods: slow freezing or vitrification. The first method has become more wide-spread and has demonstrated the best results in terms of live birth rates. However, there are a number of challenges in implementing this procedure into standard protocols. When using this method, approximately two-thirds of immature follicles survive, most of which retain their normal morphology. However, electron microscopy reveals damage to mitochondria, cell membranes, and the for-

Также предполагается и прямое воздействие а-ГнРГ на яичники в виде угнетения апоптоза. В женских гонадах имеются рецепторы ГнРГ, активация которых тормозит апоптоз [23].

Три крупных рандомизированных контролируемых исследования III фазы (POEMS–SWOG/S0230, PROMISE-GIM6 и OPTION) продемонстрировали статистически значимое снижение частоты преждевременной недостаточности яичников и значительное увеличение частоты наступления беременности в группах, получавших а-ГнРГ [24–26].

Имеющиеся данные свидетельствуют о значительном преимуществе пациенток, получавших а-ГнРГ, для функции яичников и сохранения фертильности. В то же время применение данного гормона полностью не исключает возможность развития бесплодия вследствие приема гонадотоксичных химиопрепаратов, как и необходимости использования вспомогательных репродуктивных технологий [27].

3. Антагонисты ГнРГ (ан-ГнРГ).

Работ, в которых оценивается защитное действие этих препаратов, крайне мало. Предполагается, что комбинация этих препаратов с а-ГнРГ обеспечивает более надежное и пролонгированное снижение продукции гонадотропина [28].

Применение ан-ГнРГ также способствует десенсилизации яичников перед проведением гонадотоксичной терапии. Так как нередко протоколы ведения пациенток включают предварительное сохранение гамет/эмбрионов, для увеличения количества подлежащих забору ооцитов используют стимуляцию яичников, что делает их более чувствительными к токсическим эффектам. Введение ан-ГнРГ с момента пункции яичников в течение 3–4 дней способствовало быстрому купированию синдрома гиперстимуляции яичников [29].

Следует отметить, что в настоящее время недостаточно данных о влиянии ан-ГнРГ на фертильность онкопациенток.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В настоящее время наиболее распространенным методом сохранения фертильности при лечении онкологических заболеваний является криоконсервация – заморозка при низких температурах: а) эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения; б) ооцитов; в) ткани яичников [30].

1. Криоконсервация эмбрионов до проведения гонадотоксического противоопухолевого лече-

ния cytoplasmic vacuoles in these follicles, which indicates the imperfection of existing methods and the need for their further optimization. The second method involves the use of high concentrations of cryoprotectants for ultra-rapid freezing, which, in turn, prevents the formation of ice crystals, reducing the risk of mechanical damage to cells. Shi et al. performed a meta-analysis to compare the effectiveness of vitrification and slow freezing. Both methods demonstrated comparable results in terms of the density and morphology of primordial follicles. However, vitrification showed superior results in terms of preserving the integrity of ovarian DNA and stroma. At the same time, the wide-spread implementation of this method is hampered by the need to use high concentrations of cryoprotectants, which necessitates the search for a precisely calculated short exposure time to avoid detrimental effects on the cells. To date, no generally accepted protocol for vitrification of ovarian tissue has been developed [33].

Also, autotransplantation of ovarian tissue in cancer patients, despite its potential, gives serious causes for concern among specialists due to the possibility of ovarian tissue contamination by malignant cells in the case of ovarian carcinomas or malignant neoplasms that can metastasize to the ovaries (stomach, breast, and colon cancer). According to several studies, meta-analyses, and systematic reviews, all types of ovarian cancer and leukemias are absolute contraindications to this procedure due to the high risk of tumor recurrence. In malignant neoplasms that can metastasize to the ovaries, autotransplantation of ovarian tissue has a moderate risk and is debatable [34].

CONCLUSION

The relevance of studying oncofertility is growing as the quality of diagnosis and treatment of cancer female patients improves. This is due to the rising proportion of female patients with tumors detected at an earlier age and an increased life expectancy after anti-cancer therapy. Simultaneously, modern lifestyles are forcing many women to postpone having children. Currently, no methods have been found to protect follicles from effects of gonadotoxic chemotherapy, and fertility preservation in cancer female patients is largely achieved through assisted reproductive technologies, which are quite advanced, although they have a number of limitations. This indicates the need to search for possible methods of protecting the reproductive system during chemotherapy.

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

ния показала лучшие результаты в сохранении генетического материала, что подтверждается высоким уровнем выживаемости эмбрионов после оттаивания, составляющим >95 %, при использовании метода витрификации [31]. Однако этот метод доступен не всем по следующим причинам: необходимость отсрочить химиотерапию для проведения процедуры; гормонозависимый тип опухоли, при котором стимуляция гормонами может привести к прогрессированию опухолевого роста; незрелость репродуктивной системы; отсутствие партнера, а также нежелание использовать донорскую сперму.

2. Криоконсервация ооцитов может оказаться единственным возможным методом сохранения генетического материала у женщин, не имеющих партнера на момент постановки диагноза онкологического заболевания. Длительное время эта методика была экспериментальной, однако совершенствование технологии и накопление опыта способствовало уменьшению потери материала при размораживании и позволило перевести эту процедуру в разряд клинических. Есть отчеты о рождении более 900 детей после криоконсервации ооцитов. Причем у таких детей и детей, зачатых естественным путем, не зарегистрировано существенных различий в состоянии здоровья. В то же время у данной методики сохранения фертильности имеется существенный недостаток – низкая частота наступления беременности [32].

3. Криоконсервация и трансплантация ткани яичников. В 2019 г. Американское общество репродуктивной медицины перенесло этот метод из разряда экспериментальных в связи с накоплением данных о безопасности получения, замораживания и последующего проведения ортотопической трансплантации ткани яичников.

Процедура предполагает лапароскопическое или лапаротомическое извлечение кортикальной ткани яичников перед введением гонатотоксичных препаратов. Эксперты проекта PanCare-LIFE и International Guideline Harmonization Group сходятся во мнении, что технические риски, связанные с резекцией ткани яичников, минимальны и аналогичны рискам, связанным с любой лапароскопической процедурой. Кроме того, данную процедуру можно провести параллельно с другой хирургической операцией. После получения ткань яичников измельчают и подвергают криоконсервации одним из двух способов: путем медленной заморозки или витрифи-

кации. Первый способ получил более широкое распространение и показал наилучшие результаты в плане количества живорождений. Одновременно с этим имеется ряд сложностей для внедрения этой процедуры в стандартные протоколы. При использовании этого метода выживает примерно 2/3 незрелых фолликулов, большинство из которых сохраняют своё нормальное морфологическое строение. Тем не менее при электронной микроскопии в этих фолликулах выявляются повреждения митохондрий, клеточных мембран и образование цитоплазматических вакуолей, что свидетельствует о несовершенстве существующих методов и необходимости их дальнейшей оптимизации. Второй способ предполагает использование высоких концентраций криопротекторов для сверхбыстрого замораживания, что, в свою очередь, предотвращает образование кристаллов льда, снижая риск механического повреждения клеток. Q. Shi et al. провели мета-анализ, чтобы сравнить эффективность витрификации и медленного замораживания. Оба метода продемонстрировали сопоставимые результаты относительно плотности и морфологии примордиальных фолликулов. Однако в отношении сохранения целостности ДНК и стромы яичников витрификация показала лучшие результаты. Тем не менее внедрению этого метода в широкую практику препятствует необходимость использования высоких концентраций криопротекторов, что предполагает поиск точно рассчитанного короткого времени воздействия во избежание пагубного влияния на клетки. К настоящему времени общепринятого протокола для витрификации ткани яичников не разработано [33].

Также, несмотря на свою перспективность, аутоотрансплантация овариальной ткани у онкологических больных вызывает серьезную настороженность специалистов в связи с возможностью заражения ткани яичников злокачественными клетками в случае карцином яичников или злокачественных новообразований, которые могут давать метастазы в яичники (рак желудка, молочной железы, кишечника). Согласно нескольким исследованиям, мета-анализам и систематическим обзорам, все типы рака яичников и лейкозы являются абсолютным противопоказанием к данной процедуре вследствие высокого риска рецидива опухолевого роста. При злокачественных новообразованиях, которые могут давать метастазы в яичники, аутоотрансплантация ткани яичников имеет умеренный риск и является diskutabelной [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения онкофертильности возрастает по мере улучшения качества диагностики и лечения пациенток со злокачественными новообразованиями. Это связано с ростом доли онкопациенток с новообразованиями, выявленными в более раннем возрасте, и увеличением продолжительности жизни после противоопухолевой терапии. Одновременно с этим, современный образ жизни заставляет большое количество женщин отодвигать вопрос рождения детей. В настоящее время способов защиты фолликулов

от гонадотоксичной химиотерапии не найдено, и сохранение фертильности онкопациенток в большей степени обеспечивается за счет вспомогательных репродуктивных технологий, которые находятся на достаточно высоком уровне развития, хотя и имеют ряд ограничений, что свидетельствует о необходимости поиска возможных методов защиты репродуктивной системы во время химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с.
2. Доброхотова Ю.Э., Лысенко М.А., Грабовский В.М. и др. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста // РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):362-367. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6.
3. Di Tucci C., Galati G., Mattei G. et al. Fertility after cancer: risks and successes // *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2500. DOI: 10.3390/cancers14102500.
4. Ehrbar V., Germeyer A., Nawroth F. et al. Long-term effectiveness of an online decision aid for female cancer patients regarding fertility preservation: Knowledge, attitude, and decisional regret // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(6):1132-1139. DOI: 10.1111/aogs.14108.
5. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы // *Вопросы онкологии*. 2024;7(2):368-376. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376.
6. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(2):65-71.
7. Su H.I. Measuring ovarian function in young cancer survivors // *Minerva Endocrinol.* 2010;35(4):259-270.
8. Lie Fong S., Lugtenburg P.J., Schipper I. et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies // *Hum. Reprod.* 2008;23(3):674-678. DOI: 10.1093/humrep/dem392.
9. Блинов Д.В., Хасан П.Л., Мнацаканян А.Н. и др. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(3):328-345. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173.
10. Ara T., Nakamura Y., Egawa T. et al. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(9):5319-5323. DOI: 10.1073/pnas.0730719100.
11. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R. et al. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (2025). The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 275 p. (In Russ.)
2. Dobrokhotova Yu.E., Lysenko M.A., Grabovsky V.M. et al. Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):362-367. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6. (In Russ.)
3. Di Tucci C., Galati G., Mattei G. et al. Fertility after cancer: risks and successes. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2500. DOI: 10.3390/cancers14102500.
4. Ehrbar V., Germeyer A., Nawroth F. et al. Long-term effectiveness of an online decision aid for female cancer patients regarding fertility preservation: Knowledge, attitude, and decisional regret. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021;100(6):1132-1139. DOI: 10.1111/aogs.14108.
5. Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Kotiv Kh.B. Relevance and legal basis for fertility preservation of cancer patients: institutional experience and literature review. *Problems in Oncology*. 2024;7(2):368-376. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376. (In Russ.)
6. Boyarsky C.Yu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. Factors which can predict ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(2):65-71. (In Russ.)
7. Su H.I. Measuring ovarian function in young cancer survivors. *Minerva Endocrinol.* 2010;35(4):259-270.
8. Lie Fong S., Lugtenburg P.J., Schipper I. et al. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. *Hum. Reprod.* 2008;23(3):674-678. DOI: 10.1093/humrep/dem392.
9. Blinov D.V., Hasan P.L., Mnatsakanyan A.N. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and perspectives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):328-345. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173. (In Russ.)
10. Ara T., Nakamura Y., Egawa T. et al. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1).

- growth factor in relation to the diameter of human follicles // *Fertil. Steril.* 2011;95(2):742-746. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.028.
12. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста // *Проблемы репродукции.* 2017;23(5):33-41. DOI: 10.17116/repro201723533-41.
 13. Vagnini L.D., Renzi A., Petersen B. et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure // *Fertil. Steril.* 2019;111(3):527-534. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016.
 14. Skliutė G., Vaigauskaitė-Mažeikienė B., Kaupinis A. et al. The effects of the follicle-stimulating hormone on human follicular fluid-derived stromal cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2450. DOI: 10.3390/ijms24032450.
 15. Guo Y., Xue L., Tang W. et al. Ovarian microenvironment: challenges and opportunities in protecting against chemotherapy-associated ovarian damage // *Hum. Reprod. Update.* 2024;30(5):614-647. DOI: 10.1093/humupd/dmae020.
 16. Xu Z., Takahashi N., Harada M. The role of cellular senescence in cyclophosphamide-induced primary ovarian insufficiency // *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17193. DOI: 10.3390/ijms242417193.
 17. Dai X., Yi X., Wang Y. et al. PQQ dietary supplementation prevents alkylating agent-induced ovarian dysfunction in mice // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:781404. DOI: 10.3389/fendo.2022.781404.
 18. Chen H., Nie P., Li J. et al. Cyclophosphamide induces ovarian granulosa cell ferroptosis via a mechanism associated with HO-1 and ROS-mediated mitochondrial dysfunction // *J. Ovarian Res.* 2024;17(1):107. DOI: 10.1186/s13048-024-01434-z.
 19. Gao Y., Wu T., Tang X. et al. Increased cellular senescence in doxorubicin-induced murine ovarian injury: effect of senolytics // *Geroscience.* 2023;45(3):1775-1790. DOI: 10.1007/s11357-023-00728-2.
 20. Chang H., Cheng S., Xing G. et al. Vincristine exposure impairs mouse oocyte quality by inducing spindle defects and early apoptosis // *IUBMB Life.* 2024;76(6):345-356. DOI: 10.1002/iub.2797.
 21. Longhi A., Pignotti E., Versari M. et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma // *Oncol. Rep.* 2003;10:151-155.
 22. Brancati S., Gozzo L., Longo L. et al. Fertility preservation in female pediatric patients with cancer: a clinical and regulatory issue // *Front. Oncol.* 2021;11:641450. DOI: 10.3389/fonc.2021.641450.
 23. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum. Reprod. Update.* 2008;14(6):543-552. DOI: 10.1093/humupd/dmno22.
 24. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Final analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup So230 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2019;111(2):210-213. DOI: 10.1093/jnci/djy185.
 25. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial // *JAMA.* 2011;306(3):269-276. DOI: 10.1001/jama.2011.991.
 - Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2003;100(9):5319-5323. DOI: 10.1073/pnas.0730719100.
 11. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R. et al. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor in relation to the diameter of human follicles. *Fertil. Steril.* 2011;95(2):742-746. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.028.
 12. Petrov I.A., Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A. et al. The tissue and molecular basis of folliculogenesis. Mechanisms of early follicular growth. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(5):33-41. DOI: 10.17116/repro201723533-41. (In Russ.)
 13. Vagnini L.D., Renzi A., Petersen B. et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure. *Fertil. Steril.* 2019;111(3):527-534. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016.
 14. Skliutė G., Vaigauskaitė-Mažeikienė B., Kaupinis A. et al. The effects of the follicle-stimulating hormone on human follicular fluid-derived stromal cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2450. DOI: 10.3390/ijms24032450.
 15. Guo Y., Xue L., Tang W. et al. Ovarian microenvironment: challenges and opportunities in protecting against chemotherapy-associated ovarian damage. *Hum. Reprod. Update.* 2024;30(5):614-647. DOI: 10.1093/humupd/dmae020.
 16. Xu Z., Takahashi N., Harada M. The Role of cellular senescence in cyclophosphamide-induced primary ovarian insufficiency. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(24):17193. DOI: 10.3390/ijms242417193.
 17. Dai X., Yi X., Wang Y. et al. PQQ dietary supplementation prevents alkylating agent-induced ovarian dysfunction in mice. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:781404. DOI: 10.3389/fendo.2022.781404.
 18. Chen H., Nie P., Li J. et al. Cyclophosphamide induces ovarian granulosa cell ferroptosis via a mechanism associated with HO-1 and ROS-mediated mitochondrial dysfunction. *J. Ovarian Res.* 2024;17(1):107. DOI: 10.1186/s13048-024-01434-z.
 19. Gao Y., Wu T., Tang X. et al. Increased cellular senescence in doxorubicin-induced murine ovarian injury: effect of senolytics. *Geroscience.* 2023;45(3):1775-1790. DOI: 10.1007/s11357-023-00728-2.
 20. Chang H., Cheng S., Xing G. et al. Vincristine exposure impairs mouse oocyte quality by inducing spindle defects and early apoptosis. *IUBMB Life.* 2024;76(6):345-356. DOI: 10.1002/iub.2797.
 21. Longhi A., Pignotti E., Versari M. et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol. Rep.* 2003;10:151-155.
 22. Brancati S., Gozzo L., Longo L. et al. Fertility preservation in female pediatric patients with cancer: a clinical and regulatory issue. *Front. Oncol.* 2021;11:641450. DOI: 10.3389/fonc.2021.641450.
 23. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14(6):543-552. DOI: 10.1093/humupd/dmno22.
 24. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Final analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup So230. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019;111(2):210-213. DOI: 10.1093/jnci/djy185.

26. Leonard R.C.F., Adamson D.J.A., Bertelli G. et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: The Anglo Celtic Group OPTION trial // *Ann. Oncol.* 2017;28(8):1811-1816. DOI: 10.1093/annonc/mdx184.
27. Lee J.H., Choi Y.S. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2021;48(1):11-26. DOI: 10.5653/term.2020.04049.
28. Дмитриева И.Е., Назаренко Т.А., Хохлова С.В. Защита яичников перед гонадотоксичной терапией – проблема онкологии и репродуктивной медицины // *Акушерство и гинекология.* 2020;11:13-19. DOI: 10.18565/aig.2020.11.13-19.
29. Lee D., Kim S.J., Hong Y.H. et al. Gonadotropin releasing hormone antagonist administration for treatment of early type severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case series // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(5):449-454. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.5.449.
30. Yang E.H., Strohl H.B., Su H.I. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults // *Cancer.* 2024;130(3):344-355. DOI: 10.1002/cncr.35108.
31. Nagy Z.P., Shapiro D., Chang C.C. Vitricification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment // *Fertil Steril.* 2020;113(2):241-247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.009.
32. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Методы защиты и сохранения репродуктивной функции при противоопухолевом лечении // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение.* 2014;2(4):43-49.
33. Shi Q., Xie Y., Wang Y., Li S. Vitricification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2017;7(1):8538. DOI: 10.1038/s41598-017-09005-7.
34. Петров И.А., Чуркин Е.О., Архипова Я.И. и др. Современные вопросы онкофертильности и онко-репродукции // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024;20(1):131-138. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138.
25. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(3):269-276. DOI: 10.1001/jama.2011.991.
26. Leonard R.C.F., Adamson D.J.A., Bertelli G. et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: The Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann. Oncol.* 2017;28(8):1811-1816. DOI: 10.1093/annonc/mdx184.
27. Lee J.H., Choi Y.S. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2021;48(1):11-26. DOI: 10.5653/term.2020.04049.
28. Dmitrieva I.Ye., Nazarenko T.A., Khokhlova S.V. Ovarian protection before gonadotoxic therapy is a problem of oncology and reproductive medicine. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020;11:13-19. DOI: 10.18565/aig.2020.11.13-19.
29. Lee D., Kim S.J., Hong Y.H. et al. Gonadotropin releasing hormone antagonist administration for treatment of early type severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case series. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(5):449-454. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.5.449.
30. Yang E.H., Strohl H.B., Su H.I. Fertility preservation before and after cancer treatment in children, adolescents, and young adults. *Cancer.* 2024;130(3):344-355. DOI: 10.1002/cncr.35108.
31. Nagy Z.P., Shapiro D., Chang C.C. Vitricification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2020;113(2):241-247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.009.
32. Shmakov R.G., Demina E.A. Methods of protection and preservation of reproductive function during anti-neoplastic therapy. *Obstetrics and gynecology: News. Views. Education.* 2014;2(4):43-49. (In Russ.)
33. Shi Q., Xie Y., Wang Y., Li S. Vitricification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8538. DOI: 10.1038/s41598-017-09005-7.
34. Petrov I.A., Churkin E.O., Arkhipova Ya.I. et al. Modern issues of oncofertility and oncoreproduction. *Tumors of Female Reproductive System.* 2024;20(1):131-138. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-131-138. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамкина Альбина Александровна – ординатор кафедры патологической анатомии с курсом судеб- ной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государствен- ная медицинская академия» Минздрава России, Бла- говещенск, Россия. ORCID: 0009-0000-8418-6823.

Макаров Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, про- фессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская ака- демия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0000-0001-7243-6282.

Абрамкин Эдуард Эдуардович – ассистент кафе- дры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благо- вещенск, Россия. ORCID: 0009-0004-8116-0707.

Меньщикова Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Амурская госу- дарственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия. ORCID: 0000-0003-4427-1737.

ABOUT THE AUTHORS

Albina A. Abramkina – Medical Resident, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0009-0000-8418-6823.

Igor Yu. Makarov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0000-0001-7243-6282.

Eduard E. Abramkin – Assistant, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Rus- sia. ORCID: 0009-0004-8116-0707.

Natalia V. Menshchikova – Cand. Sci. (Med.), Asso- ciate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine, Amur State Medi- cal Academy, Blagoveshchensk, Russia. ORCID: 0000-0003-4427-1737.

Молекулярно-клеточные механизмы формирования недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)

М.В. Дворниченко, М.В. Белоусов, Ю.Ю. Мельник, Е.А. Зиновьев, А.Д. Судаков, Е.Р. Лобань, В.А. Бяков, Е.А. Марзоль

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Дисплазии соединительной ткани включают недифференцированные формы (НДСТ) и гипермобильный тип синдрома Элерса – Данлоса (ГТСЭД), их частота составляет около 1:500. Современные лечебно-диагностические протоколы основаны на клинических аспектах и не отражают патогенетические особенности этих состояний. Новое понимание механизмов дезорганизации соединительной ткани открывает перспективы поиска лекарственных мишеней и лабораторных маркеров.

Цель. Актуализировать схему патогенеза НДСТ и ГТСЭД для обоснования выбора потенциальных мишеней и методов диагностики.

Материалы и методы. Проведен поиск рецензируемых публикаций за период 2012–2025 годов в базах PubMed, Scopus, Google Scholar и eLIBRARY.

Результаты. Транскриптомные исследования не выявили значимых различий между НДСТ и ГТСЭД: снижена экспрессия 826 генов (репарация ДНК, цитоскелет), повышена – у 126 генов (протеазы, провоспалительные цитокины). Исключение – полиморфизмы *MTHFR*, разная частота аллелей при НДСТ и ГТСЭД не подтверждена на выборках. В клеточных культурах выявлены общие ключевые механизмы, в частности преобладание миофибробластной дифференцировки через TGF- β - и интегрин-зависимые пути. Нарушенная синтетическая активность миофибробластов приводит к хаотичному расположению коллагена I, III и V типов, уменьшению поперечных сшивок и внутриклеточному накоплению эластина. Это вызывает разрушение внеклеточного матрикса (ВКМ) с образованием фрагментов – фибронектина массой 52 кДа и коллагена I типа массой 45 кДа. Нарушение структуры ВКМ приводит к уплотнению фасций и вывихам. На основе выявленных механизмов определены потенциальные лекарственные мишени: ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ММП) (доксикарбон), коррекция фолатного цикла (5-метилтетрагидрофолат), блокада TGF- β сигналинга (целипролол).

Заключение. Значимых различий геномного профиля и метаболической активности клеток между НДСТ и ГТСЭД не выявлено. Эти состояния представляют собой единый процесс дезорганизации соединительной ткани. Главный патогенетический механизм – порочный круг активации миофибробластов, дезорганизация ВКМ, активация иммунных клеток и хроническое воспаление, которое дополнительно стимулирует миофибробласты. Патогенетически обоснованными терапевтическими подходами являются ингибирование ММП, коррекция фолатного цикла и блокада TGF- β . Соответствующие молекулы (доксикарбон, 5-метилтетрагидрофолат, целипролол) требуют клинической валидации.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, hypermobility spectrum disorder, гипермобильность, фибробласты, миофибробласты, внеклеточный матрикс, TGF- β 1, биомаркеры.

Образец цитирования: Дворниченко М.В., Белоусов М.В., Мельник Ю.Ю., Зиновьев Е.А., Судаков А.Д., Лобань Е.Р., Бяков В.А., Марзоль Е.А. Молекулярно-клеточные механизмы формирования недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(2):146-162. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-146-162

Поступила в редакцию 15.04.2026
Прошла рецензирование 22.05.2026
Принята к публикации 29.05.2026

Автор, ответственный за переписку
Дворниченко Марина Владимировна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: dochic@yandex.ru

Received 15.04.2026
Revised 22.05.2026
Accepted 29.05.2026

Corresponding author
Marina V. Dvornichenko: Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia.
E-mail: dochic@yandex.ru

Molecular and cellular mechanisms of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia (literature review)

M.V. Dvornichenko, M.V. Belousov, Y.Y. Melnik, E.A. Zinovyev, A.D. Sudakov, E.R. Loban, V.A. Byakov, E.A. Marzol

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Undifferentiated connective tissue dysplasias include hypermobility spectrum disorders (HSD) and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) (frequency ~1:500). Current treatment and diagnostics of these disorders are based on clinical aspects and do not reflect the pathogenetic features of these conditions. New insights into connective tissue disorganization open up new possibilities in search for drug target and diagnostic biomarkers.

A i m . To develop an updated model of the pathogenesis of HSD and hEDS to provide a rationale for the choice of potential drug targets and methods of laboratory diagnostics.

M a t e r i a l a n d m e t h o d s . PubMed, Scopus, Google Scholar, and eLibrary were searched for peer-reviewed publications of 2012–2025.

R e s u l t s . Transcriptomic studies revealed no significant differences between HSD and hEDS: expression of 826 genes (DNA repair, cytoskeleton) was downregulated, while expression of 126 genes (proteases, proinflammatory cytokines) was upregulated. The exception is *MTHFR* polymorphisms; however, different allele frequencies between HSD and hEDS have not been confirmed in cohort studies. In cell cultures, common basic mechanisms were identified, including predominance of myofibroblast differentiation via TGF- β and integrin-dependent pathways. Impaired synthetic activity of myofibroblasts leads to aberrant deposition of types I, III, and V collagen, an decrease in the number of cross-links, and intracellular accumulation of elastin. This causes extracellular matrix (ECM) degradation with formation of fragments of fibronectin (52 kDa) and type I collagen (45 kDa). ECM disruption results in fascial densification and dislocations. Based on these mechanisms, potential drug targets were identified: inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) (doxycycline), folate cycle correction (5-methyltetrahydrofolate), and TGF- β signaling blockade (celiprolol).

C o n c l u s i o n . No significant differences in genomic profiles or cellular metabolic activity between HSD and hEDS were found. These conditions represent a common process of connective tissue disorganization. The main pathogenetic mechanism is a vicious circle of myofibroblast activation, ECM disorganization, immune cell activation, and chronic inflammation, which further stimulates myofibroblasts. Pathogenetically justified therapeutic approaches include MMP inhibition, folate cycle correction, and TGF- β blockade. The corresponding molecules (doxycycline, 5-methyltetrahydrofolate, and celiprolol) require clinical validation.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, hypermobility spectrum disorder, hypermobility, fibroblasts, myofibroblasts, extracellular matrix, TGF- β 1, biomarkers.

Citation example: Dvornichenko M.V., Belousov M.V., Melnik Y.Y., Zinovyev E.A., Sudakov A.D., Loban E.R., Byakov V.A., Marzol E.A. Molecular and cellular mechanisms of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(2):146-162. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-2-146-162

ВВЕДЕНИЕ

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) представляют собой группу заболеваний, ассоциированных с патологической дезорганизацией соединительной ткани [1]. По этиологии они могут быть дифференцированными и недифференцированными [2]. Главным отличием дифференцированной дисплазии является наличие конкретного генетического дефекта, запускающего каскад структурно-функциональных нарушений синтетической способности клеток [3]. К этой группе заболеваний относятся синдромы Мар-

INTRODUCTION

Connective tissue dysplasias (CTDs) is a group of disorders associated with pathological disorganization of the connective tissue [1]. Based on their etiology, they can be classified as differentiated or undifferentiated [2]. The main distinguishing feature of differentiated dysplasia is the presence of a specific genetic defect that triggers a cascade of structural and functional impairments in the capacity for synthesis of cells [3]. This group of diseases includes Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Alport syndrome, osteogenesis imperfecta, epidermolysis

фана, Элерса – Данлоса, Альпорта, несовершенный остеогенез, буллезная форма эпидермолиза и др. [4]. Классифицируемые формы ДСТ определяются генным дефектом и очерченной клинической симптоматикой, в популяции встречаются редко. При недифференцированной ДСТ (НДСТ, англ. HSD – hypermobility spectrum disorders) генетическая предрасположенность реализуется в фенотип преимущественно под влиянием внешних факторов, а генетический маркер отсутствует [5]. В сравнении с дифференцированными формами частота встречаемости НДСТ намного выше и составляет 1:500 (вместе с гипермобильным типом синдрома Элерса – Данлоса (ГТСЭД)) [6]. Несмотря на достаточно широкую распространенность этой нозологии, диагностика данного состояния ограничена сбором объективных и анамнестических данных [7]. Одним из самых обсуждаемых и частых фенотипических проявлений дезорганизации соединительной ткани различного генеза является гипермобильность суставов, что определяет сложность интерпретации результатов тестов и диагностической значимости этого признака для различных форм дисплазии [8]. Стандартизированная шкала Бейтона при ее диагностических ограничениях является золотым стандартом оценки степени гипермобильности [9]. В 2017 г. Международным консорциумом по синдрому Элерса – Данлоса была предпринята попытка решения проблемы дифференциальной диагностики между ГТСЭД и ранее использовавшимся понятием «доброкачественный синдром гипермобильности суставов» [10]. Научным сообществом признано, что ГТСЭД является единственным из 13 типов синдрома Элерса – Данлоса, не имеющим установленной генетической причины [11]. В связи с этим недифференцированные формы ДСТ остаются диагнозом исключения: они диагностируются только при отсутствии диагностических критериев ГТСЭД (включающих, помимо гипермобильности по шкале Бейтона, поражение органов-мишеней и специфическую скелетно-мышечную симптоматику) [12]. Несмотря на вышесказанное, проблема дифференциальной диагностики между НДСТ и ГТСЭД остается актуальной по ряду причин. Во-первых, применение шкалы Бейтона в группах высоких физических нагрузок ограничена, так как гипермобильность суставов и скелетно-мышечная симптоматика спортсменов является следствием тренировок [13]. Во-вторых, гипермобильность детского возраста часто является физиологической нормой, чем продиктована необходимость использо-

bullosa, etc. [4]. Classified forms of CTDs are defined by a genetic defect and distinct clinical symptoms; they are rare in the general population. In undifferentiated connective tissue dysplasia (hypermobility spectrum disorders – HSD), genetic predisposition manifests as a phenotype primarily under the influence of external factors, and there is no genetic marker [5]. Compared to differentiated forms, the incidence of HSD is much higher – 1:500 (including hypermobile type Ehlers-Danlos syndrome (hEDS)) [6]. Despite the relatively high prevalence of this condition, the diagnostics is limited to the results of physical examination and history taking [7]. One of the most frequently discussed and common phenotypic manifestations of connective tissue disorders of various etiologies is joint hypermobility, which complicates the interpretation of test results and the diagnostic significance of this feature for various forms of dysplasia [8]. The standardized Beighton scoring system, despite its diagnostic limitations, is the gold standard for assessing the degree of hypermobility [9]. In 2017, the International EDS Consortium attempted to resolve the issue of differential diagnosis between hEDS and the term “benign joint hypermobility syndrome” previously used [10]. The scientific community recognized that hEDS is the only one of the 13 types of EDS that has no established genetic cause [11]. Consequently, undifferentiated CTDs remain a diagnosis of exclusion: the diagnosis is verified, if only the diagnostic criteria for hEDS (which include, in addition to hypermobility to the Beighton score, the involvement of the target organs and specific musculoskeletal symptoms) are not established [12]. Despite the above, the issue of differential diagnosis between HSD and hEDS remains relevant for several reasons. First, the use of the Beighton scoring system in high level physical activity individuals is limited, as joint hypermobility and musculoskeletal symptoms in athletes are a consequence of training [13]. Second, joint hypermobility in children is often a physiological norm, which explains the need to use higher cut-offs according to Beighton scores ($\geq 6-7$ versus ≥ 4 in adults) [14]. Third, the target organ involvement characteristic of hEDS manifests with age, which suggests a pediatric diagnostic approach [15]. Clinical practice shows that existing therapeutic and diagnostic approaches to HSD and hEDS are insufficient: there is a high rate of overdiagnosis and false-positive findings, as well as dissatisfaction with the quality of life [16]. The only way to improve diagnostic accuracy is the development of laboratory markers that reflect key stages of the pathogenesis [17].

вания повышенных порогов по шкале Бейтона ($\geq 6-7$ баллов против ≥ 4 у взрослых) [14]. В-третьих, поражения органов-мишеней, характерные для ГТСЭД, манифестируют с возрастом, что предполагает педиатрическую диагностическую схему [15]. Клиническая практика показывает, что существующих лечебно-диагностических подходов к НДСТ и ГТСЭД недостаточно: высока частота гипердиагностики и ложноположительных заключений, неудовлетворенности качеством жизни [16]. Единственным путем повышения точности диагностики является разработка лабораторных маркеров, отражающих ключевые звенья патогенеза [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование актуализированной схемы патогенеза НДСТ и ГТСЭД для обоснования выбора потенциальных лекарственных мишеней и лабораторных методов диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск рецензируемых научных публикаций, посвященных генетическим и молекулярно-клеточным механизмам НДСТ, ГТСЭД и других состояний, сопровождающихся гипермобильностью суставов. Поиск осуществлялся в открытых базах данных: PubMed, Scopus, Google Scholar и eLIBRARY.

С целью обеспечения актуальности используемых данных поиск был ограничен периодом 2012–2025 годов. Для поиска использовались комбинации ключевых слов двух групп: 1) hypermobility spectrum disorder, или HSD, или недифференцированная дисплазия соединительной ткани, или joint hypermobility; 2) fibroblasts, или myofibroblasts, или extracellular matrix, или collagen, или fascia, или molecular mechanisms, или TGF beta, или integrins.

Такое деление было необходимо для более точного поиска статей, поскольку термины из первой группы определяют статьи согласно интересующей нозологии, а вторая группа акцентирует внимание на отдельных патогенетических аспектах.

В процессе поиска каждое ключевое слово из первой группы попарно комбинировалось со словом из второй группы. В структуру обзора включались статьи, соответствующие следующим критериям: публикация в рецензируемых журналах, язык – английский или русский, освещается патогенез НДСТ и ГТСЭД на генетическом/эпигенетическом/молекулярном/клеточном/тканевом уровне.

AIM OF THE RESEARCH

To develop an updated model of the pathogenesis of HSD and hEDS to provide a the rationale for the choice of potential drug targets and methods of laboratory diagnostics.

MATERIALS AND METHODS

A search for peer-reviewed publications focusing on the genetic and molecular and cellular mechanisms of HSD, hEDS, and other conditions associated with joint hypermobility was conducted. The search was carried out in the following databases: PubMed, Scopus, Google Scholar, and eLIBRARY.

To ensure the relevance of the data used, the search for articles was limited to the period from 2012 to 2025. Combinations of keywords from two groups were used for the search: (1) hypermobility spectrum disorder, or HSD, or undifferentiated connective tissue dysplasia, or joint hypermobility; (2) fibroblasts, or myofibroblasts, or extracellular matrix, or collagen, or fascia, or molecular mechanisms, or TGF-beta, or integrin.

This division was necessary for a more precise search for articles, as the terms in the first group identify articles according to the nosology of interest, while the second group focuses on specific pathogenetic aspects.

During the search, each keyword from the first group was paired with a word from the second group. The review included articles meeting the following criteria: articles must be published in peer-reviewed journals, written in English or Russian, and highlight the pathogenesis of HSD and hEDS at the genetic, epigenetic, molecular, cellular, or tissue level.

The exclusion criteria were: a focus exclusively on clinical diagnosis without data on pathogenesis; descriptions of other connective tissue diseases, conference abstracts, and presentation of case reports. The initial selection of articles was conducted independently by two reviewers from among the authors. The forward snowballing strategy with routine keyword-based retrieval was chosen as the primary search method. Ten core articles were identified; based on their references, a further search for relevant sources was carried out in accordance with the criteria described above. Each of the two reviewers compiled a list of eligible articles, after which the lists were cross-checked. First, titles and abstracts were evaluated for relevance to the publication's topic; subsequently, the full text of each article was analyzed for compliance with the inclusion criteria.

Articles that were included on both lists were approved for further analysis. In cases of dispute, a third reviewer was invited from among the authors.

Критериями исключения стали: фокус исключительно на клиническую диагностику без данных патогенеза, описание других болезней соединительной ткани, тезисы конференций, клинические случаи. Первичный отбор статей проводился независимо двумя рецензентами из числа авторов. Тактика прямого снежного кома (forward snowballing) с рутинным извлечением по ключевым словам была выбрана как основная схема поиска. Было найдено 10 основных статей, и на основе их списков литературы производили дальнейший поиск релевантных источников в соответствии с критериями, описанными выше. Каждый из двух рецензентов составил список подходящих на его взгляд работ, после чего списки сверялись. Сначала оценивались заголовки и аннотации на предмет соответствия теме публикации, затем полный текст статьи анализировался на соответствие критериям включения.

Статьи, которые были включены в оба списка, утверждались для дальнейшей работы. При возникновении спорных ситуаций приглашался третий рецензент из числа авторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патогенетические механизмы

Центральным патогенетическим фактором проявлений НДСТ и ГТСЭД является генетически обусловленная дезорганизация волокнистых структур экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса (ЭЦМ) вследствие дисбаланса синтеза и деградации коллагена, эластина и фибриллина, что приводит к снижению биомеханической прочности соединительной ткани. Соответственно, диагностические маркеры НДСТ и ГТСЭД целесообразно выявлять на молекулярно-генетическом, молекулярно-клеточном, тканевом и органном уровнях [18].

Молекулярно-генетический уровень. Вопреки клинической классификации, транскриптомные исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в экспрессии генов между НДСТ и ГТСЭД, что позволяет рассматривать их в едином спектре патогенеза [6]. На молекулярно-генетическом уровне главным патогенетическим драйвером является изменение экспрессии генов и микроРНК, что формирует дисбаланс между факторами репарации и разрушения ЭЦМ с преобладающей активностью процессов лизиса и дестабилизации [19].

По данным транскриптомного анализа, у пациентов с НДСТ и ГТСЭД выявлено снижение экспрессии 826 генов и повышение экспрессии 126. Среди генов со сниженной экспрессией зна-

RESULTS

Pathogenic mechanisms

The central pathogenic factor underlying the manifestations of HSD and hEDS is a genetically determined disorganization of the fibrous structures of the extracellular matrix (ECM) due to the imbalance in the synthesis and degradation of collagen, elastin, and fibrillin, leading to a decrease in the biomechanical strength of the connective tissue. Accordingly, it is advisable to identify diagnostic markers of HSD and hEDS at the molecular genetic, molecular cellular, tissue, and organ levels [18].

Molecular genetic level. Contrary to clinical classification, transcriptomic studies indicate no statistically significant differences in gene expression between HSD and hEDS, suggesting that they can be considered a part of a single pathogenetic spectrum [6]. At the molecular genetic level, the main pathological driver is a change in the expression of genes and microRNAs, which creates an imbalance between ECM repair and degradation factors, with a predominance of lysis and destabilization processes [19].

According to the transcriptomic analysis, patients with HSD and hEDS showed downregulation of 826 genes and upregulation of 126 genes. Among the downregulated genes, those responsible for ECM repair and remodeling are of particular significance: *COMP*, *VCAN*, *CCN2*, *THSD4*; cytoskeletal proteins *DSP*, *DST*, *MYH10*, *CDH10*, *PLEC*; and growth factors *BMP4*, *BMP6*, *WNT2*, *TGFBR1*, *FZD6*, *BMPR2*. A decrease in the expression of protease inhibitor genes is observed. The overexpressed genes enhance the processes of ECM lysis and destabilization by increasing protease activity and synthesis of pro-inflammatory cytokines [6].

MicroRNAs are key regulators of protease activity. Increased expression of miR-224 and miR-378-3p, as well as decreased expression of miR-23a, leads to upregulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, which enhances protease activity [20].

Polymorphisms in the *MTHFR* gene are present in 85% of patients with HSD and hEDS. This leads to impaired folate activation, reduced folate uptake by fibroblasts, increased protease activity, and the release of matrix metalloproteinases (MMPs) – MMP-9, MMP-1, MMP-3, and CTSS.

The only molecular difference in the genome between HSD and hEDS was the variability in the frequency of *MTHFR* alleles: the 677CT allele is more common in hEDS (43,9%) than in HSD (33,3%); the 1298AS genotype is more common in HSD (42,7%) than in hEDS (35,4%). However, the data obtained in this study are preliminary and do not provide the

чимыми являются гены, отвечающие за репарацию и перестройку ЭЦМ: *COMP*, *VCAN*, *CCN2*, *THSD4*; белки цитоскелета *DSP*, *DST*, *MYH10*, *CDH10*, *PLEC*; ростовые факторы *BMP4*, *BMP6*, *WNT2*, *TGFBR1*, *FZD6*, *BMPR2*. Отмечается снижение экспрессии генов – ингибиторов протеаз. Гены с повышенной экспрессией усиливают процессы лизиса и дестабилизации ЭЦМ за счет повышения активности протеаз и синтеза провоспалительных цитокинов [6].

Ключевыми регуляторами активности протеаз являются микроРНК. Повышение экспрессии *miR-224* и *miR-378-3p*, а также снижение экспрессии *miR-23a* приводит к повышенной регуляции *Wnt/β-catenin* сигнального пути, что усиливает активность протеаз [20].

У 85 % пациентов с НДСТ и ГТСЭД присутствуют полиморфизмы в гене *MTHFR*. Это приводит к нарушению активации фолата, снижению его поступления в фибробласты, усилению активности протеаз и выделению матриксных металлопротеиназ (MMP) – *MMP-9*, *MMP-1*, *MMP-3*, *CTSS*.

Единственным молекулярным отличием генома при НДСТ и ГТСЭД стала вариативность частоты аллелей гена *MTHFR*: аллель 677CT встречается чаще при ГТСЭД (43,9 %), чем при НДСТ (33,3 %); генотип 1298AC – чаще при НДСТ (42,7 %), чем при ГТСЭД (35,4 %). Однако данные этого исследования являются предварительными и не обладают уровнем доказательности, необходимым для достоверного разделения НДСТ и ГТСЭД [21].

Описанный молекулярно-генетический дисбаланс создает условия для перестройки клеточного фенотипа, что приводит к миофибробластной дифференцировке – центральному событию клеточного уровня патогенеза [22].

Молекулярно-клеточный уровень. Согласно литературным данным, существует два параллельных пути активации миофибробластной дифференцировки: *TGF-β* и интегрин $\alpha\beta3$ -ILK-зависимый сигнальные пути [22]. *TGF-β1* секретируется макрофагами, которые активируются гистамином и триптазами, выделяемыми тучными клетками [23]. При НДСТ и ГТСЭД тучные клетки находятся в состоянии гиперактивации, вызванном усилением экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Повышение уровня *TGF-β1* в тканевом микроокружении является ключевым триггером миофибробластной трансформации [24]. Для активированных миофибробластов выявлены следующие отличия. Во-первых, на мембране миофибробластов обнаружено сниже-

level of evidence that is appropriate for distinguishing between HSD and hEDS [21].

The described molecular genetic imbalance creates conditions for the rearrangement of the cellular phenotype, leading to myofibroblast differentiation – a central event in the cellular pathogenesis [22].

Molecular cellular level. According to the literature, there are two parallel pathways for the activation of myofibroblast differentiation: the *TGF-β* pathway and the integrin $\alpha\beta3$ -ILK-dependent signaling pathway [22]. *TGF-β1* is secreted by macrophages, which are activated by histamine and tryptases released by mast cells [23]. In HSD and hEDS, mast cells are in a state of hyperactivation caused by increased expression of pro-inflammatory cytokine genes. Elevated *TGF-β1* levels in the tissue microenvironment are a key trigger of myofibroblast transformation [24]. The following differences have been identified in activated myofibroblasts.

First, a decrease in the expression of ECM receptor – integrins involved in focal adhesion signaling such as $\alpha2\beta1$ and $\alpha5\beta1$ – has been detected on the myofibroblast membrane, which impairs the links between the cytoskeleton and fibronectin and collagen [25]. Additionally, a decrease in the expression of type I collagen and fibrillin receptors was observed, which impedes the integration of connective tissue components [6].

Second, their synthetic activity is impaired: myofibroblasts produce interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), which enhances T-cell activation and act as chemotactic factors for new immunocompetent cells [26].

Third, activated myofibroblasts are resistant to apoptosis, which allows them to remain in the tissue longer [27]. As a result, a disturbance in the functioning of the immune system develops, sustained by interactions between immune cells and fibroblasts [27]. Myofibroblasts not only affect ECM homeostasis themselves but also activate the immune system via IL-6 and MCP-1. Activated immune cells, in turn, produce additional amount of *TGF-β1* and other pro-inflammatory cytokines, which further enhances the fibroblasts-to-myofibroblast transformation, leading to the formation of self-sustaining pathological cycle [23].

Tissue level. During the synthesis of extracellular matrix components, myofibroblasts secrete chaotically arranged fibers of types I, III, and V collagen with a reduced number of interfibrillar cross-links. Elastin is aberrantly localized in the cytoplasm of myofibroblasts and is not secreted into the extracellular space. Fibrillin synthesis decreases to the point of its absence in the matrix [28].

ние экспрессии рецепторов к компонентам межклеточного вещества: интегринов фокальных контактов, таких как $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 5\beta 1$, что определяет нарушение связи цитоскелета с фибронектином и коллагеном [25]. Дополнительно выявлено снижение экспрессии рецепторов коллагена I типа и фибриллина, препятствующее интеграции компонентов соединительной ткани [6]. Во-вторых, нарушена синтетическая активность: миофибробласты продуцируют интерлейкин-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), которые усиливают активацию Т-клеток и являются хемоаттрактантами для новых иммунокомпетентных клеток [26]. В-третьих, активированные миофибробласты демонстрируют устойчивость к апоптозу, что позволяет им дольше оставаться в ткани [27]. В итоге формируется нарушение работы иммунной системы, поддерживаемое взаимодействиями между иммунными клетками и фибробластами [27]. Миофибробласты не только сами нарушают гомеостаз ЭЦМ, но и активируют иммунную систему через IL-6, MCP-1. Активированные иммунные клетки, в свою очередь, продуцируют дополнительные количества TGF- $\beta 1$ и других провоспалительных цитокинов, что усиливает дальнейшую трансформацию фибробластов в миофибробласты с формированием самоподдерживающегося патологического цикла [23].

Тканевый уровень. Миофибробласты в процессе синтеза компонентов межклеточного вещества продуцируют хаотично расположенные волокна коллагена I, III и V типов с уменьшенным количеством поперечных сшивок между фибриллами. Эластин аберрантно локализуется внутри цитоплазмы миофибробластов и не секретируется во внеклеточное пространство. Синтез фибриллин снижается вплоть до их отсутствия в матриксе [28].

Данные изменения приводят к снижению механической прочности и эластичности волокнистого компонента. Повышение активности протеолитических ферментов, увеличение количества миофибробластов, нарушение интеграции волокон приводит к повышенной повреждаемости и разрушению соединительной ткани. Проявлением этого процесса стало образование отдельных компонентов межклеточного вещества в клеточных культурах [17].

Детекция этих фрагментов является перспективным направлением лабораторной диагностики НДСТ и ГТСЭД. В процессе повреждения внеклеточного пространства образуются матрикс-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs) [29]. К ним относятся фрагменты

These changes lead to a decrease in the mechanical strength and elasticity of the fibrous component. An increase in the activity of proteolytic enzymes and myofibroblast number, as well as disintegration of fibers cause increased vulnerability and connective tissue destruction. A manifestation of this process is the appearance of individual components of the extracellular matrix in cell cultures [17].

The detection of these fragments represents a promising area for HSD and hEDS laboratory diagnosis. During damage to the extracellular matrix, damage-associated molecular patterns (DAMPs) emerge [29]. These include fragments of fibronectin, type I collagen, tenascin, as well as MMPs (MMP-9) and proteins (CCN1/CYR61, CCN2/CTGF).

A specific marker was identified, a 52 kDa fragment of fibronectin, detected only in patients with HSD and hEDS. It is absent in patients with other systemic connective tissue diseases and in healthy individuals. The presence of the 52 kDa fragment of fibronectin in patients with HSD and hEDS provides further support for the shared pathogenesis of HSD and hEDS. A 45 kDa fragment of type I collagen is being considered as a second potential biomarker. This fragment was also found in a small proportion of patients with psoriatic arthritis, and in the majority of patients with rheumatoid arthritis. Interestingly, various combinations of 45, 60, and 80 kDa fragments were observed in rheumatoid arthritis.

In patients with other connective tissue disorders (osteoarthritis, vascular type of Ehlers-Danlos syndrome), the molecular weight of the type I collagen fragment differed from 45 kDa. Therefore, the 52 kDa fragment of fibronectin and the 45 kDa fragment of type I collagen may become promising markers for HSD and hEDS diagnosis [17].

Systemic level and clinical manifestations

Musculoskeletal manifestations. ECM disorganization is observed in tendons, cartilages, ligaments, and fasciae. The abundance of fasciae in the human body makes fasciopathy a key factor in the development of the clinical picture of HSD [30].

DAMP deposition leads to fascial thickening. This process provides increased ECM viscosity, reduced interfascial gliding, impaired mechanotransductive properties, and irritation of free nerve endings.

These changes can be revealed using ultrasound imaging and sonographic elastography. Ultrasound modalities have demonstrated high sensitivity in detecting fascial densification of the sternocleid-

фибронектина, коллагена I типа, тенасцина, а также матриксные металлопротеиназы (ММР-9) и белки (CCN1/CYR61, CCN2/CTGF).

Был выявлен специфический маркер – фрагмент фибронектина массой 52 кДа, определяемый только у пациентов с НДСТ и ГТСЭД и отсутствующий у пациентов с другими системными заболеваниями соединительной ткани и у здоровых лиц. Наличие фрагмента фибронектина массой 52 кДа у пациентов с НДСТ и ГТСЭД служит дополнительным аргументом в пользу единства патогенеза НДСТ и ГТСЭД. В качестве второго возможного лабораторного маркера рассматривается фрагмент коллагена I типа массой 45 кДа. Этот фрагмент также встречался у небольшой доли пациентов с псориатическим артритом и у большинства пациентов с ревматоидным артритом, причем при ревматоидном артрите наблюдались различные комбинации фрагментов размером 45, 60 и 80 кДа.

У пациентов с другими заболеваниями соединительной ткани (остеоартрит, сосудистый тип синдрома Элерса – Данлоса) молекулярная масса фрагмента коллагена I типа была отличной от 45 кДа. Поэтому фрагмент фибронектина массой 52 кДа и фрагмент коллагена I типа массой 45 кДа могут стать перспективными лабораторными маркерами НДСТ и ГТСЭД [17].

Системный уровень и клинические проявления

Скелетно-мышечные проявления. Дезорганизация ЭЦМ наблюдается в сухожилиях, хрящах, связках и фасциях. Высокая представленность последних в организме человека делает фасциопатию ключевым фактором развития клинической картины недифференцированных форм ДСТ [30].

Отложение DAMPs приводит к уплотнению фасций. Данный процесс обеспечивает повышенную вязкость матрикса, снижение межфасциального скольжения, нарушение механотрансдуктивных свойств и раздражение свободных нервных окончаний.

Эти изменения могут быть выявлены с помощью ультразвукового исследования и сонографической эластографии. Ультразвуковые методы продемонстрировали высокую чувствительность в определении денсификации фасции грудноключично-сосцевидной мышцы, подвздошно-большеберцового тракта, грудопоясничной и подвздошной фасций [31].

Уплотнение периартикулярных тканей изменяет биомеханику и нарушает фасциальную

mastoid muscle, the iliotibial tract, thoracolumbar and iliac fasciae [31].

Periarticular tissue hardening alters biomechanics and affects fascial continuity, the distribution of mechanical stress, and muscle coordination, leading to joint instability. This explains the high incidence of joint instability, hypermobility, and chronic subluxations in patients with HSD and hEDS [13]. In response to impaired load distribution, the fascia may undergo compensatory remodeling (stress shielding). Thickened fascia absorbs most of the mechanical load, reducing the activation of stabilizer muscles, which leads to sarcopenia. Fascia transmits excessive load to the entheses, causing enthesopathies [32].

In addition to fasciae, the remodeling process affects tendons and ligaments. The optimal load for tendon adaptation is typically 4,5–6,5% deformation at 90% of the maximum isometric voluntary contraction. When the force of muscle contraction does not match tendon stiffness, deformations exceeding 9,0% occur, which disrupts the tendon's structure and leads to its elongation by 10,1–21,8% [33]. In functional assessment of tendons, patients with HSD demonstrate a shear strain that is 27% lower with regular force and 34% lower at maximum load compared to healthy controls, indicating reduced stiffness and increased deformation. Taken together, these values reflect tissue deformation and a shortened time interval to injury under both isometric muscle contraction and dynamic loading, leading to dislocations and subluxations. The shoulder, knee, hip, and interphalangeal joints are most commonly affected [34].

Extraskeletal manifestations. The pathogenesis of the musculoskeletal manifestations of HSD and hEDS has been studied in the most detail to date. The mechanisms underlying the extraskeletal symptoms in HSD and hEDS have not been as clearly defined [2].

However, available data on multisystemic ECM disorganization suggest that impaired synthesis of collagen and fibrillin leads to a decrease in dermal strength, causing the early onset of degenerative skin changes, premature aging, and abnormal repair processes [28].

In recent years, many authors have noted an increase in the prevalence of structural and metabolic abnormalities of the connective tissue manifesting as minor cardiac anomalies: valve prolapse, anomalous chordae tendineae, atrial septal aneurysms, and bicuspid aortic valve [1]. In HSD, there are structural changes in arteries and veins of various locations and calibers, which can lead to the for-

непрерывность, распределение механического стресса и мышечную координацию, что приводит к нарушению стабильности сустава. Это объясняет частую встречаемость нестабильности суставов, их гипермобильности и хронических подвывихов у пациентов с НДСТ и ГТСЭД [13]. В ответ на нарушение распределения нагрузки фасция может подвергаться компенсаторному ремоделированию (stress shielding). Утолщенная фасция аккумулирует большую часть механической нагрузки, снижая активацию мышц-стабилизаторов, что приводит к саркопении. Фасции передают избыточную силу в точки энтезисов, вызывая энтезопатии [32].

Помимо фасций, процесс ремоделирования затрагивает сухожилия и связки. Оптимум нагрузки для адаптации сухожилий в норме составляет 4,5–6,5 % деформации при 90 % от изометрического максимального произвольного сокращения. Когда сила мышечного сокращения не соответствует жесткости сухожилия, возникают деформации выше 9,0 %, что дезорганизует структуру сухожилия и приводит к его удлинению на 10,1–21,8 % [33]. При функциональной оценке сухожилия пациенты с НДСТ демонстрируют модуль сдвига ниже на 27 % при обычной силе и на 34 % – при максимальной нагрузке по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля, что доказывает сниженную жесткость и повышенную деформацию. Совокупность этих значений отражает деформацию тканей и сокращение времени до травмы как при статической, так и при динамической нагрузке, что приводит к вывихам и подвывихам. Наиболее часто поражаются плечевые, коленные, бедренные и межфаланговые суставы [34].

Внескелетные проявления. Патогенез скелетно-мышечных проявлений НДСТ и ГТСЭД изучен на данный момент наиболее подробно. Механизмы же формирования внескелетных симптомов НДСТ и ГТСЭД сформулированы не так четко [2].

При этом имеющиеся данные о мультисистемной дезорганизации ЭЦМ позволяют предположить, что нарушение синтеза коллагена и фибриллина приводит к уменьшению прочности дермы, вызывая раннее появление дистрофических изменений кожи, преждевременное старение и ухудшение репаративных процессов [28].

В последние годы многие авторы отмечают повышение распространенности нарушений строения и метаболизма соединительной ткани в виде малых аномалий сердца: пролапсы клапа-

tion of arterial aneurysms, varicose veins at a young age, impaired vascular function, and the development of serious hemodynamic changes [35].

Features of pain syndrome. It is worth considering the mechanisms of the development of chronic pain and changes in a psychological profile in patients with HSD and hEDS separately. Researchers hypothesize that increased mechanical load and chronic emotional stress, via sympathetic activation and inflammatory signals from macrophages, lead to elevated levels of TGF- β 1 in the fascial microenvironment [36, 37]. The fascia is abundantly innervated by sympathetic fibers (33–40% of all nerve endings) [38]. Stress or chronic pain-induced sympathetic activation directly stimulates the release of TGF- β 1. This cytokine, in turn, increases the afferent neuron excitability by regulating the activity of cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5), which leads to chronic pain and hyperalgesia [39]. Elevated TGF- β 1 levels correlate with the severity of chronic fatigue syndrome [40]. Fascial thickening and impaired fascial gliding irritate nerve endings, alter gamma-motor regulation, reduce joint sensitivity, and cause chronic pain [41]. Numerous fascial C-nerve fibers are sensitive to pathological ECM remodeling, which further enhances pain syndrome [42]. Moreover, pain is often the most prominent sign in the clinical picture of the patients. Consequently, musculoskeletal pain is the primary reason for seeking medical care. Onset can occur at any age, but the first symptoms usually appear in early or middle adolescence. Chronic pain occurs in 98,8% of patients with hEDS and in 92,7% of patients with HSD [43].

Promising drug targets and molecules for the pathogenetic therapy of HSD and hEDS

Based on the molecular cellular mechanisms described, several approaches can be identified for the pathogenetic therapy of connective tissue disorders. The most promising targets and corresponding drug molecules are discussed below.

Matrix metalloproteinase inhibitors. MMPs play a pivotal role in ECM degradation in HSD and hEDS. In a study by Chiarelli et al., dermal fibroblasts from patients with hEDS had increased MMP activity and a tendency toward myofibroblast differentiation. Subantimicrobial doses of doxycycline restored the architecture of collagen fibrils and partially reversed the myofibroblast phenotype *in vitro* [44]. In a model of vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS), a three-month administration of doxycycline prevented stress-induced aortic lesions in mice by normalizing MMP-9 activity and colla-

нов, аномальные хорды, аневризмы межпредсердной перегородки, бicuspidальный аортальный клапан [1]. При НДСТ имеются структурные изменения артерий и вен различной локализации и калибра, что может приводить к формированию аневризм артерий, варикозной болезни вен в молодом возрасте, нарушению функции сосудов и развитию серьезных гемодинамических сдвигов [35].

Особенности болевого синдрома. Отдельно стоит рассмотреть механизмы формирования хронического болевого синдрома и изменений психологического профиля у пациентов с НДСТ и ГТСЭД. Исследователями предполагается, что повышенная механическая нагрузка и хронический эмоциональный стресс через симпатическую активацию и воспалительные сигналы от макрофагов приводят к повышению уровня TGF- β 1 в фасциальном микроокружении [36, 37]. Фасция богато иннервирована симпатическими волокнами (33–40 % всех нервных окончаний) [38]. Симпатическая активация, вызванная стрессом или хронической болью, непосредственно стимулирует высвобождение TGF- β 1. Этот цитокин, в свою очередь, повышает возбудимость афферентных нейронов, регулируя активность циклин-зависимой киназы 5 (Cdk5), что ведет к хронической боли и гипералгезии [39]. Повышение уровня TGF- β 1 коррелирует с тяжестью синдрома хронической усталости [40]. Уплотнение фасции и нарушение фасциального скольжения раздражают нервные окончания, изменяют гамма-моторную регуляцию, снижают суставную чувствительность и вызывают хроническую боль [41]. Многочисленные С-нервные волокна в фасции чувствительны к патологическому ремоделированию ЭЦМ, что дополнительно усиливает болевой синдром [42], который часто является наиболее выраженным симптомом в клиническом профиле пациентов. Вследствие этого именно скелетно-мышечная боль является причиной первичного обращения за медицинской помощью. Дебют возможен в любом возрасте, но обычно первые симптомы появляются в раннем или среднем подростковом возрасте. Хроническая боль встречается у 98,8 % пациентов с ГТСЭД и у 92,7 % пациентов с НДСТ [43].

Перспективные лекарственные мишени и молекулы для патогенетической терапии НДСТ и ГТСЭД

На основании представленных молекулярно-клеточных механизмов можно выделить

ген content [45]. In 2002, Sastry first suggested that MMP inhibitors (marimastat) could prevent complications of Ehlers-Danlos syndrome, since their side effect – contractures – is paradoxically beneficial in cases of excessive tissue extensibility [46]. A systematic review of Shapiro confirmed that MMP dysregulation is a key link in the pathogenesis not only of Ehlers-Danlos syndrome but also of Marfan and Loeys-Dietz syndromes, and discussed the prospects for doxycycline and new selective inhibitors [47].

These studies provide the theoretical foundation for clinical trials. Blockade of MMP-2 has emerged as a more precise approach. Using *in silico* screening, the compound ChemBridge 3040 was identified, which selectively inhibits MMP-2 and prevents the cleavage of decorin, a proteoglycan that is essential for the assembly of collagen fibrils and TGF- β binding [48]. In a model of folate-dependent hypermobility syndrome, it has been shown that a deficiency of active folic acid due to *MTHFR* polymorphisms increases MMP-2 levels, and its selective inhibition is considered a key strategy for restoring the ECM [49]. The approach is currently in the preclinical stage.

Correction of the folate cycle: 5-methyltetrahydrofolate. The supplementation of 5-methyltetrahydrofolate is considered a direct correction, as it bypasses the block for enzymatic synthesis [49]. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined administration of methylcobalamin and 5-methyltetrahydrofolate in patients with HSD/hEDS and *MTHFR* polymorphisms is currently underway in the United States (ID: NCT05827354).

Inhibition of pathological TGF- β activation. The central regulator of myofibroblast differentiation is TGF- β 1. Blocking its signaling represents a logical target for breaking the vicious circle of inflammation and fibrosis. In a vEDS model, the β -blocker celiprolol (but not losartan) improved the biomechanical integrity of the aorta, presumably by modulating TGF- β -dependent pathways [50]. Saputra et al. suggest that the effect of celiprolol is associated not only with hemodynamics, but also with a direct effect on collagen synthesis through TGF- β [51]. This leads to an increase in arterial stiffness, which is interpreted as a result of β 2-adrenergic stimulation and TGF- β -mediated collagen synthesis in the vascular wall, which increases its strength.

CONCLUSION

At the molecular level, the pathogenesis of HSD is linked to a specific vicious circle: mechanical and/or

несколько направлений для патогенетической терапии состояний, связанных с дезорганизацией соединительной ткани. Ниже рассмотрены наиболее обоснованные мишени и соответствующие лекарственные молекулы.

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Ключевая роль в деградации ЭЦМ при НДСТ и ГТСЭД принадлежит MMP. В исследовании N. Chiarelli et al. дермальные фибробласты пациентов с ГТСЭД показали повышенную активность MMP и склонность к миофибробластной дифференцировке. Доксциклин в субантимикробных дозах восстанавливал организацию коллагеновых фибрилл и частично реверсировал фенотип миофибробластов *in vitro* [44]. В модели синдрома Элерса – Данлоса сосудистого типа (vEDS) трехмесячный курс доксициклина предотвращал стресс-индуцированные поражения аорты у мышей, нормализуя активность MMP-9 и содержание коллагена [45]. P.S.R.K. Sastry в 2002 г. впервые предположил, что ингибиторы MMP (маримастат) могут предотвращать осложнения синдрома Элерса – Данлоса, поскольку их побочный эффект – контрактуры – парадоксально полезен при избыточной растяжимости тканей [46]. J.R. Shapiro в систематическом обзоре подтвердил, что дисрегуляция MMP является ключевым звеном патогенеза не только при синдроме Элерса – Данлоса, но и при синдромах Марфана и Лойса – Дитца, и представил перспективы доксициклина и новых селективных ингибиторов [47]. Эти работы формируют теоретическую базу для клинических испытаний. Более точным подходом стала блокада изоформы MMP-2. Методом *in silico* скрининга идентифицировали соединение ChemBridge 3040, селективно ингибирующее MMP-2 и предотвращающее расщепление декорина – протеогликана, необходимого для сборки коллагеновых фибрилл и связывания TGF- β [48]. На модели фолат-зависимого синдрома гипермобильности показано, что дефицит активной фолиевой кислоты вследствие полиморфизмов *MTHFR* повышает уровень MMP-2, а ее селективная блокада рассматривается как ключевой способ восстановления ЭЦМ [49]. Данный терапевтический подход находится на стадии доклинической разработки.

Коррекция фолатного цикла: 5-метилтетрагидрофолат. В качестве прямой коррекции рассматривается прием 5-метилтетрагидрофолата, который обходит ферментативный блок [49]. В настоящее время в США проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование комбинации

psychological stress increases TGF- β 1 synthesis, which stimulates fibroblast-to-myofibroblast differentiation. Myofibroblasts, in turn, are unable to maintain the physiological architecture of the extracellular matrix. During degeneration, DAMPs are formed, that activate immune cells. Immune cell activation leads to increased synthesis of pro-inflammatory cytokines, including TGF- β 1, thereby closing the circle. Simultaneously, the sympathetic nervous system is activated, which exacerbates autonomic dysfunction, pain, and contributes to chronic fatigue. These molecular and cellular changes can be scaled up to preclinical criteria for HSD and hEDS diagnosis. *MTHFR* gene polymorphisms, specifically the 677CT and 1298AS alleles, require validation with a larger sample size. The 52 kDa fragment of fibronectin and the 45 kDa fragment of type I collagen are promising laboratory biomarkers, but currently there is no reliable evidence for their use in routine practice.

Ultrasound imaging and sonographic elastography can be used to diagnose the primary pathophysiological mechanism at the organ level, namely fasciopathy. These methods allow to visualize fascial densification, thickening, and reduced interfascial gliding. Three targets for the pathogenetic therapy were identified: (1) MMP inhibitors: doxycycline restores the matrix *in vitro* and prevents aortic damage in a model; selective blockade of MMP-2 (ChemBridge 3040) is at the preclinical stage; (2) correction of the folate cycle: 5-methyltetrahydrofolate bypasses the enzymatic block and is being studied in a clinical trial; (3) TGF- β blockade: celiprolol improves biomechanics of the aorta. All approaches require clinical validation in patients with HSD and hEDS.

Author contributions

E.A. Marzol, E.A. Zinovyev, A.D. Sudakov, E.R. Loban, V.A. Byakov – the concept of the study, organization and data collection.

E.A. Marzol, E.A. Zinovyev, A.D. Sudakov, E.R. Loban, V.A. Byakov – writing the first version of the manuscript.

M.V. Dvornichenko, Y.Y. Melnik, M.V. Belousov – edition of the text and approval of the final version for publication.

All authors approved the final version of the manuscript and agree to be responsible for all aspects of the work.

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

метилкобаламина и 5-метилтетрагидрофолата у пациентов с НДСТ/ГТСЭД и полиморфизмами *MTHFR* (ID: NCT05827354).

Ингибирование патологической активации TGF- β . Центральный регулятор миофибробластной дифференцировки – TGF- β 1. Блокада его сигналинга представляет собой логичную мишень для разрыва порочного круга воспаления и фиброза. На модели vEDS β -адреноблокатор целипролол (но не лозартан) улучшал биомеханическую целостность аорты, предположительно за счет модуляции TGF- β -зависимых путей [50]. P.B.T. Saputra et. al. предполагают, что эффект целипролола связан не только с гемодинамикой, но и с прямым влиянием на синтез коллагена через TGF- β . Это приводит к увеличению жесткости артерий, что интерпретируется как результат β 2-адренергической стимуляции и TGF- β -опосредованного синтеза коллагена в сосудистой стенке, который повышает ее прочность [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез НДСТ на молекулярном уровне связывается в определенный порочный круг: механический и/или психологический стресс повышает синтез TGF- β 1, который стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, которые не способны поддерживать физиологичную архитектуру внеклеточного матрикса. В процессе дегенерации образуются DAMPs, которые активируют иммунокомпетентные клетки. Активация иммунных клеток приводит к усилению синтеза провоспалительных цитокинов, в частности и TGF- β 1, замыкая круг. Параллельно активируется симпатическая нервная система, что усугубляет вегетативную дисфункцию, боль и формирует хроническую усталость. Эти молекулярно-клеточные изменения могут быть масштабированы до параклинических критериев диагностики НДСТ и ГТСЭД. Полиморфизм гена *MTHFR*, в частности аллели 677CT и 1298AC, тре-

бует валидации на выборке большего объема. Фрагмент фибронектина массой 52 кДа и фрагмент коллагена I типа массой 45 кДа являются перспективными лабораторными маркерами, но на данный момент нет достаточной доказательной базы для их использования в рутинной практике. С целью диагностики основного звена патогенеза на органном уровне – фасциопатии – может быть использовано ультразвуковое исследование и эластография. Данные методы позволяют визуализировать денсификацию, утолщение фасции и снижение межфасциального скольжения. В рамках патогенетической терапии выделены три мишени: 1) ингибиторы MMP: доксициклин восстанавливает матрикс *in vitro* и предотвращает поражения аорты на модели; селективная блокада MMP-2 (ChemBridge 3040) – на доклинической стадии; 2) коррекция фолатного цикла: 5-метилтетрагидрофолат обходит ферментативный блок (изучается в клиническом исследовании); 3) блокада TGF- β : целипролол улучшает биомеханику аорты. Все обсуждаемые подходы требуют клинической валидации при НДСТ/ГТСЭД.

Вклад авторов

Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Судаков А.Д., Лобань Е.Р., Бяков В.А. – концепция исследования, организация и сбор данных.

Марзоль Е.А., Зиновьев Е.А., Судаков А.Д., Лобань Е.Р., Бяков В.А. – написание первой версии статьи.

Дворниченко М.В., Мельник Ю.Ю., Белоусов М.В. – редактирование текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию рукописи и несут ответственность за все аспекты работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gensemer C., Burks R., Kautz S. et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes // *Dev. Dyn.* 2021;250(3):318-344. DOI: 10.1002/dvdy.220.
2. Castori M., Tinkle B., Levy H. et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):148-157. DOI: 10.1002/ajmg.c.31539.
3. Scicluna K., Formosa M.M., Farrugia R., Borg I. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A review and

REFERENCES

1. Gensemer C., Burks R., Kautz S. et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev. Dyn.* 2021;250(3):318-344. DOI: 10.1002/dvdy.220.
2. Castori M., Tinkle B., Levy H. et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):148-157. DOI: 10.1002/ajmg.c.31539.
3. Scicluna K., Formosa M.M., Farrugia R., Borg I. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A review and a criti-

- a critical appraisal of published genetic research to date // *Clin. Genet.* 2022;101(1):20-31. DOI: 10.1111/cge.14026.
4. Morlino S., Castori M. Placing joint hypermobility in context: traits, disorders and syndromes // *Br. Med. Bull.* 2023;147(1):90-107. DOI: 10.1093/bmb/ldado13.
 5. Hakim A.J., Tinkle B.T., Francomano C.A. Ehlers-Danlos syndromes, hypermobility spectrum disorders, and associated co-morbidities: Reports from EDS ECHO // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2021;187(4):413-415. DOI: 10.1002/ajmg.c.31954.
 6. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V. et al. RNA-Seq of dermal fibroblasts from patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders supports their categorization as a single entity with involvement of extracellular matrix degrading and proinflammatory pathomechanisms // *Cells.* 2022;11(24):4040. DOI: 10.3390/cells11244040.
 7. Halverson C.M.E., Clayton E.W., Garcia Sierra A., Francomano C. Patients with Ehlers-Danlos syndrome on the diagnostic odyssey: Rethinking complexity and difficulty as a hero's journey // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2021;187(4):416-424. DOI: 10.1002/ajmg.c.31935.
 8. Aubry-Rozier B., Schwitzguebel A., Valerio F. et al. Are patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorder so different? // *Rheumatol. Int.* 2021;41(10):1785-1794. DOI: 10.1007/s00296-021-04968-3.
 9. Carroll M.B. Hypermobility spectrum disorders: A review // *Rheumatol. Immunol. Res.* 2023;4(2):60-68. DOI: 10.2478/rir-2023-0010.
 10. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):8-26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
 11. Tinkle B., Castori M., Berglund B. et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):48-69. DOI: 10.1002/ajmg.c.31538.
 12. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V. et al. Looking back and beyond the 2017 diagnostic criteria for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A retrospective cross-sectional study from an Italian reference center // *Am. J. Med. Genet. A.* 2024;194(2):174-194. DOI: 10.1002/ajmg.a.63426.
 13. Yew K.S., Kamps-Schmitt K.A., Borge R. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders // *Am. Fam. Physician.* 2021;103(8):481-492.
 14. Tofts L.J., Simmonds J., Schwartz S.B. et al. Pediatric joint hypermobility: a diagnostic framework and narrative review // *Orphanet J. Rare Dis.* 2023;18(1):104. DOI: 10.1186/s13023-023-02717-2.
 15. Blajwajs L., Williams J., Timmons W., Sproule J. Hypermobility prevalence, measurements, and outcomes in childhood, adolescence, and emerging adulthood: a systematic review // *Rheumatol. Int.* 2023;43(8):1423-1444. DOI: 10.1007/s00296-023-05338-x.
 16. Forghani I., See J., McGonigle W.C. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: Diagnostic challenges
- cal appraisal of published genetic research to date. *Clin. Genet.* 2022;101(1):20-31. DOI: 10.1111/cge.14026.
4. Morlino S., Castori M. Placing joint hypermobility in context: traits, disorders and syndromes. *Br. Med. Bull.* 2023;147(1):90-107. DOI: 10.1093/bmb/ldado13.
 5. Hakim A.J., Tinkle B.T., Francomano C.A. Ehlers-Danlos syndromes, hypermobility spectrum disorders, and associated co-morbidities: Reports from EDS ECHO. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2021;187(4):413-415. DOI: 10.1002/ajmg.c.31954.
 6. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V. et al. RNA-Seq of dermal fibroblasts from patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders supports their categorization as a single entity with involvement of extracellular matrix degrading and proinflammatory pathomechanisms. *Cells.* 2022;11(24):4040. DOI: 10.3390/cells11244040.
 7. Halverson C.M.E., Clayton E.W., Garcia Sierra A., Francomano C. Patients with Ehlers-Danlos syndrome on the diagnostic odyssey: Rethinking complexity and difficulty as a hero's journey. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2021;187(4):416-424. DOI: 10.1002/ajmg.c.31935.
 8. Aubry-Rozier B., Schwitzguebel A., Valerio F. et al. Are patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorder so different? *Rheumatol. Int.* 2021;41(10):1785-1794. DOI: 10.1007/s00296-021-04968-3.
 9. Carroll M.B. Hypermobility spectrum disorders: A review. *Rheumatol. Immunol. Res.* 2023;4(2):60-68. DOI: 10.2478/rir-2023-0010.
 10. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):8-26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
 11. Tinkle B., Castori M., Berglund B. et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):48-69. DOI: 10.1002/ajmg.c.31538.
 12. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V. et al. Looking back and beyond the 2017 diagnostic criteria for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A retrospective cross-sectional study from an Italian reference center. *Am. J. Med. Genet. A.* 2024;194(2):174-194. DOI: 10.1002/ajmg.a.63426.
 13. Yew K.S., Kamps-Schmitt K.A., Borge R. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *Am. Fam. Physician.* 2021;103(8):481-492.
 14. Tofts L.J., Simmonds J., Schwartz S.B. et al. Pediatric joint hypermobility: a diagnostic framework and narrative review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2023;18(1):104. DOI: 10.1186/s13023-023-02717-2.
 15. Blajwajs L., Williams J., Timmons W., Sproule J. Hypermobility prevalence, measurements, and outcomes in childhood, adolescence, and emerging adulthood: a systematic review. *Rheumatol. Int.* 2023;43(8):1423-1444. DOI: 10.1007/s00296-023-05338-x.
 16. Forghani I., See J., McGonigle W.C. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: Diagnostic challenges and the role of genetic testing. *Genes (Basel).* 2025;16(5):530. DOI: 10.3390/genes16050530.

- and the role of genetic testing // *Genes* (Basel). 2025;16(5):530. DOI: 10.3390/genes16050530.
17. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V. et al. Bridging the diagnostic gap for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders: Evidence of a common extracellular matrix fragmentation pattern in patient plasma as a potential biomarker // *Am. J. Med. Genet. A.* 2025;197(1):e63857. DOI: 10.1002/ajmg.a.63857.
18. Tellman T.V., Dede M., Aggarwal V.A. et al. Systematic analysis of actively transcribed core matrisome genes across tissues and cell phenotypes // *Matrix Biol.* 2022;111:95-107. DOI: 10.1016/j.matbio.2022.06.003.
19. Smolgovsky S., Theall B., Wagner N., Alcaide P. Fibroblasts and immune cells: at the crossroad of organ inflammation and fibrosis // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2024;326(2):H303-H316. DOI: 10.1152/ajpheart.00545.2023.
20. Chiarelli N., Zoppi N., Cinquina V. et al. Transcriptome-wide expression profiling in skin fibroblasts of patients with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type // *PLoS One.* 2016;11(8):e0161347. DOI: 10.1371/journal.pone.0161347.
21. Courseault J., Umar M., Bordnick P. et al. Prevalence of MTHFR polymorphisms in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobile spectrum disorders in a US Hypermobility Clinic // *ACR Open Rheumatol.* 2024;6(7):399-402. DOI: 10.1002/acr2.11667.
22. Zoppi N., Chiarelli N., Binetti S. et al. Dermal fibroblast-to-myofibroblast transition sustained by $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin-ILK-Snail1/Slug signaling is a common feature for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt A):1010-1023. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.01.005.
23. Brock I., Prendergast W., Maitland A. Mast cell activation disease and immunoglobulin deficiency in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome/hypermobility spectrum disorder // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2021;187(4):473-481. DOI: 10.1002/ajmg.c.31940.
24. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis // *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12(6):325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
25. Zoppi N., Chiarelli N., Ritelli M., Colombi M. Multifaced roles of the $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin in Ehlers-Danlos and arterial tortuosity syndromes' dermal fibroblasts // *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):982. DOI: 10.3390/ijms19040982.
26. Li Y., Zhao J., Yin Y. et al. The role of IL-6 in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms // *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(14):5405-5414. DOI: 10.7150/ijbs.75876.
27. Chiarelli N., Zoppi N., Ritelli M., et al. Biological insights in the pathogenesis of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome from proteome profiling of patients' dermal myofibroblasts // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(4):166051. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.166051.
28. Halper J. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: fibronectin, fibrinogen, laminin, elastin, fibrillins, fibulins, matrilins, tenascins and thrombospondins // Halper J. (ed.) *Progress in*
17. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V. et al. Bridging the diagnostic gap for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders: Evidence of a common extracellular matrix fragmentation pattern in patient plasma as a potential biomarker. *Am. J. Med. Genet. A.* 2025;197(1):e63857. DOI: 10.1002/ajmg.a.63857.
18. Tellman T.V., Dede M., Aggarwal V.A. et al. Systematic analysis of actively transcribed core matrisome genes across tissues and cell phenotypes. *Matrix Biol.* 2022;111:95-107. DOI: 10.1016/j.matbio.2022.06.003.
19. Smolgovsky S., Theall B., Wagner N., Alcaide P. Fibroblasts and immune cells: at the crossroad of organ inflammation and fibrosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2024;326(2):H303-H316. DOI: 10.1152/ajpheart.00545.2023.
20. Chiarelli N., Zoppi N., Cinquina V. et al. Transcriptome-wide expression profiling in skin fibroblasts of patients with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161347. DOI: 10.1371/journal.pone.0161347.
21. Courseault J., Umar M., Bordnick P. et al. Prevalence of MTHFR polymorphisms in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobile spectrum disorders in a US Hypermobility Clinic. *ACR Open Rheumatol.* 2024;6(7):399-402. DOI: 10.1002/acr2.11667.
22. Zoppi N., Chiarelli N., Binetti S. et al. Dermal fibroblast-to-myofibroblast transition sustained by $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin-ILK-Snail1/Slug signaling is a common feature for hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt A):1010-1023. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.01.005.
23. Brock I., Prendergast W., Maitland A. Mast cell activation disease and immunoglobulin deficiency in patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome/hypermobility spectrum disorder. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2021;187(4):473-481. DOI: 10.1002/ajmg.c.31940.
24. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12(6):325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
25. Zoppi N., Chiarelli N., Ritelli M., Colombi M. Multifaced roles of the $\alpha\text{v}\beta 3$ integrin in Ehlers-Danlos and arterial tortuosity syndromes' dermal fibroblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):982. DOI: 10.3390/ijms19040982.
26. Li Y., Zhao J., Yin Y. et al. The role of IL-6 in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(14):5405-5414. DOI: 10.7150/ijbs.75876.
27. Chiarelli N., Zoppi N., Ritelli M., et al. Biological insights in the pathogenesis of hypermobile Ehlers-Danlos syndrome from proteome profiling of patients' dermal myofibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(4):166051. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.166051.
28. Halper J. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: fibronectin, fibrinogen, laminin, elastin, fibrillins, fibulins, matrilins, tenascins and thrombospondins. In J. Halper (ed.) *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*. 2nd ed. Springer, 2021. P. 105-126.

- Heritable Soft Connective Tissue Diseases. 2nd ed. Springer, 2021. P. 105–126.
29. Frevert C.W., Felgenhauer J., Wygrecka M. et al. Danger-associated molecular patterns derived from the extracellular matrix provide temporal control of innate immunity // *J. Histochem. Cytochem.* 2018;66(4):213–227. DOI: 10.1369/0022155417740880.
 30. Zhang H., Caudle Y., Wheeler C. et al. TGF- β 1/Smad2/3/Foxp3 signaling is required for chronic stress-induced immune suppression // *J. Neuroimmunol.* 2018;314:30–41. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.11.005.
 31. Wang T.J., Stecco A., Hakim A.J., Schleip R. Fascial pathophysiology in hypermobility spectrum disorders and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A review of emerging evidence // *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(12):5587. DOI: 10.3390/ijms26125587.
 32. Emerah A., Mostafa S., Kotb L. et al. The burden of enthesal involvement in systemic lupus erythematosus: A comparative ultrasonographic study // *Clin. Rheumatol.* 2024;43(1):219–226. DOI: 10.1007/s10067-023-06792-7.
 33. Wang T.J., Stecco A., Schleip R. et al. Change in gliding properties of the iliotibial tract in hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome // *J. Ultrasound.* 2023;26(4):809–813. DOI: 10.1007/s40477-023-00775-7.
 34. Jensen J.K., Nygaard R.H., Svensson R.B. et al. Biomechanical properties of the patellar tendon in children with heritable connective tissue disorders // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2018;118(7):1301–1307. DOI: 10.1007/s00421-018-3854-2.
 35. Atwell K., Michael W., Dubey J. et al. Diagnosis and management of hypermobility spectrum disorders in primary care // *J. Am. Board. Fam. Med.* 2021;34(4):838–848. DOI: 10.3122/jabfm.2021.04.200374.
 36. Kciuk O., Li Q., Huszti E., McDermott C.D. Pelvic floor symptoms in cisgender women with Ehlers–Danlos syndrome: An international survey study // *Int. Urogynecol. J.* 2023;34(2):473–483. DOI: 10.1007/s00192-022-052969.
 37. Fede C., Petrelli L., Pirri C. et al. Innervation of human superficial fascia // *Front. Neuroanat.* 2022;16:981426. DOI: 10.3389/fnana.2022.981426.
 38. Utreras E., Keller J., Terse A. et al. Transforming growth factor- β 1 regulates Cdk5 activity in primary sensory neurons. *J. Biol. Chem.* 2012;287(20):16917–16929. DOI: 10.1074/jbc.M111.329979.
 39. Udugampolage N., Taurino J., Bassotti A. et al. Exploring fatigue in Marfan and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: an analytical cross-sectional study in two Italian healthcare centres // *BMJ Open.* 2025;15(1):e087298. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-087298.
 40. Fiengo E., Sbarbati A. Lipedema and hypermobility spectrum disorders sharing pathophysiology: A cross-sectional observational study // *J. Clin. Med.* 2025;14(20):7195. DOI: 10.3390/jcm14207195.
 41. Scheper M., Rombaut L., de Vries J. et al. The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: the impact of proprioception // *Disabil. Rehabil.* 2017;39(14):1391–1397. DOI: 10.1080/09638288.2016.1196396.
 42. Mense S. Innervation of the thoracolumbar fascia. *Eur. J. Transl. Myol.* 2019;29(3):8297. DOI: 10.4081/ejtm.2019.8297.
 43. Daylor V., Griggs M., Weintraub A. et al. Defining the chronic complexities of hEDS and HSD: a global survey
 29. Frevert C.W., Felgenhauer J., Wygrecka M. et al. Danger-associated molecular patterns derived from the extracellular matrix provide temporal control of innate immunity. *J. Histochem. Cytochem.* 2018;66(4):213–227. DOI: 10.1369/0022155417740880.
 30. Zhang H., Caudle Y., Wheeler C. et al. TGF- β 1/Smad2/3/Foxp3 signaling is required for chronic stress-induced immune suppression. *J. Neuroimmunol.* 2018;314:30–41. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.11.005.
 31. Wang T.J., Stecco A., Hakim A.J., Schleip R. Fascial pathophysiology in hypermobility spectrum disorders and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A review of emerging evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(12):5587. DOI: 10.3390/ijms26125587.
 32. Emerah A., Mostafa S., Kotb L. et al. The burden of enthesal involvement in systemic lupus erythematosus: A comparative ultrasonographic study. *Clin. Rheumatol.* 2024;43(1):219–226. DOI: 10.1007/s10067-023-06792-7.
 33. Wang T.J., Stecco A., Schleip R. et al. Change in gliding properties of the iliotibial tract in hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *J. Ultrasound.* 2023;26(4):809–813. DOI: 10.1007/s40477-023-00775-7.
 34. Jensen J.K., Nygaard R.H., Svensson R.B. et al. Biomechanical properties of the patellar tendon in children with heritable connective tissue disorders. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2018;118(7):1301–1307. DOI: 10.1007/s00421-018-3854-2.
 35. Atwell K., Michael W., Dubey J. et al. Diagnosis and management of hypermobility spectrum disorders in primary care. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2021;34(4):838–848. DOI: 10.3122/jabfm.2021.04.200374.
 36. Kciuk O., Li Q., Huszti E., McDermott C.D. Pelvic floor symptoms in cisgender women with Ehlers–Danlos syndrome: An international survey study. *Int. Urogynecol. J.* 2023;34(2):473–483. DOI: 10.1007/s00192-022-052969.
 37. Fede C., Petrelli L., Pirri C. et al. Innervation of human superficial fascia. *Front. Neuroanat.* 2022;16:981426. DOI: 10.3389/fnana.2022.981426.
 38. Utreras E., Keller J., Terse A. et al. Transforming growth factor- β 1 regulates Cdk5 activity in primary sensory neurons. *J. Biol. Chem.* 2012;287(20):16917–16929. DOI: 10.1074/jbc.M111.329979.
 39. Udugampolage N., Taurino J., Bassotti A. et al. Exploring fatigue in Marfan and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: an analytical cross-sectional study in two Italian healthcare centres. *BMJ Open.* 2025;15(1):e087298. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-087298.
 40. Fiengo E., Sbarbati A. Lipedema and hypermobility spectrum disorders sharing pathophysiology: A cross-sectional observational study. *J. Clin. Med.* 2025;14(20):7195. DOI: 10.3390/jcm14207195.
 41. Scheper M., Rombaut L., de Vries J. et al. The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: the impact of proprioception. *Disabil. Rehabil.* 2017;39(14):1391–1397. DOI: 10.1080/09638288.2016.1196396.
 42. Mense S. Innervation of the thoracolumbar fascia. *Eur. J. Transl. Myol.* 2019;29(3):8297. DOI: 10.4081/ejtm.2019.8297.
 43. Daylor V., Griggs M., Weintraub A. et al. Defining the chronic complexities of hEDS and HSD: a global survey

42. Mense S. Innervation of the thoracolumbar fascia // *Eur. J. Transl. Myol.* 2019;29(3):8297. DOI: 10.4081/ejtm.2019.8297.
43. Daylor V., Griggs M., Weintraub A. et al. Defining the chronic complexities of hEDS and HSD: a global survey of diagnostic challenges, life-long comorbidities, and unmet needs // *J. Clin. Med.* 2025;14(16):5636. DOI: 10.3390/jcm14165636.
44. Chiarelli N., Zoppi N., Venturini M. et al. Matrix metalloproteinases inhibition by doxycycline rescues extracellular matrix organization and partly reverts myofibroblast differentiation in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome dermal fibroblasts: A potential therapeutic target? // *Cells.* 2021;10(11):3236. DOI: 10.3390/cells10113236.
45. Briest W., Cooper T.K., Tae H.J. et al. Doxycycline ameliorates the susceptibility to aortic lesions in a mouse model for the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011;337(3):621-627. DOI: 10.1124/jpet.110.177782.
46. Sastry P.S.R.K. Matrix metalloproteinase inhibitors in Ehlers-Danlos syndrome: a proposal // *Med. Hypotheses.* 2002;59(3):314-315. DOI: 10.1016/s0306-9877(02)00175-5.
47. Shapiro J.R. Matrix metalloproteinases and their inhibition in connective tissue disorders // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2018;27(9):713-720. DOI: 10.1080/13543784.2018.1512589.
48. Krishnamoorthy S. Selective inhibition of MMP-2 protein for preventing decorin cleavage linked with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome // *IJHSR.* 2026. DOI: 10.36838/v8i3.76. URL: https://terra-docs.s3.us-east-2.amazonaws.com/IJHSR/Articles/volume8-issue3/IJHSR_2026_83_76.pdf (дата обращения: 10.06/2026)
49. Courseault J., Kingry C., Morrison V. et al. Folate-dependent hypermobility syndrome: A proposed mechanism and diagnosis // *Heliyon.* 2023;9(4):e15387. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15387.
50. Dubacher N., Munger J., Gorosabel M. et al. Celiprolol but not losartan improves the biomechanical integrity of the aorta in a mouse model of vascular Ehlers-Danlos syndrome // *Cardiovasc. Res.* 2020;116(2):457-465. DOI: 10.1093/cvr/cvz095.
51. Saputra P.B.T., Widiarti W., Siahaan P.P. et al. The impact of celiprolol in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A systematic review of current evidence // *Med. Sci. (Basel).* 2025;13(2):74. DOI: 10.3390/medsci13020074.
- of diagnostic challenges, life-long comorbidities, and unmet needs. *J. Clin. Med.* 2025;14(16):5636. DOI: 10.3390/jcm14165636.
44. Chiarelli N., Zoppi N., Venturini M. et al. Matrix metalloproteinases inhibition by doxycycline rescues extracellular matrix organization and partly reverts myofibroblast differentiation in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome dermal fibroblasts: A potential therapeutic target? *Cells.* 2021;10(11):3236. DOI: 10.3390/cells10113236.
45. Briest W., Cooper T.K., Tae H.J. et al. Doxycycline ameliorates the susceptibility to aortic lesions in a mouse model for the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011;337(3):621-627. DOI: 10.1124/jpet.110.177782.
46. Sastry P.S.R.K. Matrix metalloproteinase inhibitors in Ehlers-Danlos syndrome: a proposal. *Med. Hypotheses.* 2002;59(3):314-315. DOI: 10.1016/s0306-9877(02)00175-5.
47. Shapiro J.R. Matrix metalloproteinases and their inhibition in connective tissue disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2018;27(9):713-720. DOI: 10.1080/13543784.2018.1512589.
48. Krishnamoorthy S. Selective inhibition of MMP-2 protein for preventing decorin cleavage linked with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *IJHSR.* 2026. DOI: 10.36838/v8i3.76. URL: https://terra-docs.s3.us-east-2.amazonaws.com/IJHSR/Articles/volume8-issue3/IJHSR_2026_83_76.pdf (accessed 10.06/2026)
49. Courseault J., Kingry C., Morrison V. et al. Folate-dependent hypermobility syndrome: A proposed mechanism and diagnosis. *Heliyon.* 2023;9(4):e15387. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15387.
50. Dubacher N., Munger J., Gorosabel M. et al. Celiprolol but not losartan improves the biomechanical integrity of the aorta in a mouse model of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(2):457-465. DOI: 10.1093/cvr/cvz095.
51. Saputra P.B.T., Widiarti W., Siahaan P.P. et al. The impact of celiprolol in vascular Ehlers-Danlos syndrome: A systematic review of current evidence. *Med. Sci. (Basel).* 2025;13(2):74. DOI: 10.3390/medsci13020074.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дворниченко Марина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; научный сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-9783-0817.

Белоусов Михаил Валерьевич – д-р фармацевт. наук, заведующий кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Dvornichenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9783-0817.

Mikhail V. Belousov – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Head, Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2153-7945.

Yulia Y. Melnik – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. Scopus Author ID: 7003657787.

Egor A. Zinovyev – Research Assistant, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies; 5th-year Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical Uni-

медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-2153-7945.

Мельник Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. Scopus Author ID: 7003657787.

Зиновьев Егор Андреевич – лаборант-исследователь лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий; студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0009-0000-8980-7967.

Судаков Артём Дмитриевич – студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0009-0000-5207-4931.

Лобань Екатерина Романовна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0009-0007-6555-1929.

Бяков Вадим Александрович – студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0009-0009-9260-4808.

Марзоль Екатерина Александровна – аспирант кафедры морфологии и общей патологии; старший преподаватель кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии; младший научный сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-4119-7562.

versity, Tomsk, Russia. ORCID: 0009-0000-8980-7967.

Artyom D. Sudakov – 6th-year Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0009-0000-5207-4931.

Ekaterina R. Loban – 6th-year Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0009-0007-6555-1929.

Vadim A. Byakov – 6th-year Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0009-0009-9260-4808.

Ekaterina A. Marzol – Post-graduate Student, Department of Morphology and General Pathology; Senior Lecturer, Department of Human Anatomy with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery; Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia ORCID: 0000-0002-4119-7562.

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 предоставляется 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.

