

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
31
Vol.

№ 6, 2024



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.
ВОССОЗДАН В 1993 г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД

ТОМ 31, № 6, 2024

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ESTABLISHED 1920
CONTINUED 1993
FREQUENCY: BIMONTHLY

VOL. 31, No 6, 2024

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации серия ПИ № ФС77-75243 от 25.03.2019 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Адрес редакции:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	09.12.2024
Дата выхода в свет:	23.12.2024

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Общественное

здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заместитель главного редактора

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия)

Заведующая редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по медицинской статистике (биоистатистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент (Краснодар, Россия)

Ответственный секретарь

Веревкин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Анкин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа

и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора; директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом

кардиоторакальной хирургии института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Гурмиков Беслан Нуралиевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Малявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего об-

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии и алергологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия]

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии центра сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Лучевая диагностика];

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного пост-дипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия]

Профилактическая медицина

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой алергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

Медико-биологические науки

разования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейробиофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефирова Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунок Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Диль Фридрихс — профессор, заведующий лабораторией кафедры экстремологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Перуджа, Италия);

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Калифорния, США);

Каноника Джорджио Вальтер — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Судебная медицина];

генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Червенек Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Щетгле Филипп Бастиан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинвич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийр Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 федерального государствен-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия; Кардиология];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Стоматология; Патологическая физиология];

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и пе-

ринатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия; Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Семёнов Фёдор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия); ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных

и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Профилактическая медицина

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Медико-биологические науки

Мартусевич Андрей Кимович — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией интегрального здоровья человека, профессор кафедры спортивной медицины и психологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Нижний Новгород, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Судебная медицина];

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кардиохирургическим отделением I (отделение реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии) федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия]

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия];

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Патологическая анатомия];

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина];

Чередник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология; Физиология человека и животных]

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Certificate of mass media registration, series ПИ No. ФС77-75243 dated March 25, 2019 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (ROSKOMNADZOR)
The cost of one issue:	Free price
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	09.12.2024
Date of publication:	23.12.2024

AIM AND SCOPE

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenerology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery; Public Health, Organization and

Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Editorial Manager

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Academic Publication Ethician

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Medical Statistician (Biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Alexandr A. Verevkin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology, Assoc. Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director; Director of the Institute of Cancer Gynecology and Breast Care, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Beslan N. Gurmikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Oncology, Radiation Therapy; Surgery];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Pediatrics];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Pediatrics];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science with the Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases and Allergology, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics];

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology]

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Honorary Professor of the Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology]

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexandr P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia) [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal Research Centre of Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) [Pathological Physiology: Human and Animal Physiology]

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Akhmedzhanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio Walter Canonica — Dr. Sci. (Med.), Prof. of Respiratory Medicine, Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Zhasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Prof. of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Academic Research and Innovation, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (CA, USA);

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life Style and Epidemi-

ology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Ear, Nose and Throat Diseases and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Kirill O. Barbukhatti — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director, Head of the V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science, Federal Research and Clinical Centre of Reanimatology and Resuscitation (Moscow, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Research Fellow of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia) [Oncology and Radiation Therapy];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, Specialist of the University Clinical Hospital No. 2 (with the Functions of an Admission Unit) of the Clinic of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pediatrics; Cardiology];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 1 (Restorative Cardiovascular Surgery), B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery; Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Yuriy A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) ([Oncology and Radiation Therapy; Surgery];

Preventive Medicine

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, Allergology, and Cosmetology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Scientific and Research Work, Head of the Department of Public Health and Health Care No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology]

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhskiy Research Medical University; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof. of the Department of Sports Medicine and Psy-

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

chology, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhsky Research Medical University; Head of Postgraduate Study and Support of Dissertation Council Department; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof., Department of Sports Medicine and Psychology, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine] Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Быков И.М., Ермакова Г.А., Попов К.А., Попова М.А., Завгородняя А.Г., Устинова Е.С.

Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование 15

Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Прозоровская Ю.И. Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование «случай — контроль» 28

Чуян Е.Н., Ливенцов С.Ю., Миронюк И.С., Раваева М.Ю., Куличенко А.М., Контарева Д.К. Гемодинамические типы кожной микроциркуляции крыс: выборочное экспериментальное исследование 40

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ярыгина Е.Н., Шкарин В.В., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Оценка реабилитационного потенциала жевательной мускулатуры пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом: рандомизированное проспективное контролируемое исследование 56

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Ананина О.А., Кондрашина Ю.Д., Кононова Г.А., Миллер С.В., Пикалова Л.В. Эпидемиология рака легкого в Сибирском федеральном округе: ретроспективное наблюдательное исследование 72

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Арбузова Н.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю. Перспективы применения рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum* TR0163 и TR0971 в иммуноферментном анализе для обнаружения IgM в сыворотке больных сифилисом: пилотное наблюдательное исследование 86

ИСТОРИЯ И СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ

Лебедева-Несевря Н.А., Шарыпова С.Ю., Корнилицына М.Д. Риски развития инфекционных заболеваний в субъективном восприятии жителей мегаполисов: от оценки к стратегии управления 96

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

BIOMEDICAL SCIENCES

Iliya M. Bykov, Galina A. Ermakova, Konstantin A. Popov, Munya A. Popova, Anna G. Zavgorodnyaya, Ekaterina S. Ustinova. Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study 15

Ivan I. Pavlyuchenko, Yana V. Klimenko, Yuliya I. Prozorovskaya. Polymorphism of genes related to antioxidant defense systems, xenobiotic biotransformation, and immune regulation in allergic diseases: An observational case-control study 28

Elena N. Chuyan, Stanislav Yu. Liventsov, Irina S. Mironyuk, Marina Yu. Ravaeva, Alexander M. Kulichenko, Daria K. Kontareva. Hemodynamic types of cutaneous microcirculation in rats: A selective experimental study 40

CLINICAL MEDICINE

Elena N. Iarygina, Vladimir V. Shkarin, Yuliya A. Makedonova, Svetlana V. Dyachenko. Assessing rehabilitation potential of the masticatory musculature in patients with temporomandibular myofascial pain syndrome: A randomized prospective controlled study 56

PREVENTIVE MEDICINE

Lilia D. Zhuikova, Tatyana V. Polishchuk, Olga A. Ananina, Yuliya D. Kondrashina, Galina A. Kononova, Sergey V. Miller, Lidia V. Pikalova. Epidemiology of lung cancer in the Siberian Federal District: A retrospective observational study 72

SHORT COMMUNICATIONS

Natalia V. Arbuzova, Marina V. Shpilevaya, Georgiy L. Katunin, Nikita Yu. Nosov. Prospects for the application of recombinant antigens *Treponema pallidum* TP0163 and TP0971 in enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin M in the serum of syphilis patients: A pilot observational study 86

HISTORY AND SOCIOLOGY OF MEDICINE

Natalia A. Lebedeva-Nesevria, Sofya Yu. Sharypova, Maria D. Kornilitsyna. Risks of infectious diseases in the subjective perception of metropolitan residents: From assessment to management strategy 96



Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование

И.М. Быков¹✉, Г.А. Ермакова^{1,2}, К.А. Попов¹, М.А. Попова², А.Г. Завгородняя¹, Е.С. Устинова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. им. Тюляева, д. 16, г. Краснодар, 350080, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Работа направлена на оценку эффективности комбинированной гепатопротекторной терапии алкогольных поврежденных печени. С учетом разного механизма действия и показанной в эксперименте цитопротективной эффективности адеметионина и липоевой кислоты можно было бы ожидать потенцирования эффектов друг друга. **Цель исследования** — определение особенностей влияния комбинированного использования адеметионина и липоевой кислоты на цитолитический синдром и состояние окислительного метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом. **Методы.** Проведено рандомизированное проспективное исследование с участием 30 больных с диагнозом «алкогольная болезнь печени» и 15 здоровых индивидуумов. Больные проходили лечение на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, здоровые добровольцы наблюдались на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в течение 2022–2024 гг. В исследование включали пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет с диагнозом «алкогольная болезнь печени» в форме алкогольного гепатита. До исследования не были допущены пациенты с другими соматическими и психическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Больные методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были распределены в три группы. Больные группы № 2 получали адеметионин (400 мг внутривенно в сутки, «Гепцифол»). Больным группы № 3 вводили липоевую кислоту (600 мг внутривенно в сутки, «Октолипен»). Больные группы № 4 получали комбинированную терапию, включающую введение адеметионина и липоевой кислоты в вышеуказанных дозировках и формах. Продолжительность стационарного лечения составляла 15–18 суток, на этапе поступления больных и перед их выпиской осуществляли забор крови. В сыворотке крови определяли активность ферментов маркеров цитолиза гепатоцитов, концентрации общего белка, альбумина и билирубина, общую антиоксидантную активность и содержание тиоловых групп. В эритроцитах определяли концентрации глутатиона и продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы StatSoft, Inc. (2011) Statistica, version 10. Статистически значимыми различия между значениями показателей групп считали при выполнении условия для уровня значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Комбинированная терапия с использованием двух серосодержащих гепатопротекторов после трехнедельного курса лечения позволила добиться значений активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в плазме крови в 1,7–2,1 раза ниже значения соответствующих маркеров групп больных, получавших только один из препаратов. Проведение терапии с использованием серосодержащих препаратов сопровождалось тенденциями к нормализации состояния свободнорадикального гомеостаза. Максимальные эффекты были достигнуты при использовании липоевой кислоты самостоятельно или совместно с адеметионином. В этом случае наблюдался рост антиоксидантной активности плазмы крови на 52–64%, концентрация реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты снижалась на 28–36%. **Заключение.** Комбинированная терапия с использованием серосодержащих гепатопротекторов позволила добиться максимально низких значений активности ферментов — маркеров цитолитического синдрома у больных алкогольным гепатитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный гепатит, адеметионин, липоевая кислота, цитолитический синдром, окислительный стресс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Быков И.М., Ермакова Г.А., Попов К.А., Попова М.А., Завгородняя А.Г., Устинова Е.С. Влияние комбинированной гепатопротекторной терапии серосодержащими препаратами на состояние окислительного гомеостаза в крови больных алкогольным гепатитом: рандомизированное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):15–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20010, <https://rscf.ru/project/24-15-20010/>; исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках проекта № 24-15-20010.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Быков И.М. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

© Быков И.М., Ермакова Г.А., Попов К.А., Попова М.А., Завгородняя А.Г., Устинова Е.С., 2024

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение исследования было одобрено на заседании экспертной комиссии Независимого этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия) протокол № 96 от 29.01.2021 г. Все описанные в статье работы проведены в соответствии с принципами и правилами, разработанными и документированными в Хельсинкской декларации ВМА (64-я Генеральная ассамблея, Форталеза, 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. Обязательным критерием для включения испытуемых лиц в исследование было получение от них добровольного информируемого согласия в письменной форме.

ВКЛАД АВТОРОВ: И.М. Быков, Г.А. Ермакова, К.А. Попов, М.А. Попова, А.Г. Завгородняя, Е.С. Устинова — разработка концепции и дизайна исследования; Г.А. Ермакова, М.А. Попова, — сбор данных; И.М. Быков, К.А. Попов, А.Г. Завгородняя, Е.С. Устинова — анализ и интерпретация результатов; Г.А. Ермакова, К.А. Попов, М.А. Попова — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.М. Быков, А.Г. Завгородняя, Е.С. Устинова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Быков Илья Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: ilya.bh@mail.ru.

Поступила 12.03.2024 / Принята после доработки 10.10.2024 / Принята к публикации 15.11.2024

Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study

Iliya M. Bykov[✉], Galina A. Ermakova^{1,2}, Konstantin A. Popov¹, Munya A. Popova², Anna G. Zavgorodnyaya¹, Ekaterina S. Ustinova¹

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Drug Abuse Clinic, Krasnodar Krai Ministry of Health, Tyulyaeva str., 16, Krasnodar, 350080, Russia

ABSTRACT

Background. The study aims to evaluate the efficacy of combination hepatoprotective therapy for alcoholic liver damage. Given the difference in the mechanism of action and the experimentally demonstrated cytoprotective efficacy of ademetonine and lipoic acid, these drugs could be expected to potentiate each other's effects. **Objective.** To determine the effect of the combined use of ademetonine and lipoic acid on the cytolytic syndrome and oxidative metabolism in the blood of patients with alcoholic hepatitis. **Methods.** A randomized prospective study was conducted examining 30 patients diagnosed with alcoholic liver disease and 15 healthy individuals. The patients were treated at the Drug Abuse Clinic of the Krasnodar Krai Ministry of Health, whereas healthy volunteers were monitored at the Clinic of the Kuban State Medical University (2022–2024). The study included male patients aged 20 to 40 years with a diagnosis of alcoholic liver disease in the form of alcoholic hepatitis. Patients with other decompensated somatic and psychiatric disorders were excluded from the study. Via simple randomization with the use of random number tables, the patients were distributed into three groups. Group 2 patients received ademetonine (400 mg intravenously per day, Hepcifol). Group 3 patients were administered lipoic acid (600 mg intravenously per day, Octolipen). Group 4 patients received combination therapy with the administration of ademetonine and lipoic acid in the specified dosages and forms. The inpatient treatment lasted 15–18 days; on admission and prior to discharge, the patients had their blood samples taken. Blood serum was assayed for the activity of hepatocyte cytolysis markers and the concentrations of total protein, albumin, and bilirubin, as well as total antioxidant activity and thiol group content. The concentrations of glutathione and thiobarbituric acid reactive substances were determined in erythrocytes. The data were statistically processed using Statistica 10 (StatSoft, Inc., 2011). The differences between the parameters of the groups were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Following a three-week course of treatment, the combination therapy with two sulfur-containing hepatoprotectors helped to achieve 1.7–2.1 times lower activity of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase in blood plasma as compared to the corresponding markers in the groups of patients receiving only one of the drugs. The therapy with sulfur-containing drugs was accompanied by tendencies toward normalization of free radical homeostasis. The maximum effects were achieved when lipoic acid was used alone or together with ademetonine. In this case, a 52–64% increase in the antioxidant activity of blood plasma was observed, with the concentration of thiobarbituric acid reactive substances decreasing by 28–36%. **Conclusion.** The combination therapy with the use of sulfur-containing hepatoprotectors helped to achieve the lowest possible enzyme activity (cytolytic syndrome markers) in patients with alcoholic hepatitis.

KEYWORDS: alcoholic hepatitis, ademetonine, lipoic acid, cytolytic syndrome, oxidative stress

FOR CITATION: Bykov I.M., Ermakova G.A., Popov K.A., Popova M.A., Zavgorodnyaya A.G., Ustinova E.S. Effect of combination hepatoprotective therapy with sulfur-containing drugs on oxidative homeostasis in the blood of patients with alcoholic hepatitis: A randomized prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):15–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-15-27>

FUNDING: The study was funded by grant No. 24-15-20010 from the Russian Science Foundation (<https://rscf.ru/project/24-15-20010/>) and supported by the Kuban Science Foundation within project No. 24-15-20010.

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Prof. Bykov, Dr. Sci. (Med.)) is an editorial board member of the Kuban Scientific Medical Bulletin. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the corresponding author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 96 as of January 29, 2021) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia). All the work described in this article was conducted in compliance with the principles and rules developed and documented in the WMA Declaration of Helsinki (64th General Assembly, Fortaleza, 2013) and Federal Law of the Russian Federation No. 323-FZ as of November 21, 2011. A mandatory inclusion criterion was to obtain voluntary informed consent from the participants in writing.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.M. Bykov, G.A. Ermakova, K.A. Popov, M.A. Popova, A.G. Zavgorodnyaya, E.S. Ustinova — concept formulation and study design; G.A. Ermakova, M.A. Popova — data collection; I.M. Bykov, K.A. Popov, A.G. Zavgorodnyaya, E.S. Ustinova — analysis and interpretation of the obtained results; G.A. Ermakova, K.A. Popov, M.A. Popova — literature review and statistical analysis, drafting of the manuscript and preparation of its final version; I.M. Bykov, A.G. Zavgorodnyaya, E.S. Ustinova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Ilya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: ilya.bh@mail.ru

Received: 12.03.2024 / **Revised:** 10.10.2024 / **Accepted:** 15.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Одним из дискуссионных вопросов современной медицины является обоснование целесообразности и оценка эффективности использования гепатопротекторов в различных клинических ситуациях. Одной из таких ситуаций является алкогольное повреждение паренхимы печени, так как данный орган является ключевой мишенью этилового спирта, где он метаболизируется преимущественно алкогольдегидрогеназой или микросомальной этанолоксилирующей системой гепатоцитов [1, 2]. В качестве лекарственных средств, обладающих способностью защищать и восстанавливать печень после повреждений различного этиопатогенеза, рассматривают широкий перечень веществ, включая ряд тиолсодержащих и тиозфирных соединений. Среди SH-содержащих соединений в качестве потенциальных гепатопротекторов рассматривают N-ацетилцистеин, глутатион и липоевую кислоту, среди тиозфирных производных — метионин и аденозилметионин [3, 4]. В ряде ситуаций анализируют эффективность других серосодержащих соединений: таурин, тиосульфат натрия, тиотриазолин и др. Несмотря на значительные успехи данных препаратов, продемонстрированные в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, результаты рандомизированных клинических исследований не позволяют однозначно судить об их эффективности при поражениях печени. Одним из потенциально перспективных направлений в фармакотерапии является комбинированное использование известных препаратов или даже создание комплексных средств, как, например ремаксол («НТТФ Полисан», Россия) [5].

Имеются отдельные сведения об эффективности использования липоевой кислоты в качестве гепатопротекторного средства. Основным эффектом липоевой кислоты является выраженное антиоксидантное действие за счет наличия двух -SH групп в восстановленном состоянии.

Показано, что липоевая кислота способна ингибировать свободнорадикальные процессы, за счет участия в работе пируватдегидрогеназного комплекса регулировать энергообмен, окисление глюкозы и липидов. В литературе имеются данные по использованию данного препарата при неалкогольной жировой болезни печени, встречаются сведения о применении при хронической алкогольной интоксикации [6, 7]. При этом, по нашим данным, использование липоевой кислоты в эксперименте, несмотря на значительную метаболическую поддержку антиоксидантной системы, сопровождается незначительным снижением выраженности цитолитического синдрома на фоне алкоголизации животных [8]. Скорее всего, не существует прямой связи между антиоксидантным действием и цитопротекторной активностью в отношении клеток печени.

Лучше известны гепатопротекторные свойства адеметионина, который доказал свою эффективность в экспериментальных исследованиях и имеет ряд успешных примеров применения по данным клинических испытаний [9]. Основным эффектом адеметионина является поддержка обезвреживающей функции печени за счет поставки активной формы метионина — донора метильных групп в реакциях детоксикации. Также известно, что синтез адеметионина снижается при хронических заболеваниях печени [10, 11]. Это также обуславливает потенциальную эффективность коррекции введением экзогенного метаболита.

Определенный интерес представляет попытка комбинированной терапии с использованием адеметионина и липоевой кислоты. С учетом разного механизма действия и показанного в эксперименте гепатопротекторного эффекта обоих препаратов можно было бы ожидать потенцирования эффектов друг друга. Это было основной гипотезой проведения исследования и определило цель исследования.

Цель исследования — оценка влияния комбинированного использования адеметионина и липоевой кислоты на цитолитический синдром и состояние окислительного метаболизма в крови больных алкогольным гепатитом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено в соответствии с дизайном контролируемого рандомизированного проспективного исследования с участием 30 больных с диагнозом «алкогольная болезнь печени» и 15 здоровых индивидуумов.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст 20–40 лет; мужской пол; для контрольной группы — отсутствие соматических и психических заболеваний в стадии обострения; для больных — наличие установленного специалистами государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ НД МЗ КК) диагноза «алкогольная болезнь печени» (алкогольный гепатит); наличие добровольного информированного согласия в письменной форме.

Критерии исключения

Наличие злокачественных новообразований; наличие заболеваний легочной и сердечно-сосудистой системы, инфекционных заболеваний, нервных болезней и нарушений психического статуса; отягощенный аллергологический анамнез, бесконтрольный прием лекарственных препаратов и парафармацевтиков.

Критерии исключения

Добровольный отказ пациента от оказания медицинской помощи или участия в данном исследовании; развитие осложнений, напрямую не связанных с проведением настоящего исследования, в том числе развитие острого респираторного инфекционного заболевания.

Условия проведения исследования

Клиническое исследование выполнено на базе ГБУЗ НД МЗ КК, в стационаре которого больные проходили курс дезинтоксикационно-стабилизационного лечения. Испытуемые лица контрольной группы были набраны из добровольцев, проходящих диспансеризацию на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Лабораторный этап настоящего исследования выполнен на трех базах: клинико-диагностические лаборатории университетской клиники и наркодиспансера, лаборатория кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Клиническое исследование, включая лабораторный этап, выполнено в период с мая 2022 по февраль 2024 года.

Медицинские вмешательства

Все испытуемые лица контрольной группы выступали в качестве доноров биоматериала (крови) для проведения

лабораторного этапа исследования. Результаты исследований контрольной группы, или группы № 1, служили материалом для сравнения значений аналогичных маркеров больных опытной группы. Больные, как указано выше, были рандомизированы в три опытные группы, различающиеся по признаку получаемого гепатопротекторного средства в составе комплексной схемы дезинтоксикационно-стабилизационного курса лечения. Больные группы № 2 получали адеметионин (400 мг в/в ежедневно в составе лекарственного препарата «Гепцифол», «Фармсинтез АО», Россия). Больным группы № 3 вводили липоевую кислоту (600 мг в/в ежедневно в составе лекарственного препарата «Октолипен», Уфимский витаминный завод, Россия). Больные группы № 4 получали комбинированную терапию, включающую введение адеметионина и липоевой кислоты в вышеуказанных дозировках и в составе вышеуказанных лекарственных препаратов. Общая продолжительность наблюдения и курса дезинтоксикационно-стабилизационного лечения составляла 15–18 суток на базе стационара. Сбор биоматериала (кровь) осуществляли двукратно: на этапе поступления больных в стационар — до начала лечения и перед их выпиской.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основным исходом анализа эффективности комбинированного использования серосодержащих гепатопротекторов считали клинически значимое снижение уровня маркеров цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ и ЛДГ) на 40% и более относительно исходного значения, полученного на этапе поступления больного в стационар [12]. С учетом косвенного характера вышеперечисленных маркеров цитолитического синдрома в качестве основных исходов исследования рассматривали возможность снижения концентрации билирубина, увеличения концентрации общего белка и человеческого сывороточного альбумина, которые также отражают функциональное состояние печеночной паренхимы. Так как анализ эффективности гепатопротекторной терапии включал использование серосодержащих соединений, обладающих выраженной антиоксидантной активностью, в качестве основного исхода исследования рассматривали нормализацию прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Дополнительные исходы исследования

Не предусмотрены.

Методы регистрации исходов

Определение стандартных биохимических показателей в сыворотке крови выполняли с помощью автоматического биохимического анализатора Super Z (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китай) и реагентов производства Randox (Великобритания). К таким лабораторным биохимическим показателям относились: аспаргатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий белок (ОБ), человеческий сывороточный альбумин, общий и прямой билирубин.

Для оценки состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса в сыворотке крови определяли общую анти-

оксидантную активность (ОАОА) и суммарный уровень сульфгидрильных групп, в эритроцитарной взвеси определяли концентрации восстановленной формы глутатиона и реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-реактивных продуктов).

Для определения железо-восстанавливающей способности (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), один из аналогов общей антиоксидантной активности, определяемой химическим колориметрическим способом) инкубировали биожидкость (сыворотку крови) с раствором ионов Fe^{3+} и хромогенным реагентом (2,2'-дипиридил), дающим красный комплекс с ионами Fe^{2+} . Оптическая плотность раствора полученного комплекса дипиридила с двухвалентным железом прямо пропорциональна антиоксидантной активности, которую выражали в мМ раствора аскорбиновой кислоты, принятой в качестве стандартного раствора [13].

Антирадикальную активность, которую также можно рассматривать в качестве одного из вариантов общей антиоксидантной активности, определенной химическим колориметрическим способом, анализировали в тест-системе с окрашенным катионным радикалом АВТS (2,2'-азинобис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфо)кислоты) диаммониевая соль). Скорость нейтрализации данного радикала и, соответственно, скорость его обесцвечивания или снижения оптической плотности раствора рассматривали в качестве меры антирадикальной активности сыворотки крови, которую также выражали в мМ раствора аскорбиновой кислоты, принятой в качестве стандартного раствора [14].

Содержание тиоловых групп в сыворотке крови, как и глутатиона в эритроцитарной взвеси, было основано на реакции -SH групп с реагентом Элмана, в ходе которой высвобождается окрашенный тионитрофенильный анион, а оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации тиоловых групп или тиолсодержащих соединений в биожидкости [15].

Определение концентрации ТБК-реактивных продуктов было основано на хорошо известном свойстве продуктов перекисного окисления липидов, таких как малоновый диальдегид, при высокой температуре реагировать с 2-тиобарбитуровой кислотой с образованием кирпично-красного соединения. Оптическая плотность образуемого раствора при этом прямо пропорциональна концентрации продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул, поэтому данный лабораторный показатель рассматривается в качестве одного из ключевых маркеров окислительного стресса [16].

Рандомизация

Проведение исследования предполагало участие 30 больных алкогольным гепатитом, которые методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел были распределены в три группы, которые позже получали разные гепатопротекторные средства в составе комплексного медикаментозного лечения.

Обеспечение анонимности данных

Рандомизация пациентов на группы осуществлялась при непосредственном участии БИМ. Образцы биологического материала, поступающие в лабораторию, были за-

шифрованы с исключением использования персональной информации. Все этапы научно-исследовательской работы осуществлялись без привлечения сторонних исследователей.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Для оценки нормальности распределения чисел для числовых выборок значений показателей рассчитывали критерий Шапиро — Уилка, который в большинстве случаев свидетельствовал об отклонении распределения от нормального закона. Это обусловило представление результатов в формате медианы и квартилей ($Me (Q1/Q3)$) и последующее сравнение выборок групп друг с другом с использованием непараметрических критериев. Сравнение нескольких выборок друг с другом было основано на использовании критерия Краскела — Уоллиса, последующее при необходимости попарное сравнение выполняли по критерию Манна — Уитни. Сравнение результатов до и после лечения проводили по критерию Уилкоксона. Статистически значимые различия между значениями показателей групп считали при выполнении условия для уровня значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы StatSoft, Inc. (2011) Statistica, version 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Принцип формирования выборок и общий дизайн исследования представлены на блок-схеме (рис.). В контрольную группу были включены 15 здоровых мужчин, которые проходили обследование на базе диспансерно-поликлинического отделения в рамках медицинских осмотров. Испытуемые лица группы № 1 выступали в роли доноров крови для проведения лабораторных исследований и формулирования условной нормы биомаркеров. Общая группа больных была сформирована за счет включения больных алкогольной болезнью печени (алкогольный гепатит). В ходе рандомизации больные были распределены на три случайные группы, в которых использовали разные серосодержащие гепатопротекторы в схеме комплексной терапии. Больные группы № 2 ($n = 10$) получали адеметионин, группы № 3 ($n = 10$) — липоевую кислоту, группы № 4 ($n = 10$) — комбинированную гепатопротекторную терапию с использованием адеметионина и липоевой кислоты.

Характеристики выборки (групп) исследования

Все испытуемые лица, включенные в исследование, были представлены мужчинами, сопоставимыми по возрасту. Все испытуемые лица были представлены гражданами Российской Федерации, жителями Краснодарского края, относящимися к европеоидной расе. Одним из критериев включения было соответствие возрасту 20–40 лет. Таким образом, были набраны здоровые добровольцы возрастом 29 (25/32) лет, возраст больных группы № 2

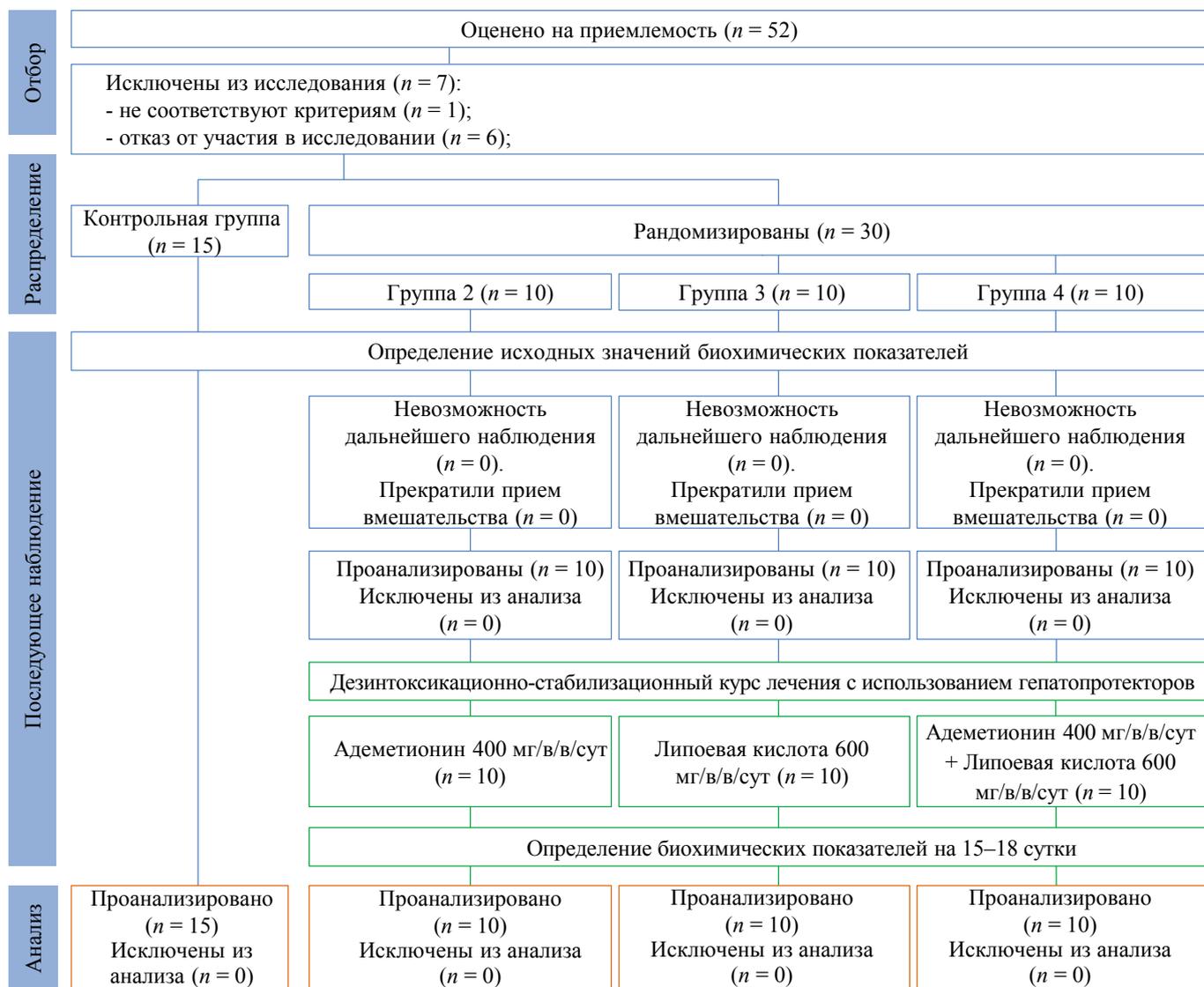


Рис. Блок-схема проведенного исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращения: в/в — внутривенно; сут — сутки.

Fig. Block diagram of the conducted study

Note: the block diagram was created by the authors (as per CONSORT recommendations). Abbreviations: v/v — intravenously; сут — per day.

составлял 28 (25/32) лет, группы № 3–30 (27/33) лет, группы № 4–28 (26/33) лет. Статистически значимых различий возраста испытуемых лиц четырех групп не было установлено ($p = 0,74$). Индекс массы тела испытуемых лиц составлял от 20 до 30, что соответствовало значению показателя при нормальной или избыточной массе тела. Статистически значимых различий индекса массы тела испытуемых лиц четырех групп также не было установлено ($p = 0,30$). Ключевыми исходными характеристиками больных для сравнения гепатопротекторной активности были значения активности аминотрансфераз и ГГТ. Данные критерии были выбраны исходя из необходимости набора достаточного количества испытуемых и формирования достаточно гомогенных выборок исследования по уровню цитолитического синдрома. Сравнение активности аминотрансфераз и ГГТ в трех группах больных на исходном

этапе наблюдения показало сопоставимость сформированных выборок ($p = 0,665$ для АЛТ, $p = 0,169$ для АСТ, $p = 0,658$ для ГГТ) (табл. 1).

Основные результаты исследования

Исходные значения активности АЛТ, АСТ и ГГТ у больных 2–4 групп с алкогольным гепатитом были увеличены в 6,7–8,7 раза (табл. 1). Определение активности ферментов — маркеров цитолитиза гепатоцитов показало наличие статистически значимой тенденции к их снижению в динамике лечения алкогольного гепатита. Использование адеметионина в качестве гепатопротекторного средства в составе комплексной схемы купирования нарушений психического состояния и дезинтоксикации позволило снизить активность АЛТ и АСТ в 2,5 и 5,3 раза соответственно. Использование липоевой кислоты в аналогичных условиях у больных алкогольным гепатитом позволило до-

Таблица 1. Медианные значения с квантилями (Me (Q1/Q3)) некоторых показателей в сравниваемых группах больных пациентов до лечения и в группе здоровых индивидуумов

Table 1. Median values of some parameters with quartiles (Me (Q1/Q3)) in the compared groups of patients prior to treatment and in the group of healthy individuals

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 10)	Группа 4 (n = 10)	Уровень значимости, p
АЛТ, ед/л	22,3 (17,3/25,2)	178,2 (160,8/188,2)*	176,0 (157,8/190,2)*	183,5 (162,3/201,0)*	0,665#
АСТ, ед/л	24,5 (18,0/28,7)	213,7 (182,1/228,5)*	210,1 (183,5/230,0)*	217,8 (181,4/229,5)*	0,169#
ГГТ, ед/л	34,2 (28,6/38,5)	246,1 (215,5/266,4)*	230,2 (211,5/246,3)*	235,7 (214,7/251,2)*	0,658#
ОАОА (FRAP-метод), мМ витамина С	0,55 (0,52/0,60)	0,41 (0,35/0,45)*	0,39 (0,34/0,44)*	0,39 (0,34/0,44)*	0,600#
ОАОА (ABTS-метод), мМ витамина С	0,60 (0,55/0,64)	0,48 (0,43/0,51)*	0,45 (0,41/0,50)*	0,46 (0,43/0,51)*	0,753#
ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	0,38 (0,33/0,42)	0,71 (0,63/0,80)*	0,74 (0,67/0,80)*	0,72 (0,68/0,79)*	0,314#

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем группы № 1; # уровень значимости по критерию Краскела — Уоллиса только для групп № 2, 3, 4. Сокращения: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ОАОА — общая антиоксидантная активность; FRAP — железо-восстанавливающая способность плазмы крови; ABTS — 2,2'-азино-бис-(3-этилбензотиозолин-6-сульфокислоты) диаммониевая соль (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)); ТБК — тиобарбитуровая кислота.

Note: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; # significance level according to the Kruskal-Wallis test only for Groups 2, 3, and 4. Abbreviations: АСТ — aspartate aminotransferase; АЛТ — alanine aminotransferase; ГГТ — gamma-glutamyltransferase; ОАОА — total antioxidant activity; FRAP — ferric reducing antioxidant power; ABTS — 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt; ТБК — thiobarbituric acid.

Таблица 2. Медианные значения с квантилями (Me (Q1/Q3)) таких показателей, как аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза в сравниваемых группах больных пациентов до и после лечения и в группе здоровых индивидуумов

Table 2. Median values with quartiles (Me (Q1/Q3)) of such parameters as aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and gamma-glutamyltransferase in the compared groups of patients prior to and following treatment and in the group of healthy individuals

Исследуемые группы	Этап наблюдения	Исследуемые показатели		
		АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ГГТ, ед/л
Контрольная группа (здоровые добровольцы, n = 15)		22,3 (17,3/25,2)	24,5 (18,0/28,7)	34,2 (28,6/38,5)
2 (Адеметионин) n = 10	до лечения	178,2* (160,8/188,2)	213,7* (182,1/228,5)	246,1* (215,5/266,4)
	после лечения	71,0*^ (61,3/77,4)	40,2*^ (35,7/45,1)	150,6*^ (127,4/174,5)
3 (ЛК) n = 10	до лечения	176,0* (157,8/190,2)	210,1* (183,5/230,0)	230,2* (211,5/246,3)
	после лечения	86,2*^ (75,7/101,4)	48,4*^ (43,1/57,4)	152,9*^ (134,5/168,3)
4 (Адеметионин + ЛК) n = 10	до лечения	183,5 * (162,3/201,0)	217,8* (181,4/229,5)	235,7* (214,7/251,2)
	после лечения	41,6*^ (34,2/45,8)	37,5*^ (30,3/42,2)	88,2*^ (58,7/102,5)

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем 1-й группы; ^ статистически значимые различия от исходного значения показателя. Сокращения: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЛК — липоевая кислота.

Notes: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; ^ statistically significant differences from the baseline parameter. Abbreviations: АСТ — aspartate aminotransferase; АЛТ — alanine aminotransferase; ГГТ — gamma-glutamyltransferase; ЛК — lipoic acid.

биться снижения активности аминотрансфераз в сыворотке крови в 2,0–4,4 раза относительно исходного значения, полученного на этапе поступления больных в стационар. Активность ГГТ в крови больных 2 и 3 групп снижалась в меньшей степени, достигая величин, превышающих контрольные цифры в 4,5 раза.

Основной гипотезой исследования была возможность получения лучших результатов снижения уровня цитолиза гепатоцитов на фоне комбинированной гепатопротекторной терапии с одновременным использованием адеметионина и липоевой кислоты. В результате проведенных исследований были получены данные, свидетельствующие о возможности снижения активности АЛТ в сыворотке крови больных 4 группы после курса лечения продолжительностью 15–18 дней в 4,5 раза (табл. 2). Активность АСТ после курса комбинированной гепатопротекторной терапии снижалась в 5,9 раза. Активность ГГТ в этих же условиях снижалась в 2,7 раза относительно исходного значения, полученного на этапе поступления больных в стационар наркологического диспансера. Лучшим свидетельством эффективности комбинированной гепатопротекторной терапии были сниженные значения активности ГГТ в крови больных 4 группы в 1,7 раза относительно значений аналогичного лабораторного показателя больных 2 и 3 групп. Таким образом, комбинированная терапия с использованием серосодержащих гепатопротекторов позволила добиться максимально низких значений активности ферментов — маркеров цитолитического синдрома у больных алкогольным гепатитом.

Анализ изменений концентрации общего белка показал поддержание значения данного показателя у больных алкогольным гепатитом в пределах значений, характерных для здоровых индивидуумов (72,6 (68,3/75,5) г/л). Проведение гепатопротекторной терапии по любой из используемых схем не оказывало существенного влияния на данный параметр белкового обмена в сыворотке крови. Определение концентрации человеческого сывороточного альбумина в крови больных алкогольным гепатитом показало сниженные ее значения на 11% относительно контроля. Медианные значения концентрации альбумина в сыворотке крови больных 2–4 групп составляли 38,5 (36,7/41,0) г/л, в контрольной группе значения аналогичного показателя составляли 43,2 (40,4/45,0) г/л. Проведение терапии с использованием серосодержащих препаратов сопровождалось тенденциями к росту сывороточной концентрации альбумина, которая спустя 15–18 суток терапии на базе стационара возвращалась к нормальным значениям, характерным для испытуемых лиц 1-й группы. Белок-синтезирующая функция печени у больных алкогольным гепатитом нарушена, однако сравнительно невысокая степень тяжести заболевания и высокие функциональные резервы и регенеративная способность органа позволяют быстро восполнить дефицит сывороточного альбумина в крови больных. Концентрация общего билирубина в сыворотке крови больных 2–4-й групп на этапе поступления в стационар достигала значений 21,7 (17,5/27,4) мкмоль/л, что превышало значения (8,9 (5,3/13,5) мкмоль/л) соот-

ветствующего маркера группы здоровых индивидуумов в 2,4 раза. Аналогичный характер изменений был выявлен при анализе концентрации прямого билирубина. Содержание конъюгированного билирубина на фоне алкогольного гепатита достигало уровня 7,7 (5,6/8,7) мкмоль/л, что было в 2,9 раза выше значения показателя (2,7 (2,3/3,3) мкмоль/л), характерного для контрольной группы. После проведения терапии концентрация общего билирубина снижалась в равной степени независимо от типа используемого гепатопротектора — до 8,4 (6,2/8,8) мкмоль/л. Концентрация прямого билирубина в этих же условиях составляла 2,9 (2,1/3,3) мкмоль/л, что соответствовало значениям соответствующих показателей контрольной группы. Таким образом, статистически значимых различий динамики изменений концентрации общего белка, альбумина и билирубина в зависимости от используемого серосодержащего гепатопротектора выявлено не было.

Оценка изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса включала определение концентрации ТБК-реактивных продуктов, железовосстанавливающей и антирадикальной способности плазмы крови. Исходный дисбаланс окислительного гомеостаза, определенный на момент поступления больных в стационар, характеризовался увеличенным уровнем содержания продуктов перекисных повреждений биомолекул на 87–95% и сниженным значением интегральных маркеров антиоксидантного потенциала на 20–29% (табл. 3). Проведение терапии с использованием серосодержащих препаратов ввиду их антиокислительной способности, что в особенности характерно для липоевой кислоты, сопровождалось тенденциями к нормализации состояния свободнорадикального гомеостаза. Общая антиоксидантная активность плазмы крови, определенная железовосстанавливающим способом на фоне терапии с использованием адеметионина, возрастала на 12%. Суммарная антирадикальная активность плазмы крови больных алкогольным гепатитом после лечения с использованием адеметионина возрастала на 21%. Использование липоевой кислоты для лечения больных 3 и 4-й групп способствовало росту анализируемых маркеров на 52–64% относительно исходного значения. Таким образом, сама липоевая кислота обладала наиболее выраженным антиокислительным эффектом, однако дополнительного усиления действия при сочетании с адеметионином не наблюдалось.

Противоположно антиоксидантной активности в динамике гепатопротекторной терапии снижалось содержание ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси больных 2–4-й групп. Использование адеметионина или липоевой кислоты характеризовалось снижением данного лабораторного показателя на 21–28%. Комбинированная терапия с одновременным введением адеметионина и липоевой кислоты способствовала снижению рассматриваемого маркера окислительного стресса в крови на 36% (табл. 3).

Определение состояния тиолового звена системы антиоксидантной защиты показало наличие тенденции к снижению концентрации тиолсодержащих компонентов

Таблица 3. Медианные значения с квантилями (Me (Q1/Q3)) таких показателей, как общая антиоксидантная активность (FRAP-метод), общая антиоксидантная активность (ABTS-метод) и ТБК-реактивные продукты, в сравниваемых группах больных пациентов до и после лечения и в группе здоровых индивидуумов
Table 3. Median values with quartiles (Me (Q1/Q3)) of such parameters as total antioxidant activity (FRAP assay), total antioxidant activity (ABTS assay), and TBA reactive substances in the compared groups of patients prior to and following treatment and in the group of healthy individuals

Исследуемые группы	Этап наблюдения	Исследуемые показатели		
		ОАОА (FRAP-метод), мМ витамина С	ОАОА (ABTS-метод), мМ витамина С	ТБК-реактивные продукты, усл. ед.
Контрольная группа (здоровые добровольцы, n = 15)		0,55 (0,52/0,60)	0,60 (0,55/0,64)	0,38 (0,33/0,42)
2 (Адеметионин) n = 10	до лечения	0,41* (0,35/0,45)	0,48* (0,43/0,51)	0,71* (0,63/0,80)
	после лечения	0,46* (0,37/0,49)	0,58^ (0,54/0,63)	0,56*^ (0,50/0,64)
3 (ЛК) n = 10	до лечения	0,39* (0,34/0,44)	0,45* (0,41/0,50)	0,74* (0,67/0,80)
	после лечения	0,63^ (0,56/0,68)	0,74^ (0,67/0,78)	0,53*^ (0,48/0,58)
4 (Адеметионин + ЛК) n = 10	до лечения	0,39* (0,34/0,44)	0,46* (0,43/0,51)	0,72* (0,68/0,79)
	после лечения	0,62^ (0,57/0,69)	0,70^ (0,64/0,75)	0,46*^ (0,41/0,50)

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем 1-й группы; ^ статистически значимые различия от исходного значения показателя. Сокращения: ОАОА — общая антиоксидантная активность; FRAP — железо-восстанавливающая способность плазмы крови; ABTS — 2,2'-азино-бис-(3-этилбензотиозолин-6-сульфоукислоты) диаммониевая соль (2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)); ТБК — тиобарбитуровая кислота; ЛК — липовая кислота.

Notes: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; ^ statistically significant differences from the baseline parameter. Abbreviations: ОАОА — total antioxidant capacity; FRAP — ferric reducing antioxidant power; ABTS — 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt; ТБК — thiobarbituric acid; ЛК — lipoic acid.

в плазме крови и эритроцитах у больных с алкогольным поражением печени (табл. 4). Концентрация белковых SH-групп в крови больных 2–4-й групп до начала терапии была снижена на 23–25%, уровень глутатиона в крови больных этих же групп был снижен на 17–19% относительно значений соответствующих показателей контрольной группы. Терапия с использованием адеметионина сопровождалась достаточно скромным ростом концентрации глутатиона на 12%, а уровень тиоловых групп вовсе не претерпевал статистически значимых изменений. Использование липоевой кислоты обеспечивало несколько лучшие результаты восстановления лабораторных маркеров тиолового гомеостаза: концентрация глутатиона возросла на 17%, а уровень SH-групп в плазме крови — на 18%. Лучшая динамика анализируемых маркеров достигалась при комбинированной гепатопротекторной терапии. В этом случае содержание глутатиона в эритроцитарной взвеси возросло на 25%, а уровень SH-групп — на 33%. Оба показателя в крови больных 4-й группы после 3-недельного курса лечения соответствовали условной норме, характерной для испытуемых лиц контрольной группы (табл. 4). Таким образом, анализ изменений интегральных характеристик прооксидантно-антиоксидантного баланса не позволил выявить преимущества комбинированного использования серосодержащих соединений. Однако более детальный анализ тиолового звена системы антиоксидантной защиты

продемонстрировал лучшие темпы нормализации окислительного гомеостаза при одновременном использовании адеметионина и липоевой кислоты.

Дополнительные результаты исследования

В ходе выполнения исследования не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

Факторами, потенциально ограничивающими клиническую значимость данных, представленных в исследовании, являются: 1) сравнительно небольшой объем выборок и 2) небольшая длительность наблюдения. Так, ожидаемый эффект действия гепатопротекторных средств обычно сопряжен с использованием их в течение как можно более длительного курса. Однако в нашей работе курс лечения был ограничен пребыванием больных на стационарном лечении в наркологическом диспансере. Пролонгирование наблюдения ограничено потенциально низким уровнем комплаенса между врачом и больными, злоупотребляющими алкоголем. Дополнительным фактором ограничения исследования является отсутствие группы сравнения, представленной больными, не получающими гепатопротекторную или другую дезинтоксикационную

Таблица 4. Медианные значения с квантилями (Me ($Q1/Q3$)) таких показателей, как глутатион и SH-группы, в сравниваемых группах больных пациентов до и после лечения и в группе здоровых индивидуумов

Table 4. Median values with quartiles (Me ($Q1/Q3$)) of such parameters as glutathione and SH groups in the compared groups of patients prior to and following treatment and in the group of healthy individuals

Исследуемые группы	Этап наблюдения	Исследуемые показатели	
		Глутатион, мкмоль/л	SH-группы, 100*е.о.п./г белка
Контрольная группа (здоровые добровольцы, $n = 15$)		2,56 (2,43/2,70)	0,57 (0,54/0,61)
2 (Адеметионин) $n = 10$	до лечения	2,12 (1,95/2,20)*	0,44 (0,41/0,46)*
	после лечения	2,38 (2,21/2,47)*^	0,47 (0,44/0,50)*
3 (ЛК) $n = 10$	до лечения	2,08 (1,90/2,16)*	0,44 (0,41/0,47)*
	после лечения	2,44 (2,35/2,53)^	0,52 (0,49/0,53)*^
4 (Адеметионин + ЛК) $n = 10$	до лечения	2,08 (1,94/2,18)*	0,43 (0,41/0,46)*
	после лечения	2,60 (2,46/2,65)^	0,57 (0,53/0,59)^

Примечания: * статистически значимые различия при сравнении с показателем 1-й группы; ^ статистически значимые различия от исходного значения показателя. Сокращение: ЛК — липоевая кислота.

Notes: * statistically significant differences as compared to the parameter of Group 1; ^ statistically significant differences from the baseline parameter. Abbreviation: ЛК — lipoic acid.

терапии. Однако формирование такой группы не соответствует современному законодательству о стандартах оказания медицинской помощи в РФ.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты настоящего исследования могут распространяться и на другие клинические и экспериментальные условия. С учетом схожих патобиохимических процессов при поражении печеночной паренхимы комбинированное использование серосодержащих гепатопротекторов (адеметионина и липоевой кислоты) может эффективно снижать выраженность цитолитического синдрома при поражении печени вследствие действия разных этиопатогенетических факторов. В частности, аналогичные позитивные эффекты терапии могут наблюдаться при других формах токсического и вирусного гепатита, ишемического повреждения печени.

Резюме основного результата исследования

Комбинированная терапия с использованием серосодержащих гепатопротекторов позволила добиться максимально низких значений активности ферментов — маркеров цитолитического синдрома у больных алкогольным гепатитом.

Обсуждение основного результата исследования

Оценка гепатопротективной эффективности серосодержащих препаратов была основана на анализе динамики изменений уровня маркера цитолиза гепатоцитов, так как в клинико-лабораторной практике это наиболее простые, но достаточно точные показатели поражения паренхимы печени. Определение активности аминотрансфераз и ГГТ на фоне отдельного использования адеметионина или липоевой кислоты наметило тенденцию к снижению выраженности цитолитического синдрома, однако не до контрольного уровня и в условиях отсутствия контроля плацебо сложно судить о наличии истинного гепатопротекторного действия. В данном случае ключевым фактором восстановления структуры и функции

печени может быть прекращение употребления алкоголя в условиях стационарного лечения, а также инфузионная дезинтоксикация с вливанием большого объема жидкости. Тем не менее в настоящей работе были получены данные, свидетельствующие о возможности усиления цитопротекторного эффекта используемых препаратов за счет их комбинированного введения. Применение адеметионина совместно с липоевой кислотой позволило добиться более низких значений активности АЛТ, АСТ и ГГТ в плазме крови больных 4 группы, чем при изолированном применении серосодержащих препаратов. Так, активность АЛТ и ГГТ в плазме крови больных 4-й группы после лечения была в 1,7–2,1 раза ниже значения соответствующих маркеров больных 2-й и 3-й групп на аналогичном этапе наблюдения. Такие результаты свидетельствуют о наличии синергетического эффекта при комбинированном использовании адеметионина и липоевой кислоты и являются обоснованием целесообразности применения этих гепатопротекторов в составе комплексного лечения больных алкогольным гепатитом.

Изменение баланса прооксидантно-антиоксидантной системы свидетельствует о развитии окислительного стресса у больных с алкогольным поражением печени. Обычно анализ состояния окислительного гомеостаза представляет собой нетривиальную задачу ввиду сложной многоуровневой организации системы неспецифической резистентности. Несколько упростить эту задачу для решения задач клинико-лабораторной практики можно, редуцировав весь спектр маркеров до общей антиоксидантной активности и одного из показателей, характеризующих накопление продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул. Сравнение полученных нами данных с результатами других авторов, полученных в условиях изучения других нозологических форм [17, 18], позволяет сделать предположение о низкой интенсивности окислительного стресса. В то же время правильность полученных данных подтвер-

ждается сопоставимыми значениями маркеров окислительного стресса, которые получены у больных алкоголизмом другими авторами [19, 20]. Несмотря на сравнительно небольшую степень снижения антиоксидантной активности и увеличения содержания ТБК-реактивных продуктов в крови больных групп № 2–4 проведение 3-недельного курса терапии с использованием адеметионина не позволило достичь полноценной нормализации состояния окислительного гомеостаза. В то же время введение липоевой кислоты оказывало более выраженное антиоксидантное действие, которое сопровождалось значительным ростом железовосстанавливающей и антирадикальной активности плазмы крови до уровня, превышающего контрольные значения. Комбинированное использование адеметионина и липоевой кислоты характеризовалось аналогичными тенденциями нормализации дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы, что в целом было ожидаемо с учетом свойств данного витаминopodobного соединения. Липоевая кислота за счет наличия двух SH-групп в восстановленной форме проявляет сильные антиоксидантные свойства. Терапевтическая эффективность данного тиолсодержащего препарата относительно низкая из-за особенностей его фармакокинетического профиля: короткий период полураспада и низкая биодоступность (около 30%), что обусловлено деградацией в печени, плохой растворимостью, а также распадом в пищеварительном тракте [21]. Тем не менее пути повышения терапевтической эффективности связаны с использованием различных инновационных форм или парентеральным применением, которое было использовано в нашей работе.

Высокая антиоксидантная активность липоевой кислоты, опосредованная SH-группами, также подтверждена изменениями тиолового гомеостаза в крови больных 3-й и 4-й групп. При этом в данном случае прослеживается связь комбинированной гепатопротекторной терапии с увеличением концентрации глутатиона в эритроцитах и белковых сульфгидрильных групп в плазме крови. Вероятно, что самостоятельное использование средств антиоксидантной направленности действия недостаточно для реализации цитопротективного эффекта в услови-

ях токсического поражения паренхимы печени, однако за счет комбинации с адеметионином можно добиться синергетического эффекта.

Интересные данные описаны в работе [22], в которой показано, что альфа-липоевая кислота вызывает повышение уровня S-аденозилгомоцистеина и истощает уровень S-аденозилметионина. Введение экзогенного адеметионина на этом фоне может быть одним из механизмов усиления сочетанного действия препаратов, хотя данные, представленные авторами этой статьи, были получены при введении дозировки липоевой кислоты, превышающей в 4–10 раз терапевтическую концентрацию для человека. Другой основой синергетического эффекта комбинированного использования липоевой кислоты и адеметионина являются разные молекулярные мишени препаратов. Если адеметионин поддерживает детоксикационную функцию печени, поставляя активную форму метионина — донора метильных групп, то липоевая кислота — кофермент пируватдегидрогеназного комплекса, обеспечивающего переход от анаэробных к аэробным энергетическими процессам, и мощный антиоксидант.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было показано синергетическое защитное действие адеметионина и липоевой кислоты при алкогольном гепатите. Комбинированная терапия с использованием двух серосодержащих гепатопротекторов после 3-недельного курса лечения позволила добиться значений активности АЛТ и ГГТ в плазме крови в 1,7–2,1 раза ниже значения соответствующих маркеров групп больных, получавших только один из препаратов. Механизмом такого эффекта совместного использования адеметионина и липоевой кислоты может быть влияние на разные звенья неспецифической резистентности, в частности на антиоксидантную систему и функциональную систему детоксикации. Это подтверждено лучшими темпами нормализации показателей метаболизма тиолсодержащих антиоксидантов (глутатион и SH-группы), которые в этих условиях, в отличие от монотерапии, возматствовали до уровня нормальных значений, характерных для здоровых индивидуумов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Lai W, Zhang J, Sun J, Min T, Bai Y, He J, Cao H, Che Q, Guo J, Su Z. Oxidative stress in alcoholic liver disease, focusing on proteins, nucleic acids, and lipids: A review. *Int J Biol Macromol*. 2024;278(Pt 3):134809. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134809>
- Chen P, Yao L, Yuan M, Wang Z, Zhang Q, Jiang Y, Li L. Mitochondrial dysfunction: A promising therapeutic target for liver diseases. *Genes Dis*. 2023;11(3):101115. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101115>
- Bhilare NV, Dhaneshwar SS, Mahadik KR, Dasgupta A. Co-drug of isoniazid and sulfur containing antioxidant for attenuation of hepatotoxicity and treatment of tuberculosis. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(2):850–860. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1778021>
- Yudhistira B, Punthi F, Lin JA, Sulaimana AS, Chang CK, Hsieh CW. S-Allyl cysteine in garlic (*Allium sativum*): Formation, biofunction, and resistance to food processing for value-added product development. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2022;21(3):2665–2687. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12937>
- Ильченко Л.Ю., Парфенов С.А., Тумаев И.Е. Клинико-экономическая эффективность препарата Ремаксол в лечении алкогольного гепатита в реальной практике. *Архивъ внутренней медицины*. 2024;14(1):23–29. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29>
- Ильченко Л.Ю., Парфенов С.А., Тумаев И.Е. Real-World Clinical and Economic Efficacy of Succinate-Based Therapy with Remaxol of Alcohol Hepatitis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;14(1):23–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29>
- Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*. 2018;293(20):7522–7530. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM117.000259>
- Shen C, Chen X, Cao Y, Du Y, Xu X, Wu Q, Lin L, Qin Y, Meng R, Gan L, Zhang J. Alpha-lipoic Acid Protects Against Chronic Alcohol Consumption-induced Cardiac Damage by the Aldehyde Dehydrogenase 2-associated PINK/Parkin Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;82(5):407–418. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001480>
- Быков И.М., Бербериди Х.П., Попов К.А., Ермакова Г.А., Цымбалюк И.Ю., Есауленко Е.Е., Денисова Я.Е., Азимов Э.А. Сравнение эффективности различных серосодержащих гепатопротекторов в коррекции хронической алкогольной интоксикации в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(3):523–527. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14129>

- Bykov IM, Berberidi HP, Popov KA, Ermakova GA, Tsymbalyuk IYu, Esaulenko EE, Denisova YaE, Azimov EA. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):523–527. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14129>
9. Nouredin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>
 10. Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. The role of adenosylmethionine in alcoholic liver disease and intrahepatic cholestasis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):187–189. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02484-4>
 11. Osna NA, Rasineni K, Ganesan M, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(6):1492–1513. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.05.004>
 12. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., Рафальский В.В., Антонова Е.А. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1470–1476. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201266>
 - Stel'makh VV, Kovalenko AL, Popova VB, Uspenskiy YP, Morozov VG, Belikova TN, Rafalskiy VV, Antonova EA. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(12):1470–1476 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201266>
 13. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020;94(3):651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
 14. Rumpf J, Burger R, Schulze M. Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins. *Int J Biol Macromol*. 2023;233:123470. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123470>
 15. Karbasi S, Mohamadian M, Naseri M, Yahya Hanafi-Bojd M, Khorasanchi Z, Morovatdar N, Zarban A, Bahrami A, Ferns GA. The association of maternal food quality score (FQS) with breast milk nutrient content and antioxidant content of infant urine: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05400-3>
 16. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp*. 2020;(159):10.3791/61122. <https://doi.org/10.3791/61122>
 17. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, Kumar S, Bhatti GK, Reddy PH. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med*. 2022;184:114–134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
 18. S S, Hegde SV, Agarwal SV, Ns D, Pillai A, Shah SN, S R. Biomarkers of Oxidative Stress and Their Clinical Relevance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(8):e66570. <https://doi.org/10.7759/cureus.66570>
 19. Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Лебедева В.Ф., Бохан НА. Повреждение эритроцитов и макромолекул плазмы крови у больных алкоголизмом и мембранопротекторный эффект солей лития. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(2):22–29. <https://doi.org/10-25557/0031-2991-2021-02-22-29>
 - Vetlugina TP, Prokopyeva VD, Plotnikov EV, Yarygina EG, Lebedeva VF, Bokhan NA. Damage of erythrocytes and blood plasma macromolecules in patients with alcoholism and membrane-protective effect of lithium salts. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2021;65(2):22–29 (In Russ.). <https://doi.org/10-25557/0031-2991-2021-02-22-29>
 20. Быков И.М., Попов К.А., Любченко Д.А., Попова М.А., Сафронова Е.Е., Сторожук А.П., Федотова Е.Е. Изменение содержания белковых маркеров поражения нервной ткани у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):277–280. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>
 - Bykov IM, Popov KA, Lubchenko DA, Popova MA, Safronova EE, Storozhuk AP, Fedotova EE. Changes in the content of protein markers referring to the nervous tissue damage in patients with psychoactive substance dependence syndrome. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3): 277–280 (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>
 21. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Insights on the Use of α-Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*. 2019;9(8):356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>
 22. Stabler SP, Sekhar J, Allen RH, O'Neill HC, White CW. Alpha-lipoic acid induces elevated S-adenosylhomocysteine and depletes S-adenosylmethionine. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(8):1147–1153. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.019>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Ермакова Галина Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Попов Константин Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Попова Муля Андреевна — врач — психиатр-нарколог диспансерно-поликлинического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Завгородняя Анна Германовна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Устинова Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Iliya M. Bykov✉ — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Galina A. Ermakova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Psychiatry № 2, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

Konstantin A. Popov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Munya A. Popova — addiction psychiatrist, Outpatient Dispensary No. 1, Drug Abuse Clinic, Krasnodar Krai Ministry of Health.
<https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

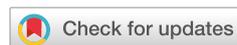
Anna G. Zavgorodnyaya — Teaching Assistant, Department for Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Ekaterina S. Ustinova — Teaching Assistant, Department of Clinical Immunology, Allergology, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39>

УДК 616-056.3:575.113:615.272



Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование «случай — контроль»

И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко✉, Ю.И. Прозоровская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о мультифакториальном генезе аллергических заболеваний, в развитии и манифестации которых участвуют как эндогенные, так и экзогенные факторы. К первым относят генетическую отягощенность. Данные генетических исследований в этой области, представленные в литературе, зачастую противоречивы, имеют популяционные особенности, что явилось основанием для дальнейшего изучения роли полиморфизма генов защитно-адаптационных систем организма в патогенезе таких аллергических заболеваний, как поллиноз. **Цель исследования** — изучить особенности распределения некоторых полиморфных локусов генов ферментов системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков (супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы), про/противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли-альфа) как одних из возможных генетических факторов риска возникновения и особенностей течения поллиноза. **Методы.** Осуществлено обсервационное исследование «случай — контроль», имеющее проспективный характер. Исследованы пациенты краевых аллергологических центров (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края), а также студенты 1–6-го курсов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, страдающих сезонной аллергией. Исследование осуществлялось в период обострения течения заболевания — с 20 февраля 2023 по 31 мая 2024 г. На основании клинико-anamnestических данных, результатов лабораторного анализа, анкетирования с учетом вышеописанных критериев соответствия были сформированы две исследуемые группы в зависимости от характера течения заболевания, его тяжести. В 1-ю группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» ($n = 55$), во 2-ю группу вошли пациенты с диагнозами «аллергический ринит» в сочетании с «бронхиальная астма» ($n = 35$). Также была сформирована группа контроля ($n = 61$) из числа лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в указанных организациях, и студенты 1–6-го курсов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, не страдающие аллергическими заболеваниями. Основной показатель исследования: распределение генотипов полиморфных вариантов генов: $-58 T > C SOD2$, $-313 A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$, $-592 C > A IL-10$ у исследуемых групп пациентов. Дополнительные показатели исследования: для оценки патогенетической роли полиморфных вариантов изучаемых генов у наблюдаемых пациентов определялись показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов (активность ферментов супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы, уровень малонового диальдегида). Статистическая обработка выполнена в программе Jamovi (2022) v.2.3 (Jamovi project, Австралия). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Установлено, что в исследуемой группе больных имеют место метаболические сдвиги в системе про/антиоксиданты с развитием состояния, характеризующегося как окислительный стресс. При анализе распределения генотипов полиморфизма гена $-58 T > C SOD2$ выявлено, что гетерозиготный генотип TC чаще встречался в группе аллергического ринита ($p < 0,001$, оценка шансов = 8,636; 95% доверительный интервал: 2,99–24,91) и в группе пациентов с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой ($p < 0,05$, оценка шансов = 3,75; 95% доверительный интервал: 1,30–10,86). Присутствие мутантного генотипа полиморфизма гена $-313A > G GSTP1$ характерно для пациентов группы с аллергическим ринитом ($p < 0,05$, оценка шансов = 5,25; 95% доверительный интервал: 1,26–21,86). Превалирование генотипа GA полиморфизма гена $-308 G > A TNF-\alpha$ характерно для пациентов всех групп исследования ($p < 0,001$, оценка шансов = 22,53; 95% доверительный интервал: 8,34–60,83 (аллергический ринит); оценка шансов = 15,88; 95% доверительный интервал: 5,48–45,99 (аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой)). **Заключение.** Определенные полиморфизмы генов защитно-адаптационных систем: $-58 T > C SOD2$, $-313A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$ у лиц, страдающих поллинозом, может являться одним из инструментов прогнозирования риска развития, характера течения заболевания и определения тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергический ринит, бронхиальная астма, поллиноз, глутатионтрансфераза, супероксиддисмутазы, малоновый диальдегид, цитокины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Прозоровская Ю.И. Полиморфизм генов факторов систем антиоксидантной защиты, биотрансформации ксенобиотиков и иммунной регуляции при аллергических заболеваниях: обсервационное исследование «случай — контроль». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):28–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39>

© Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Прозоровская Ю.И., 2024

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено за счет средств гранта, предоставляемого Кубанским научным фондом (договор № НИП -10/22 от 19.12.2022 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия), протокол № 111 от 14.09.2022.

ВКЛАД АВТОРОВ: И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — разработка концепции и дизайна исследования; Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — сбор данных; И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — анализ и интерпретация результатов; Я.В. Клименко, Ю.И. Прозоровская — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И.И. Павлюченко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Клименко Яна Владимировна, аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: yana.klimenk@mail.ru

Получена: 14.06.2024 / Получена после доработки: 17.10.2024 / Принята к публикации: 19.11.2024

Polymorphism of genes related to antioxidant defense systems, xenobiotic biotransformation, and immune regulation in allergic diseases: An observational case-control study

Ivan I. Pavlyuchenko, Yana V. Klimenko✉, Yuliya I. Prozorovskaya

Kuban State Medical University, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Numerous studies indicate the multifactorial genesis of allergic diseases, which development and manifestation are underpinned by both endogenous and exogenous factors. Genetic predisposition is considered significant among the endogenous factors. The existing genetic research often presents contradictory findings and population-specific characteristics, thereby prompting further investigation into the role of polymorphism in the genes of body defense and adaptation systems in the pathogenesis of allergic diseases with pollinosis among them. **Objective.** To study the distribution characteristics of certain polymorphic loci of genes involved in the antioxidant defense system and biotransformation of xenobiotics (superoxide dismutase, glutathione transferase), pro-/anti-inflammatory cytokines as genetic risk factors influencing the onset and characteristics of pollinosis. **Methods.** An observational prospective case-control study involved patients from regional allergy centers (Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 and the Outpatient Department of the Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai, Russia). Additionally, the study enrolled 1st to 6th-year students of the Kuban State Medical University, who suffer from seasonal allergies. The study was carried out during the acute period of the disease, from February 20, 2023 to May 31, 2024. Based on clinical and anamnestic data, laboratory analysis results, and questionnaires considering the aforementioned compliance criteria, two study groups were formed depending on the disease course and its severity. Group 1 comprised patients diagnosed with allergic rhinitis ($n = 55$), group 2 included patients with a diagnosis of allergic rhinitis in combination with bronchial asthma ($n = 35$). In addition, a control group ($n = 61$) was formed from individuals undergoing preventive medical check-ups in specified organizations, as well as from allergy-free 1st to 6th-year students of the Kuban State Medical University. The distribution of genotypes of polymorphic variants of the following genes: $-58 T>C SOD2$, $-313 A>G GSTP1$, $-308 G>A TNF-\alpha$, $-592 C>A IL-10$ among the study groups was considered a primary outcome measure of the study. Additional study parameters included indicators of the antioxidant system and lipid peroxidation, which were determined in order to evaluate the pathogenetic role of polymorphic variants of the studied genes in the patients (activity of the enzymes superoxide dismutase, glutathione transferase, and the level of malondialdehyde). Statistical analysis was performed using the Jamovi 2.3 (2022) software (Jamovi Project, Australia). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The study established the metabolic shifts in the pro-/antioxidant system, leading to a condition characterized as oxidative stress in the study group of patients. An analysis of the distribution of genotypes for the $-58 T>C SOD2$ polymorphism gene revealed that the heterozygous TC genotype was more frequently observed in the allergic rhinitis group ($p < 0.001$, odds ratio = 8.636; 95% confidence interval: 2.99–24.91) and in the group of patients with allergic rhinitis combined with bronchial asthma ($p < 0.05$, odds ratio = 3.75; 95% confidence interval: 1.30–10.86). The mutant genotype polymorphism $-313A>G GSTP1$ gene was characteristic of patients in the allergic rhinitis group ($p < 0.05$, odds ratio = 5.25; 95% confidence interval: 1.26–21.86). The predominance of the GA genotype of the $-308 G>A TNF-\alpha$ gene polymorphism was characteristic of patients in all study groups ($p < 0.001$, odds ratio = 22.53; 95% confidence interval: 8.34–60.83 for allergic rhinitis; odds ratio = 15.88; 95% confidence interval: 5.48–45.99 for allergic rhinitis combined with bronchial asthma). **Conclusion.** The identification of gene polymorphisms related to body defense and adaptation systems, namely, $-58 T>C SOD2$, $-313A>G GSTP1$, $-308 G>A TNF-\alpha$ in individuals suffering from pollinosis obtains high predictive potential for disease development, its course, and guiding treatment strategies.

KEYWORDS: allergic rhinitis, bronchial asthma, pollinosis, glutathione transferase, superoxide dismutase, malondialdehyde, cytokines

FOR CITATION: Pavlyuchenko I.I., Klimenko Ya.V., Prozorovskaya Yu.I. Polymorphism of Genes Related to Antioxidant Defense Systems, Xenobiotic Biotransformation, and Immune Regulation in Allergic Diseases: An Observational Case-Control Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):28–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-28-39>

FUNDING: The study was funded by a grant provided by the Kuban Science Foundation, No. NIP-10/22 of 19.12.2022.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 111 of September 14, 2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: I.I. Pavlyuchenko, Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — concept statement and contribution to the scientific layout; Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — data collection; I.I. Pavlyuchenko, Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — analysis and interpretation of the results; Ya.V. Klimenko, Yu.I. Prozorovskaya — literature review, statistical analysis, drafting the manuscript and preparing its final version; I.I. Pavlyuchenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Yana V. Klimenko, Postgraduate Student, Department of Biology with a course of Medical Genetics, Kuban State Medical University, Russia. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: yana.klimenk@mail.ru

Received: 14.06.2024/ **Revised:** 17.10.2024/ **Accepted:** 19.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что аллергические заболевания имеют мультифакторную природу, являясь в большинстве случаев результатом взаимодействия факторов наследственной предрасположенности и неблагоприятных условий внешней среды [1]. К первым относят генетическую отягощенность. Одним из самых распространенных аллергических заболеваний выступает поллиноз. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость пыльцевой аллергией среди населения неуклонно растет, составляя от 15 до 30% в среднем по миру, в том числе и в Российской Федерации, а в некоторых регионах превышая 45% [2, 3]. Клинически поллиноз проявляется в виде аллергического ринита (АР), аллергического конъюнктивита, атопического дерматита, вплоть до развития атопической бронхиальной астмы (БА). В патогенезе развития поллиноза ключевым фактором выступает окислительный стресс (ОС), обусловленный значительным дисбалансом в системе про/антиоксиданты, что запускает в организме каскад неконтролируемых реакций свободно-радикального окисления (СРО) и в итоге способствует развитию эндогенной интоксикации [4]. Выявлено, что при более тяжелом течении поллиноза (с развитием БА) на фоне активации СРО и снижения уровня антиоксидантной защиты (АОЗ) на клеточном уровне запускаются каскадные механизмы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и других биополимеров, интенсивность и патологическая значимость которых определяется уровнем эндогенных и экзогенных антиоксидантов [4, 5].

Установлено, что полноценное функционирование антиоксидантной системы (АОС) зависит прежде всего от количества и активности специфических ферментов, контролирующих уровень продуктов СРО и ПОЛ, выработка которых имеет свою генетическую обусловленность и особенности [5, 6]. Мутации в генах ферментов системы АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков приводят

к изменениям уровня их экспрессии и нарушению активности, способствуя снижению антиоксидантного потенциала на клеточном и тканевом уровнях и, как следствие, изменению индивидуальной чувствительности организма к повреждающим факторам в целом.

Важное значение в развитии аллергических реакций играют различные факторы внешней среды, прежде всего ксенобиотики, обладающие токсико-аллергенным действием, патогенетическое действие которых зависит от работы факторов системы биотрансформации ксенобиотиков [7–9].

В реализации аллергенных свойств ксенобиотиков существенное значение имеют ферменты второй фазы биотрансформации — глутатион-S-трансферазы (GST/GST). Роль GST в жизнедеятельности клетки и всего организма связана не только с их участием в таких процессах, как детоксикация и биотрансформация ксенобиотиков, но и в таких процессах, как АОЗ, в том числе участие в инактивации активных форм кислорода. Генетическое различие генов GST проявляется как в изменении ферментативной активности, так и в концентрации соответствующих белковых продуктов, что в итоге может привести к изменению реактивности организма, снижению защитных свойств и уменьшению порога чувствительности к аллергенам [10–12].

Супероксиддисмутаза (СОД) выступает в роли основного фермента первой линии АОЗ, контролирует концентрацию активных форм кислорода и продуктов СРО [13, 14]. Количество и активность СОД в различных тканях зависит от экспрессии кодирующих ее генов [15].

В иммунопатологических процессах развития аллергии также ключевым фактором выступает особый вариант изменения синтеза ряда цитокинов — главных молекулярных медиаторов запуска, развития и регуляции аллергического воспаления [16, 17].

Существует несколько уровней контроля избыточной активации воспалительных процессов

в организме, к которым, в первую очередь, относят цитокиновую регуляцию — про/противовоспалительные цитокины. Наибольший интерес при развитии АЗ представляет интерлейкин-10 (ИЛ-10/IL-10), который оказывает как ингибирующее (подавляющее) действие на клеточный иммунитет, так и способен стимулировать, то есть активировать синтез иммуноглобулина Е (IgE), играя определенную роль в развитии аллергических реакций [16]. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α /TNF- α) относится к медиаторам аллергического воспаления, продукция которого активируется при повторном контакте аллергена с организмом и последующей активацией тучных клеток [16–20].

Цель исследования — изучить особенности распределения некоторых полиморфных локусов генов ферментов системы антиоксидантной защиты и биотрансформации ксенобиотиков (супероксиддисмутаза, глутатионтрансфераза), про/противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли-альфа) как одних из возможных генетических факторов риска возникновения и особенностей течения поллиноза.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование выполнено по принципам наблюдательного сравнительного контролируемого исследования по типу «случай — контроль». В исследование включены 90 наблюдаемых лиц с заболеваниями аллергической природы и группа контроля — условно здоровых добровольцев (61 человек).

Условия проведения исследования

Исследованы пациенты краевых аллергологических центров (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»), поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Поликлиника СКЛ ГБУЗ «ККБ № 2»), а также студенты федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), страдающие сезонной аллергией. Отбор пациентов для группы контроля осуществлялся из числа добровольцев студентов 1–6-го курсов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1», Поликлиника СКЛ ГБУЗ «ККБ № 2» и в поликлиническом отделении частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Краснодар». Исследование осуществлялось в период обострения течения заболевания — с 20 февраля 2023 по 31 мая 2024 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для всех исследуемых групп: возраст от 18 до 75 лет; добровольное информированное согласие;

- *для основной группы:* лица, с верифицированным диагнозом «аллергический ринит, вызванный пылью растений» и «атопическая бронхиальная астма»;

- *для контрольной группы:* относительно здоровые люди в возрасте от 18 до 75 лет, с отсутствием в анамнезе аллергических заболеваний.

Критерии не включения

Для всех исследуемых групп: возраст младше 18 и старше 75 лет; наличие активной симптоматики АР и БА вне сезона цветения аллергенных растений, связанных с сенсибилизацией к другим группам неинфекционных аллергенов (бытовым, эпидермальным, грибковым); отсутствие добровольного медицинского согласия; инфекционные заболевания; онкологические заболевания на момент исследования.

Критерии исключения

Для всех исследуемых групп: отказ от участия в исследовании; проведение симптоматической терапии, аллерген-специфической иммунотерапии на момент исследования; неспособность понимать и осуществлять требования рекомендуемого протокола исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Включение лиц в исследование проводилось на основании результатов ранее проведенного авторами анкетирования [21], а также данных клинического (анамнез, объективный осмотр) и лабораторного обследования (положительный прик-тест и/или специфические IgE как минимум к одному сезонному аллергену, специфическому для региона).

Подбор участников в группы

На основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторного анализа, вышеописанных критериев соответствия, были сформированы две исследуемые группы, в зависимости от характера течения заболевания, его тяжести. В 1-ю группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» (АР) ($n = 55$), во 2-ю группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» в сочетании с диагнозом «бронхиальная астма» (АР + БА) ($n = 35$). Также была сформирована группа контроля, представленная условно здоровыми добровольцами ($n = 61$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценка различий распределения генотипов полиморфных вариантов генов: $-58 T > C SOD2$, $-313 A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$, $-592 C > A IL-10$ у исследуемых групп пациентов.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительно, для оценки патогенетической роли полиморфных вариантов изучаемых генов у наблюдаемых пациентов определялись показатели системы АОЗ и ПОЛ. Изучались особенности показателей активности фермента первой линии системы АОЗ — СОД, фермента второй

фазы биотрансформации — GST и уровня МДА исследуемой группы относительно полученных аналогичных результатов контрольной группы. Нарушение баланса в системе про/антиоксиданты и выраженность оксидативных метаболических сдвигов оценивались по уровню основного маркера ОС — МДА.

Методы измерения целевых показателей

Генотипирование полиморфных локусов *-58 T>C SOD2*, *-308 G>A TNF- α* , *-592 C>A IL-10* проведено в несколько этапов: выделение ДНК из лейкоцитов, полученных образцов крови, которое осуществлялось с помощью набора «ДНК-экспресс-кровь плюс» (НПФ «Литех», Россия); амплификация полиморфных локусов *-58 T>C SOD2*, *-308 G>A TNF- α* , *-592 C>A IL-10* методом полимеразной цепной реакции в амплификаторе «Rotor-Gene Q» (Qiagen, США) в режиме реального времени, где были проведены две параллельные реакции амплификации с полученными образцами ДНК, с двумя парами аллель-специфичных праймеров; анализ полученных данных на основании показателей кривых накопления флуоресцентного сигнала по заданному для ДНК-образцов каналу; полученный результат давал три возможных варианта заключений: гомозиготный вариант по аллели 1, гетерозиготный вариант и гомозиготный вариант по аллели 2.

Генотипирование полиморфного локуса *-313A>G GSTP1* включало следующие этапы: после этапа выделения ДНК, проводилась амплификация полиморфного локуса *-313A>G GSTP1* методом полимеразной цепной реакции на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия); проведение электрофореза с помощью агарозного геля; далее переносили гель на трансиллюминатор, расположив полосы горизонтально лунками вверх, для получения изображения геля на компьютере с помощью специальной видеосистемы; полученный результат давал три возможных варианта заключений: гомозиготный вариант по аллели 1, гетерозиготный вариант и гомозиготный вариант по аллели 2.

Для определения и расчета уровня МДА в крови наблюдаемых лиц использовали методику, основанную на определении МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты. Затем полученный результат фиксировался с помощью метода спектрофотометрии. Уровень концентрации МДА измеряли в мкМоль/л¹. Активность СОД определяли с помощью методики, основанной на определении скорости ингибирования окисления адреналина. Измерение скорости реакции проводили с помощью метода спектрофотометрии. Активность СОД рассчитывалась в условных единицах [23]. Активность GST исследовали по методике, описанной А.И. Карпищенко (1997)², где оценивалась способность восстановленного глутатиона связываться с 1-хлор-2,4-динитробензолом, при этом образовывался стойкий хромогенный конъюгат в щелочной среде, имеющий желто-зеленый свет. В результате чем насыщен-

нее получается раствор, тем выше концентрация GST по сравнению с контрольной группой, где вместо субстрата был добавлен дистиллят. Активность GST оценивалась в мМоль/мин/мг Hb [14].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

За 3–7 дней до проведения исследований у пациентов исключалась симптоматическая терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия [22, 25].

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных выполнена в программе Jamovi (2022) v.2.3 (Jamovi project, Австралия). Статистическая значимость особенности распределения исследуемых генотипов в наблюдаемых группах проверялась с помощью определения показателей отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Осуществлялась статистическая обработка результатов генотипирования на соответствие равновесию Харди — Вайнберга. Оценка количественных показателей на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью специального критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением, описывались с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$).

Статистический анализ количественных показателей в клинических характеристиках пациентов произведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), множественные попарные сравнения выполнены с помощью критерия Тьюки. Статистически значимыми признаны показатели при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартной ошибкой. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Выборка сформирована сплошным методом. Разделение по группам осуществлялось в соответствии с результатами анкетирования [21], проводимой лабораторной диагностикой и установленным в аллергологическом центре диагнозом, за счет сбора клинико-anamnestических данных пациентов с учетом критериев включения и исключения. В результате отобрано 90 лиц с выявленным поллинозом,

¹ Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. М.: Медицина, 1977; 37: 66–68.

² Карпищенко А. И. Методика определения показателей системы глутатиона в лимфоцитах человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997; 12:41–42.

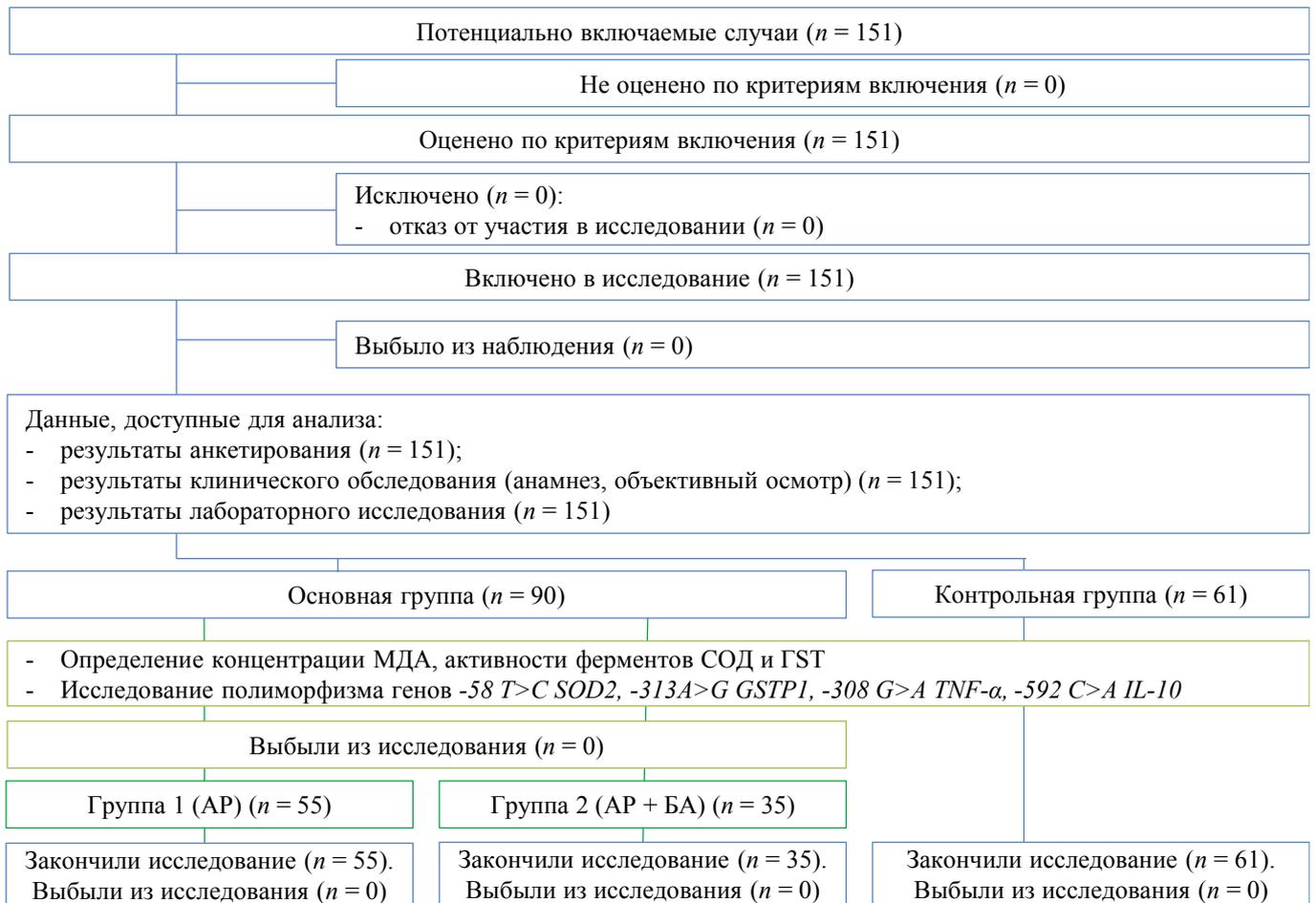


Рис. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; GST — глутатионтрансфераза; АР — аллергический ринит, вызванный пылью растений; БА — бронхиальная астма; SOD2 — супероксиддисмутаза 2; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза пи-1; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-10 — интерлейкин-10.

Fig. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: МДА — malondialdehyde; СОД — superoxide dismutase; GST — glutathione transferase; АР — allergic rhinitis caused by plant pollen; БА — bronchial asthma; SOD2 — superoxide dismutase 2; GSTP1 — glutathione S-transferase P1; TNF-α — tumor necrosis factor-alpha; IL-10 — interleukin-10.

которые были разделены на две группы в зависимости от характера течения и тяжести заболевания (рис.). Все испытуемые в полном объеме выполняли рекомендации, исключенных из исследования не было.

Характеристики выборки (групп) исследования

Проведено исследование среди трех групп лиц. В зависимости от характера течения заболевания, его тяжести, наличия коморбидности были выделены две группы исследования, а также контрольная группа (табл. 1).

В первую группу вошли пациенты с диагнозом «аллергический ринит» в количестве 55 человек, в возрастном диапазоне от 18 до 75 лет, средний возраст составил 23 года (19–33), 34,5% — мужчины, 65,5% — женщины, $p < 0,001$. Во вторую группу вошли пациенты с диагнозами «аллергический ринит» + «бронхиальная астма» в количестве 35 человек, возрастной диапазон от 18 до 75 лет, средний возраст составил 26 лет (19–70), 37,1% — мужчи-

ны, 62,9% — женщины, $p > 0,05$. Третья группа — контрольная (61 человек), относительно здоровые люди в возрасте от 18 до 75 лет.

Основные результаты исследования

Для выявления роли исследуемых полиморфных локусов генов системы АОЗ, биотрансформации ксенобиотиков и цитокиновой регуляции в развитии аллергических заболеваний, в частности, наиболее распространенной патологии — поллиноза, проведено изучение и анализ распределения частот аллелей и генотипов ферментов СОД (-58 T>C SOD2) и GST (-313A>G GSTP1), интерлейкинов (-308 G>A TNF-α, -592 C>A IL-10) (табл. 2).

При анализе распределения генотипов полиморфизма локуса гена -58 T>C SOD2 у исследуемых групп пациентов и контрольной группы выявлено, что гетерозиготный генотип ТС значительно чаще встречался у наблюдаемых пациентов (для группы с диагнозом АР ($p < 0,001$, ОШ =

Таблица 1. Сравнительная характеристика возраста (Me (Q1–Q3)) и массы тела ($M \pm SD$) исследуемых групп
Table 1. Comparative analysis of age (Me (Q1–Q3)) and body weight ($M \pm SD$) of the study groups

Показатели		Группы			p-уровень значимости
		Группа 1	Группа 2	Контрольная группа	
Возраст (лет), Me (Q1–Q3)		23 (19–33)	26 (19–70)	38 (20–73)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Пол	Мужской (абс./отн. (%))	19 (34,5%)	13 (37,1%)	12 (19,7%)	$p_1 = 0,024$ $p_2 = 0,612$ $p_3 = 0,148$
	Женский (абс./отн. (%))	36 (65,5%)	22 (62,9%)	49 (80,3%)	
Индекс массы тела (кг), $M \pm SD$		$69,8 \pm 11,5$	$76,3 \pm 12,2$	$71,8 \pm 10,6$	$p_1 = 0,105$ $p_2 = 0,098$ $p_3 = 0,101$

Примечания: таблица составлена авторами; Me (Q1–Q3) — медиана (интерквартильный интервал); $M \pm SD$ — средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD); p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой.

Notes: compiled by the authors; Me (Q1–Q3) — median (interquartile range); $M \pm SD$ — mean values (M) and standard deviations (SD); p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group.

8,636; 95% ДИ: 2,994–24,910) и БА + АР ($p < 0,05$, ОШ = 3,75; 95% ДИ: 1,296–10,855) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У пациентов в группе с АР статистически значимо превалировал генотип СС (мутантный) по сравнению с другими группами наблюдения ($p < 0,05$).

Данные по анализу частоты распределения генотипов полиморфного локуса гена $-308 G>A TNF-\alpha$ показали, что превалирование генотипа GA характерно для всех групп пациентов с аллергическими заболеваниями относительно наблюдаемых условно здоровых доноров контрольной группы ($p < 0,001$, ОШ = 22,531; 95% ДИ: 8,344–60,830 (АР); ОШ = 15,881; 95% ДИ: 5,484–45,991 (БА + АР)).

Присутствие мутантного гомозиготного генотипа GG полиморфного варианта гена $-313A>G GSTP1$ характерно для пациентов наблюдаемых групп и является отличительной характеристикой относительно генотипа лиц контрольной группы ($p < 0,05$, ОШ = 5,250; 95% ДИ: 1,261–21,860). Мутантный генотип GG у пациентов с АР в 3 раза чаще встречался по сравнению с контрольной группой и в 1,75 чаще у пациентов с БА + АР.

При анализе распределения генотипов противовоспалительного $IL-10 -592 C>A$ явных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено, но, тем не менее, можно отметить, что гомозиготный генотип AA наиболее часто встречался у пациентов с АР + БА (в 2,7 раза чаще, чем в группе контроля), в группе пациентов с АР данный генотип отмечен, практически в 2 раза чаще относительно группы контроля. Проведя дополнительно анализ моделей наследования, выявили, что генотип AA полиморфного локуса $IL-10 -592 C>A$ при рецессивной модели наследования достоверно чаще встречается у пациентов во 2-й группе исследования, по сравнению с 1-й группой (ОШ = 5,250; 95% ДИ: 1,261–21,860) и контрольной группой (ОШ = 5,250; 95% ДИ: 1,261–21,860). Таким

образом, можно предположить, что носительство мутантного генотипа AA полиморфного локуса $IL-10 -592 C>A$ может выступать в качестве неблагоприятного предиктора развития осложненной формы аллергического поллиноза в сочетании с бронхиальной астмой (табл. 3).

Дополнительный анализ моделей наследования полиморфного локуса гена $-58 T>C SOD2$ выявил, что при доминантной модели наследования генотипы ТС+СС достоверно чаще встречались у пациентов в группе с АР по сравнению с группой АР + БА ($p < 0,05$, $\chi^2 4,26$, ОШ = 2,66; 95% ДИ: 1,030–6,860) и группой контроля ($p < 0,001$, $\chi^2 70,2$, ОШ = 81,33; 95% ДИ: 21,420–308,810), что может свидетельствовать о более выраженной активации окислительного стресса у данной группы пациентов и являться прогностическим маркером развития аллергического ринита (табл. 3).

Так же анализ моделей наследования полиморфного локуса гена $-308 G>A TNF-\alpha$ показал, что генотипы GA+AA статистически значимо более характерны для 1-й группы (АР), ($p < 0,001$, $\chi^2 63,52$, ОШ = 63,086; 95% ДИ: 18,680–213,006) и 2-й группы (АР + БА), ($p < 0,001$, $\chi^2 46,33$, ОШ = 44,46; 95% ДИ: 12,430–159,067) по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Известно, что при заболеваниях и патологических состояниях различной этиологии, ведущую патогенетическую роль в развитии и течении болезни играет ОС, связанный с активацией процессов генерации активных форм кислорода и накоплением избыточного количества промежуточных и конечных продуктов СРО и ПОЛ, прежде всего МДА. Характер патобиохимических сдвигов в зависимости от генетических и фенотипических особенностей течения аллергии имеет важное значение для прогноза развития и течения заболевания, а также назначения эффективной терапии.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых группах
Table 2. Frequency distribution of alleles and genotypes in the study groups

Ген	Генотип	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 35)		Контрольная группа (n = 61)		p-уровень значимости
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
-58 T>C SOD2	ТТ	11	20	14	40	61	100	
	ТС	38	69,1	21	60	0	0	$p_1 = 0,083^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	СС	6	10,9	0	0	0	0	$p_1 < 0,05^{**}$ $p_2 < 0,05^{**}$ $p_3 = 1,0^{**}$
	pHWE	0,0035		0,0112		0,0112		
-313A>G GSTP1	AA	8	14,5	9	25,7	14	23	
	AG	35	63,6	19	54,3	43	70,5	$p_1 = 0,192^*$ $p_2 = 0,477^*$ $p_3 = 0,460^*$
	GG	12	21,8	7	20	4	6,6	$p_1 = 0,332^*$ $p_2 < 0,05^{**}$ $p_3 > 0,05^{**}$
	pHWE	0,0382		0,5974		0,0005		
-308 G>A TNF- α	GG	7	12,7	6	17,1	46	69	
	GA	48	87,3	29	82,9	14	23	$p_1 = 0,562^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	AA	0	0	0	0	1	1,6	$p_1 > 0,05^{**}$ $p_2 > 0,05^{**}$ $p_3 > 0,05^{**}$
	pHWE	0,0009		0		0,9559		
-592 C>A IL-10	CC	18	32,7	12	34,3	17	27,9	
	CA	32	58,2	15	42,9	41	67,2	$p_1 = 0,469^*$ $p_2 = 0,459^*$ $p_3 = 0,171^*$
	AA	5	9,1	8	22,9	3	4,9	$p_1 > 0,05^{**}$ $p_2 > 0,05^{**}$ $p_3 > 0,05^{**}$
	pHWE	0,0847		0,4365		0,0011		

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой. * — критерий хи-квадрат, ** — точный критерий Фишера; pHWE — уровень значимости критерия χ^2 Пирсона при проверке гипотезы на соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при соблюдении равновесия Харди — Вайнберга. Сокращения: AP — аллергический ринит, вызванный пыльцой растений; БА — бронхиальная астма; SOD2 — супероксиддисмутаза 2; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза пи-1; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-10 — интерлейкин-10.

Notes: compiled by the authors; p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group. * — Chi-square test, ** — Fisher's exact test; pHWE — significance level of the Pearson χ^2 test when assessing the hypothesis in terms of conformity of the observed genotype distribution to the expected distribution under Hardy — Weinberg equilibrium. Abbreviations: AP — allergic rhinitis caused by plant pollen; БА — bronchial asthma; SOD2 — superoxide dismutase 2; GSTP1 — glutathione S-transferase pi-1; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha; IL-10 — interleukin-10.

Для выявления особенностей баланса в системе про/антиоксиданты в группах наблюдаемых пациентов с заболеваниями аллергической природы (AP и AP + БА) и здоровых лиц контрольной группы проведено изучение и осуществлен сравнительный анализ активности основных ферментов системы АОЗ и биотрансформации ксенобиотиков — СОД и GST, а также уровня МДА (табл. 4).

На основании проведенного анализа полученных результатов показателей системы про/антиоксиданты у пациентов и группы контроля, выявлено, что у всех пациентов наблюдаемых групп присутствует нарушение баланса в системе про/антиоксиданты в сторону первого звена с формированием в той или иной мере выраженности состояния ОС, который проявлялся нарушениями в работе

Таблица 3. Модели наследования в исследуемых группах
Table 3. Inheritance models in the study groups

Ген	Модель наследования	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 35)		Контрольная группа (n = 61)		p-уровень значимости
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
-58 T>C SOD2	Доминантная (ТТ/ТС+СС)	11/44	20/80	14/21	40/60	61/3	100/0	$p_1 = 0,039^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Рецессивная (ТТ+ТС/СС)	49/6	89,1/10,9	35/0	100/0	61/0	100/0	$p_1 = 0,044^*$ $p_2 = 0,009^*$ $p_3 = 1,000^*$
-313A>G GSTP1	Доминантная (АА/АГ+ГГ)	8/47	14,5/85,5	9/26	25,7/74,3	14/47	23/77	$p_1 = 0,187^*$ $p_2 = 0,249^*$ $p_3 = 0,761^*$
	Рецессивная (АА+АГ/ГГ)	43/12	78,2/21,8	28/7	80/20	57/4	93,4/6,6	$p_1 = 0,837^*$ $p_2 = 0,018^*$ $p_3 = 0,047^*$
-308 G>A TNF- α	Доминантная (ГГ/ГА+АА)	7/48	12,7/87,3	6/29	17,1/82,9	46/15	75,4/24,6	$p_1 = 0,562^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
	Рецессивная (ГГ+ГА/АА)	55/0	100/0	35/0	100/0	60/1	98,4/1,6	$p_1 = 1,000^*$ $p_2 = 0,345^*$ $p_3 = 0,451^*$
-592 C>A IL-0	Доминантная (СС/СА+АА)	18/37	32,7/67,3	12*23	34,3/65,7	17/44	27,9/72,1	$p_1 = 0,879^*$ $p_2 = 0,570^*$ $p_3 = 0,510^*$
	Рецессивная (СС+СА/АА)	50/5	90,9/9,1	27/8	77,1/22,9	58/3	95,1//4,9	$p_1 = 0,071^*$ $p_2 = 0,376^*$ $p_3 = 0,008^*$

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой. * — критерий хи-квадрат, ** — точный критерий Фишера. Сокращения: АР — аллергический ринит, вызванный пылью растений; БА — бронхиальная астма; SOD2 — супероксиддисмутаза 2; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза пи-1; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; IL-10 — интерлейкин-10.

Notes: compiled by the authors; p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group. * Chi-square test, ** Fisher's exact test. Abbreviations: AP — allergic rhinitis caused by plant pollen; BA — bronchial asthma; SOD2 — superoxide dismutase 2; GSTP1 — glutathione S-transferase pi-1; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha; IL-10 — interleukin-10.

системы АОЗ (дисбаланс в работе ферментного звена) и активацией процессов ПОЛ.

Полученные показатели представлены в виде таблицы сравнения исследуемых и контрольной групп (табл. 4).

Исследование уровня реакций СРО и ПОЛ у всех групп наблюдаемых пациентов выявило значительное повышение в крови основного маркера данных процессов — МДА (в группе с АР ($p < 0,001$) и БА + АР ($p < 0,001$)) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В группе пациентов с АР уровень МДА повышен в 2,5 раза, у пациентов с АР + БА — в 2,3 раза по отношению к группе контроля. Данные показатели свидетельствуют о том, что у наблюдаемых пациентов уровень ПОЛ находится на высоком уровне и имеет место наличие выраженного ОС. Несколько более низкие показатели у пациентов с БА могут быть связаны с проводимым курсовым патогенетическим лечением, ко-

торое оказывает корректирующий эффект относительно оксидативных метаболических сдвигов, связанный с антиоксидантным действием используемых лекарственных средств и адаптацией организма к имеющейся патологии.

На фоне высокого уровня СРО и ПОЛ отмечается не столь выраженное повышение активности СОД в группе пациентов с АР на 10,1% и БА + АР на 13,6% относительно контрольной группы, при этом изменения активности носят статистически значимый характер. Эти показатели свидетельствуют о том, что у рассматриваемых групп пациентов имеет место активация данного компонента АОЗ (относительно группы контроля), но не в такой степени, как индукция процессов ПОЛ, что может быть недостаточным для гашения избыточных процессов СРО.

При изучении активности GST у наблюдаемых пациентов не выявлено статистически значимых различий данно-

Таблица 4. Показатели системы про/антиоксиданты в группах исследования и контрольной группе
Table 4. Indicators of pro- and antioxidants in the study groups and the control group

Показатель	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 35)	Контрольная группа (n = 61)	p-уровень значимости
МДА, (мкМоль/л), $M \pm SE$	25,90 \pm 1,88	82,80 \pm 2,04	41,10 \pm 1,83	$p_1 = 0,494$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
СОД, (усл. ед.), $M \pm SE$	22,90 \pm 2,48	85,40 \pm 2,21	43,00 \pm 2,89	$p_1 = 0,039$ $p_2 = 0,494$ $p_3 = 0,494$
ГСТ, (мМоль/мин/мг Hb), $M \pm SE$	10,20 \pm 1,10	75,20 \pm 2,07	39,00 \pm 1,68	$p_1 = 0,705$ $p_2 = 0,021$ $p_3 = 0,005$

Примечания: таблица составлена авторами; p_1 — сравнение между группой 1 и группой 2, p_2 — сравнение между группой 1 и контрольной группой, p_3 — сравнение между группой 2 и контрольной группой. Сокращения: МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; ГСТ — глутатионтрансфераза.

Notes: compiled by the authors; p_1 — comparison between group 1 and group 2, p_2 — comparison between group 1 and control group, p_3 — comparison between group 2 and control group. Abbreviations: МДА — malondialdehyde; СОД — superoxide dismutase; ГСТ — glutathione transferase.

го показателя относительно контрольной группы условно здоровых. Данная тенденция имеет как положительную, так и отрицательную сторону, что связано с участием рассматриваемого фермента в метаболизме лекарственных средств, относящихся к ксенобиотикам. При купировании активированных процессов СРО необходимо повышение активности фермента, так как он является важной составной частью многоуровневой системы АОЗ, но при метаболизации лекарственных средств, повышение активности данного фермента второй линии биотрансформации ксенобиотиков, может привести к снижению их эффективности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследования показало, что у исследуемых групп пациентов имеются различия в распределении генотипов полиморфных локусов $-58 T > C SOD2$, $-313A > G GSTP1$, $-308 G > A TNF-\alpha$ и $592 C > A IL10$ по сравнению с контрольной группой исследования. Так же установлено, что у наблюдаемых лиц, страдающих аллергическими заболеваниями, фиксируется значительная активация процессов СРО и ПОЛ, что свидетельствует о выраженной прооксидантной нагрузке на организм пациентов с данной патологией и высоком риске развития ОС.

Ограничения исследования

Результаты проводимых ранее исследований определили взаимосвязь некоторых полиморфных вариантов генов ферментов АОЗ, системы биотрансформации ксенобиотиков и про/противовоспалительных цитокинов с развитием аллергических заболеваний или реакций. Однако, вопреки имеющимся научным данным о взаимосвязи выработки IL-10 и развитием аллергии, в данном исследовании не удалось достоверно определить прямую связь рассматриваемого цитокина с распространенностью сенной лихорадки в данной группе лиц, что, возможно, связано с недостаточной выборкой и требует более масштабного исследования.

Интерпретация результатов исследования

Несмотря на то, что имеются определенные успехи в научном обосновании наследственной обусловленности аллергопатологии на основании полиморфизма генов адаптационно-защитных систем организма, до настоящего времени не решена проблема прогнозирования риска развития поллиноза на основании особенностей генотипа лиц, страдающих аллергическими заболеваниями. Данные генетических исследований поллиноза, имеющиеся в доступной литературе, зачастую противоречивы [9, 24], плохо воспроизводятся и характеризуются наличием выраженных различий в отдельных популяционных группах, что явилось основанием для дальнейшего прицельного изучения роли полиморфизма генов ферментов систем АОЗ, биотрансформации ксенобиотиков и про/противовоспалительных цитокинов в развитии и особенностях патогенеза заболеваний аллергической природы [6–10].

Данное исследование показало, что выраженность ОС имеет прямую связь с тяжестью, стадией, длительностью заболевания [25–28]. Данные результаты согласуются с ранее проводимыми исследованиями. Наиболее наглядными маркерами ОС являются продукты ПОЛ, в частности МДА, определение которого не требует сложного оборудования, особой подготовки, экономично. Так, в проведенном исследовании, в группе пациентов с АР уровень МДА был повышен в 2,5 раза, у пациентов с АР + БР — в 2,3 раза по отношению к группе контроля. Данные показатели свидетельствуют о том, что у наблюдаемых пациентов уровень ПОЛ находится на высоком уровне и имеет место наличие выраженного ОС.

Изменение активности отдельных ферментов системы АОЗ при патологии, зачастую, носит разнонаправленный характер, что может быть обусловлено полиморфизмом кодирующих генов. В отношении поллиноза проведенное нами исследование подтвердило ранее установленные и представленные в открытом доступе ассоциации гене-

тических вариаций генов цитокина *TNF-α*, а также генов ферментов АОЗ — *SOD2*, *GSTP1* с фенотипами данного аллергического заболевания [6–10, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проводимого исследования можно констатировать, что у пациентов с АР, АР + БА отмечается сдвиг системы про/антиоксиданты в сторону первого звена с формированием такого распространенного общепатологического процесса, как ОС. Данный факт важно учитывать при оценке оксидативных сдвигов при различных заболеваниях. Терапевтические вмешательства, снижающие неблагоприятное воздействие активных форм кислорода и прооксидантных факторов окружающей среды, антиоксидантной направленности могут быть полезны в качестве дополнительной терапии сезонных аллергических ринитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Falcon RMG, Caoili SEC. Immunologic, genetic, and ecological interplay of factors involved in allergic diseases. *Front Allergy*. 2023;4:1215616. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1215616>
- Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, Wood RA, Agache IO, Ansotegui IJ, Casale TB, Fleisher TA, Hellings PW, Papadopoulos NG, Peden DB, Sublett JL, Tilles SA, Rosenwasser L. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):8. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0187-2>
- Pointner L, Bethanis A, Thaler M, Traidl-Hoffmann C, Gilles S, Ferreira F, Aglas L. Initiating pollen sensitization — complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:36. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00341-y>
- Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, Raby K, Dixey P, Adcock IM, Mumby S, Bhavsar PK, Chung KF. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol Aspects Med*. 2022;85:101026. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101026>
- Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E, Marchlewicz M. Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise. *J Physiol Sci*. 2022;72(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00845-1>
- Wang M, Li Y, Yang J, Wang X, Zhang L. Genes related to allergen exposure in allergic rhinitis: a gene-chip-based study in a mouse model. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01389-4>
- Laulajainen-Hongisto A, Lyly A, Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, Renkonen R, Donner K, Mattila P, Jartti T, Bousquet J, Kauppi P, Toppi-Salmi S. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis: novel concepts and relevance in airway mucosa. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00347-6>
- Clark H, Granell R, Curtin JA, Belgrave D, Simpson A, Murray C, Henderson AJ, Custovic A, Paternoster L. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1475–1486. <https://doi.org/10.1111/cea.13485>
- Zhang Y, Zhang H, Lin P, Zhang G. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of nasal or colorectal polyposis. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181226. <https://doi.org/10.1042/BSR20181226>
- Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития заболеваний (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021;100(12):1385–1390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>
- Amromina AM, Sitnikov IA, Shaikhova DR. The relationship of polymorphic variants of genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* with the risk of developing diseases (literature review). *Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2021;100(12):1385–1390 (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>
- Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Today's oxidative stress markers. *Med Pr*. 2015;66(3):393–405. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00137>
- Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Воронцова А.С. Генетические предикторы оксидативного стресса у коренного этноса Арктики. *Экология человека*. 2022;29(11):793–806. <https://doi.org/10.17816/humeco109591>
- Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Vorontsova AS. Genetic predictors of oxidative stress in the indigenous ethnoses of the Arctic. *Human Ecology*. 2022;29(11):793–806. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/humeco109591>
- Martusevich A., Kovaleva L., Karuzin K., Feofilova M., Bocharin I., Surovegina A., Nazarov V., Kashirina A. Digital technology for processing dried drops of biofluids. *Archiv Euromedica*. 2022;12(2):9–11. <http://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/2.2>
- Мартусевич А.К., Давыдюк А.В., Мартусевич А.А., Ковалева Л.К. Влияние физиологического донора оксида азота на окислительный метаболизм крови крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017;163(5):602–604. <https://doi.org/10.1007/s10517-0173858-z>
- Martusevich AK, Davydyuk AV, Martusevich AA, Kovaleva LK. Effects of Physiological Nitric Oxide Donor on Oxidative Metabolism in Rat Blood. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):602–604 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3858-z>
- Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
- Simbirteev A.S. Cytokines in the immunopathogenesis of allergy. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2021;5(1):32–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
- Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киришина И.А., Курмашева Е.И., Губич А.А. Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):42–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46>
- Savchenko OA, Pavlinova EB, Polyanskaya NA, Kirshina IA, Kurmashева EI, Gubich AA. The role of polymorphism of antioxidative activity genes in the formation of disabling pathology of the central nervous system in preterm newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020; 65(5): 42–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46>
- Павлюченко И. И., Прозоровская Ю. И., Клименко Я. В., Плотникова Е. Ю., Сторожук А. П. Особенности сдвигов в системе про/антиоксиданты у пациентов с мультифакториальными заболеваниями и коморбидными состояниями. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2023;13(2):32–38. <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2023-13-2-32-38>
- Pavlyuchenko II, Prozorovskaya YuI., Klimenko YaV, Plotnikova EYu, Storozhuk AP. Features of shifts in the pro/antioxidants system in patients with multifactorial diseases and comorbid conditions. *Krymskii Zhurnal Eksperimental'noi i Klinicheskoi Meditsiny*. 2023;13(2):32–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2023-13-2-32-38>

18. Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):864. <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
19. Sri Iswari R, Dafir M, Purwanto E. Malondialdehyde (MDA) Production in Atherosclerosis Supplemented with Steamed Tomato. *Pak J Biol Sci*. 2021;24(3):319–325. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2021.319.325>
20. Казакова А. В., Уварова Е. В., Лимарева Л. В., Линева О. И., Светлова Г. Н., Трупакова А. А. Особенности полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у девочек, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям. Вестник РГМУ. 2019;1(6):61–66. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>
Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV, Lineva OI, Svetlova GN, Trupakova AA. Features of polymorphism of proinflammatory cytokine genes in girls predisposed to frequent respiratory diseases. *Bulletin of RSMU*. 2019;1(6):61–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>
21. Клименко Я.В., Павлюченко И.И., Куликова И.А., Коков Е.А., Федотова Н.В. Распространенность аллергических заболеваний среди студентов медицинского университета в отдельно взятом регионе. *Профилактическая медицина*. 2024;27(4):60–64. <https://doi.org/10.17116/profmed20242704160>
Klimenko YaV, Pavlyuchenko II, Kulikova IA, Kokov EA, Fedotova NV. The prevalence of allergy diseases among medical university students in a particular region. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(4):60–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20242704160>
22. Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание. *Российский Аллергологический Журнал*. 2019;16(3):35–45. <http://dx.doi.org/10.36691/rja1208>
Nasunova AY, Nenashева NM. A comparison of different methods of the allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis: the results of open randomized study. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(3):35–45 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.36691/rja1208>
23. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochimie*. 1975;57(5):657–660. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(75\)80147-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(75)80147-7)
24. Fruth K, Best N, Amro M, Ingel K, Gosepath J, Mann WJ, Brieger J. No evidence for a correlation of glutathione S-transferase polymorphisms and chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49(2):180–184. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.064>. PMID: 21743873.
25. Панкова В.Б., Федина И.Н., Гришина Т.И., Волохов Л.Л. Современные аспекты профессиональных аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. *Российская ринология*. 2018;26(4):31–34. <https://doi.org/10.17116/rostrino20182604131>
Pankova VB, Fedina IN, Grishina TI, Volokhov LL. The modern aspects of occupational allergic diseases of upper respiratory tract. *Russian Rhinology*. 2018;26(4):31–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rostrino20182604131>
26. Mazurek JM, Weissman DN. Occupational Respiratory Allergic Diseases in Healthcare Workers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(11):77. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0657-y>
27. Clark H, Granell R, Curtin JA, Belgrave D, Simpson A, Murray C, Henderson AJ, Custovic A, Paternoster L. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1475–1486. <https://doi.org/10.1111/cea.13485>
28. Ziska LH, Makra L, Harry SK, Bruffaerts N, Hendrickx M, Coates F, Saarto A, Thibaudon M, Oliver G, Damialis A, Charalampopoulos A, Vokou D, Heidmarsson S, Gudjohnsen E, Bonini M, Oh JW, Sullivan K, Ford L, Brooks GD, Myszkowska D, Severova E, Gehrig R, Ramón GD, Beggs PJ, Knowlton K, Crimmins AR. Temperature-related changes in airborne allergenic pollen abundance and seasonality across the northern hemisphere: a retrospective data analysis. *Lancet Planet Health*. 2019;3(3):e124–e131. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30015-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30015-4)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Иванович Павлюченко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0001-0001-7080-7641>

Яна Владимировна Клименко — аспирант кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

го образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1470-239>

Юлия Игоревна Прозоровская — ассистент кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ivan I. Pavlyuchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Biology with a course of medical genetics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0001-0001-7080-7641>

Yana V. Klimenko — Postgraduate Student, Department of Biology with a course of medical genetics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1470-239>

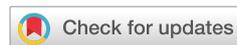
Yuliya I. Prozorovskaya — Assistant, Department of Biology with a course of medical genetics, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-9328-8741>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-40-55>

УДК 616-005:543.427.4:001.89



Гемодинамические типы кожной микроциркуляции крыс: выборочное экспериментальное исследование

Е.Н. Чуян[✉], С.Ю. Ливенцов, И.С. Миронюк, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко, Д.К. Контарева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. До сих пор не существует единого подхода к оценке типологических особенностей параметров периферического микрокровоотока, в том числе полученных методом лазерной доплеровской флоуметрии, что снижает диагностическую ценность метода, но открывают перспективы для экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных. **Цель исследования** — выявление и анализ типологических особенностей кожной микрогемодинамики крыс методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Методы.** Выборочное экспериментальное исследование выполнено на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar среднего возраста ($192,21 \pm 11,73$ дня) и веса ($377,57 \pm 21,93$ г). Показатели кожной микроциркуляции определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАЗМА-МЦ-1» (длина волны 0,8 мкм) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL (НПП «Лазма», Россия). У крыс регистрировали комплекс показателей, который позволяет оценить индивидуально-типологические особенности кожной микрогемодинамики: показатель микроциркуляции (средняя перфузия крови в микрососудах в единице объема ткани за время исследования); флакс (среднеквадратическое отклонение от среднего арифметического значения перфузии); коэффициент вариации (отношение флакса к среднему значению перфузии); амплитуды колебаний скорости кровотока в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах; рассчитывали значения нейрогенного, миогенного и эндотелий-зависимого компонентов тонуса микрососудов, отношение притока крови к венозному оттоку, величину нутритивной и шунтовой перфузии, индекс эффективности микроциркуляции. Значимость различий между значениями показателей у животных с разными типологическими особенностями кожной микрогемодинамики (3 группы) оценивали с помощью критерия Краскела — Уоллиса, уровень значимости отличий между группами — в тесте Данна. **Результаты.** На основании оценки показателей базального кровотока у крыс выделено три типа микроциркуляции: аperiодический (41 % от объема выборки), монотонный с низкой (33 % от объема выборки) и монотонный с высокой (26 % от объема выборки) перфузией, которые, как показали результаты вейвлет-анализа амплитудно-частотного спектра доплерограмм, отличаются функциональным состоянием основных регуляторных факторов, связанных с эндотелиальными, нейрогенными, миогенными и метаболическими механизмами и соответствуют нормо-, гипо- и гиперемическому гемодинамическим типам микроциркуляции. **Заключение.** Проведенное исследование позволило выявить типологические особенности кожной микрогемодинамики и представляет интерес как для понимания механизмов ее функционирования, так и для более эффективного применения метода лазерной доплеровской флоуметрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожная микрогемодинамика, типы кожной микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, амплитудно-частотный спектр

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чуян Е.Н., Ливенцов С.Ю., Миронюк И.С., Раваева М.Ю., Куличенко А.М., Контарева Д.К. Гемодинамические типы кожной микроциркуляции крыс: выборочное экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):40–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-40-55>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-24-00332 «Тканевая микрогемодинамика: механизмы антистрессорного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: протокол исследования на лабораторных животных одобрен Комиссией по биоэтике федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия), протокол № 5 от 2022 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали правилам работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕЭС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

ВКЛАД АВТОРОВ: Е.Н. Чуян, С.Ю. Ливенцов, И.С. Миронюк, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко, Д.К. Контарева — разработка концепции и дизайна исследования; Е.Н. Чуян, С.Ю. Ливенцов, И.С. Миронюк, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко Д.К. Контарева — сбор данных; Е.Н. Чуян, С.Ю. Ливенцов, И.С. Миронюк, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко, Д.К. Контарева — анализ и интерпретация результатов; Е.Н. Чуян, И.С. Миронюк, Д.К. Контарева — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.Ю. Ливенцов, М.Ю. Раваева, А.М. Куличенко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили фи-

© Чуян Е.Н., Ливенцов С.Ю., Миронюк И.С., Раваева М.Ю., Куличенко А.М., Контарева Д.К., 2024

нальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Чуян Елена Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Адрес: пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия. E-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Получена: 03.06.2024 / Получена после доработки: 15.10.2024 / Принята к публикации: 15.11.2024

Hemodynamic types of cutaneous microcirculation in rats: A selective experimental study

Elena N. Chuyan✉, Stanislav Yu. Liventsov, Irina S. Mironyuk, Marina Yu. Ravaeva,
Alexander M. Kulichenko, Daria K. Kontareva

Vernadsky Crimean Federal University, Akademika Vernadskogo Ave., 4, Simferopol, 295007, Russia

ABSTRACT

Background. To date, no unified approach exists to assessing the typological characteristics of peripheral microcirculation parameters, including those obtained through laser Doppler flowmetry, which diminishes the diagnostic value of the method but opens up prospects for experimental studies using laboratory animals. **Objective.** To identify and analyze the typological features of the cutaneous microhemodynamics of rats using laser Doppler flowmetry. **Methods.** A selective experimental study was conducted on 42 sexually mature male Wistar rats of mean age (192.21 ± 11.73 days) and weight (377.57 ± 21.93 g). Indices of cutaneous blood microcirculation were assessed using laser Doppler flowmetry with the laser blood flow analyzer “LAZMA-MC-1” (wavelength $0.8 \mu\text{m}$) using the LDF 2.20.0.507WL software program (NPP Lazma, Russia). A comprehensive set of indices was recorded in the rats, allowing for the evaluation of individual-typological characteristics of cutaneous microhemodynamics: microcirculation index (average blood perfusion in microvessels per unit volume of tissue over the study period); flux (standard deviation from the arithmetic mean value of perfusion); coefficient of variation (ratio of flux to the mean value of perfusion); amplitudes of blood flow velocity fluctuations in endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory, and cardiac frequency ranges; values of neurogenic, myogenic, and endothelium-dependent components of microvascular tone; ratio of blood inflow to venous outflow; value of nutritive and shunt perfusion; and microcirculation efficiency index. The significance of differences between index values in animals with different typological characteristics of cutaneous microhemodynamics (3 groups) was evaluated using the Kruskal-Wallis test, with the level of significance of differences between groups assessed by Dunn’s test. **Results.** Based on the assessment of baseline blood flow indicators in rats, three types of microcirculation were identified: aperiodic (41% of the sample), monotonic with low perfusion (33% of the sample), and monotonic with high perfusion (26% of the sample). These types, as demonstrated by wavelet analysis of the amplitude-frequency spectrum of dopplerograms, differ in their functional states concerning the main regulatory factors associated with endothelial, neurogenic, myogenic, and metabolic mechanisms and correspond to normo-, hypo-, and hyperemic hemodynamic types of microcirculation. **Conclusion.** The conducted study has revealed the typological features of cutaneous microhemodynamics and is instrumental in understanding the mechanisms of its functioning as well as in more effectively applying laser Doppler flowmetry.

KEYWORDS: cutaneous microhemodynamics, types of cutaneous microcirculation, laser Doppler flowmetry, amplitude-frequency spectrum

FOR CITATION: Chuyan E.N., Liventsov S.Yu., Mironyuk I.S., Ravaeva M.Yu., Kulichenko A.M., Kontareva D.K. Hemodynamic types of cutaneous microcirculation in rats: A selective experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):40–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-40-55>

FUNDING: The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 23-24-00332 “Tissue Microhemodynamics: Mechanisms of Antistress Action of Low-Intensity Millimeter Radiation”).

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: Protocol of research on laboratory animals was approved by the Bioethics Commission of Vernadsky Crimean Federal University (Akademika Vernadskogo Ave., 4, Simferopol, 295007, Russia), Protocol No. 5 of 2022. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, EU Directive 86/609/ECC, and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.N. Chuyan, S.Yu. Liventsov, I.S. Mironyuk, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko, D.K. Kontareva — concept statement and contribution to the scientific layout; E.N. Chuyan, S.Yu. Liventsov, I.S. Mironyuk, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko, D.K. Kontareva — data collection; E.N. Chuyan, S.Yu. Liventsov, I.S. Mironyuk, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko, D.K. Kontareva — analysis and interpretation of the results; E.N. Chuyan, I.S. Mironyuk, D.K. Kontareva — literature review, statistical analysis, drafting the manuscript and preparing its final version; S.Yu. Liventsov, M.Yu. Ravaeva, A.M. Kulichenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Elena N. Chuyan, Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Human and Animal Physiology, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University. Address: Akademika Vernadskogo Ave., 4, Simferopol, 295007, Russia. E-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Received: 03.06.2024 / Revised: 15.10.2024 / Accepted: 15.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Микроциркуляторное сосудистое русло (МЦР) привлекает все больший интерес специалистов различных областей медицины и фармакологии, поскольку, вовлекаясь в различные патологические процессы и являясь «мишенью» для различных групп фармакологических препаратов, служит важнейшим источником информации о состоянии физиологических систем и всего организма в целом, что позволяет использовать ее параметры для диагностики [1, 2]. Микрососудистая дисфункция может являться первым признаком развития заболевания и присутствовать до появления клинических признаков, а в ряде случаев нарушения микроциркуляции (МЦ) могут быть первопричиной заболеваний, определяя в дальнейшем их исход.

Кожная МЦ является перспективным диагностическим объектом для оценки периферического кровотока не только благодаря своей доступности для неинвазивного измерения, но и присутствия в ней практически всех механизмов регуляции (нейрогенных, гуморальных, местных), а также многообещающим прогностическим маркером при оценке действия лекарственных препаратов для лечения различных заболеваний [1, 3]. Экспериментально подтверждена связь между дисфункцией кожных микрососудов и сосудистыми нарушениями различных органов и систем [4], в том числе при ишемической болезни сердца [5], сахарном диабете 1-го и 2-го типов [3, 6], почечной недостаточности [7], гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии и ожирении [8, 9].

В настоящее время применяется ряд неинвазивных методов исследования, позволяющих оценить структурные и функциональные показатели МЦ: фотоплетизмография, инфракрасная спектроскопия, высокочастотная ультразвуковая доплерография, компьютерная капилляроскопия, лазерная спекл-визуализация, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и другие [1, 10, 11].

Метод ЛДФ-метрии считается «золотым стандартом» оценки функции микрососудов кожи, поскольку имеет неоспоримые преимущества по сравнению с другими методами: является неинвазивным; обеспечивает возможность длительных (5 и более минут) записей с высокой частотой дискретизации (обычно 32 Гц); позволяет оценивать кровоток в небольшом объеме (на фрагменте объемом 1 мм³), в который попадают терминальные и прекапиллярные артериолы, капилляры, посткапиллярные и собирательные вены, артериоловеноулярные анастомозы (АВА); его результаты коррелируют с фактической перфузией, измеренной методом видеокапилляроскопии; не так чувствителен к движению объекта; дает возможность получения большого количества параметров измерений; позволяет оценивать состояние функциональных механизмов управления микрокровоотком [12, 13]. При этом применение флоуметрии в клинической и экспериментальной практике ограничено вследствие сложности интерпретации получаемых данных, а зачастую и невоспроизводимости результатов исследования. Следует отметить, что ЛДФ-граммы, регистрируемые у здоровых испытуемых [14–16] и пациентов с различными заболеваниями [17, 18], могут существенно

отличаться как в силу значительной пространственной и временной гетерогенности показателей кожной МЦ, так и индивидуально-типологических особенностей микрогемодинамики, а следовательно, влиять на правильную интерпретацию результатов исследования [1, 14]. Отмечается, что истинное представление о нарушениях в МЦР, происходящих в результате развития заболевания, можно получить лишь при раздельном анализе показателей в группах пациентов с различными типами гемодинамики, поскольку изменения показателей могут иметь противоположную направленность [17].

Наиболее широко в популяции человека представлены нормоциркуляторный, гиперемический и гипоемический (спастический) типы, для каждого из которых характерен определенный диапазон значений анализируемых параметров ЛДФ-граммы. Кроме перечисленных существуют смешанные (с признаками нескольких типов) и переходные (пограничные) типы, а также различные варианты нарушения кровообращения, которые зависят от возраста, пола, образа жизни и заболевания [11, 14].

Таким образом, не существует единого подхода к оценке типологических особенностей параметров периферического микрокровоотока, полученных методом ЛДФ-метрии, что, безусловно, снижает практическое использование метода ЛДФ, но открывает перспективы для экспериментальных исследований на животных.

Исследования кожной МЦ животных проведены на свиньях [19], лошадях [20], морских свинках [21], кошках [22], мышах [23] и крысах [24–29], имеются лишь единичные работы, демонстрирующие особенности кожной МЦ крыс, которые зависят от пола и возраста [30]. В доступной литературе отсутствуют сведения о гемодинамических типах МЦ у лабораторных животных, в частности, у крыс, которые широко используются в экспериментальных исследованиях, направленных на оценку функционального состояния МЦР [24–29]. Такого рода данные необходимы прежде всего для оценки изменений кожной МЦ у животных при использовании различных экспериментальных моделей (ишемии, сахарного диабета и др.), воздействий химических и физических факторов и позволят в дальнейшем экстраполировать полученные результаты на человека, а следовательно, значительно расширить область применения метода ЛДФ для диагностики, что и обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования — выявление и анализ типологических особенностей кожной микрогемодинамики крыс методом лазерной доплеровской флоуметрии.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено в весенний период на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar (федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова национального исследовательского центра «Курчатовский институт», питомник лабораторных животных «Рапполово» (Филиал НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ

«Рапполово»)) среднего возраста ($192,21 \pm 11,73$ дня) и среднего веса ($377,57 \pm 21,93$ г), прошедших карантин (14 дней) и адаптированных к условиям эксперимента, взятию в руки (хэндлинг), проявляли признаки здорового состояния.

Размещение и содержание

Экспериментальная часть работы выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»).

Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986.

Лабораторные крысы содержались в условиях вивария с естественным свето-темновым циклом при температу-

ре $18-22$ °С, на подстилке на основе початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму ЛБК-120 (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия). Все манипуляции с животными проводили согласно ГОСТ Р 53434–2009 от 02.12.2009, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований, этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Российской Федерации, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Дизайн исследования

Проведено выборочное экспериментальное исследование на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. У всех животных, включенных в исследование, проводили регистрацию показателей кожной МЦ методом ЛДФ. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

В эксперименте использовались животные ($n = 42$) одного пола (самцы), средних возраста ($192,21 \pm 11,73$ дня) и веса ($377,57 \pm 21,93$ г). На этапе включения животных в эксперимент выделение групп не предусмотрено.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались половозрелые самцы крыс линии Wistar без внешних признаков заболеваний, в том числе кожных, физических дефектов и травм.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations).

Критерии невключения

В эксперимент не включались животные, вес которых был меньше 350 и больше 400 г, с определяемыми визуально признаками заболеваний или физическими дефектами, самки.

Критерии исключения

Гибель животного, осложнения после проведения манипуляций.

Рандомизация

Не требовалась. В соответствии с критериями включения и исключения в эксперимент отобрано 42 крысы.

Обеспечение анонимности данных

Оценка результатов исследования и анализ полученных данных проводились авторами без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговые показатели исследования — амплитуды колебаний скорости кровотока в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах; вклад амплитуд выделенных ритмов в сумму амплитуд различных частот спектра; отношение притока крови к венозному оттоку; индекс эффективности микроциркуляции. *Исходы исследования* — оценка различий трех типов ЛДФ-грамм экспериментальных животных с помощью вейвлет-анализа микроциркуляторных сигналов доплерографии и выделение типов кожной микрогемодинамики: нормо-, гипо- и гиперемический.

Экспериментальные процедуры

У всех экспериментальных животных определяли показатели кожной МЦ методом ЛДФ с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАЗМА-МЦ-1» (производство

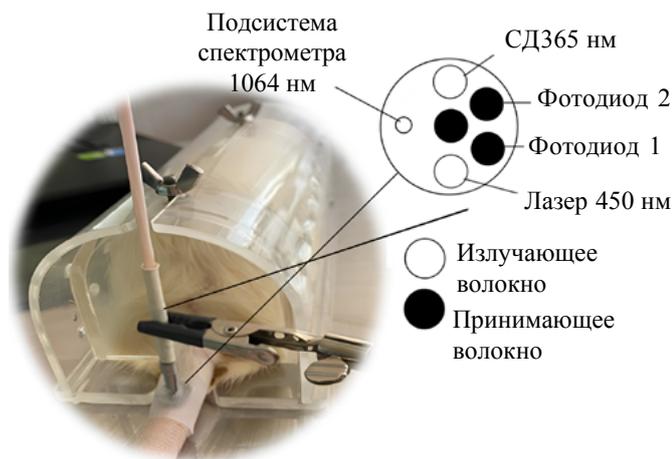


Рис. 2. Фиксация оптоволоконного зонда прибора «Лазма-МЦ-1» у основания хвоста крысы и схема строения головки зонда в разрезе

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: СД — светодиод.

Fig. 2. Fixation of the fiber-optic probe of the Lazma-MC-1 device at the base of the rat's tail and a schematic structure of the probe head in section

Note: performed by the authors. Abbreviation: СД — light emitting diode.

НПП «Лазма», Россия; регистрационное свидетельство на медицинское изделие № РЗН 2015/3142 от 28.10.2015; декларация соответствия № РОСС RU Д-РУ ИМ18.В 00079/18 от 27.12.2018 г.) с источником лазерного излучения (длина волны 0,8 мкм) и программным обеспечением LDF 2.20.0.507WL (производство НПП «Лазма», Россия). Зондирующее лазерное излучение позволяет обнаруживать отраженный сигнал из слоя ткани около 1 мм. Излучение, отраженное от статических элементов ткани, не меняет свою частоту, а излучение, которое отражается от движущихся эритроцитов, характеризуется доплеровским смещением частоты к зондирующему сигналу, что позволяет определить скорость движения эритроцитов в исследуемом объеме ткани [1, 14].

Для исключения движений исследуемого животного во время флоуметрии оно помещалось в пенал (AE1001-R0, НПК «Открытая Наука», Россия), размер которого подбирали так, чтобы животное могло свободно дышать и ни одна часть тела не была плотно зажата. Показатели МЦ снимали с основания хвоста, лишённого плотного волосяного покрова, который фиксировали на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора «Лазма-МЦ-1» крепили у основания хвоста крысы перпендикулярно с помощью тканевого пластыря (рис. 2).

Сигнал записывали в тот момент, когда животное находилось в спокойном состоянии, и регистрировали показатели, характеризующие уровень базального кровотока [14].

Показатель микроциркуляции (ПМ; уровень перфузии; *Laser Doppler Perfusion*, перф. ед.) — характеризует общую (капиллярную и внекапиллярную) среднюю перфузию крови в микрососудах в единице объема ткани за время исследования (формула 1):

$$\text{ПМ} = N_{\text{эр}} \times V_{\text{ср}}, \quad (1)$$

где: $N_{\text{эр}}$ — среднее количество эритроцитов в зондируемой области (концентрация эритроцитов); $V_{\text{ср}}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемой области.

Концентрация эритроцитов, или тканевой гематокрит, ($N_{\text{эр}}$) зависит от содержания эритроцитов в капиллярной крови ($N_{\text{кп}}$, %) и количества одновременно функционирующих капилляров ($N_{\text{к}}$) в зондируемом объеме, которое, в свою очередь, определяется особенностями микроциркуляции в ткани, работой прекапиллярных сфинктеров и артериовенулярных анастомозов (АВА), величиной пре- и посткапиллярного сопротивления, реологическими параметрами крови (формула 2):

$$N_{\text{эр}} = N_{\text{кп}} \times N_{\text{к}}, \quad (2)$$

где $N_{\text{кп}}$ — содержание эритроцитов в капиллярной крови в исследуемом объеме; $N_{\text{к}}$ — количество функционирующих капилляров во время записи.

ПМ имеет непостоянный характер, поэтому большое диагностическое значение имеют показатели, характеризующие его изменчивость (флакс и коэффициент вариации).

СКО (σ , перф. ед.) — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ, именуемое в микрососудистой семантике «флакс» («flux»), характе-

ризует временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах.

Коэффициент вариации (K_v %) — отношение флукса к среднему значению перфузии в зондируемом участке ткани (формула (3)):

$$K_v = (\text{СКО}/\text{ПМ}) \times 100\%, \quad (3)$$

где ПМ — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (перфузии); СКО — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ.

Для того чтобы получить представление о механизмах регуляции МЦ кожи, проводили вейвлет-анализ (интегральное преобразование, позволяющее перевести сигнал из временно-амплитудного во временно-амплитудно-частотное представление [31]) микроциркуляторных сигналов ЛДФ.

В ЛДФ-граммах человека выделяют до восьми не перекрывающихся частотных диапазонов колебаний кровотока, из которых пять особо значимы для диагностики микроциркуляторных расстройств [1, 13, 32]. У крыс эти частотные диапазоны имеют определенные отличия: эндотелиальные (0,010–0,076 Гц [26]; ~0,010 Гц [25]), нейрогенные (0,076–0,200 Гц [24]; ~0,050 [25]), миогенные (0,200–0,740 Гц [24]; ~0,100 [25]), дыхательные (0,740–2,000 Гц [26]; ~1,000 [25]) и сердечные (пульсовые) (2,000–5,000 Гц [24]).

Вейвлет-анализ позволяет получить целый комплекс показателей, которые в совокупности дают представление о колебательных процессах в микрососудах. Ввиду вариабельности значений амплитуд (A , перф. ед.) колебаний анализируемых ритмов используются их нормированные величины ($A_{\text{норм}}$, перф. ед.), что дает возможность исключить влияние посторонних факторов на проведение исследований и сравнивать величины амплитуд у разных животных (формула (4)):

$$A_{\text{норм}} = A/3 \text{ СКО}, \quad (4)$$

где A — амплитуда колебаний скорости кровотока анализируемого ритма; СКО — среднее квадратичное отклонение амплитуды скорости кровотока от среднего арифметического значения.

Использование программы LDF 2.20.0.507WL дает возможность автоматически рассчитывать нормированные амплитуды колебаний скорости кровотока для каждого диапазона частот.

Значения нейрогенного (НТ), миогенного (МТ) и эндотелий-зависимого (ЭЗКТ) компонентов тонуса микрососудов (перф. ед.) кожи крыс определяли по формулам (формула (5)):

$$\text{НТ} = \text{СКО}/\text{Амакс. н.}, \quad (5)$$

где НТ — нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов; СКО — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ; Амакс. н. — максимальное значение амплитуды колебаний скорости кровотока в нейрогенном диапазоне.

$$\text{МТ} = \text{СКО}/\text{Амакс. м.}, \quad (6)$$

где МТ — миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров (формула (6)); среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ;

Амакс. м. — максимальное значение амплитуды колебаний скорости кровотока в миогенном диапазоне.

$$\text{ЭЗКТ} = \text{СКО}/\text{Амакс. э.}, \quad (7)$$

где ЭЗКТ — эндотелий-зависимый компонент тонуса артериол (формула (7)); СКО — среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения ПМ; Амакс. э. — максимальное значение амплитуды колебаний скорости кровотока в эндотелиальном диапазоне.

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) рассчитывали как отношение суммы амплитуд колебаний скорости кровотока эндотелиального, миогенного и нейрогенного ритмов к сумме амплитуд колебаний скорости кровотока пульсового и дыхательного ритмов по формуле (8):

$$\text{ИЭМ} = (A_{\text{э}} + A_{\text{н}} + A_{\text{м}})/(A_{\text{д}} + A_{\text{с}}), \quad (8)$$

где $A_{\text{э}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока эндотелиального, $A_{\text{н}}$ — нейрогенного, $A_{\text{м}}$ — миогенного, $A_{\text{д}}$ — дыхательного, $A_{\text{с}}$ — сердечного ритмов.

Сумму (ΣA) амплитуд колебаний скорости кровотока в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и сердечном частотных диапазонах, которая указывает на совокупность механизмов, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло, рассчитывали по формуле (9):

$$\Sigma A = A_{\text{э}} + A_{\text{н}} + A_{\text{м}} + A_{\text{с}}, \quad (9)$$

где $A_{\text{э}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в эндотелиальном диапазоне, $A_{\text{н}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в нейрогенном диапазоне, $A_{\text{м}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в миогенном диапазоне, $A_{\text{с}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в пульсовом диапазоне.

Отношение притока крови к венозному оттоку (C) рассчитывали по формуле (10):

$$C = \Sigma A/A_{\text{д}}, \quad (10)$$

где $A_{\text{д}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в дыхательном диапазоне.

Имеются определенные отличия в регуляции микрокровотока по нутритивным сосудам и атриоventрикулярным анастомозам (АВА). ЛДФ-метрия позволяет оценивать отношение шунтового к нутритивному кровотоку. Показатель шунтирования (ПШ), указывающий на относительную долю шунтового кровотока в общем объеме кровотока, вычисляли по формуле (11):

$$\text{ПШ} = A_{\text{н}}/A_{\text{м}}, \quad (11)$$

где $A_{\text{н}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в нейрогенном диапазоне, $A_{\text{м}}$ — амплитуда колебаний скорости кровотока в миогенном диапазоне.

Нутритивный кровоток ($M_{\text{нутр.}}$; скорость кровотока в нутритивных микрососудах) рассчитывали по формуле (12):

$$M_{\text{нутр.}} = \text{ПМ}/\text{ПШ}, \quad (12)$$

где ПМ — среднее значение перфузии, ПШ — показатель шунтирования.

Для диагностики состояния кровотока по шунтовым и нутритивным путям рассчитывали величину нутритивной перфузии ($\text{ПМ}_{\text{нутр.}}$, перф. ед.; средняя перфузия

крови в нутритивных микрососудах в единице объема ткани за время исследования) по формуле (13):

$$PM_{\text{нутр.}} = PM / (1 + ПШ), \quad (13)$$

где PM — среднее значение перфузии; $ПШ$ — показатель шунтирования.

Величину шунтовой перфузии ($PM_{\text{шунт.}}$, перф. ед; средняя перфузия крови по АВА в единице объема ткани за время исследования) оценивали по формуле (14):

$$PM_{\text{шунт.}} = PM - M_{\text{нутр.}}, \quad (14)$$

где PM — среднее значение перфузии; $M_{\text{нутр.}}$ — нутритивный кровоток.

Уход за животными и мониторинг

Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре +18–22 °С на подстиле «Рехофикс МК 2000» («Й. Реттенмайер унд Зене ГмБХ + КоКГ», Германия) с естественным свето-темновым циклом, свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму. Выведение животных из эксперимента не проводилось.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку и графическое представление экспериментальных данных проводили с использованием программ Statistica версия 12 (Statsoft, США), Graph Pad Prism 10.0 (Boston, Massachusetts USA) и Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США). Проверку распределения данных на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Поскольку распределение данных в подавляющем большинстве случаев не соответствовало нормальному, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Множественные апостериорные сравнения (*post-hoc comparisons*) значений показателей между группами проводили с помощью критерия Данна (*Bonferroni-Dunn post hoc test*, *Dunn's multiple comparison post-test*). Для описания результатов исследования в качестве меры центральной тенденции указывали медианы, а в качестве меры разброса — значения нижнего и верхнего квартилей показателей для каждой из сравниваемых групп. Данные представлены в виде таблиц и гистограмм. В таблице, на рисунках и в тексте значения показателей для соответствующей группы крыс представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (0,25; 0,75). В описании сравнения значений показателей в разных группах животных использовались %, которые рассчитывались по значениям медианы показателей соответствующих групп. Различия между значениями показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фундаментальной особенностью МЦР является его постоянная изменчивость. Как показали результаты настоящего исследования, в нативных записях ЛДФ-грамм крыс выявлена значительная вариабельность регистрируемых показателей, которые проявлялась прежде всего

в колебаниях уровня перфузии относительно среднего значения за определенный промежуток времени исследований (рис. 3). Колебания перфузии представляют собой некую случайную функцию, в которой присутствует ряд гармонических составляющих, зависящих как от изменения во времени внутренних диаметров микрососудов, так и от скорости потока эритроцитов в них. Временную изменчивость уровня перфузии характеризуют СКО и K_v .

В настоящем исследовании у разных крыс СКО изменялся от 1,59 до 7,68 перф. ед., а K_v имел значения от 19,79 до 61,40% (табл. 1). Увеличение СКО и K_v свидетельствует о более глубокой модуляции микрокровотока во всех частотных диапазонах в результате активации механизмов регуляции при практически не изменяющейся величине PM и отражает улучшение состояния кожной МЦ [11, 14, 32].

Следовательно, у экспериментальных животных выявлены разные типы колебательных процессов тканевого кровотока, которые обусловлены высокими и низкими значениями СКО и K_v , что позволило нам выделить два типа ЛДФ-грамм с различным характером колебаний (рис. 3 и табл. 1).

Первый тип (апериодический), к которому относился 41% животных от их общего количества в эксперименте (табл. 1), характеризовался четко выраженными высокоамплитудными апериодическими колебаниями уровня перфузии: СКО 4,86 (4,55; 5,39) перф. ед. и K_v 47,38% (42,04; 51,22) в этой группе крыс были максимальными. Для апериодического типа ЛДФ-грамм характерен и сравнительно высокий уровень PM 10,76 (8,61; 12,51) перф. ед. (табл. 1), отражающий усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венах, что свидетельствует о высокой степени кровенаполнения МЦР у животных этой группы.

Для большинства крыс (59% от общего количества) был характерен монотонный вариант колебаний PM с низкими значениями СКО и K_v (табл. 1). Однако в этой группе крыс наблюдался большой разброс данных по величине PM : от 6,59 до 19,94 перф. ед., что позволило разделить этих животных на две группы: монотонный тип с низкой перфузией (8,87 (7,83; 10,25) перф. ед.), который регистрировался у 33% экспериментальных животных, и с высокой перфузией (13,86 (12,18; 14,38) перф. ед.), к которому принадлежит 26% крыс (табл. 1). Следует отметить, что PM у крыс с монотонным типом и низкой перфузией оказался на 17,57% ($p = 0,048$) и 36,00% ($p < 0,001$) ниже, чем у животных с апериодическим и монотонным с высокой перфузией типами соответственно (табл. 1), что свидетельствует о низкой степени кровенаполнения микроциркуляторного русла у животных этой группы.

Таким образом, основными критериями деления животных на группы являлись: тип колебательных процессов тканевого кровотока, который обусловлен высокими и низкими значениями СКО и K_v ; величина PM , характеризующая уровень перфузии ткани. Однако данные показатели базального кровотока дают лишь общую оценку состояния тканевой МЦ, а более детальную картину функционирования МЦР можно получить путем анализа ам-

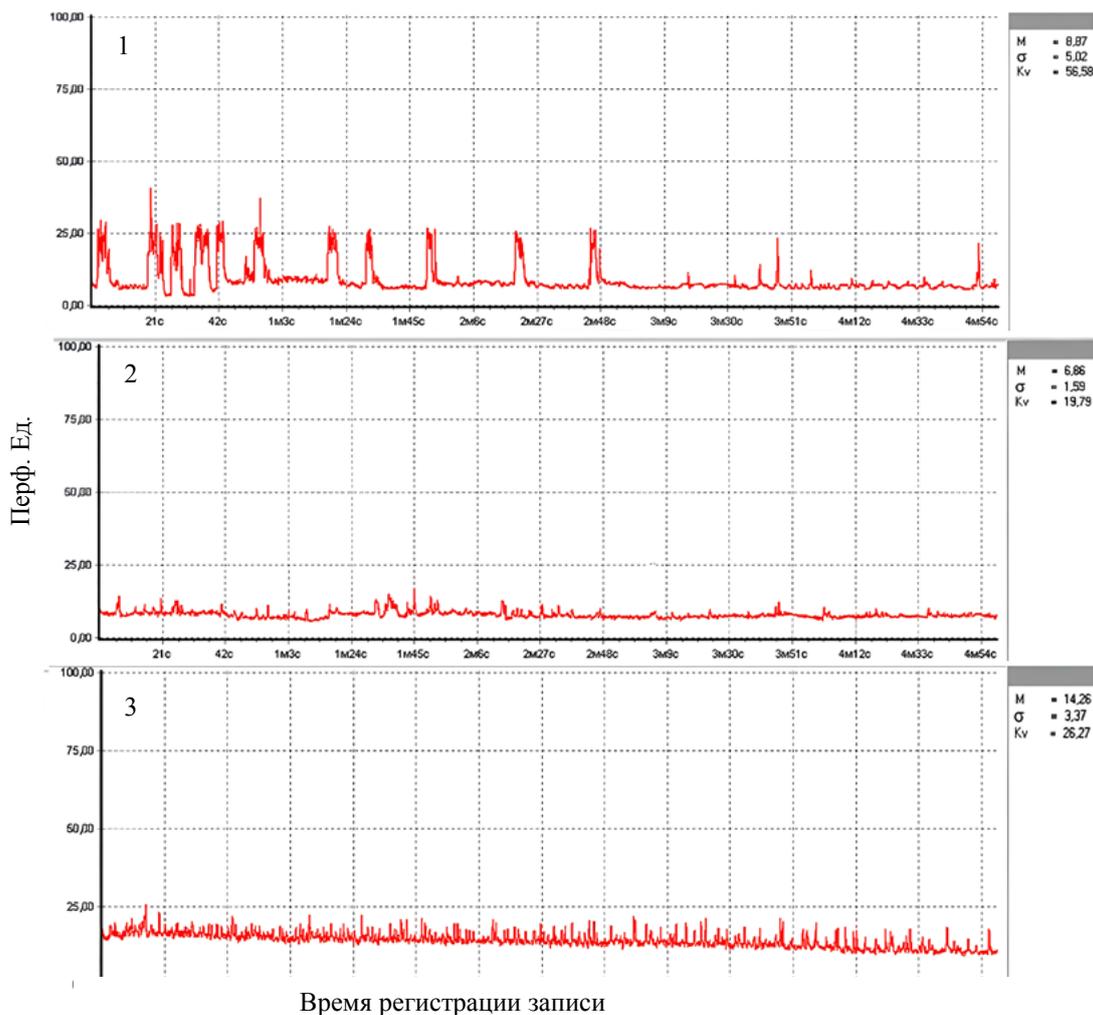


Рис. 3. Примеры нативных записей, полученных методом лазерной доплеровской флоуметрии, у крыс с аперодическим типом (1), монотонным типом с низкой перфузией (2) и монотонным типом с высокой перфузией (3)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Examples of native recordings obtained by laser Doppler flowmetry (LDF) in rats with aperiodic type (1), monotonic type with low perfusion (2) and monotonic type with high perfusion (3)

Note: performed by the authors.

плитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний скорости кровотока, который отражает функциональное состояние основных регуляторных факторов [13, 32].

На данный момент спектральный вейвлет-анализ микроциркуляторных сигналов ЛДФ, проведенный у здоровых людей и некоторых видов животных, выявил пять характерных частотных интервалов в диапазоне от 0,005 до 2,000 Гц, которые условно делят на «активные» и «пассивные» [32].

К «активным» (тонусформирующим) относят факторы, которые регулируют поток крови со стороны сосудистой стенки через ее мышечную составляющую путем изменения сопротивления потоку крови и создают поперечные колебания кровотока. Внутрисосудистая вазомоторная регуляция возможна только в микрососудах, в которых есть гладкомышечные клетки, т.е. в прекапиллярных артериолах. К тонусформирующим относят эндотелиальные, нейрогенные и миогенные ритмы.

Эндотелиальные являются наиболее «медленными» ритмами в АЧС ЛДФ-граммы (от 0,005 до 0,021 Гц). Этот частотный интервал принято разделять на два диапазона: эндотелиальный NO-независимый и эндотелиальный NO-зависимый (около 0,01 Гц у крыс [25]), обусловленный периодическими изменениями концентрации оксида азота (NO) [33, 34].

Амплитуда эндотелиальных NO-зависимых колебаний кожной МЦ у крыс с аперодическим типом ЛДФ-грамм (1 группа) составила 5,07 (4,22; 6,17) перф. ед., однако у животных с монотонными типами имелись статистически значимые отличия: у крыс с низкой перфузией (2 группа) Аэ была ниже на 32% ($p = 0,043$), а с высокой (3 группа) — выше на 49% ($p = 0,027$) по сравнению со значениями этого показателя у крыс с аперодическим типом МЦ. Следует отметить и статистически значимые различия в значениях Аэ у крыс с монотонными типами: у животных с высокой перфузией Аэ выше на 121% ($p < 0,001$), чем у крыс с низкой перфузией (рис. 4).

Таблица 1. Диапазон значений (минимальное÷максимальное значение) и медианы, первый и третий квартили (Me (Q1; Q3)) значений показателей базального кровотока у крыс в группах с аperiодическим (1), монотонным с низкой перфузией (2) и монотонным с высокой перфузией (3) типами

Table 1. Range of values (minimum÷maximum value) and medians, first and third quartiles (Me (Q1; Q3)) of basal blood flow values in rats in groups with aperiodic type (1), monotonic type with low perfusion (2) and monotonic type with high perfusion (3)

№ группы	Типы микроциркуляции	Показатели микроциркуляции		
		Показатель перфузии, перф. ед.	Среднее квадратичное отклонение, перф. ед.	Коэффициент вариации, %
Общая выборка (n = 42)		6,59÷19,94 11,01 (8,70; 12,56)	1,59÷7,68 3,68 (2,56; 4,67)	19,79÷61,40 35,27 (26,64; 44,24)
1	Аperiодический тип (n = 17; 41%)	7,62÷14,92 10,76 (8,61; 12,51)	4,01÷7,68 4,86 (4,55; 5,39)	35,40÷61,40 47,38 (42,04; 51,22)
2	Монотонный тип с низкой перфузией (n = 14; 33%)	6,59÷10,67 8,87 (7,83; 10,25) $p_{1,2} = 0,048$	1,59÷3,51 2,52 (2,44; 2,86) $p_{1,2} < 0,001$	19,79÷34,20 27,11 (25,84; 29,43) $p_{1,2} < 0,001$
3	Монотонный тип с высокой перфузией (n = 11; 26%)	11,54÷19,94 13,86 (12,18; 14,38) $p_{1,3} = 0,013$ $p_{2,3} < 0,001$	2,28÷3,83 2,89 (2,56; 3,52) $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,949$	22,19÷31,94 27,58 (26,07; 29,61) $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 1,000$

Примечания: таблица составлена авторами; n — количество животных в группе; $p_{1,2}$, $p_{1,3}$, $p_{2,3}$ — уровень значимости отличий между группами, обозначенными 1, 2, 3 соответственно по критерию Данна.

Notes: the table was compiled by the authors; n — number of animals in the group; $p_{1,2}$, $p_{1,3}$, $p_{2,3}$ — significance level of differences between groups 1, 2, and 3, respectively, according to Dunn's test.

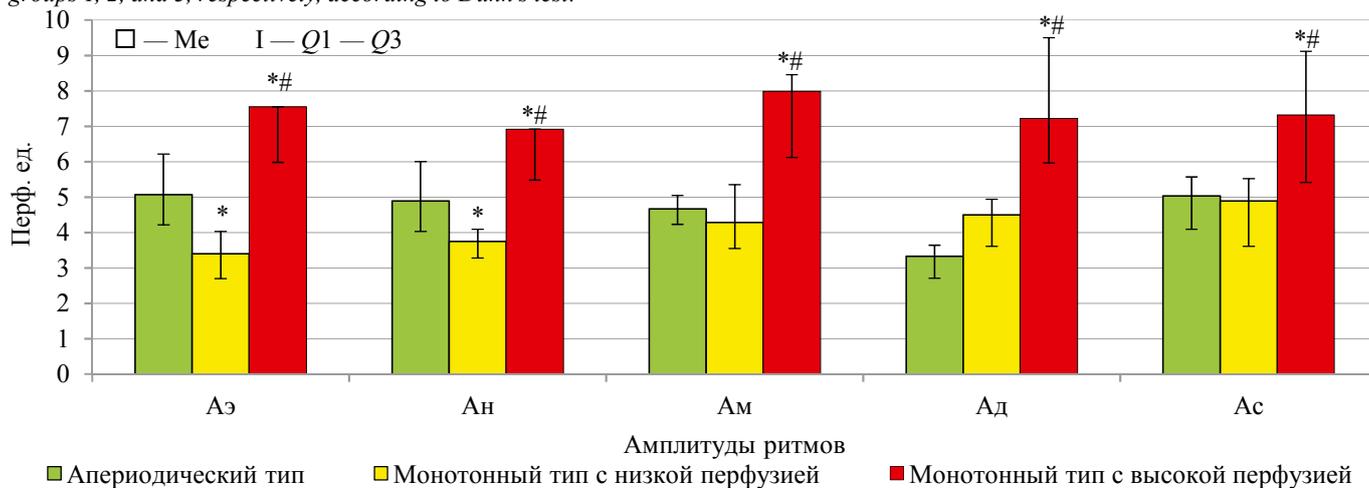


Рис. 4. Амплитуды (перф. ед.) колебаний скорости кровотока в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан), миогенном (Ам), дыхательном (Ад) и сердечном (Ас) частотных диапазонах у крыс с разными типами ЛДФ-грамм

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аperiодического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 4. Amplitudes (perfusion units) of blood flow velocity fluctuations in the endothelial (Aэ), neurogenic (Ан), myogenic (Ам), respiratory (Ад) and cardiac (Ас) frequency ranges in rats with different types of LDF-grams

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0,05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0,05$).

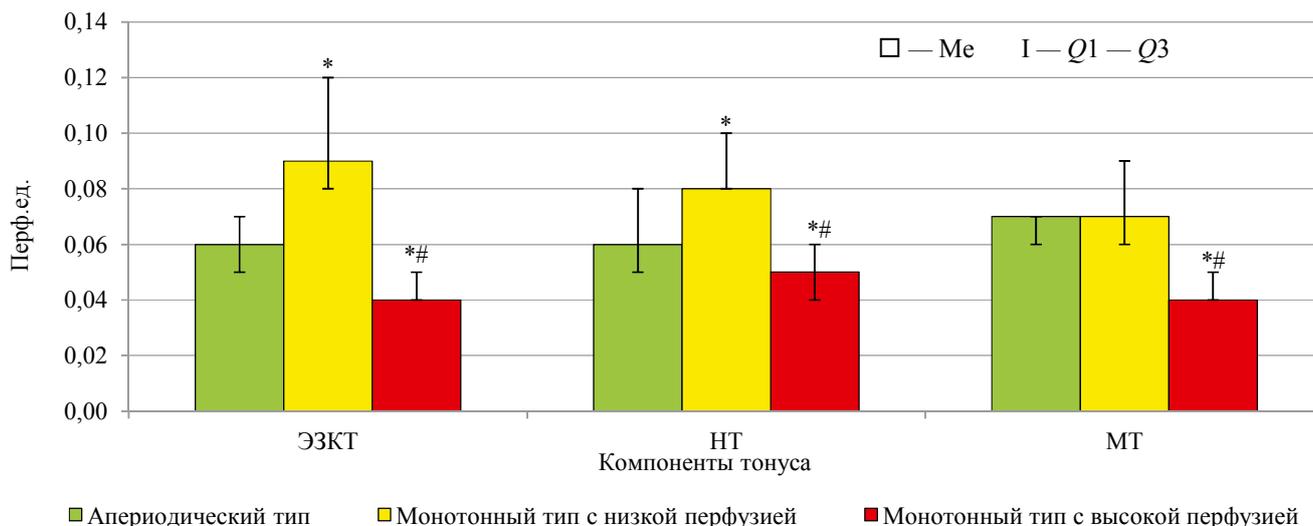


Рис. 5. Значения эндотелий-зависимого (ЭЗКТ), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) компонентов тонуса микро-сосудов (перф. ед.) кожи крыс с разными типами ЛДФ-грамм

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аperiодического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 5. Values of endothelium-dependent (ЭЗКТ), neurogenic (НТ) and myogenic (МТ) components of microvascular tone (perfusion units) of the skin of rats with different types of LDF-grams

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0.05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0.05$).

Повышенные Аэ свидетельствуют об увеличении секреции в кровь NO, модуляции мышечного тонуса сосудов в сторону его снижения. Эндотелий-зависимый компонент тонуса артериол у крыс с монотонным типом и высокой перфузией был существенно ниже, чем у животных аperiодического (на 33%; $p = 0,026$) и монотонного с низкой перфузией (на 56%; $p < 0,001$) типов (рис. 5), что способствует вазодилатации артериол и увеличению притока крови в капилляры. Напротив, у крыс с низкой перфузией ЭЗКТ на 50% ($p = 0,042$) превышал таковой у крыс аperiодического типа (рис. 5), что свидетельствует о снижении скорости кровотока в микрососудах.

Эндотелий-зависимая вазодилатация артериол связана с синтезом оксида азота (NO) с помощью NO-синтазы, интенсивность которого зависит от химических и физических (сдвиговое напряжение) воздействий [35]; секреторной активности эндотелия венул [36]; активных форм кислорода, снижающих продукцию NO эндотелиальной NO-синтазой [37]; CGRP (calcitonin gene-related peptide), связанного с геном кальцитонина, стимулирующим синтез NO [38]. NO действует на гладкомышечные клетки мелких артерий и крупных артериол на входе в микрососудистое русло [39], регулирует тонус сосудов, вызывая вазодилатацию и снижение кровяного давления.

Эндотелий контролирует тонус микрососудов и вазомоторную активность миоцитов интравасально через миоэндотелиальные контакты, а экстравасальный механизм регуляции на прекапиллярном (артериолярном) уровне осуществляется через гладкомышечные клетки путем нейрогенной регуляции.

Колебания скорости кровотока в микрососудах в диапазоне частот 0,02–0,05 Гц у человека [13], а у крыс вблизи 0,05 Гц [25] относятся к нейрогенным.

Ан у крыс с аperiодическим типом ЛДФ-грамм (1 группа) составляла 4,89 (4,03; 6,00), у животных с монотонными типами МЦ выявлены статистически значимые отличия значений этого показателя от такового у крыс первой группы: более низкие Ан (на 23%; $p = 0,047$) на фоне высокого НТ (на 33%; $p = 0,046$) у крыс с низкой перфузией (2 группа) и, наоборот, более высокие Ан (на 42%; $p = 0,046$) на фоне снижения НТ (на 17%; $p = 0,045$) у крыс с высокой перфузией (3 группа) (рис. 4, 5). Значения Ан и НТ имели также существенное отличие у животных монотонных типов ЛДФ-грамм: у крыс с высокой перфузией Ан выше на 85% ($p < 0,001$), а НТ ниже на 38% ($p < 0,001$), чем у крыс с низкой перфузией (рис. 4, 5).

Колебания в нейрогенном диапазоне частот связаны с симпатической активностью адренергических нервных волокон, иннервирующих гладкомышечные клетки стенки артериол [13]. Следовательно, более высокие значения Ан и низкие значения НТ у крыс монотонного типа с высокой перфузией свидетельствуют о снижении симпатической активности адренергических нервных волокон и уменьшении тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, и, наоборот, сниженная Ан и более высокий НТ у крыс монотонного типа с низкой перфузией — об усилении симпатической активности адренергических нервных волокон и повышении тонуса прекапилляров.

Существенное значение для оценки тонуса прекапилляров имеют миогенные колебания кровотока (диапазон 0,06–0,15 Гц) [40], регистрируемые у крыс в диапазоне ~0,1 Гц [25], происхождение которых связано с локальными пейсмекерами гладкомышечных волокон сосудистой стенки.

У животных выделенных групп наблюдались определенные отличия значений Ам (собственно вазомоций). Так, у крыс монотонных типов с низкой перфузией Ам была ниже на 8,15 % ($p = 0,999$), а с высокой перфузией — статистически значимо выше на 71,45 % ($p < 0,001$) по сравнению со значением этого показателя у животных первой группы (рис. 4). У животных третьей группы миогенный компонент регуляции тонуса (МТ) оказался значимо ниже на 43 %, чем у крыс первой ($p = 0,001$) и второй ($p < 0,001$) групп (рис. 5).

Миогенные колебания скорости кровотока регистрируются прежде всего в метартериолах и прекапиллярных сфинктерах, в которых отсутствует симпатическая иннервация (вазомоции осуществляются как при сохранной иннервации, так и в условиях ее отсутствия), т. е. непосредственно перед капиллярным руслом, однако проводятся и в капиллярное русло кожи [40]. Установлена положительная корреляция числа функционирующих капилляров (метод компьютерной капилляроскопии) с нормированными амплитудами осцилляций миогенного диапазона (ЛДФ-метрия), которая отсутствует с амплитудами нейрогенных и эндотелиальных NO-зависимых ритмов [12].

Следовательно, высокие значения Ам и низкий МТ в ЛДФ-грамме крыс с монотонным типом и высокой перфузией (3-я группа) свидетельствуют о снижении миогенного компонента периферического сопротивления, дилатации гладкомышечных прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, увеличении числа функционирующих капилляров и притока крови в нутритивное русло.

В модуляции потока крови в сосудах МЦР, наряду с внутрисосудистыми механизмами, которые инициируются непосредственно в микрососудах и отражают изменения тонусформирующих механизмов, большое значение имеют и внесосудистые компоненты регуляции: сердечная волна, приходящая в микрососуды со стороны терминальных артерий (сердечный ритм на «входе» в МЦР), и дыхательная волна (присасывающее действие «дыхательного насоса»), поступающая в МЦР со стороны вен. Поскольку эти колебания формируются вне сосудов МЦ и забрасываются в них с потоком крови, то их называют «пассивными», они направлены вдоль потока крови.

Межгрупповые различия наблюдались у животных и при сравнении амплитуд колебаний сердечного и дыхательного ритмов.

Сердечные (Ас, пульсовые, кардиоритмы) колебания регистрируются у человека в частотном диапазоне 0,6–2,0 Гц [13, 32] и 2,0–5,0 Гц у крыс [24] в мелких артериях и крупных артериолах на входе в МЦР.

Амплитуда сердечной волны, отражающая перфузионное давление в микрососудах, имела определенные различия у крыс выделенных групп (рис. 4). У крыс с апе-

риодическим типом Ас составила 5,03 (4,09; 5,57) перф. ед., у крыс с монотонным типом и низкой перфузией 4,89 (3,61; 5,52) перф. ед. и статистически значимо не отличалась от значений этого показателя у крыс с аperiодическим типом ($p = 0,999$). Однако у крыс с монотонным типом и высокой перфузией Ас была достоверно выше на 45,53 % ($p = 0,021$), чем у животных первой группы, и на 49,69 % ($p = 0,007$), чем у животных второй группы.

Колебания скорости кровотока, синхронизированные с дыханием, поступают в сосуды МЦР со стороны путей оттока крови и регистрируются в венах в частотном диапазоне 0,15–0,60 Гц у человека [13, 24, 32, 41] и 0,740–2,000 Гц [24]; ~1,000 [25] у крыс. Ад составила 3,33 (2,71; 3,64) перф. ед. у крыс с аperiодическим типом и 4,50 (3,61; 4,94) перф. ед. у крыс с монотонным типом и низкой перфузией, а у крыс с монотонным типом и высокой перфузией была значимо выше на 116,82 % ($p < 0,001$), чем у животных первой, и на 60,44 % ($p = 0,007$), чем у животных второй группы (рис. 4).

Обсуждаются разные гипотезы происхождения дыхательных волн: механическая пассивная трансмиссия респираторных изменений внутригрудного давления, влияющая на венозный возврат к сердцу и, следовательно, на артериальное давление, и центральное вегетативное взаимодействие дыхательного и сосудодвигательного центров [1, 13, 41]. Дыхательная волна связана с дыхательной модуляцией кровотока в венозных отделах МЦР, а увеличение ее амплитуды указывает на уменьшение венозного оттока [13, 32], что, по-видимому, характерно для крыс с монотонным типом и высокой перфузией.

Таким образом, в результате анализа АЧС ЛДФ-грамм у крыс выделенных групп выявлены определенные отличия функционального состояния основных регуляторных факторов кожной МЦ, включающих в себя эндотелиальные, нейрогенные, миогенные и метаболические механизмы, что в результате влияет на трансакапиллярный обмен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

На основании анализа показателей базального кровотока у крыс выделено три типа ЛДФ-грамм: аperiодический, монотонный с низкой и монотонный с высокой перфузией (табл. 1).

Для аperiодического типа ЛДФ-грамм характерны высокие значения флакса, коэффициента вариации и достаточно высокий уровень ПМ. При анализе АЧС ЛДФ-грамм у крыс данной группы установлен сдвиг спектральных характеристик в сторону внутрисосудистых компонентов регуляции МЦ. Особенности амплитудно-частотных характеристик ЛДФ-грамм у крыс с аperiодическим типом ЛДФ-граммы свидетельствуют об оптимальном функционировании тонусформирующих механизмов регуляции МЦ, что связано с NO-зависимой активностью эндотелия, ограничением вазоконстрикторного контроля артериолярного тонуса симпатическими нервами, невысоким тонусом прекапиллярных метартериол и, как следствие, — развитию мышечной релаксации, что в сочетании с высокоамплитудным сердечным и низкоамплитудным

дыхательным ритмами и их вкладом в общую мощность спектра свидетельствует об увеличении притока крови в МЦР на фоне усиления веноулярного оттока [1, 13, 32]. Указанные особенности способствуют оптимальному микрокровотоку за счет нутритивного и нунутритивного (шунтового) путей (рис. 6).

Таким образом, данные, полученные при анализе ЛДФ-грамм, а также высокий относительно других групп крыс ИЭМ (1,89 (1,32; 2,18); рис. 7), показывающий соотношение модуляций кожного кровотока, обусловленных тонусформирующими «активными» (эндотелиальным, миогенным, нейрогенным) механизмами, и внесосудистыми «пассивными» (сердечная и дыхательная волны) факторами, демонстрируют сбалансированность регуляторных процессов МЦ у животных первой группы и позволяют отнести данный тип ЛДФ-грамм, согласно классификации

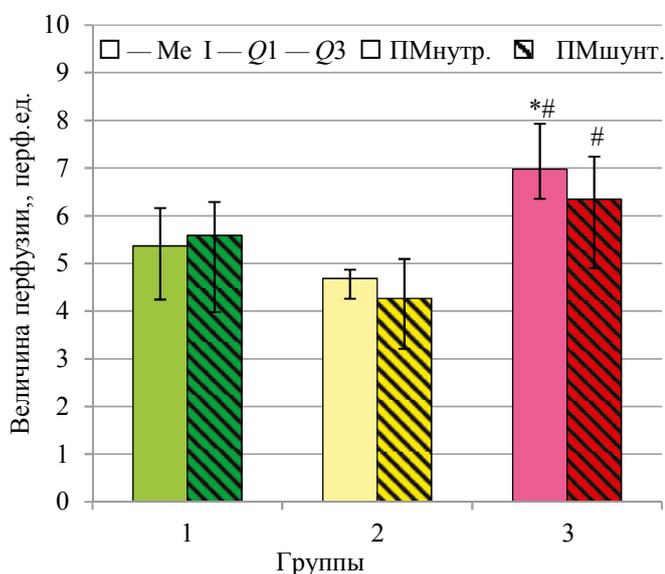


Рис. 6. Нутритивная (ПМнутр.) и шунтовая (ПМшунт.) перфузия (перф. ед.) у крыс аперидического типа (1), монотонного типа с низкой перфузией (2) и монотонного типа с высокой перфузией (3)

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аперидического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 6. Nutritive (Mnutr) and shunt (Mshunt) perfusion (perfusion units) in rats with aperiodic type (1), monotonic type with low perfusion (2) and monotonic type with high perfusion (3)

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0.05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0.05$).

[14], к нормоемическому (нормоциркуляторному) типу микрогемодинамики.

Для второго типа ЛДФ-грамм (монотонный с низкой перфузией) характерны более низкие значения показателей базального кровотока (СКО, Кв и ПМ) по сравнению с аперидическим типом (табл. 1). Анализ АЧС ЛДФ-грамм крыс этой группы выявил существенно более низкие значения амплитуд ритмов внутрисосудистых компонентов регуляции тканевого кровотока (эндотелиального и нейрогенного; рис. 4) на фоне более высоких эндотелий-зависимого и нейрогенного компонентов сосудистого тонуса по сравнению со значениями этих показателей у животных с первым типом ЛДФ-грамм (рис. 5), что, согласно данным литературы [1, 13, 32, 39, 40], позволяет предположить снижение секреции NO эндотелием микрососудов, повышение симпатической адренергической активности, а следовательно,

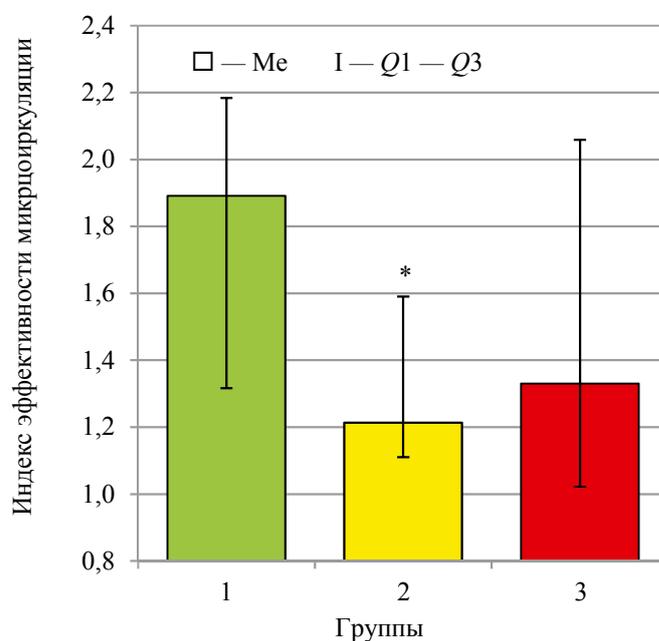


Рис. 7. Индекс эффективности микроциркуляции у экспериментальных животных с разными типами ЛДФ-грамм: 1 — аперидический тип, 2 — монотонный тип с низкой перфузией, 3 — монотонный тип с высокой перфузией

Примечания: рисунок выполнен авторами; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 — нижняя граница и Q3 — верхняя граница межквартильного диапазона); * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аперидического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 7. The index of microcirculation efficiency in experimental animals with different types of LDF-grams: 1 — aperiodic type, 2 — monotonic type with low perfusion, 3 — monotonic type with high perfusion

Notes: performed by the authors; values are presented as median and quartiles (Q1 — lower boundary and Q3 — upper boundary of the interquartile range); * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0.05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0.05$).

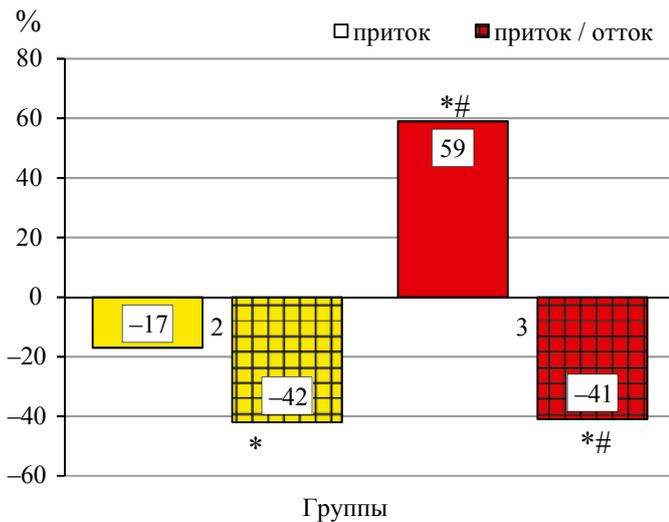


Рис. 8. Отличие притока крови ($\Sigma A, \%$) и отношения притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/Ad, \%$) в микроциркуляторном русле у крыс монотонных типов с низкой (2) и высокой перфузией (3) от значений показателей у крыс аперидического типа, принятых за 100%

Примечания: рисунок выполнен авторами; * статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс аперидического типа ($p < 0,05$); # статистически значимое отличие по критерию Данна относительно значений показателей у крыс с монотонным типом и низкой перфузией ($p < 0,05$).

Fig. 8. Difference in blood flow ($\Sigma A, \%$) and ratio of blood flow to venous outflow ($\Sigma A/Ad, \%$) in the microcirculatory bed in rats with monotonic types with low (2) and high perfusion (3) from the values of the indicators in rats with aperiodic type, taken as 100%

Notes: performed by the authors; * statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with aperiodic type ($p < 0,05$); # statistically significant difference according to Dunn's test relative to values in rats with monotonic type and low perfusion ($p < 0,05$).

увеличение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, увеличение внутрисосудистого сопротивления, что приводит к ограничению притока крови в нутритивное русло. Однако у животных этой группы амплитуда сердечной волны оставалась относительно высокой и статистически значимо не отличалась от таковой у крыс первой группы (рис. 4), что вызвало лишь тенденцию к снижению притока крови в МЦР (на 17%; $p = 0,053$) относительно значений этого показателя у крыс с первым типом МЦ на фоне значимого уменьшения отношения притока крови в микрососуды к венозному оттоку (на 42%; $p = 0,001$) по сравнению с животными аперидического типа (рис. 8), результатом чего, по-видимому, и является низкий уровень перфузии у животных этой группы (табл. 1).

Снижение роли «активных» вазомоторных механизмов в регуляции МЦ, смещение амплитудно-частотной доминанты в высокочастотную область АЧС у животных этой группы привело к статистически значимому снижению ИЭМ на 36% ($p = 0,021$) по сравнению с крысами

аперидического типа (рис. 7). Выявленные особенности ЛДФ-метрии у животных второй группы позволяют охарактеризовать данный тип микрогемодинамики, согласно классификации [14], как гипоемический.

Для монотонного типа ЛДФ-грамм с высокой перфузией, в отличие от двух предыдущих, характерны достоверно более высокие значения ПМ на фоне низких значений K_v и СКО (табл. 1), что отражается в монотонном характере ЛДФ-граммы. Особенности АЧС ЛДФ-грамм животных этой группы являются достоверно более высокие значения амплитуд тонусформирующих компонентов спектра на фоне снижения всех компонентов тонуса прекапиллярных микрососудов по сравнению с таковыми у животных двух других типов (рис. 4, 5), что свидетельствует о значительном увеличении активности эндотелия в отношении секреции в кровь NO , об уменьшении нейрогенного контроля артериолярного тонуса, снижении миогенного компонента периферического сопротивления, а следовательно, о развитии мышечной релаксации, дилатации гладкомышечных прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, увеличении числа функционирующих капилляров и их диаметра [1, 13, 32, 39, 40]. Наряду с этим у крыс с данным типом ЛДФ-граммы наблюдался значительный рост амплитуды сердечного ритма, которая попадает в МЦР со стороны артерий (рис. 4). Увеличение амплитуды ритма в этом частотном диапазоне, вероятно, отражает увеличение частоты сердечных сокращений, компенсирующее падение периферического сопротивления, вызванное нейрогенноопосредованной кожной вазодилатацией [9]. Поскольку величина A_c пропорциональна количеству артериальной крови, поступающей в МЦР, и косвенно указывает на тонус крупных артериол [32], то увеличение A_c на фоне высоких значений ПМ отражает увеличение притока крови в МЦР: на 59% ($p = 0,004$) больше по сравнению с крысами первой и на 68% ($p < 0,001$) больше по сравнению с крысами второй группы (рис. 8). Об этом свидетельствует и увеличение величины нутритивной перфузии по сравнению со значением данного показателя у крыс первой группы на 30% ($p = 0,004$), а по сравнению со значением данного показателя у крыс второй группы — на 49% ($p < 0,001$) (рис. 6).

В АЧС крыс этой группы наблюдали и самые высокие значения амплитуды дыхательной волны (рис. 4), что свидетельствует об ухудшении венозного оттока и проявляется в снижении на 41% ($p = 0,003$) отношения притока крови к венозному оттоку по сравнению с крысами аперидического типа (рис. 8). Увеличение Ad на фоне высокого ПМ указывает на застойные явления в веноулярном звене МЦР [1, 32] и дает основание предполагать у крыс этой группы наличие венозного полнокровия. Увеличение притока крови со стороны артериол и ухудшение оттока крови со стороны венул могут привести к гиперемии тканей, а следовательно, влияют на соотношение нутритивного и шунтового ненутритивного кровотока по АВА, которые обеспечивают поток крови в обход капиллярного русла [1].

Ведущим в регуляции кровотока по АВА является нейро-синаптический адренергический механизм [32]. Поэтому

регистрируемые у крыс третьей группы высокие значения ПМ, наряду с высокими значениями амплитуд нейрогенных колебаний, свидетельствуют об усилении шунтового кровотока, на что указывает и величина шунтовой перфузии, которая была выше на 13% ($p = 0,441$) и 48% ($p < 0,001$) значений этого показателя у крыс первой и второй групп соответственно (рис. 6). Можно предположить, что усиление шунтового нутритивного кровотока у крыс с высокой перфузией является следствием артериальной гиперемии и способствует избавлению капилляров от избытка крови, а МЦР — от застойных явлений. Совокупность описанных особенностей позволяет отнести данный тип ЛДФ-грамм к гиперемическому типу микрогемодинамики.

Ограничения исследования

Ограничений не было.

Обобщаемость/экстраполяция

ЛДФ-метрия открывает большие диагностические возможности для исследования микрогемодинамики у человека и животных. Безусловно, при ЛДФ-метрии нарушений МЦ или ее изменении при различных воздействиях, в том числе применении фармакологических средств, основное значение имеет анализ не только базальных показателей МЦ, а в большей степени — состояния колебательных процессов, связанных с механизмами регуляции тканевого микрокровотока. Поэтому целесообразна не изолированная оценка одного или нескольких параметров ЛДФ-граммы, а анализ целого комплекса показателей, предоставляющий информацию о регуляторных механизмах вазомоторной активности микрососудов.

Диагностическое значение различных показателей микроциркуляторного кровотока, зарегистрированных методом ЛДФ с помощью анализа АЧС отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования, а также полученных расчетным путем, подробно изложено в данной статье, в монографиях, обзорах и экспериментальных работах [1, 11–14, 32, 34, 40]. Однако, как уже было отмечено, ЛДФ-граммы, регистрируемые у пациентов с одинаковыми патологиями, могут существенно отличаться [17, 18], что может быть связано с рядом факторов, в том числе и с различным исходным состоянием функционирования МЦР, которое чаще всего

не учитывается, но влияет на правильную интерпретацию результатов исследования и их воспроизводимость. Поэтому нам представляется перспективным разделение ЛДФ-грамм у человека и животных на три типа микрогемодинамики: нормо-, гипо- и гиперемический. Физиологические различия между ними заключаются, в первую очередь, в исходном уровне перфузии (ПМ), СКО и Кв. Как продемонстрировали экспериментальные исследования, исходно высокие значения ПМ могут быть связаны со снижением микрососудистого тонуса, увеличением объема крови в артериолах и явлениями застоя крови в венулярном звене МЦР, что характерно для гиперемического типа МЦ. Напротив, исходно низкие значения ПМ, связанные с уменьшением концентрации эритроцитов в исследуемом объеме ткани, связаны с уменьшением лабильности сосудистой стенки, повышением ее жесткости и увеличением тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров, снижением притока крови в микрососуды, что характерно для гипоемического типа МЦ.

Чем выше временная изменчивость перфузии (апериодичность), характеризующаяся высокими значениями СКО (флакса) и Кв, тем более интенсивно функционируют регуляторные механизмы МЦ при средних величинах ПМ, что и было зарегистрировано у животных, отнесенных к нормоемическому (нормоциркуляторному) гемодинамическому типу. Снижение величин СКО и Кв (монотонная ЛДФ-грамма) свидетельствует об уменьшении активности механизмов регуляции тканевого кровотока, изменении соотношения внутри- и внесосудистых компонентов регуляции сосудистого тонуса, а, следовательно, гипо- или гиперемии микрососудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты, направленные на учет в диагностике типологических особенностей функционирования МЦР у человека и животных, позволяют не только выявить специфику индивидуальных особенностей организма, но и разработать критерии для проведения ЛДФ-метрии в условиях патологии с целью объективной оценки отклика тканевого кровотока на воздействие факторов разной природы и интенсивности, а также эффективности проводимого лечения, а следовательно, открывают перспективы дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(4):11–26. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26> Fedorovich AA. The microvascular bed of human skin as an object of research. *Regionarnoe Krovobrashchenie i Mikrocirkulyaciya*. 2017;16(4):11–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>
2. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(1):82. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92> Litvitsky PF. Disorders of regional blood flow and microcirculation. *Regionarnoe Krovobrashchenie i Mikrocirkulyaciya*. 2020;19(1):82. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92>
3. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>
4. Sena CM, Gonçalves L, Seica R. Methods to evaluate vascular function: a crucial approach towards predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA J*. 2022;13(2):209–235. <https://doi.org/10.1007/s13167-022-00280-7>
5. Jzerman RG, de Jongh RT, Beijl MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serné EH, Stehouwer CD. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Investigation*. 2003;33(7):536–542. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x>
6. Sorelli M, Francia P, Bocchi L, de Bellis A, and Anichini R. Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes. *Microvasc Res*. 2019;124:91–96. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.04.002>
7. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, O’Riordan E, Thompson C, Adler S, Garrick R, Vallance P, Goligorsky MS. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int*. 2006;70(1):157–164. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001511>
8. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The human microcirculation: Regulation of

- flow and beyond. *Circulation Res.* 2016;118(1):157–172. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305364>
9. Andreieva IO, Riznyk, OI, Myrnyi, SP, Surmylo, NN. State of cutaneous microcirculation in patients with obesity. *Wiadomosci Lek.* 2021;74(9):2039–2043. <https://doi.org/10.36740/wlek202109103>
10. Дунаев А.В. Метод и устройство оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики. *Изв. вузов России. Радиоэлектроника.* 2020;23(4):77–91. <https://doi.org/10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91>
Dunaev AV Method and device for assessing the functional state of microcirculatory and tissue systems of the human body based on multiparametric optical diagnostics. *Izv. vuzov Rossii. Radioelektronika.* 2020;23(4):77–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91>
11. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Евтушенко Г.С. Система локальных анализаторов для неинвазивной диагностики общего состояния компарментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи человека. *Медицинская техника.* 2021;6(330):4–6.
Sidorov VV, Rybakov YuL., Gukasov VM, Yevtushenko GS. A system of local analyzers for noninvasive diagnostics of the general condition of compartments of the microcirculatory tissue system of human skin. *Medicinskaya Tekhnika.* 2021;6(330):4–6 (In Russ.).
12. Dremyn V, Kozlov I, Volkov M, Margaryants N, Potemkin A, Zherebtsov E, Dunaev A, Gurov I. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods. *J Biophotonics.* 2019;12(6):e201800317. <https://doi.org/10.1002/jbjo.201800317>
13. Kralj L, Lenasi H. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals: Current applications and limitations. *Frontiers in Physiology.* 2023;70(3):1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1076445>
14. Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Раваева М.Ю. *Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона: монография.* Симферополь. ИТ «АРИАЛ». 2017;422. <https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-03>
Chuyan EN, Tribat NS, Ravaeva MYu. *Tissue microhemodynamics: the effect of low-intensity electromagnetic radiation in the millimeter range: monograph.* Simferopol. IT «ARIAL». 2017;422 (In Russ.). <https://doi.org/10.18127/j20700997-202401-03>
15. Халявкина И.О. Типологические особенности реактивности сердечно-сосудистой системы у юношей с разными типами гемодинамики. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016;4:36–45.
Khalyavkina IO. Typological features of the reactivity of the cardiovascular system in young men with different types of hemodynamics. *Zhurnal Fundamental'noj Mediciny i Biologii.* 2016;4:36–45 (In Russ.).
16. Тихомирова И.А., Бабошина Н.В., Терехин С.С. Возможности метода лазерной доплеровской флуометрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;3(67):80–86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86>
Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. The possibilities of the laser Doppler flowmetry method in assessing the age-related features of the functioning of the microcirculation system. *Regionarnoe Krovobrashchenie i Mikrociркуляция.* 2018;3(67):80–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86>
17. Долганова Т.И., Шудло Н.А., Шихалева Н.Г. Костин В.В. Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018;17(4):24–32. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>
Dolganova TI, Shchudlo NA, Shikhaleva NG, Kostin VV. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren contracture. *Regionarnoe Krovobrashchenie i Mikrociркуляция.* 2018;17(4):24–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32>
18. Аликова С.К., Ранюк Л.Г., Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. Гемодинамические типы микроциркуляции и лазерная терапия при хроническом панкреатите в сочетании с метаболическим синдромом. *Терапия.* 2019;3:60–66. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.60-66>
Alikova SK, Ranyuk LG, Burduli NM, Tadtayeva DYa. Hemodynamic types of microcirculation and laser therapy in chronic pancreatitis in combination with metabolic syndrome. *Terapiya.* 2019;3:60–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.3.60-66>
19. Nguyen CD, Sheikh R, Dahlstrand U, Lindstedt S, Malmsjö M. Investigation of blood perfusion by laser speckle contrast imaging in stretched and rotated skin flaps in a porcine model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(4):611–613. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.08.030>
20. McGorum BC, Milne A.J., Tremaine W.H., Sturgeon B.P., McLaren M., Khan F. Evaluation of a combined laser Doppler flowmetry and iontophoresis technique for the assessment of equine cutaneous microvascular function. *Equine Vet J.* 2002;34(7):732–736. <https://doi.org/10.2746/042516402776250289>
21. Sixtus RP, Berry MJ, Gray CL, Dyson RM. A novel whole-body thermal stress test for monitoring cardiovascular responses in guinea pigs. *J Therm Biol.* 2023;113:103500. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2023.103500>
22. Song Y, Nagaoka T, Yoshioka T, Nakabayashi S, Tani T, Yoshida A. Role of Glial Cells in Regulating Retinal Blood Flow During Flicker-Induced Hyperemia in Cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(12):7551–7559. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17676>
23. Savina Y, Duflo T, Bounoure F, Kotzki S, Thiebaut PA, Serreau PA, Skiba M, Picquenot JM, Cornic M, Morisseau C, Hammock B, Imbert L, Cracowski JL, Richard V, Roustit M, Bellien J. Impact of the acute local inhibition of soluble epoxide hydrolase on diabetic skin microcirculatory dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(6):523–529. <https://doi.org/10.1177/1479164119860215>
24. Humeau A, Kontka A, Abraham P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. *Phys Med Biol.* 2004;49(5):843–857. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/5/014>
25. Newman JM, Dwyer RM, St-Pierre P, Richards SM, Clark MG, Rattigan S. Decreased microvascular vasomotion and myogenic response in rat skeletal muscle in association with acute insulin resistance. *J Physiol.* 2009;587(11):2579–2588. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.169011>
26. Yuan X, Wu Q, Shang F, Li B, Liu M, Wang B, Sheng Y, Zhang H, Xiu RA comparison of the cutaneous microvascular properties of the spontaneously hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by spectral analysis of laser Doppler. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):342–352. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1481424>
27. Wei Y, Chen H, Chi Q, He Y, Mu L, Liu C, Lu Y. Synchronized research on endothelial dysfunction and microcirculation structure in dorsal skin of rats with type 2 diabetes mellitus. *Med Biol Eng Comput.* 2021;59(5):1151–1166. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02363-5>
28. Раваева М.Ю., Чуян Е.Н., Миролюк И.С., Черетаев И.В., Гришина Т.В. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021;57(1):71–82. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010083>
Ravaeva MYu, Chuyan EN, Mironyuk IS, Cheretaev IV, Grishina TV. Indicators of tissue microhemodynamics of rats under the action of acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals. *Journal evol bioh physiol.* 2021;57(1):71–82. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010083>
29. Раваева М.Ю., Черетаев И.В., Чуян Е.Н., Галенко-Ярошевский П.А., Джелдубаева Э.Р., Миролюк И.С. Тканевой окислительный метаболизм и микрогемодинамика кожи у крыс, находящихся в условиях воздействия стресс-факторов разной продолжительности и их комбинаций. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023;21(4):125–132. <https://doi.org/10.17816/RCF609553>
Ravaeva MYu, Cheretaev IV, Chuyan EN, Galenko-Yaroshevsky PA, Dzheldubayeva ER, Mironyuk IS. Tissue oxidative metabolism and microhemodynamics of the skin in rats exposed to stress factors of different duration and their combinations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(4):125–132. <https://doi.org/10.17816/RCF609553>
30. Андреева И.В., Виноградов А.А., Телия В.Д., Григорьев А.С. Показатели микроциркуляции в коже живота крыс различного пола и возраста при пищевом нагрузочном тесте. *Крымский журнал экспериментальной и технической медицины.* 2022;14(1):15–20. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77>
Andreeva IV, Vinogradov AA, Telia VD, Grigoriev AS. Indicators of microcirculation in the skin of the abdomen of rats of different sexes and ages during a food stress test. *Krymskij Zhurnal Eksper-*

- imental'noj i Tekhnicheskoy Mediciny. 2022;14(1):15–20. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77>
31. Prakash A. Wavelet and its applications. international journal of scientific research in computer science. *Engineering and Information Technology*. 2018;3:95–104. <https://doi.org/10.32628/CSEIT183820>.
32. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(1):83–99. Kgrupatkin AI. Fluctuations of blood flow — a new diagnostic language in the study of microcirculation. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikroirkulyaciya*. 2014;13(1):83–99.
33. Smirni S, McNeilly AD, MacDonald MP, McCrimmon RJ, Khan F. In-vivo correlations between skin metabolic oscillations and vasomotion in wild-type mice and in a model of oxidative stress. *Sci Rep*. 2019;9(1):186. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36970-4>
34. Silva H, Šorli J, Lenasi H. Oral glucose load and human cutaneous microcirculation: An insight into flowmotion assessed by wavelet transform. *Biology*. 2021;10(10):1–17. <https://doi.org/10.3390/biology10100953>
35. Roumenina LT, Rayes J, Frimat M, Fremeaux-Bacchi V. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol Rev*. 2016;274:307–329. <https://doi.org/10.1111/imr.12479>
36. Nellore K, Harris NR, Nitric oxide measurements in rat mesentery reveal disrupted venulo-arteriolar communication in diabetes. *Microcirc*. 2004;11:415–423 <https://doi.org/10.1080/10739680490457809>.
37. Goodwill AG, Frisbee JC. Oxidant stress and skeletal muscle microvasculopathy in the metabolic syndrome. *Vasc Pharmacol*. 2012;57:150–159. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.07.002>
38. Smillie SJ, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its role in hypertension. *Neuropeptides*. 2011;45:93–104. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2010.12.002>
39. Marziano C, Hong K, Cope EL., Kotlikoff MI, Isakson BE, Sonkusare SK. Nitric oxide-dependent feedback loop regulates transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel cooperativity and endothelial function in small pulmonary arteries. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007157. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007157>
40. Jackson WF. Myogenic tone in peripheral resistance arteries and arterioles: The pressure is on. *Front Physiology*. 2021;12:699517–699699. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.699517>
41. Mizeva I, Potapova E, Dremin V, Kozlov I, Dunaev A. Spatial heterogeneity of cutaneous blood flow respiratory-related oscillations quantified via laser speckle contrast imaging. *PLoS ONE*. 2021;16:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252296>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чуян Елена Николаевна ✉ — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-6240-2732>

Раваева Марина Юрьевна — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-6081-1628>

Ливенцов Станислав Юрьевич — аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-5750-8997>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Chuyan ✉ — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-6240-2732>

Marina Yu. Ravaeva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-6081-1628>

Stanislav Yu. Liventsov — Postgraduate Student, Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-5750-8997>

Миронюк Ирина Сергеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-0851-4148>

Куличенко Александр Михайлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-4961-3249>

Контарева Дарья Константиновна — студент Института биохимических технологий, экологии и фармации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0009-0001-9327-3758>

Irina S. Mironyuk — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-0851-4148>

Alexander M. Kulichenko — Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Shared-Use Center of Experimental Physiology and Biophysics, Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-4961-3249>

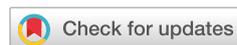
Daria K. Kontareva — Student, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0009-0001-9327-3758>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-56-71>

УДК 616.724:616.8-009.7:615.83



Оценка реабилитационного потенциала жевательной мускулатуры пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом: рандомизированное проспективное контролируемое исследование

Е.Н. Ярыгина, В.В. Шкарин, Ю.А. Македонова✉, С.В. Дьяченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших Борцов, 1. г. Волгоград, 400066, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Решения по выбору терапии височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома должны быть тщательно взвешены и обоснованы, так как функциональные расстройства могут быть компенсированными и приемлемыми для пациента. Лечение пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом должно быть направлено на улучшение психологического и физического состояния пациента, восстановление утраченных функций, что и определяется реабилитационным потенциалом. Важно не только устранить симптомы хронической боли, но и запустить компенсаторные возможности организма, направленные на восполнение утраченных функций. **Цель исследования** — оценить реабилитационный потенциал жевательной мускулатуры пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом в динамике лечения. **Методы.** В рандомизированном проспективном контролируемом клиническом исследовании за период с 2021 по 2024 г. участвовали 74 пациента с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом, разделенные на 2 группы в зависимости от применяемой схемы терапии. В первую группу включены 37 пациентов, которым проводили общепринятую терапию, заключающуюся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и блокаде двигательных ветвей третьей ветви тройничного нерва, во вторую группу — 37 пациентов, дополнительно выполнявших аппаратный комплекс миогимнастических упражнений. Исследование проведено в рамках консультативного совета кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармакологического образования и кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базах государственного автономного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная клиническая стоматологическая поликлиника» и стоматологического клиничко-диагностического центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Продолжительность наблюдения каждого больного составила 6 месяцев с контрольными сроками анализа данных до начала лечения, через 14 дней, 1, 3, 6 месяцев. Реабилитационный потенциал жевательной мускулатуры оценивался с помощью данных психологического (оценка психоэмоционального состояния по шкале PSS (Perceived Stress Scale)), клинического (пальпаторная алгометрия, оценка функциональной активности мышц по шкале MAS (Modified Ashworth Scale), открывание рта, 3D-сканирование зубных рядов, рентгенологическое обследование), функционального (миотонометрическое и электромиографическое исследование) методов. На основании вышеописанных методов проведена оценка купирования болевого потенциала, восстановления функциональной активности жевательной мускулатуры, уменьшения средней амплитуды височной и жевательной мышц, увеличения степени открывания рта. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Microsoft Excel 2017 (Microsoft, США). Статистически значимым считали уровень значимости, для которого $p \leq 0,05$. **Результаты.** Анализ психологической напряженности показал, что у всех пациентов при оценке стресса выявлено нарушение психоэмоционального состояния, уровень стресса был равен $39,4 \pm 4,1$ балла, что характеризует стресс сильной интенсивности, на основании чего обследуемые были направлены на консультацию к психотерапевту. На фоне проводимого лечения во всех группах был отмечен положительный результат в ближайшие сроки наблюдения (от начала лечения до 14 дней наблюдения). Однако купирование боли происходило более интенсивно на фоне проведения блокады 2% раствором лидокаина 3–4 мл. В отдаленные сроки динамика изменения функциональной активности была разной между сравниваемыми группами. Так, у пациентов второй группы, которым был назначен аппаратный комплекс миогимнастических упражнений, отмечалось статистически значимое различие как относительно показателя до лечения, так и группы сравнения. Отмечалось стойкое уменьшение средней амплитуды височной и жевательной мышц, их индекса симметрии, а также торсионного и масс-инерционного индексов, что клинически соответствовало улучшению и, как следствие, демонстрировало уменьшение выраженности болевого синдрома. В первой же группе, наоборот, отмечалось изменение значений, близких к первоначальному параметру, что характеризовалось снижением реабилитационного потенциала. Улучшение показателей клинического и функционального обследования свидетельствует о запуске компенсаторных возможностей и повышении работоспособности жевательной мускулатуры на фоне купирования височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома жевательной мускулатуры комплексом миогимнастических упражнений. **Заключение.** Результаты исследования доказали эффективность применения комплекса упражнений аппаратной миогимнастики при лечении височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома, что с точки зрения реабилитационного потенциала является обоснованным, а также эффективным и безопасным способом. Выявлено, что общепринятая методика лечения наиболее эффективна в ближайшие сроки наблюдения (до 14 дней от начала лечения), тогда как предлагаемая схема активирует запуск компенсаторных возможностей организма пациента. Следовательно, тактику

© Ярыгина Е.Н., Шкарин В.В., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В., 2024

ведения пациентов с данной патологией целесообразно составлять, учитывая индивидуальные ресурсы и реабилитационные возможности организма в целом, а также социальную активность и комплаентность пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жевательная мускулатура, миофасциальный болевой синдром, потенциал, электромиография, мионометрия, диагностика, лечение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ярыгина Е.Н., Шкарин В.В., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Оценка реабилитационного потенциала жевательной мускулатуры пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом: рандомизированное проспективное контролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):56–71. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-56-71>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия), протокол № 14 от 19.11.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: Е.Н. Ярыгина, В.В. Шкарин, Ю.А. Македонова, С. В. Дьяченко — разработка концепции и дизайна исследования; Е.Н. Ярыгина, Ю.А. Македонова, С. В. Дьяченко — сбор данных; В.В. Шкарин, Ю.А. Македонова — анализ и интерпретация результатов; Е.Н. Ярыгина, Ю.А. Македонова, С. В. Дьяченко — обзор литературы, проведение статистического анализа; Е.Н. Ярыгина, Ю.А. Македонова, С. В. Дьяченко — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В.В. Шкарин — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Македонова Юлия Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии института непрерывного медицинского и фармакологического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия. E-mail: mihai-m@yandex.ru

Поступила 11.04.2024 / Принята после доработки 14.10.2024 / Принята к публикации 08.11.2024

Assessing rehabilitation potential of the masticatory musculature in patients with temporomandibular myofascial pain syndrome: A randomized prospective controlled study

Elena N. Iarygina, Vladimir V. Shkarin, Yuliya A. Makedonova[✉], Svetlana V. Dyachenko

Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400066, Russia

ABSTRACT

Background. Selecting therapy for temporomandibular myofascial pain syndrome must be carefully justified, since functional impairments may be compensated and acceptable for the patient. Treatment for patients with temporomandibular myofascial pain syndrome is primarily aimed at improving the psychological and physical state of the patient, as well as restoring lost functions, which is defined by the rehabilitation potential. Along with eliminating the chronic pain, the treatment is required to activate the compensatory mechanisms of the body responsible for restoring lost functions. **Objective.** To assess the rehabilitation potential of the masticatory musculature in patients with temporomandibular myofascial pain syndrome over the course of treatment. **Methods.** 74 patients diagnosed with temporomandibular myofascial pain syndrome participated in a randomized prospective controlled study conducted from 2021 to 2024. The patients were divided into two groups based on the therapeutic regimen applied. Group I comprised 37 patients who received standard therapy, including the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs and blocking the motor fiber of the third branch of the trigeminal nerve. Group II included 37 patients who additionally participated in a device-assisted facial and mandibular gymnastics. The study was supervised by the Advisory Council of the Department of Dentistry of the Institute for Continuous Medical and Pharmaceutical Education and the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Russian Federation. The study was conducted at the Volgograd Regional Clinical Dental Polyclinic and the Dental Clinical Diagnostic Center, Volgograd State Medical University, Russian Federation. The duration of follow-up for each patient comprised 6 months. The data analysis was carried out prior to treatment, as well as in 14 days, 1 month, 3 months, and 6 months after treatment. The masticatory muscles rehabilitation potential was assessed using various methodologies, including psychological evaluations (assessment of psycho-emotional state via the Perceived Stress Scale), clinical measures (palpatory algometry, evaluation of muscle functional activity according to the Modified Ashworth Scale, maximum mouth opening, 3D dental scanning, and radiological examination), as well as functional assessments (myotonometrical and electromyographic tests). The applied methodology allowed for evaluating pain management, restoring masticatory muscle functionality, a decrease in the mean amplitude of the temporalis and masseter muscles, and an increase in maximal mouth opening. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2017 (Microsoft, USA), with a significance level at $p \leq 0.05$. **Results.** According to the analysis of psychological stress, all patients exhibited

disturbances in their psycho-emotional state, with an average stress score of 39.4 ± 4.1 , indicating its high intensity. Based on these findings, the patients were referred for consultation with a psychotherapist. During the treatment, all groups demonstrated positive outcomes within a short observation period (within 14 days after the start of treatment). However, pain relief occurred more intensively with the administration of a 2% lidocaine solution (3–4 ml) for nerve block. In the long term, the dynamics of functional activity changes varied among the compared groups. Notably, Group II (patients received a device-based complex of facial and mandibular gymnastics) revealed a statistically significant difference in both pre-treatment measurements and the control group indications. A persistent reduction in the mean amplitude of the temporal and masseter muscles, as well as their symmetry index, torsional index, and masseteric index, was observed. Clinically, this correlated with an improvement, implying a decrease in the severity of pain. In contrast, Group I showed changes in values that were close to the initial parameters, marked by a decrease in rehabilitation potential. Improvements in clinical and functional assessment indicators suggest the activation of compensatory mechanisms and enhanced functionality of the masticatory muscles underpinned by alleviating the temporomandibular myofascial pain through facial and mandibular gymnastics. **Conclusion.** The study results justified the use of device-assisted facial and mandibular gymnastics in the treatment of temporomandibular myofascial pain syndrome to be safe and effective in terms of rehabilitation potential. The standard treatment was established to be most effective within the short-term period (up to 14 days from the start of treatment), while the suggested regimen activates the compensatory mechanisms of the body. Consequently, the management strategy for patients with this pathology should consider the individual resources and rehabilitation potential, as well as social activity and compliance of the patients.

KEYWORDS: masticatory muscles, myofascial pain syndrome, potential, electromyography, myotonometry, diagnostics, treatment

FOR CITATION: Iarygina E.N., Shkarin V.V., Makedonova Yu.A., Dyachenko S.V. Assessing rehabilitation potential of the masticatory musculature in patients with temporomandibular myofascial pain syndrome: A randomized prospective controlled study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):56–71. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-56-71>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Volgograd State Medical University (pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400066, Russia), Minutes No. 14 of November 19, 2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.N. Iarygina, V.V. Shkarin, Yu.A. Makedonova, S.V. Dyachenko — concept statement and contribution to the scientific layout; E.N. Iarygina, Yu.A. Makedonova, S.V. Dyachenko — data collection; V.V. Shkarin, Yu.A. Makedonova — analysis and interpretation of the results; E.N. Iarygina, Yu.A. Makedonova, S.V. Dyachenko — literature review, statistical analysis; E.N. Iarygina, Yu.A. Makedonova, S.V. Dyachenko — drafting the manuscript and preparing its final version; V.V. Shkarin — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Yuliya A. Makedonova, Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Dentistry of Institute of Continuing Medical and Pharmacological Education, Volgograd State Medical University, Russia. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400066. E-mail: mihai-m@yandex.ru

Received: 11.04.2024 / **Revised:** 14.10.2024 / **Accepted:** 08.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Височно-нижнечелюстной миофасциальный болевой синдром жевательной мускулатуры — это патологическое состояние, при котором отмечается гипертонус мышц с нарушением их функции [1–6]. Терапия данной патологии требует особого контроля и назначения алгоритма диагностики и лечения пациентов [3, 7–9]. Хронизация болевого процесса существенно сказывается на психологическом состоянии больных. Пациенты нуждаются в более строгом ведении, особенно если после множественных назначений лечебно-диагностических манипуляций они не получают положительного результата. К сожалению, данную патологию очень трудно вылечить, задачей врача-стоматолога является стабилизация состояния и восстановление утраченных функций [10, 11].

Поддерживающая терапия и реабилитация пациентов направлена на контроль состояния пациента на фоне проведенного лечения. Однако это не должно привести пациента к зависимости от врача-стоматолога. Пациенты с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом жевательной мускулатуры должны осознавать

собственную ответственность за результат лечения. Ведущим фактором к достижению благополучного результата является систематическая проверка структур и функции жевательной мускулатуры для максимально раннего выявления обострений данной патологии [12].

На сегодняшний день отсутствует единый диагностический алгоритм для пациентов с целью верификации височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома [7, 13]. Общепринятая терапия и государственные учреждения стремятся оценить альтернативные методы диагностики, что приводит к сдерживанию или даже их запрещению. Избыток назначения диагностических процедур привел к недоверию пациентов врачам-стоматологам [14]. Высококвалифицированный специалист должен понимать, что именно он несет ответственность перед больными и должен стремиться к обоснованному ограничению и упрощению как диагностических, так и лечебных ресурсов [15, 16].

В настоящее время существует достаточно много методов лечения височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома. Врачи назначают симптоматическую

терапию, игнорируя восстановление функциональной активности мышечной ткани. Источником большинства динамических и статических функциональных нарушений является нейромышечная система [17]. Зачастую пациенты предъявляют жалобы именно со стороны мускулатуры, фактором-предиктором которых является парафункциональная гиперактивность [18]. Восстановление окклюзионных взаимоотношений являются основной деятельностью большинства врачей-стоматологов. Аномальная окклюзия может являться причиной функциональных расстройств жевательной мускулатуры, исключать ее из факторов-предикторов неуместно. Однако парафункциональная активность может быть также обусловлена и действием гипертонуса мышечной ткани. В подобных случаях лечение должно быть направлено на купирование спастичности и восстановление функциональной активности жевательной мускулатуры. Коррекция работы жевательных мышц является ведущим фактором при данной патологии мышечного генеза. Прием миорелаксантов приводит к расслаблению мышечной ткани, однако нужно осуществлять стимуляцию обратного развития патологических изменений, целесообразно проводить лечение пациентов по принципу биологической обратной связи (BOS) [19]. Принцип BOS-терапии основан на назначении пациенту комплекса лечения и динамическом контроле за состоянием жевательной мускулатуры. Целесообразно сочетать BOS-терапию, учитывая подход трех Р: Plates — назначение пластинок; Per talk — психологическая подготовка, нормализация психоэмоционального состояния; Pills — лекарства.

Описанный выше подход, во-первых, отражает современные представления об этиопатогенетических аспектах развития височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома жевательной мускулатуры, во-вторых, обосновывает необходимость междисциплинарного лечения парафункциональной активности жевательных мышц с участием врачей смежных специальностей [20].

Поддерживающая терапия является ключевым фактором при восстановлении работоспособности мышц [21, 22]. Успех лечения зависит от комплаентности пациента, от того, как он будет целенаправленно и осознанно выполнять рекомендации врача. Клиницист же должен осуществлять мониторинг, контроль выполнения упражнений и оценивать восстановление функциональной активности в динамике лечения [23]. Только двусторонняя взаимосвязь «врач — пациент» позволит добиться благополучного результата [24–26], задействовать реабилитационный потенциал жевательной мускулатуры в полном объеме для восстановления ее физиологических функций.

Цель исследования — оценить реабилитационный потенциал жевательной мускулатуры пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом в динамике лечения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование 74 пациентов с височно-нижне-

челюстным миофасциальным болевым синдромом жевательной мускулатуры в рамках консультативного совета кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИНМФО) и кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России).

Критерии соответствия.

Критерии включения

Пациенты в возрасте от 18 до 44 лет (по классификации ВОЗ соответствует градации молодого возраста); отсутствие внутрисуставной патологии ВНЧС; информированное добровольное согласие пациентов на проведение всего объема исследований, предусмотренных протоколом; отсутствие острых соматических заболеваний.

Критерии неключения

Лица младше 18 и старше 44 лет; наличие злокачественных новообразований; наличие внутрисуставной патологии ВНЧС; наличие острых соматических заболеваний, хронических в стадии декомпенсации; наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, отсутствие информированного согласия от пациентов; отказ от участия пациентов исследовании на любом его этапе; частичная вторичная адентия; одновременное участие в другом клиническом исследовании; непереносимость компонентов индивидуального устройства; применение миорелаксантов в течение 6 предыдущих месяцев; аллергическая реакция на кинезиотейпы; непереносимость ботулинического нейротропина типа А; социально-незащищенные слои населения.

Критерии исключения

Несоблюдение пациентом рекомендаций по профилактике и лечению; непереносимость назначаемых лекарственных средств; выявленная в ходе исследования; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Условия проведения

Обследование и отбор пациентов проводились на базе кафедры стоматологии ИНМФО и кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, государственного автономного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная клиническая стоматологическая поликлиника» (ГАОУЗ «ВОКСП») и стоматологического клинко-диагностического центра ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Обследование, лечение и анализ полученных данных проводились в период с сентября 2021 по март 2024 года.

Медицинские вмешательства

С целью определения окклюзионных нарушений, а также изготовления аппарата для выполнения миогимнастических упражнений проведено 3D-сканирование зубных рядов с использованием внутривитального оптического 3D-сканера Medit I500 (Medit, Южная Корея).

Рентгенологическое исследование с применением цифрового дентального томографа Huregion X9 (MyRay, Франция) было направлено на выявление симптомов внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава, что являлось критерием невключения в исследование.

После предварительного обследования пациенты получили дифференцированное лечение, направленное на купирование болевого потенциала жевательной мускулатуры, восстановление ее функциональной активности, уменьшение средней амплитуды височной и жевательной мышц. Пациентам I группы (группа сравнения) проводили общепринятую терапию, которая включала в себя прием нимесулида по схеме: внутрь по 100 мг 2 раза в сутки после приема пищи, а также блокаду двигательных ветвей третьей ветви тройничного нерва 0,5% раствором лидокаина в объеме 3–4 мл. Курс лечения: 5 блокад через день. Пациентам II группы (основная группа) был предложен комплекс миогимнастических упражнений с применением разработанного аппарата¹, состоящего из двух частей — внутри- и внеротовой. Внутриротовая часть для выполнения комплекса упражнений, внеротовая выступает в качестве ограничительного блока, обеспечивающего создание сопротивления при движениях нижней челюсти. Комплекс аппаратной миогимнастики включал выполнение 8 упражнений:

1. Пациент открывает рот, при этом наружная часть дуги, расположенная на подбородочном выступе, оказывает сопротивление мышцам, опускающим нижнюю челюсть, расслабляя при этом медиальную крыловидную мышцу.

2. Пациент закрывает рот, наружная часть дуги, расположенная на подбородочной ямке, оказывает сопротивление мышцам, поднимающим нижнюю челюсть, расслабляя мышцы, опускающие нижнюю челюсть (жевательную и височную мышцы).

3. Пациент осуществляет движение нижней челюсти вправо, при этом наружная часть дуги расположена на боковой поверхности тела нижней челюсти справа, оказывая сопротивление латеральной крыловидной мышце слева, расслабляет латеральную крыловидную мышцу справа.

4. Пациент осуществляет движение нижней челюсти влево, при этом наружная часть дуги расположена на боковой поверхности тела нижней челюсти слева, оказывая сопротивление латеральной крыловидной мышце справа, расслабляя латеральную крыловидную мышцу слева.

5. Пациент выдвигает подбородок вперед, наружная часть дуги оказывает сопротивление челюстно-подъязычной мышце, добиваясь двустороннего расслабления латеральной крыловидной мышцы.

6. Наружный пальцевой массаж триггерных точек (при наличии).

7. Внутриротовой массаж триггерных точек (при наличии).

8. Активное и пассивное открывание рта по линейке до появления болевых ощущений.

Комплекс аппаратной миогимнастики пациенты выполняли 2–3 раза в день по 10 подходов в течение 3 минут

в течение 1 месяца. Проведение упражнений пациенты отражали в дневнике выполнения ежедневных занятий.

Общее лечение включало в себя консультацию и наблюдение у психотерапевта.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Критериями основного исхода исследования являлись купирование болевого потенциала, восстановление функциональной активности жевательной мускулатуры, уменьшение средней амплитуды височной и жевательной мышц, увеличение степени открывания рта.

Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрены.

Методы регистрации исходов

Динамику купирования миофасциального болевого синдрома оценивали в ближайшие и отдаленные сроки — до начала лечения, через 14 дней, 1, 3, 6 месяцев.

Социологическое исследование

Пациентам нужно было ответить на 10 вопросов по шкале воспринимаемого теста (Perceived Stress Scale (PSS)), выбрав только один вариант ответа. Подсчет баллов осуществлялся в два этапа, выделяя две субшкалы — «Перенапряжение» и «Противодействие стрессу». При подсчете субшкалы 1 оценивались ответы на вопросы 1–3, 6, 9, 10 от 1 до 5 баллов, баллы в последствии суммировали. При подсчете субшкалы 2 от 1 до 5 баллов оценивали ответы на вопросы 4, 5, 7 и 8. В завершение общий подсчет составлял сумму баллов по ответам субшкалы [27].

Клинические методы

При клиническом обследовании проводили внешний осмотр челюстно-лицевой области и осмотр полости рта, выявление нарушений окклюзионных взаимоотношений, оценивали интенсивность и продолжительность боли, путем проведения пальпаторной алгометрии оценивали болезненность по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 баллов — нет напряжения и нет болезненности; 1 балл — легкое напряжение мышцы, нет болезненности при пальпации; 2 балла — умеренное напряжение мышцы и болезненность при пальпации (чувство дискомфорта); 3 балла — выраженное напряжение мышцы и резкая болезненность при пальпации, наличие болезненных мышечных уплотнений и/или триггерных точек.

Оценку функциональной активности жевательной мускулатуры проводили по шкале Modified Ashworth Scale (MAS) [28]: 0 — нет повышения мышечного тонуса, 1 — легкое повышение мышечного тонуса, минимальное напряжение в конце амплитуды движения при движении в суставе, 2 — легкое повышение мышечного тонуса, которое проявляется минимальным сопротивлением (напряжением) мышцы менее чем в половине всего объема движения, 3 — умеренное повышение мышечного тонуса в течение всего движения, но пассивные движения не затруднены, 4 — значительное повышение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены, 5 — ригидное положение.

¹ Патент № 2744236 С1 Российская Федерация, МПК А61С 7/36, А61С 7/00. Гнатическое устройство: № 2020116273: заявл. 27.04.2020: опубл. 04.03.2021/А. А. Воробьев, Ю. А. Македонова, А. В. Александров, Е. Ю. Зозуля.

Проводили оценку степени открывания рта с помощью штанген-циркуля при активном открывании с последующим количественным измерением, при пассивном — с помощью разработанных аппарата и градаций².

Также клинически была проведена полуколичественная оценка наличия или отсутствия следующих симптомов: аллодиния, утренняя боль в области жевательной мускулатуры, усталость в жевательных мышцах, ограничение движения нижней челюсти, произвольное длительное стискивание/скрежетание зубами, предшествующие хирургические вмешательства/травмы, хруст или щелчки в ВНЧС при открывании рта. Критериями оценки была частота встречаемости вышеуказанных симптомов: крайне редко, редко, иногда, часто, постоянно.

С целью определения окклюзионных нарушений, а также изготовления аппарата для выполнения миогимнастических упражнений проведено 3D-сканирование зубных рядов.

Рентгенологическое исследование было направлено на выявление симптомов внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава, что являлось критерием невключения в исследование.

Функциональные методы

Выполнено миоэлектрометрическое и электромиографическое исследование. С помощью электромиографа (SZIRMA, METRIMPEX, Венгрия) определяли тонус покоя (T_p , миотон) и тонус напряжения (T_n , миотон). К собственным жевательным мышцам справа и слева в моторные точки перпендикулярно поверхности кожи прикладывали щуп миоэлектрометра.

Электромиографическое обследование проводилось с применением аппарата «Синапсис» с 4-канальной конфигурацией («Нейротех», Россия), что позволило выявить состояние функциональной активности жевательной мускулатуры путем определения следующих параметров: амплитуда жевательной и височной мышц (мкВ), расчет ИСВМ (индекса симметрии височных мышц, %), определяемого как значение, выраженное в процентах, отношения средней амплитуды сигнала левой височной мышцы к средней амплитуде сигнала правой височной мышцы, ИСЖМ (индекса симметрии жевательных мышц, %), выраженного в процентном отношении средней амплитуды сигнала левой жевательной мышцы к средней амплитуде сигнала правой жевательной мышцы, а также торсионного (%) и масс-инерционного (%) индекса. Оценка состояния жевательной и височной мышц проводили при проведении пробы «Покой», при этом пациенты прикусывали валики для исключения влияния окклюзии и выявления только мышечного компонента.

Оценку функционального состояния жевательной и медиальной крыловидной мышц проводили при проведении пробы «Протрузия» и «Ретрузия» справа и слева, оценку состояния латеральной крыловидной мышцы проводили при проведении проб «Медиатрузия справа» и «Медиатрузия слева». Методика исследования заключалась

в следующем: в процессе регистрации биопотенциалов (средняя амплитуда, мкВ, суммарный биопотенциал (мВ)) жевательных мышц накожными электродами пациент осуществляет заданные функциональные движения нижней челюстью, что позволяет получить данные о состоянии мускулатуры челюстно-лицевой области в регистрируемых точках.

Рандомизация

Пациентам, включенным в исследование в порядке обращения, присваивался порядковый номер 1 до 74. Рандомизация пациентов в группы исследования осуществлялась методом «генерации случайных чисел» (<https://www.random.org>) в диапазоне целых чисел от 1 до 74, без повторов. Первоначально, при генерации случайного числа программой, осуществлялось включение пациентов в группу II (основную группу, $n = 37$), из числа пациентов чей порядковый номер не был включен в первую генерацию, формировалась I группа (группа сравнения, $n = 37$). Пациенты групп I и II получали общепринятое медикаментозное лечение, направленное на купирование болевого потенциала жевательной мускулатуры, восстановление ее функциональной активности, уменьшение средней амплитуды височной и жевательной мышц. В дополнение к проводимой терапии пациентам группы II был назначен комплекс аппаратных миогимнастических упражнений.

Обеспечение анонимности данных

Распределение пациентов по группам автоматической компьютерной системой осуществлялось при участии всех авторов. Привлечение сторонних специалистов к проведению исследования и анализа результатов не требовалось и не осуществлялось.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных предусматривала использование пакетов прикладных программ Statistica версии 13.0 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2017 (Microsoft, США). Категориальные данные описывались абсолютной и относительной частотой (долей или % от численности группы) встречаемости события. Для количественных данных, распределение которых было близко нормальному распределению, использовалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для количественных данных, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, в описательной статистике использовалось медианное значение и первая квартиль Q_1 и третья квартиль Q_3 — $Me (Q_1; Q_3)$. Значимость различий между значениями показателей количественных данных для групп определялась t -критерием Стьюдента для двух независимых выборок при условии соответствия выборочного распределения нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро — Уилка. Значимость различий между значениями показателей

² Патент № 2744236 С1 Российская Федерация, МПК А61С 7/36, А61С 7/00. Гнатическое устройство: № 2020116273: заявл. 27.04.2020: опубл. 04.03.2021/А. А. Воробьев, Ю. А. Македонова, А. В. Александров, Е. Ю. Зозуля.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращение: ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design
Note: performed by the authors (according to CONSORT recommendations). Abbreviation: ВНЧС — temporomandibular joint

количественных данных для групп определялась U-критерием Манна — Уитни для двух независимых выборок при условии несоответствия выборочного распределения нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро — Уилка. За статистически значимый уровень различий принят порог двустороннего значения p -уровня, не превышающего 0,05 ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Формирование выборки исследования проведено согласно критериям включения и невключения в рандомизированное контролируемое клиническое исследование, пациентов с миофасциальным болевым синдромом жевательной мускулатуры. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Характеристика выборки (групп) исследования

Группы I и II характеризовались сопоставимостью по половозрастным критериям и клиническим формам височно-нижнечелюстного миофасциального болевого синдрома. Характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

Проведение сравнительной характеристики лиц, включенных и не включенных в исследование, не представляется возможным в связи отсутствием описания характеристик лиц, не включенных в исследование.

До начала проводимого лечения проведен анализ анкет на выявление и оценку стрессового состояния пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом. У пациентов выявлено нарушение психоэмоционального состояния, уровень стресса был равен $39,4 \pm 4,1$ балла, что характеризует уровень стресса как высокий.

На основании проведенного 3D-сканирования у пациентов не выявлены окклюзионные нарушения (рис. 2).

Отмечался целостный зубной ряд, у 25 человек (24%) отмечалась частичное отсутствие зубов, что являлось критерием исключения из проведенного исследования.

При проведении пальпаторной алгометрии среднее значение боли составило $2,3 \pm 0,1$ балла, пациенты характеризовали боль как умеренную и отмечали болезненность при пальпации (чувство дискомфорта). Среднее значение функциональной активности по шкале MAS составило $2,8 \pm 0,1$ балла, что отражало умеренное повышение мышечного тонуса в течение всего движения, но пассивные движения не затруднены. Пациенты испытывали боль при открывании рта, которое было ограниченным. Активное открывание составило $32,5 \pm 0,1$ мм, пассивное — $39,9 \pm 0,1$ мм в группе I, тогда как у пациентов II группы значение данных параметров составляло $33,1 \pm 0,1$ мм при активном открывании, $40,6 \pm 0,1$ мм — при пассивном.

Таблица 1. Значение долей по гендерному признаку и среднее значение возраста ($M \pm SD$) исследуемых групп.
Table 1. Significance of proportions by gender and mean age ($M \pm SD$) of the study groups

Критерии		Группа I $n = 37$		Группа II $n = 37$		Уровень значимости, p
		абс.	%	абс.	%	
Пол	Мужской	13	35,1	14	37,8	$p_1 = 0,0438$ $p_2 = 0,0497$ $p_3 = 0,0358$
	Женский	24	64,9	23	62,2	
Средний возраст, лет ($M \pm SD$)		35,9 \pm 2,13		35,7 \pm 1,95		

Примечания: p_1 — различия между основной группой I и группой II сравнения; p_2 — различия внутри группы II; p_3 — различия внутри группы I (U-критерий Манна — Уитни)

Notes: p_1 — differences between Group I (main group) and Group II (comparison group); p_2 — differences within Group II; p_3 — differences within Group I (Mann—Whitney U test)

При оценке полуколичественных критериев пациенты в большинстве случаев (в обеих группах) 98,6% — 73 человека отмечали иногда и часто аллодинию, утреннюю боль в области жевательной мускулатуры, усталость, хруст и щелчки в суставе, вероятно, обусловленные напряжением мышц.

Рентгенологическое исследование у 5 человек выявило симптомы внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава, что также является критерием исключения из обследования.

Миотонометрическое исследование позволило определить тонус покоя, который составил $90,2 \pm 1,1$ миотон в группе I, $90,7 \pm 1,3$ миотон — в группе II, а также тонус напряжения — $133,1 \pm 2,7$ миотон в I группе и $134,1 \pm 3,1$ миотон — во II группе, что свидетельствовало о необходимости приложения достаточного усилия для погружения щупа в глубину мышцы.

Результаты электромиографического исследования представлены в таблице 2.

При проведении проб медиотрузии слева и медиотрузии справа получены следующие данные: отмечается повышенная функциональная активность латеральной крыловидной мышцы справа и слева, о чем свидетельствуют высокие значения торсионного и масс-инерционного индексов — $205 \pm 21,1$ и $118,3 \pm 12,4\%$ в основной группе II и $199 \pm 22,3$ и $115 \pm 14,8\%$ — в группе I. При проведении электромиографического исследования возможно оценить активность жевательной и височной мышц, однако, учитывая, что медиальная крыловидная, латеральная крыловидная и жевательная мышцы работают в синергизме,



Рис. 2. Модель, отражающая состояние зубов и зубных рядов

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Model representing dental condition and occlusal arches

Note: the photo taken by the authors.

образуя крыловидно-жевательную петлю, соответственно, преобладание жевательной активности существенно отражается на состоянии вышеперечисленных мышц.

Основные результаты исследования

В результате проведенного комплексного клинического обследования, включающего в себя основные и дополнительные методы диагностики и лечения 74 пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом в возрасте от 18 до 44 лет, был получен положительный результат, подтверждающий улучшение функциональной активности жевательной мускулатуры. На первоначальном этапе у всех пациентов выявлен высокий уровень стресса, пациенты предъявляли жалобы

Таблица 2. Показатели функциональной активности жевательной мускулатуры по данным электромиографического исследования до лечения

Table 2. Pre-treatment indicators of functional activity of masticatory muscles according to electromyography

Параметр исследования	Проба «Покой» ($M \pm SD$)			Проба «Протрузия/ретрузия» ($M \pm SD$)		
	Группа I $n = 37$	Группа II $n = 37$	p -уровень значимости	Группа I $n = 37$	Группа II $n = 37$	p -уровень значимости
m. temporalis dextra (мкВ)	$44 \pm 5,33$	$43 \pm 5,86$	0,0346	$113 \pm 6,19$	$110 \pm 6,75$	0,0337
m. masseter dextra (мкВ)	$187 \pm 6,91$	$191 \pm 7,97$	0,0287	$127 \pm 6,44$	$124 \pm 5,47$	0,0349
m. temporalis sinistra (мкВ)	$42 \pm 4,19$	$41 \pm 4,53$	0,0198	$60 \pm 5,18$	$61 \pm 3,49$	0,0289
m. masseter sinistra (мкВ)	$68 \pm 5,89$	$66 \pm 6,77$	0,0302	$56 \pm 4,13$	$59 \pm 4,01$	0,0488
ИСВМ (%)	$429 \pm 55,82$	$446 \pm 57,33$	0,0233	$111 \pm 5,73$	$113 \pm 6,78$	0,0311
ИСЖМ (%)	$162 \pm 26,53$	$159 \pm 28,94$	0,0441	$68 \pm 4,06$	$65 \pm 5,94$	0,0455
ТОРС (%)	$199 \pm 22,32$	$205 \pm 21,12$	0,0305	$8 \pm 1,21$	$9 \pm 2,08$	0,0394
ИССО (%)	$115 \pm 14,83$	$118 \pm 12,41$	0,0262	$57 \pm 4,54$	$55 \pm 3,66$	0,0258
Суммарный биопотенциал (мВ)	$1,3 \pm 0,17$	$1,1 \pm 0,15$	0,0346	$0,39 \pm 0,09$	$0,43 \pm 0,14$	0,0476

Примечания: таблица составлена авторами; p — различия между группой I и группой II (U -критерий Манна — Уитни). Сокращения: m. temporalis dextra — височная мышца справа, m. masseter dextra — жевательная мышца справа, m. temporalis sinistra — височная мышца слева, m. masseter sinistra — жевательная мышца слева, ИСВМ — индекс симметрии височных мышц, ИСЖМ — индекс симметрии жевательных мышц, ТОРС — торсионный индекс, ИССО — масс-инерционный индекс.

Notes: compiled by the authors; p — differences between Group I and Group II (Mann—Whitney U test). Abbreviations: m. temporalis dextra — right temporal muscle, m. masseter dextra — right masseter muscle, m. temporalis sinistra — left temporal muscle, m. masseter sinistra — left masseter muscle, ИСВМ — symmetry index of temporal muscles, ИСЖМ — symmetry index of masticatory muscles, ТОРС — torsion index, ИССО — mass-inertial index.

на боль и ограничение движений нижней челюсти, обусловленное, с одной стороны, болевым потенциалом, с другой — гипертонусом. В течение 6 месяцев у пациентов группы сравнения отмечалась статистически значимое улучшение показателей функциональной активности жевательной мускулатуры, однако через 3 и 6 месяцев пациенты снова стали предъявлять жалобы на боль и дискомфорт в области жевательных мышц.

У пациентов основной группы, напротив, в ближайшие сроки наблюдения (от начала лечения до 14 дней наблюдения) отмечались боли в области жевательной мускулатуры, в том числе и утренняя, усталость мышц. Данная симптоматика сохранялась в срок до 3 месяцев. По данным миоэлектрометрического и электромиографического обследований отрицательная динамика не обнаружена. Пациентам было рекомендовано продолжать комплекс упражнений по разработанной методике. Спустя 3 месяца клинически отмечена стойкая положительная динамика (табл. 3).

Через 14 дней наблюдения, согласно шкале воспринимаемого стресса, среднее значение составило $35,2 \pm 2,8$ балла в группе I, $36,3 \pm 2,7$ балла — в группе II. У пациентов группы I интенсивность и характер боли значительно снизились и составили $0,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$ относительно показателя до начала лечения). В группе II боль сохранялась, пациенты при выполнении комплекса миогимнастических упражнений испытывали усталость и боль в жевательной мускулатуре — $1,8 \pm 0,2$ балла ($p > 0,05$). Отмечалась статистически значимая разница при оценке мышечной активности по шкале mAS. Так, в первой группе среднее значение составило $0,8 \pm 0,1$ балла, во второй — $1,4 \pm 0,1$ балла, при $p < 0,05$. В группе пациентов, которым был назначен комплекс миогимнастики, сохраня-

лось повышение мышечного тонуса, напряжение в конце амплитуды при движении.

Степень открывания рта статистически значимо во второй группе не изменилась и составила $32,4 \pm 0,1$ мм — активное, $39,3 \pm 0,1$ мм — пассивное. В первой группе, согласно градации, степень открывания рта соответствовала I степени — $41,2 \pm 0,1$ и $44,8 \pm 0,1$ мм, значение увеличилось на 8,7 и 4,9 мм соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимо изменился тонус покоя и тонус напряжения в группе пациентов, у которых купирование миофасциального болевого синдрома жевательных мышц проводили общепринятой терапией: тонус покоя (Тп) составил $83,2 \pm 1,1$ миотон, тонус напряжения (Тн) — $108 \pm 1,2$ миотон. Данная разница статистически достоверна относительно первоначального значения ($p < 0,05$). Во второй группе Тп — $85,6 \pm 1,2$ миотона, Тн — $117,2 \pm 3,8$ миотона. Тонус покоя и тонус напряжения статистически значимо уменьшились относительно показателя до лечения ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей электромиографического обследования через 14 дней лечения представлен на диаграммах (рис. 3, 4).

Исходя из полученных значений наглядно видно, что улучшение показателей клинического и функциональных методов обследования отмечается в обеих группах, однако в первой группе динамика более положительная.

На протяжении 6 месяцев пациенты первой группы не предъявляли жалоб, степень выраженности боли оценивалась как слабой интенсивности — $0,5 \pm 0,1$ балла, по шкале MAS — $1,1 \pm 0,1$ балла. Уровень стресса по шкале PSS составил $25,6 \pm 1,3$ балла. Во второй группе болезненность и ограничение открывания рта сохранялись

Таблица 3. Клинические параметры пациентов с миофасциальным болевым синдромом
Table 3. Clinical characteristics of patients with myofascial pain syndrome

Срок наблюдения	PSS (баллы) Me (Q1; Q3)			MAS (баллы) Me (Q1; Q3)			Пальпаторная алгометрия (баллы) Me (Q1; Q3)		
	Группа I	Группа II	<i>p</i> уровень значимости	Группа I	Группа II	<i>p</i> уровень значимости	Группа I	Группа II	<i>p</i> уровень значимости
До лечения	39,4 (31,3; 43,8)			2,8 (2,3; 3,6)			2,3		
14 дней	35,2 (30,1; 40,6)	36,3 (30,9; 41,1)	0,036	0,8 (0,3; 1,7)	1,4 (0,9; 2,1)	0,031	0,3 (0,2; 0,5)	1,8 (1,3; 2,4)	0,032
1 месяц	23,9 (18,7; 28,9)	24,8 (20,4; 29,6)	0,042	1,1 (0,7; 1,9)	1,2 (0,7; 1,8)	0,014	0,5 (0,3; 0,8)	1,1 (0,7; 1,5)	0,037
3 месяца	22,7 (16,5; 24,7)	20,4 (17,2; 25,9)	0,037	1,7 (1,2; 2,5)	0,8 (0,3; 1,6)	0,042	1,1 (0,7; 1,4)	0,8 (0,5; 1,4)	0,025
6 месяцев	25,6 (21,4; 29,2)	18,3 (14,5; 22,8)	0,044	1,8 (1,2; 2,7)	0,6 (0,2; 1,0)	0,047	2,1 (1,6; 2,5)	0,5 (0,3; 0,9)	0,048

Примечания: таблица составлена авторами; *p* — различия между группой I и группой II (U-критерий Манна — Уитни). Сокращения: PSS — Perceived Stress Scale, шкала воспринимаемого теста, MAS — Modified Ashworth Scale, шкала оценки функциональной активности жевательной мускулатуры.

Notes: compiled by the authors; *p* — differences between Group I and Group II (Mann—Whitney U test). Abbreviations: PSS — Perceived Stress Scale, MAS — Modified Ashworth Scale, scale for assessing the functional activity of masticatory muscles.

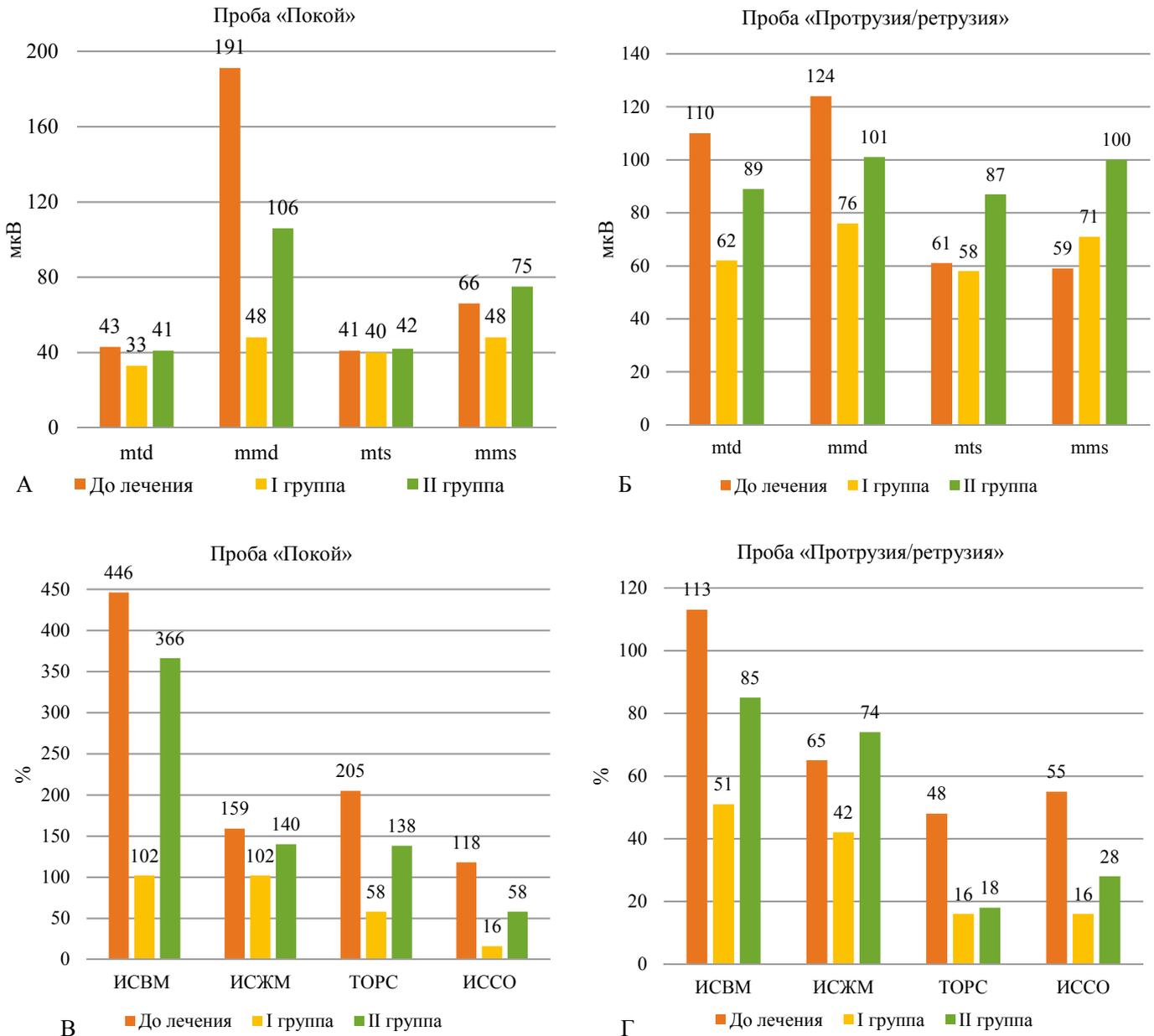


Рис. 3. Некоторые значения показателей состояния функциональной активности и индексной оценки жевательной мускулатуры по данным электромиографического исследования при проведении проб «Покой» и «Протрузия/ретрузия» через 14 дней после лечения: А — функциональная активность жевательной мускулатуры при проведении пробы «Покой»; Б — функциональная активность жевательной мускулатуры при проведении пробы «Протрузия/ретрузия»; В — индексная оценка активности жевательных мышц при проведении пробы «Покой»; Г — индексная оценка активности жевательных мышц при проведении пробы «Протрузия/ретрузия»

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: mtd (*m. temporalis dextra*) — височная мышца справа, mmd (*m. masseter dextra*) — жевательная мышца справа, mts (*m. temporalis sinistra*) — височная мышца слева, mms (*m. masseter sinistra*) — жевательная мышца слева, ИСВМ — индекс симметрии височных мышц, ИСЖМ — индекс симметрии жевательных мышц, ТОРС — торсионный индекс, ИССО — масс-инерционный индекс.

Fig. 3. Selected values of functional activity indicators and index assessment of the masticatory muscles according to electromyographic “Rest” and “Protrusion/Retrusion” tests conducted 14 days after treatment: А — functional activity of the masticatory muscles during “Rest” test; Б — functional activity of the masticatory muscles during “Protrusion/Retrusion” test; В — index assessment of masticatory muscle activity during “Rest” test; Г — index assessment of masticatory muscle activity during “Protrusion/Retrusion” test

Note: performed by the authors. Abbreviations: mtd (*m. temporalis dextra*) — right temporalis muscle, mmd (*m. masseter dextra*) — right masseter muscle, mts (*m. temporalis sinistra*) — left temporalis muscle, mms (*m. masseter sinistra*) — left masseter muscle, ИСВМ — symmetry index of temporal muscles, ИСЖМ — symmetry index of masticatory muscles, ТОРС — torsion index, ИССО — mass-inertial index.

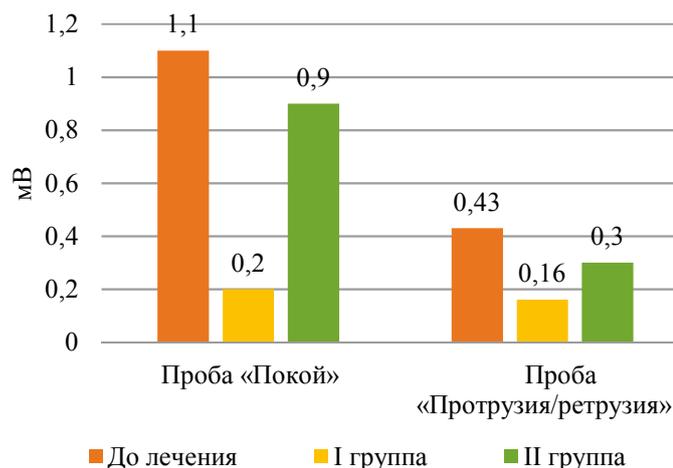


Рис. 4. Показатели состояния функциональной активности жевательной мускулатуры по данным электромиографического исследования (суммарный биопотенциал (мВ)) при проведении проб «Покой» и «Протрузия/ретрузия» через 14 дней после лечения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Functional activity indicators of the masticatory muscles (total biopotential (mV)) according to electromyographic “Rest” and “Protrusion/Retrusion” tests conducted 14 days after treatment

Note: performed by the authors.

в течение месяца, однако через 3 месяца при повторном выполнении упражнений состояние стабилизировалось. Динамика изменения степени открывания рта отражена на рисунке 5.

На диаграмме наглядно представлено изменение динамики открывания рта. У пациентов I группы за счет проведения блокады через 14 дней улучшился объем открывания, однако на протяжении 6 месяцев постепенно уменьшался и приблизился к первоначальным показателям. Во второй же группе, наоборот, на протяжении 14 дней отмечались стабильные значения, однако через 1 месяц и на протяжении 6 месяцев отмечались статистически значимые улучшения относительно первоначальных данных и группы сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии и запуске реабилитационного потенциала жевательной мускулатуры у пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом.

Улучшение функционального состояния жевательной мускулатуры подтверждали результаты миотонометрии при оценке тонуса напряжения и тонуса покоя собственно жевательной мышцы (рис. 6).

Спустя 1 месяц во всех группах отмечается уменьшение тонуса покоя, что свидетельствует о расслаблении жевательной мышцы. Однако через 1 месяц в группе пациентов, которым выполнена блокада, отмечается статистически значимое увеличение данного показателя ($p < 0,05$), что свидетельствует о начальных проявлениях гипертонуса жевательной мышцы. Во второй группе переход жевательной мускулатуры в расслабленное состояние сохраняется на протяжении 6 месяцев.

У пациентов, лечение которых проходило методами общепринятой терапии, через 3 месяца отмечалось увеличение силы приложения шупа к жевательной мышце, что свидетельствует о гиперактивности жевательной мускулатуры. Во второй группе отмечалось стойкое снижение данного показателя относительно как первоначальных данных, так и группы сравнения ($p < 0,05$).

Увеличение тонуса напряжения также отмечалось в первой группе, во второй, напротив, отмечалось уменьшение параметра «тонус напряжения», что характеризовалось постоянной тенденцией к нормализации данного показателя. Так, через 6 месяцев тонус напряжения во второй группе составил $73,1 \pm 2,8$ миотона, что меньше в 1,8 раза относительно первоначальных значений и в 1,5 раза относительно аналогичного показателя в группе сравнения (T_n — $115,4 \pm 2,8$ миотона, $p < 0,05$). Сглаживание показателей мышечной активности на сроках наблюдения свидетельствует о способности жевательной мускулатуры к функционированию и работоспособности.

Данные клинического исследования согласовывались с данными электромиографического исследования. По всем показателям во второй группе через 1 месяц отмечалась статистическая разница как относительно показателя до лечения, так и относительно I группы. Снижение функциональной активности сохранялось на протяжении 6 месяцев наблюдения. У пациентов первой группы в период 3 месяца отмечался возврат к показателям, полученным до начала терапии.

В состоянии пробы «Покой» у пациентов второй группы отмечается статистически значимое улучшение всех значений, при $p < 0,05$. У пациентов, у которых купирование МБС ЖМ происходило общепринятым лечением, отмечается улучшение значений, однако не по всем показателям, особенно это касается улучшения функциональной активности латеральной и медиальной крыловидных мышц (рис. 7, 8).

Индекс симметрии жевательных и височных мышц статистически значимо не изменился относительно показателя до лечения у пациентов I группы и составил $94,4 \pm 8,7$ и $62,4 \pm 5,6\%$, при $p > 0,05$. Торсионный и масс-инерционный индексы через 6 месяцев составили $45,2 \pm 2,3$ и $49,7 \pm 3,4\%$, что статистически значимо больше аналогичных показателей во второй группе в 1,9 и 1,8 раза соответственно. ТОРС и ИССО во второй группе составили $24,3 \pm 2,3$ и $27,9 \pm 1,3\%$.

Полученные значения свидетельствуют о стабильной работе нижней челюсти, отсутствии отклонения нижней челюсти вправо или влево, преобладании функциональной активности собственно жевательной мышцы над активностью височных мышц.

Во всех группах отмечается статистически значимое уменьшение показателей электромиографического исследования собственно жевательной и височной мышц справа и слева. Амплитуда жевательной и височной мышц, суммарный биопотенциал в группе сравнения до начала проведения терапии статистически значимо различались ($p < 0,05$). Купирование височно-нижнече-

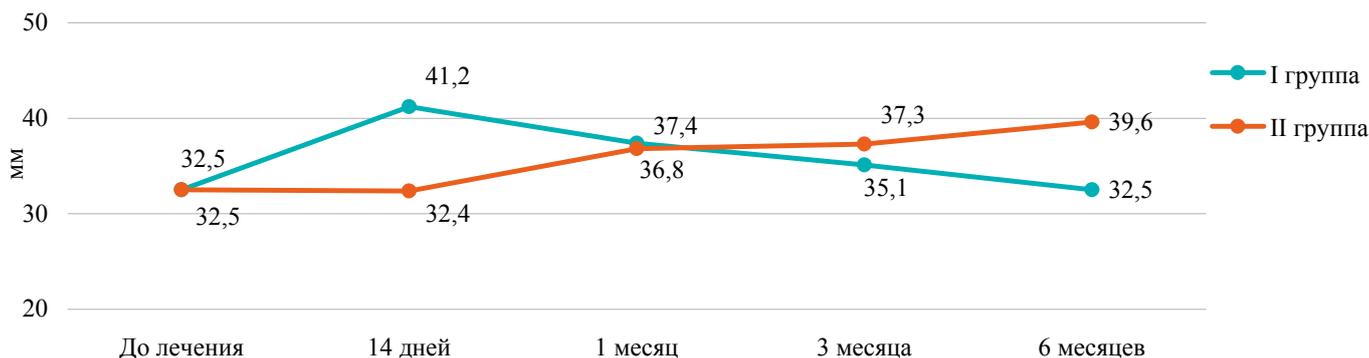


Рис. 5. Показатели степени открывания рта (мм) до лечения и в течение 6 месяцев после лечения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Measurements of the maximum mouth opening (mm) prior to treatment and throughout a 6-month period post-treatment

Note: performed by the authors.

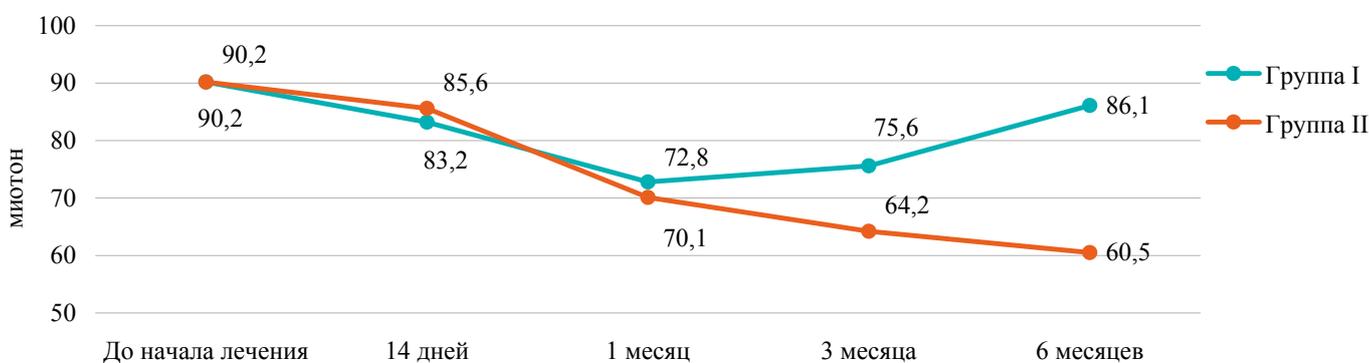


Рис. 6. Показатели тонуса покоя жевательной мышцы по данным миоэлектромиографии (миотон) до лечения и в течение 6 месяцев после лечения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. Myoelectromyographic indicators of resting tone of the masticatory muscle prior to treatment and throughout a 6-month period post-treatment

Note: performed by the authors.

люстного миофасциального болевого синдрома более интенсивно проходило в течение первых 14 дней на фоне блокады двигательных ветвей третьей ветви тройничного нерва. У пациентов второй группы (основная группа) в течение месяца сохранялись утренние боли в области жевательной мускулатуры, боли при воздействии неболевых факторов, усталость мышц. Однако через 3 месяца компенсаторно наблюдался запуск реабилитационного потенциала жевательной мускулатуры, о чем свидетельствует статистически значимое улучшение показателей как клинического, так и функционального методов обследования. Данные, полученные в результате клинического осмотра, согласуются с данными функционального метода обследования. Миоэлектромиографическое исследование отражает функциональную мышечную активность до начала лечения и в динамике наблюдения. Выявлен имеющийся потенциал развития жевательной мускулатуры, который необходимо учитывать в тактике ведения пациентов с миофасциальным болевым синдромом жевательных мышц.

Таким образом, комплекс аппаратной миогимнастики способствует компенсаторному запуску

функциональной активности жевательной мускулатуры. Блокады тройничного нерва оказывают положительный результат при лечении пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом жевательной мускулатуры, однако данный эффект действует кратковременно и при прекращении лечения возможно развитие обострений.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования в ходе исследования не получены.

Нежелательные явления

В ходе исследования не было зафиксировано нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

К ограничениям можно отнести небольшую статистическую мощность исследования ввиду ограниченной выборки исследования. Ограничение размера выборки связано с условиями проведения исследования в рамках двух лечебных учреждений и требует расширения баз для проведения исследования.

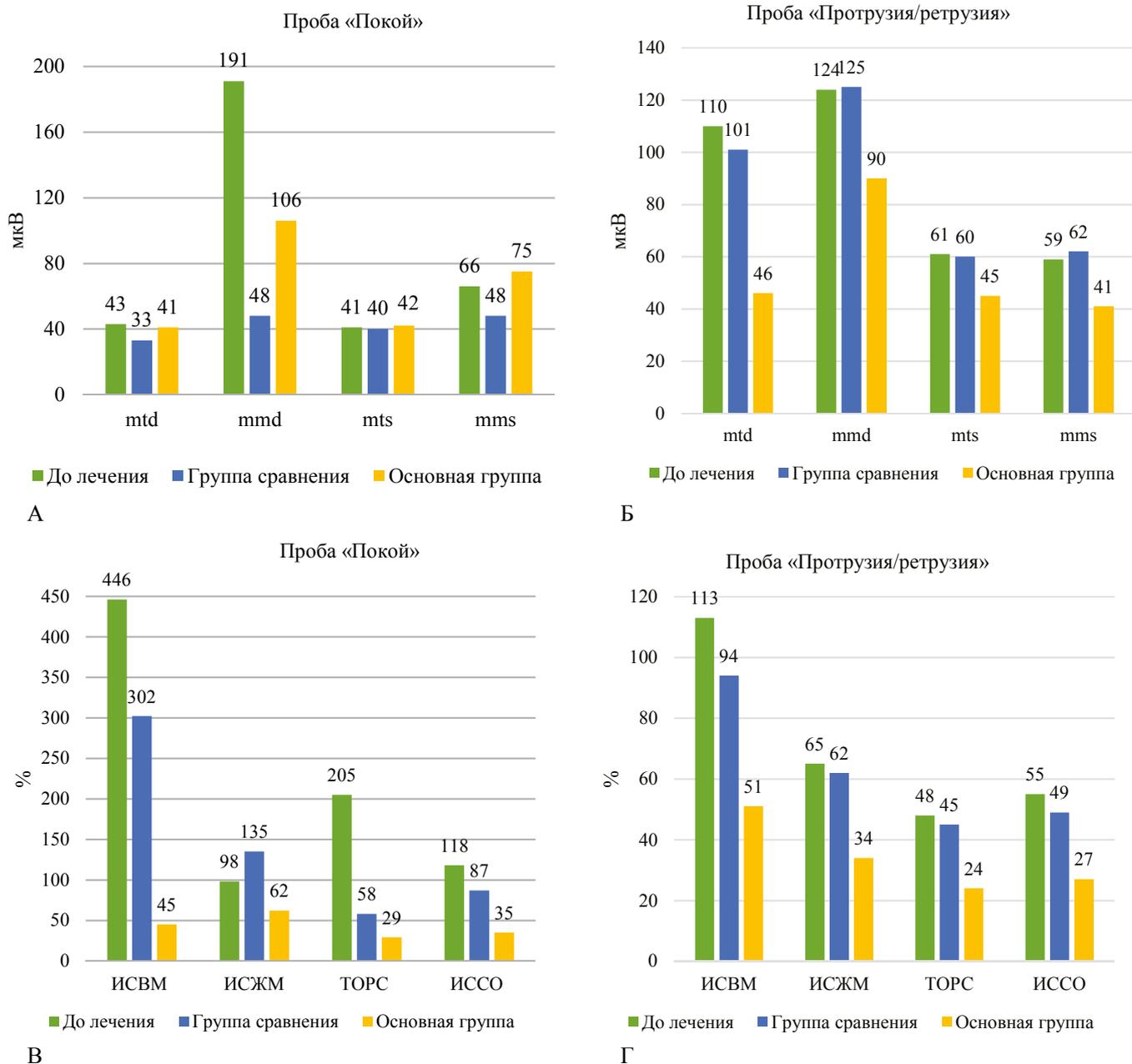


Рис. 7. Некоторые значения показателей состояния функциональной активности и индексной оценки жевательной мускулатуры по данным электромиографического исследования при проведении проб «Покой» и «Протрузия/ретрузия» через 6 месяцев после лечения: А — функциональная активность жевательной мускулатуры при проведении пробы «Покой»; Б — функциональная активность жевательной мускулатуры при проведении пробы «Протрузия/ретрузия»; В — индексная оценка активности жевательных мышц при проведении пробы «Покой»; Г — индексная оценка активности жевательных мышц при проведении пробы «Протрузия/ретрузия»

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: mtd (*m. temporalis dextra*) — височная мышца справа, mmd (*m. masseter dextra*) — жевательная мышца справа, mts (*m. temporalis sinistra*) — височная мышца слева, mms (*m. masseter sinistra*) — жевательная мышца слева, ИСВМ — индекс симметрии височных мышц, ИСЖМ — индекс симметрии жевательных мышц, ТОРС — торсионный индекс, ИССО — масс-инерционный индекс.

Fig. 7. Selected values of functional activity indicators and index assessment of the masticatory muscles according to electromyographic “Rest” and “Protrusion/Retrusion” tests conducted 6 months after treatment: А — functional activity of the masticatory muscles during “Rest” test; Б — functional activity of the masticatory muscles during “Protrusion/Retrusion” test; В — index assessment of masticatory muscle activity during “Rest” test; Г — index assessment of masticatory muscle activity during “Protrusion/Retrusion” test

Note: performed by the authors. Abbreviations: mtd (*m. temporalis dextra*) — right temporalis muscle, mmd (*m. masseter dextra*) — right masseter muscle, mts (*m. temporalis sinistra*) — left temporalis muscle, mms (*m. masseter sinistra*) — left masseter muscle, ИСВМ — symmetry index of temporal muscles, ИСЖМ — symmetry index of masticatory muscles, ТОРС — torsion index, ИССО — mass-inertial index.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты испытания могут быть применены в практической стоматологии при наблюдении и лечении пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом жевательной мускулатуры после проведения дифференциально-диагностических исследований. Кроме того, результаты настоящего исследования могут быть использованы при наблюдении пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава миогенного генеза с позиции профилактической направленности.

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования подтверждают эффективность применения аппаратной миогимнастики в качестве метода, улучшающего функциональную активность жевательной мускулатуры у пациентов с миофасциальным болевым синдромом.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время наблюдается рост числа обращений пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом. Распространенность данной патологии остается неясной ввиду сходства симптоматики с заболеваниями, входящими в компетенцию врачей разного профиля: стоматологов, неврологов, оториноларингологов и психотерапевтов [29, 30]. Кроме того, не существует утвержденных алгоритмов диагностики данного патологического состояния и, как следствие, схем лечения пациентов. Учитывая этот факт, комплексная индивидуальная программа ведения больных с миофасциальным болевым синдромом с позиции реабилитационного потенциала приобретает первостепенное значение.

Несмотря на широкое развитие дифференциально-диагностических методов обследования пациентов, зачастую врачи-стоматологи сталкиваются со значительными трудностями в лечении данной категории больных [31].

Отвечающая за функцию жевания нервно-мышечная система отличается достаточно высоким потенциалом адаптации к изменяющимся условиям внешней среды. Исчезновение компенсаторных возможностей или значительное их снижение клинически и функционально проявляется выраженным височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом.

Общеизвестно, что наличие хронического психоэмоционального стресса приводит жевательную мускулатуру в состояние напряженности, в связи с этим пациенты с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом нуждаются в проведении психологической коррекции [32].

В настоящее время большинство специалистов признают необходимость комплексного междисциплинарного подхода при ведении данных пациентов. Следовательно, важное значение приобретает нормализация физиологических параметров жевательной мускулатуры: купирование боли, восстановление функциональной активности, улучшение качества жизни пациентов. Применение с данной целью комплекса аппаратной миогимнастики

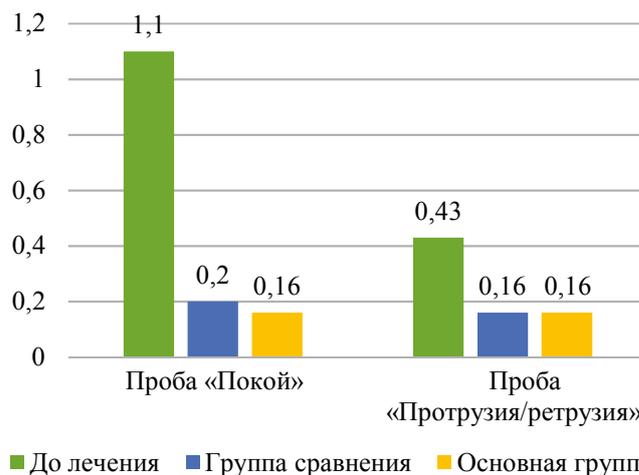


Рис. 8. Показатели состояния функциональной активности жевательной мускулатуры по данным электромиографического исследования (суммарный биопотенциал (мВ)) при проведении проб «Покой» и «Протрузия/ретрузия» через 6 месяцев после лечения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 8. Functional activity indicators of the masticatory muscles (total biopotential (mV)) according to electromyographic “Rest” and “Protrusion/Retrusion” tests conducted 6 months after treatment

Note: performed by the authors.

ориентировано на восстановление мышечного равновесия на длительный срок. Кроме того, важным компонентом этиопатогенетического и симптоматического лечения является прием нестероидных противовоспалительных средств и блокада двигательных ветвей третьей ветви тройничного нерва.

Таким образом, алгоритм лечения больных с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом должен включать несколько этапов: прежде всего купирование болевого компонента, направленное на достижение клинического улучшения, подтверждаемого положительным функциональным результатом с позиции реабилитационного потенциала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении пациентов с височно-нижнечелюстным миофасциальным болевым синдромом жевательной мускулатуры реально добиться максимально возможного восстановления функциональной активности мышц, возвращения к нормированным показателям. При проведении диагностики и составления алгоритма лечения и реабилитации пациентов целесообразно учитывать клиническое течение заболевания, объем и тяжесть повреждения, психологическое состояние пациентов. Тактику ведения пациентов с данной патологией целесообразно составлять, учитывая индивидуальные ресурсы и компенсаторные возможности организма в целом, а также социальную активность и комплаентность пациента, способного выполнять грамотно и добросовестно все назначения врача-стоматолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Opitz G. Das myofasziale Schmerzsyndrom (MFSS) — ein neurovegetatives Beschwerdebild [Myofascial pain syndrome—a neurovegetative complaints pattern]. *Orthopädie (Heidelb)*. 2024;53(9):682–687. German. <https://doi.org/10.1007/s00132-024-04547-x>
- Коцюбинская Ю.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э., Ашнокова И.А. Миофасциальный болевой синдром при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):21–26. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191121>
- Kotsiubinskaya JV, Mikhailov VA, Mazo GE, Ashnokova IA. Myofascial pain syndrome in the dysfunction of the temporomandibular joint. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(11):21–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191121>
- Tantanapit A, Chang KV. *Myofascial Pain Syndrome*. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499882/>
- Bodine N. An overview of myofascial pain syndrome with a focus on trigger point injection. *Nurse Pract*. 2023;48(11):18–25. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.00000000000000110>
- Urits I, Charipova K, Gress K, Schaaf AL, Gupta S, Kiernan HC, Choi PE, Jung JW, Cornett E, Kaye AD, Viswanath O. Treatment and management of myofascial pain syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):427–448. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.003>
- Galasso A, Urits I, An D, Nguyen D, Borchart M, Yazdi C, Manchikanti L, Kaye RJ, Kaye AD, Mancuso KF, Viswanath O. A Comprehensive Review of the Treatment and Management of Myofascial Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Jun 27;24(8):43. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00877-5>
- Сафиуллина А.А., Хабиров Ф.А., Черепнев Г.В., Сафиуллина Г.И., Якупов Р.А. Особенности дифференцированного подхода к терапии миофасциального болевого синдрома. Вестник новых медицинских технологий. 2021;15(5):64–70. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-5-3-3>
- Safullina AA, Khabirov FA, Cherepnev GV, Safullina GI, Yakupov RA. Features of a differentiated approach to the treatment of myofascial pain syndrome. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;15(5):64–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-5-3-3>
- Арсенова И.А., Походенко-Чудакова И.О., Ларькина М.А. Роль инъекций в триггерные точки при коррекции миофасциального болевого синдрома челюстно-лицевой области. *Новости хирургии*. 2020;28(6):694–701. <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2020.6.694>
- Arzenova IA, Pohodenko-Chudakova IO, Lar'kina MA. Trigger point injection therapy in the management of myofascial pain syndrome in the maxillofacial area. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(6):694–701 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2020.6.694>
- Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Дьяченко Д.Ю., Александров А.В., Кабытова М.В. Клинический случай успешного комбинированного воздействия на спастичность жевательной мускулатуры у пациента с ДЦП. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;4(80):161–170. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4\(80\)-161-170](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4(80)-161-170)
- Makedonova YuA, Vorobyev AA, Dyachenko DYU, Alexandrov AV, Kabytova MV. Clinical case of successful combined effect on spasticity of the masticatory muscles in a patient with cerebral palsy. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021;4(80):161–170 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4\(80\)-161-170](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-4(80)-161-170)
- Butts R, Dunning J, Pavkovich R, Mettelle J, Mourad F. Conservative management of temporomandibular dysfunction: A literature review with implications for clinical practice guidelines (Narrative review part 2). *J Bodyw Mov Ther*. 2017;21(3):541–548. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2017.05.021>
- Vaira LA, De Riu G. Temporomandibular Joint Disorders: Functional and Conservative Treatment. *J Clin Med*. 2023;12(14):4772. <https://doi.org/10.3390/jcm12144772>
- Kopacz Ł, Ciosek Ż, Gronwald H, Skomro P, Ardan R, Lietz-Kijak D. Comparative Analysis of the Influence of Selected Physical Factors on the Level of Pain in the Course of Temporomandibular Joint Disorders. *Pain Res Manag*. 2020;2020:1036306. <https://doi.org/10.1155/2020/1036306>
- Rongo R, Ekberg E, Nilsson IM, Al-Khotani A, Alstergren P, Conti PCR, Durham J, Goulet JP, Hirsch C, Kalaykova SI, Kapos FP, Komiyama O, Koutris M, List T, Lobbezoo F, Ohrbach R, Peck CC, Restrepo C, Rodrigues MJ, Sharma S, Svensson P, Visscher CM, Wahlund K, Michelotti A. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for children and adolescents: An international Delphi study-Part 1-Development of Axis I. *J Oral Rehabil*. 2021;48(7):836–845. <https://doi.org/10.1111/joor.13175>
- Lateef TA, Al-Anee AM, Agha MTF. Evaluation the Efficacy of Hilothersm Cooling System in Reducing Postoperative Pain and Edema in Maxillofacial Traumatized Patients and Orthognathic Surgeries. *J Craniofac Surg*. 2018;29(7):e697–e706. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004951>
- Urbański P, Trybulec B, Pihut M. The Application of Manual Techniques in Masticatory Muscles Relaxation as Adjunctive Therapy in the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):12970. <https://doi.org/10.3390/ijerph182412970>
- Gębska M, Dalewski B, Pałka L, Kołodziej Ł. Surface electromyography evaluation of selected manual and physical therapy interventions in women with temporomandibular joint pain and limited mobility. Randomized controlled trial (RCT). *Injury*. 2023;54(8):110906. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2023.110906>
- Osiewicz M, Lobbezoo F, Ciapala B, Pytko-Polończyk J, Manfredini D. Pain Predictors in a Population of Temporomandibular Disorders Patients. *J Clin Med*. 2020;9(2):452. <https://doi.org/10.3390/jcm9020452>
- Македонова Ю.А., Ярыгина Е.Н., Александров А.В., Чижилова Т.В., Девятченко Ю.А., Филимонова О.Н. Градация степени выраженности гипертонуса жевательной мускулатуры. *Эндодонтия Today*. 2024;22(1):80–85. <https://doi.org/10.36377/ET-0006>
- Makedonova YuA, Iarygina EN, Alexandrov AV, Chizhikova TM, Devyatchenko LA, Filimonova ON. Gradation of the severity of hypertonicity of the masticatory muscles. *Endodontics Today*. 2024;22(1):80–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.36377/ET-0006>
- Andre A, Kang J, Dym H. Pharmacologic Treatment for Temporomandibular and Temporomandibular Joint Disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2022;34(1):49–59. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.08.001>
- Simoen L, Van den Berghe L, Jacquet W, Marks L. Depression and anxiety levels in patients with temporomandibular disorders: comparison with the general population. *Clin Oral Investig*. 2020;24(11):3939–3945. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03260-1>
- Яцук А.В., Сиволопов К.А. Лечение и реабилитация пациентов с патологией височнонижнечелюстного сустава. *Вестник Российской государственной дружбы народов. Серия: Медицина*. 2023;27(1):110–118. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-1-110-118>
- Yatsuk AV, Sivolapov KA. Treatment and rehabilitation of patients with temporomandibular joints pathology. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(1):110–118 (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-1-110-118>
- Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Осыко А.Н., Александров А.В., Павлова-Адамович А.Г., Гаценко С.М. Сравнительный анализ эффективности методов купирования гипертонуса жевательных мышц у детей с детским церебральным параличом. *Пародонтология*. 2022;27(4):327–335. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-327-335>
- Makedonova YuA, Vorobyev AA, Osyko AN, Alexandrov AV, Pavlova-Adamovich AG, Gatsenko SM. Comparative analysis of method effectiveness for relieving masticatory muscle hypertonicity in children with cerebral palsy. *Parodontologiya*. 2022;27(4):327–335 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-327-335>
- Петрикас И.В., Курочкин А.П., Трапезников Д.В., Ишханова А.В., Файзулова Э.Б. Комплексный подход к лечению нейромускулярного дисфункционального синдрома внчс. Клиническое наблюдение. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(1):66–70e. <https://doi.org/10.24411/2077-7566-2018-100013>
- Petrikas IV, Kurochkin AP, Trapeznikov DV, Ischanova AV, Fayzulova EB. A comprehensive approach to treatment of neuromuscular dysfunction syndrome of the temporal mandibular joint (tmj). Clinical observation. *Actual problems in dentistry*. 2018;14(1):66–70e (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2077-7566-2018-100013>
- Manfredini D, Lombardo L, Siciliani G. Temporomandibular disorders and dental occlusion. A systematic review of association studies: end

- of an era? *J Oral Rehabil.* 2017;44(11):908–923. <https://doi.org/10.1111/joor.12531>
25. Canales GT, Guarda-Nardini L, Rizzatti-Barbosa CM, Conti PCR, Manfredini D. Distribution of depression, somatization and pain-related impairment in patients with chronic temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci.* 2019;27:e20180210. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0210>
26. Felin GC, Tagliari CVDC, Agostini BA, Collares K. Prevalence of psychological disorders in patients with temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2024;132(2):392–401. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.08.002>
27. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Ann Behav Med.* 2023;57(10):846–854. <https://doi.org/10.1093/abm/kaad015>
28. Harb A, Kishner S. *Modified Ashworth Scale.* 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554572/>
29. Zheng L, Gao L, Hu Y, Zhang L, Guan Y. Progress in the Study of Temporomandibular Joint Lavage in Temporomandibular Joint Disorder. *J Multidiscip Healthc.* 2024;17:2175–2184. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S458227>
30. Lubecka K, Chęcińska K, Bliźniak F, Chęciński M, Turosz N, Michcik A, Chlubek D, Sikora M. Intra-Articular Local Anesthetics in Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;13(1):106. <https://doi.org/10.3390/jcm13010106>
31. Kosaka T, Kida M, Kikui M, Hashimoto S, Fujii K, Yamamoto M, Nokubi T, Maeda Y, Hasegawa Y, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiya-ma A, Miyamoto Y, Ono T. Factors Influencing the Changes in Masticatory Performance: The Suita Study. *JDR Clin Trans Res.* 2018;3(4):405–412. <https://doi.org/10.1177/2380084418785863>
32. Chęciński M, Chęcińska K, Turosz N, Brzozowska A, Chlubek D, Sikora M. Current Clinical Research Directions on Temporomandibular Joint Intra-Articular Injections: A Mapping Review. *J Clin Med.* 2023;12(14):4655. <https://doi.org/10.3390/jcm12144655>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярыгина Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8478-9648>

Владимир Вячеславович Шкарин — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7520-7781>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Iarygina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8478-9648>

Vladimir V. Shkarin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health and Public Healthcare of Continuing Medical and Pharmacological Education, Volgograd State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7520-7781>

Македонова Юлия Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Дьяченко Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

Yuliya A. Makedonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry of Institute of Continuing Medical and Pharmacological Education, Volgograd State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Svetlana V. Dyachenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Dentistry of Institute of Continuing Medical and Pharmacological Education, Volgograd State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-5526-8130>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-72-85>

УДК: 616.24:616-006.6:616-036.22-07



Эпидемиология рака легкого в Сибирском федеральном округе: ретроспективное наблюдательное исследование

Л.Д. Жуйкова[✉], Т.В. Полищук, О.А. Ананина, Ю.Д. Кондрашина, Г.А. Кононова, С.В. Миллер, Л.В. Пикалова

Научно-исследовательский институт онкологии — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В мировой структуре онкологической заболеваемости рак легкого долгие годы занимал первое место в мужской популяции (16,4%), в женской — отмечается рост заболеваемости данной патологией. В России в 2022 г. (по сравнению с 2013 г.) в структуре онкозаболеваемости среди мужчин отмечается смещение распространенности рака легкого на 2-е место после распространенности рака предстательной железы. Однако прогнозируемое увеличение новых случаев данной патологии актуализирует проведение анализа для оценки и корректирования действующих программ противораковых мероприятий. **Цель исследования** — анализ показателей заболеваемости и качества оказываемой онкологической помощи при злокачественных новообразованиях легкого в Сибирском федеральном округе в 2013–2022 гг. **Методы.** Проведено ретроспективное описательное исследование деперсонифицированных сведений распространенности и структуры злокачественных новообразований согласно данным отчетных форм субъектов Сибирского федерального округа Российской Федерации (форма № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и форма № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями»), а также сведений Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации. Основными показателями исследования являлись: удельный вес рака легкого (С33.0, 34.0–С34.9 согласно справочнику МКБ-10) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и женщин; стандартизованные показатели заболеваемости мужчин и женщин раком легкого; по возрастной показатель заболеваемости мужчин и женщин раком легкого; распределение по стадиям распространенности опухолевого процесса рака легкого; морфологическая верификация; активная выявляемость; ежегодная летальность; удельный вес больных злокачественными новообразованиями легких, состоящих на учете 5 и более лет; индекс накопления контингента рака легкого; отношение ежегодной летальности к IV стадии предыдущего года. Для расчета стандартизованных и по возрастной показателей заболеваемости использовалась программа «ОНКОСТАТ», показателей качества онкологической помощи — программа «Cancer Care Indicators». Расчеты стандартизованных показателей заболеваемости проводился по возрастному мировому стандарту SEGI. Статистическая обработка качественных показателей оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями легкого в динамике производилась с помощью методов линейного регрессионного анализа, статистическая значимость оценивалась на уровне $p \leq 0,05$. **Результаты.** На территории Сибирского федерального округа отмечено снижение заболеваемости раком легкого среди мужчин при неизменном уровне данного показателя среди женщин. При сравнении показателей онкологической помощи больным раком легкого крайних годов (2013 и 2022 гг.) исследуемого периода повысился удельный вес морфологически верифицированных злокачественных новообразований с 72,9 до 87,9%, случаев на I–II стадиях — с 24,2 до 29,1%, состоящих на учете больных 5 лет и более — с 37,3 до 43,4%, индекс накопления контингента — с 2,2 до 2,7. Снизились: величина ежегодной летальности с 55,2 до 47,8%, отношения ежегодной летальности к доле IV стадии предыдущего года — с 1,3 до 1,0. Однако отмечен рост регистрации доли запущенных случаев с 39,4 до 40,6%. **Заключение.** Проведенный эпидемиологический анализ показал убыль показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями легкого среди мужчин (с 63,9 до 57,5 случая на 100 тыс. населения) и стагнацию уровня заболеваемости среди женщин (около 10,1 случая на 100 тыс. населения) в Сибирском федеральном округе за исследуемый период. Отмечено снижение доли рака легкого в структуре заболеваемости у мужчин (с 21,5 до 17,6%). Основные показатели качества оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями легкого демонстрируют положительную динамику изменений, отрицательным показателем является величина доли патологии, выявленной на IV стадии (40,6%). Что обуславливает актуальность разработки и внедрения системы профилактических мероприятий по ранней диагностике, в том числе в рамках скрининга, и просветительской деятельности среди медицинских работников и населения с целью популяризации здорового образа жизни и повышения онкологической настороженности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак легкого, онкологическая заболеваемость, Сибирский федеральный округ, ранняя диагностика новообразований

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Ананина О.А., Кондрашина Ю.Д., Кононова Г.А., Миллер С.В., Пикалова Л.В. Эпидемиология рака легкого в Сибирском федеральном округе: ретроспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):72–85. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-72-85>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

© Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Ананина О.А., Кондрашина Ю.Д., Кононова Г.А., Миллер С.В., Пикалова Л.В., 2024

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по биомедицинской этике при научно-исследовательском институте онкологии — филиале федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия) протокол № 26 от 22.12.2023 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: Л.Д. Жуйкова, Т.В. Полищук, О.А. Ананина, Ю.Д. Кондрашина, Г.А. Кононова, С.В. Миллер, Л.В. Пикалова — разработка концепции и дизайна исследования; Т.В. Полищук, О.А. Ананина — сбор данных; Г.А. Кононова, Ю.Д. Кондрашина, С.В. Миллер — анализ и интерпретация результатов, Ю.Д. Кондрашина — обзор литературы, проведение статистического анализа; С.В. Миллер, Л.В. Пикалова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Л.Д. Жуйкова, Т.В. Полищук, О.А. Ананина, Ю.Д. Кондрашина — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Жуйкова Лилия Дмитриевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Адрес: пер. Кооперативный, д. 5, г. Томск, 634009, Россия. E-mail: zhuikovailili@mail.ru

Получена: 20.05.2023/ Получена после доработки: 18.10.2024 / Принята к публикации: 18.11.2024

Epidemiology of lung cancer in the Siberian Federal District: A retrospective observational study

Lilia D. Zhuikova ✉, Tatyana V. Polishchuk, Olga A. Ananina, Yuliya D. Kondrashina, Galina A. Kononova, Sergey V. Miller, Lidia V. Pikalova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Kooperativny str., 5, Tomsk, 634009, Russia

ABSTRACT

Background. Lung cancer has long been the most common type of cancer in the male population (16.4%). The incidence of lung cancer among women is increasing worldwide. In Russia, as of 2022 (compared to 2013), lung cancer shifted to the second place in the structure of cancer incidence among males, following prostate cancer. However, the anticipated rise in new cases of this pathology requires an analysis for evaluating and adjusting the current anti-cancer programs. **Objective.** To analyze the incidence rates and quality of oncological care provided for malignant neoplasms of the lung in the Siberian Federal District within 2013–2022. **Methods.** A retrospective observational study was conducted utilizing depersonalized data on the prevalence and structure of malignant neoplasms derived from the reports of the Siberian Federal District subjects, the Russian Federation (form No. 7 “Information on Malignant Neoplasms” and form No. 35 “Information on Patients with Malignant Neoplasms”), as well as from the Russian Federal State Statistics Service. The primary indicators of the study included the proportion of lung cancer within the structure of cancer incidence in men and women (C33.0, 34.0–C34.9 according to the ICD-10 classification), standardized incidence rates of lung cancer in men and women, age-specific incidence rates of lung cancer in men and women, by-stage distribution of the lung cancer tumor process, morphological verification, active case finding, one-year mortality, and the proportion of patients with malignant lung neoplasms who were registered for five years or more, uptake ratio of lung cancer population, ratio of one-year mortality to stage IV cases of the previous year. The calculations of standardized and age-specific incidence rates were performed using ONCOSTAT, while the quality indicators of oncological care were assessed using the Cancer Care Indicators software. Standardized incidence rates were calculated according to SEGI age standardization. Statistical analysis of qualitative indicators of medical care provided to patients with malignant neoplasms of the lung over time was conducted using linear regression analysis methods; statistical significance was evaluated at $p \leq 0.05$. **Results.** A decrease in lung cancer incidence among men was observed in the Siberian Federal District, whereas the level of this indicator among women remained unchanged. The comparison of oncological care indicators for lung cancer patients in 2013 and in 2022 revealed several notable changes. The proportion of morphologically verified malignant neoplasms increased from 72.9% to 87.9%. The percentage of cases diagnosed at stages I-II grew from 24.2% to 29.1%, while the proportion of patients registered for five years or more increased from 37.3% to 43.4%. The uptake ratio of lung cancer population extended from 2.2 to 2.7. Conversely, the one-year mortality rate decreased from 55.2% to 47.8%, and ratio of one-year mortality to stage IV cases of the previous year diminished from 1.3 to 1.0. However, a number of advanced cases grew from 39.4% to 40.6%. **Conclusion.** The conducted epidemiological analysis revealed a decrease in the incidence of lung malignancies among men (from 63.9 to 57.5 cases per 100,000 population) and stagnation of the incidence rate among women (approximately 10.1 cases per 100,000 population) in the Siberian Federal District during the study period. The proportion of lung cancer within the structure of cancer incidence in men reduced from 21.5% to 17.6%. Key indicators of the quality of medical care provided to patients with lung malignancies demonstrate a positive trend; however, the proportion of cases diagnosed at stage IV appears pessimistic (40.6%). The obtained data necessitates the development and implementation of preventive measures for early diagnosis, including screening programs, as well as educational activities aimed at healthcare professionals and the general population, to promote healthy lifestyles and enhance oncological awareness.

KEYWORDS: lung cancer, cancer incidence, Siberian Federal District, early diagnosis of neoplasms

FOR CITATION: Zhuikova L.D., Polishchuk T.V., Ananina O.A., Kondrashina Yu.D., Kononova G.A., Miller S.V., Pikalova L.V. Epidemiology of lung cancer in the siberian federal district: A retrospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):72–85. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-72-85>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Committee for Biomedical Ethics of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Kooperativny str., 5, Tomsk, 634009, Russia), Minutes No. 26 of December 22, 2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: L.D. Zhuikova, T.V. Polishchuk, O.A. Ananina, Yu.D. Kondrashina, G.A. Kononova, S.V. Miller, L.V. Pikalova — concept statement and contribution to the scientific layout; T.V. Polishchuk, O.A. Ananina — data collection; Yu.D. Kondrashina, G.A. Kononova, S.V. Miller — analysis and interpretation of the results, Yu.D. Kondrashina — literature review, statistical analysis; S.V. Miller, L.V. Pikalova — drafting the manuscript and preparing its final version; L.D. Zhuikova, T.V. Polishchuk, O.A. Ananina, Yu.D. Kondrashina — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Lilia D. Zhuikova, Dr. Sci. (Med.), Head of Epidemiology Laboratory of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences Address: Kooperativny str., 5, Tomsk, 634009, Russia E-mail: zhuikovalili@mail.ru

Received: 20.05.2023 / **Revised:** 18.10.2024 / **Accepted:** 18.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) легкого входят в тройку преобладающих во всем мире по заболеваемости и являются лидером по смертности среди всех видов рака [1, 2].

По данным Globocan за 2022 г.¹, в мире зарегистрировано более 2,4 млн случаев заболевания раком легкого (РЛ — 13,2% от всех заболевших ЗНО) и 1,8 млн смертей (18,8% от всех умерших ЗНО). Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2040 г. число новых случаев рака легкого составит более 3,8 млн, в том числе 2,5 млн среди мужчин и 1,3 млн среди женщин (63,5 и 36,5% соответственно) [3].

В мировой структуре онкологической заболеваемости в мужской популяции РЛ долгие годы занимает первую позицию (16,4%), в структуре онкозаболеваемости женской популяции ЗНО легкого являются второй по частоте выявляемости локализацией (9,9%), после рака молочной железы (25,0%) [3, 4]. В структуре онкологической смертности среди мужчин также лидирует РЛ (22,9%), на втором и третьем местах находятся ЗНО печени (9,7%) и толстой кишки (9,3%). В женской популяции в структуре смертности от ЗНО первое место занимает рак молочной железы (15,5%), далее легкого (13,6%) и толстой кишки (9,4%) [3].

В Российской Федерации (РФ) в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями за 2022 г. ЗНО легкого занимали третью позицию (9,2%) после рака молочной железы (12,3%) и немеланомного рака кожи (12,7%). Среди мужчин РЛ (15,5%) уступает раку предстательной железы (17,0%) и находится на втором месте, в женской популяции не входит в первую пятерку лидирующих локализаций ЗНО (10-е место — 4,0%). Смертность от РЛ традиционно лидирует среди прочих типов рака у мужчин (25,1% в структуре) и занимает 4-ю позицию (7,3%) — у женщин².

Следует отметить, что для онкологической обстановки на той или иной территории важное значение имеет наличие свыше 100 факторов рисков [5]. Основным фактором риска развития рака легкого считается курение, при этом также опасно и пассивное курение, которое может увеличить риски до 20–30% при проживании рядом с курящим человеком. К возможным факторам риска относят возраст, отягощенную генетическую наследственность, предраковые заболевания, работу на вредном производстве, состояние окружающей среды, особенности питания и ряд других факторов [6, 7].

Таким образом, высокий уровень заболеваемости и смертности от рака легкого в мире и России обуславливает актуальность анализа качественных показателей в Сибирском федеральном округе (СФО) для последующей разработки и корректировки противораковых мероприятий с учетом их эффективности.

Цель исследования — анализ показателей заболеваемости и качества оказываемой онкологической помощи при злокачественных новообразованиях легкого в Сибирском федеральном округе в 2013–2022 гг.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование деперсонифицированных сведений распространенности и структуры злокачественных новообразований согласно данным отчетных форм субъектов Сибирского федерального округа, а также сведений Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации.

Условия проведения исследования

Анализ и сравнение данных проводили в лаборатории эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюд-

¹ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. Available: <https://gco.iarc.fr>

² Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. ISBN 978-5-85502-290-2.

жетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ онкологии Томского НИМЦ). Исследование проведено в период с 2022 по 2023 годы.

Критерии соответствия

Критерии включения

Основным критерием соответствия сведений о пациентах выступал фактор установленного диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) трахеи, бронхов, легкого (С33.0, 34.0–С34.9 согласно справочнику МКБ-10) как при жизни, так и посмертно по данным органов записи актов гражданского состояния (ЗАГС) субъектов Сибирского федерального округа; сведения по СФО за 2013–2022 гг.

Критерии исключения

Отсутствие подтвержденного диагноза рака легкого у пациентов в выборках; данные о пациентах с ЗНО других субъектов Российской Федерации.

Критерии исключения

Дизайном настоящего исследования не предусмотрены.

Описание критериев соответствия

Анализ случаев ЗНО трахеи, бронхов, легкого проводился по отчетным формам популяционных канцер-регистров территориальных онкологических диспансеров (Алтайского края, Республики Алтай, Кемеровской области, Новосибирской области, Омской области, Томской области, Республики Тыва, Республики Хакасия, Красноярского края, Иркутской области) Сибирского федерального округа. Данные отчетных форм и территориальных канцер-регистров по Республике Бурятия и Забайкальскому краю за период 2013–2018 гг. в анализ не включались в связи с переходом данных субъектов Российской Федерации (РФ) в состав Дальневосточного федерального округа согласно указу Президента РФ от 03.11.2018 г. № 632³. Анализ проведен на основании отчетных форм № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» субъектов Сибирского федерального округа (СФО), а также сведений о численности и половозрастном составе населения территорий СФО Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ) за 2013–2022 гг.⁴

Подбор участников в группы

Подбор участников в отдельные группы не проводился. Осуществлялся анализ годовых показателей в динамике в разрезе как субъектов СФО, так и федерального округа в целом. Оценивались минимальные и максимальные показатели субъектов, проводилось сравнение показателя каждого субъекта с показателем Сибирского федерального округа в целом.

Целевые показатели исследования

Основными показателями исследования являлись: удельный вес рака легкого (РЛ) (С33.0, 34.0–С34.9 со-

гласно справочнику МКБ-10) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и женщин; стандартизованные показатели (СП) заболеваемости мужчин и женщин раком легкого; по возрастной показатель заболеваемости мужчин и женщин раком легкого; распределение ЗНО по стадиям распространенности опухолевого процесса рака легкого; морфологическая верификация; активная выявляемость; одногодичная летальность; удельный вес больных злокачественными новообразованиями легких, состоящих на учете 5 и более лет; индекс накопления контингента рака легкого; отношение одногодичной летальности к IV стадии предыдущего года.

Основной показатель исследования

Приведены данные анализа в динамике: доли рака легкого (С33.0, 34.0–С34.9 согласно справочнику МКБ-10) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и женщин в 2013–2017 и 2018–2022 гг.; стандартизованных показателей заболеваемости мужчин и женщин раком легкого в 2013–2017 и 2018–2022 гг.; по возрастных показателей заболеваемости мужчин и женщин раком легкого в 2013–2017 и 2018–2022 гг.; распределения злокачественных новообразований по стадиям распространенности опухолевого процесса рака легкого на оба пола в 2013 и 2022 гг., морфологической верификации на оба пола в 2013 и 2022 гг., активной выявляемости на оба пола в 2013 и 2021 гг., одногодичной летальности на оба пола в 2013 и 2022 гг., доли в структуре онкологической заболеваемости больных злокачественными новообразованиями легких, состоящих на учете 5 и более лет, на оба пола в 2013 и 2022 гг., индекса накопления контингента рака легкого на оба пола в 2013 и 2022 гг., отношения одногодичной летальности к IV стадии предыдущего года на оба пола в 2013 и 2022 гг. Для нивелирования погрешностей показателей онкологической заболеваемости в отдельных годах были рассчитаны средние значения двух пятилетних периодов (2013–2017 и 2018–2022 гг.).

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

Методы регистрации целевых показателей

Данные популяционных канцер-регистров, на базе которых формируются специализированные отчетные формы, основаны на данных контрольной карты диспансерного наблюдения больного злокачественными новообразованиями легкого ф. 030-6/У, извещения о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования легкого ф. 090/У, выписки из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием легкого ф. 027-1/У, протокола на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования легкого (стадии III–IV, стадии IV) ф. 027-2/У, регистрационной карты индивидуального наблюдения за больными с новообразованиями легкого, выборки

³ Указ Президента Российской Федерации от 03.11.2018 г. № 632. *О внесении изменений в перечень федеральных округов, утвержденный Указом Президента Российской Федерации от 13 мая 2000 г. № 849*

⁴ Федеральная служба государственной статистики. Бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту». Available: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>.

из журналов госпитализаций различных лечебно-профилактических учреждений, где проходили обследование и лечение пациенты с новообразованиями легкого, списки больных, взятых на учет с впервые установленным диагнозом рака легкого, сведения архивов бюро ЗАГС об умерших, экспертных заключений. При формировании банка данных проводилась тщательная проверка исходного материала, уточнение официальной статистики.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

На результаты исследования могли оказывать влияние изменение численности и возрастно-полового состава населения субъектов Сибирского федерального округа. Для минимизации этого влияния нами рассчитывались стандартизованные показатели с использованием удельного веса возрастных групп (%) в стандартах населения (стандартное мировое население) согласно методическим рекомендациям Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России⁵.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

В исследовании использованы все данные пациентов с диагнозом С33.0, 34.0–С34.9 согласно справочнику МКБ-10 популяционных канцер-регистров территориальных онкологических диспансеров Сибирского федерального округа. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Для расчета стандартизованных и повозрастных показателей заболеваемости использовалась программа для ЭВМ «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика») ⁶. Для расчета показателей качества онкологической помощи применялась программа для ЭВМ «Cancer Care Indicators» ⁷. Обе программы разработаны сотрудниками лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с применением методических рекомендаций Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России⁸. Расчет стандартизованных показателей заболеваемости проводился по возрастному мировому стандарту SEGI. Для расчета стандартизованных и повозрастных показателей использовалась среднегодовая численность населения соответствующего субъекта по данным Федеральной службы государственной статистики Росстата за 2013–2022 гг. Статистическая обработка качественных показателей оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями легкого в динамике производилась с помощью методов линейного регрессионного анализа, статистическая значимость

оценивалась на уровне $p \leq 0,05$. Уровень статистической значимости двух пятилетних периодов заболеваемости РЛ оценивался Z-критерием (Z-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика групп исследования

Объектами исследования являются следующие источники данных: отчетные формы № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и отчетные формы № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями». Отчетные формы предоставлялись популяционными канцер-регистрами территориальных онкологических диспансеров Алтайского края, Республики Алтай, Кемеровской области, Новосибирской области, Омской области, Томской области, Республики Тыва, Республики Хакасия, Красноярского края, Иркутской области (рис. 1).

Основные результаты исследования

Анализ структуры онкологической заболеваемости в СФО среди мужского населения за период 2018–2022 гг. продемонстрировал следующее распределение локализаций: легкое — 18,6% (за 2013–2017 гг. — 20,2%), предстательная железа — 15,6% (13,9%), колоректальная зона (КРП) — 11,3% (10,4%), кожа без меланомы — 9,0% (9,2%), желудок — 6,9% (7,9%) (рис. 2).

Таким образом, на территории СФО среди мужского населения за изучаемые периоды удельный вес РЛ снижался, оставаясь лидирующим в структуре онкозаболеваемости по 2022 год включительно с ростом долевого участия рака предстательной железы в динамике (табл. 1).

В разрезе субъектов РФ в динамике наблюдаются определенные различия: в некоторых (Новосибирская, Томская области, Красноярский край) процесс снижения доли РЛ и увеличения доли рака предстательной железы идет быстрыми темпами, в других (Алтайский край, Республики Тыва и Хакасия) — более медленными.

Ведущими локализациями в структуре онкологической заболеваемости женского населения в 2018–2022 гг. на территории СФО были: молочная железа — 20,9% (2013–2017 гг. — 20,4%), кожа без меланомы — 13,5% (13,9%), колоректальная зона — 11,5% (10,9%), тело матки — 7,4% (6,8%), шейка матки — 5,3% (6,5%). За период 2018–2022 гг. РЛ занимал 6-е место в структуре онкозаболеваемости женского населения (4,6%), за период 2013–2017 гг. — 7 место (4,6%) (рис. 3).

В СФО отмечается снижение уровня онкологической заболеваемости РЛ среди мужского населения с $63,9^{0/}_{0000}$ в 2013–2017 гг. до $57,5^{0/}_{0000}$ в 2018–2022 гг., темп убыли 10,0% ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение стандартизованного показателя (СП) наблюдалось практи-

⁵ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. ISBN 978-5-85502-290-2.

⁶ Гольдин В.Д., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одицова И.Н., Бояркина А.П. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика») № 2014616130 от 11.06.2014.

⁷ Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Кононова Г.А., Лунева Е.Е., Пикалова Л.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Cancer Care Indicators» № 2023613497 от 15.02.2023.

⁸ Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. *Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии*. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ; 2014. 40 с. ISBN 978-5-85502-198-1.

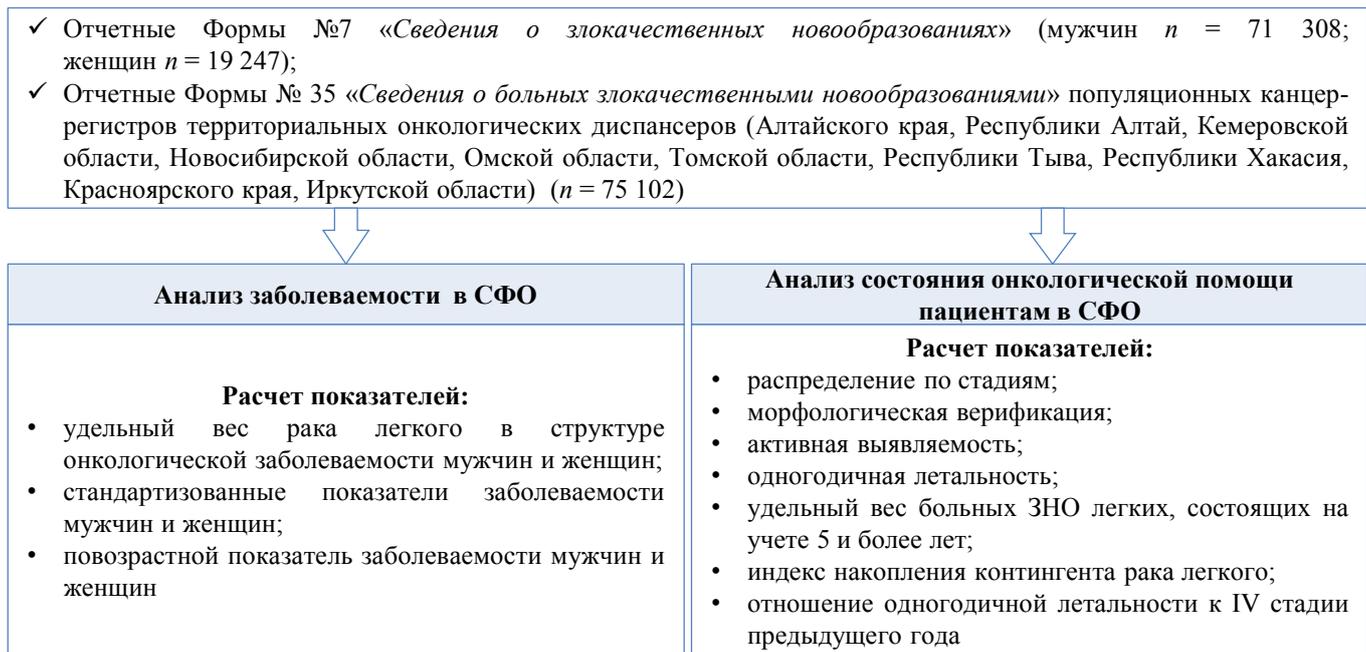


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами. Сокращение: СФО — Сибирский федеральный округ.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors. Abbreviations: СФО — Siberian Federal District.

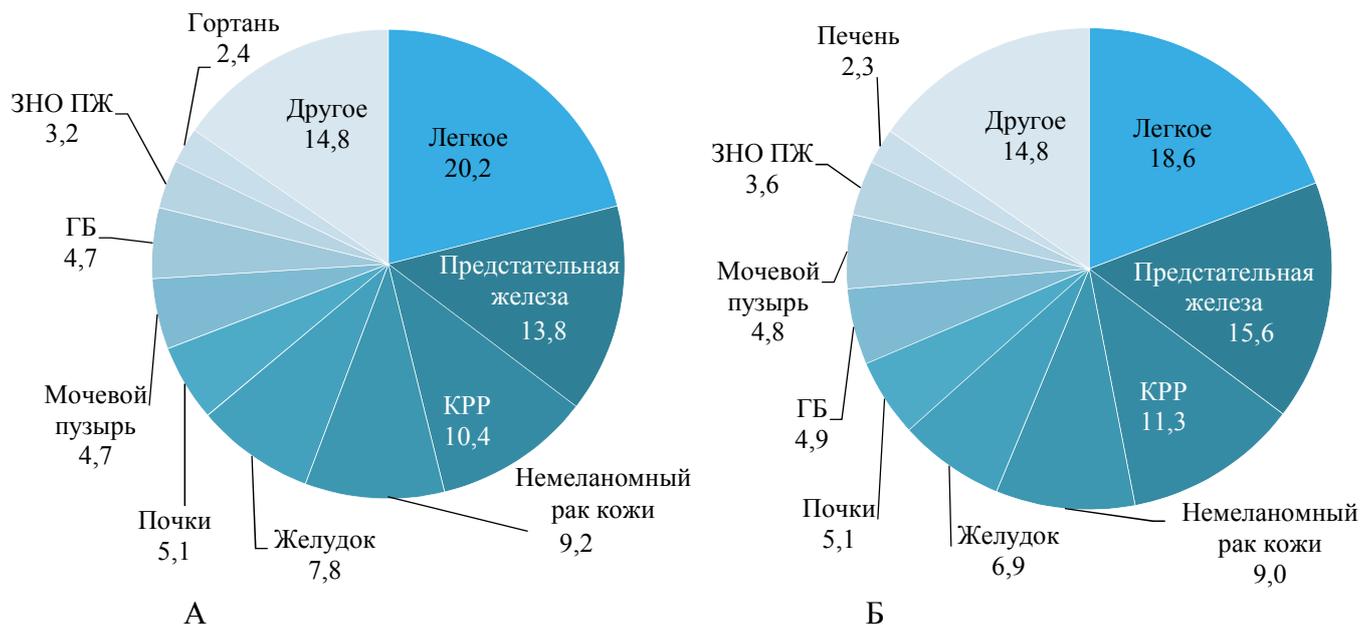


Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости мужского населения Сибирского федерального округа с учетом топографии опухолей, %: А — 2013–2017 гг.; Б — 2018–2022 гг.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ГБ — гемобластозы; ЗНО ПЖ — злокачественные новообразования предстательной железы; КРР — колоректальный рак.

Fig. 2. Structure of cancer incidence in the male population of the Siberian Federal District, considering tumor topography, %: А — 2013–2017; Б — 2018–2022

Note: performed by the authors. Abbreviations: ГБ — hematologic malignancies; ЗНО ПЖ — malignant neoplasms of the prostate; КРР — colorectal cancer.

Таблица 1. Доля рака легкого и предстательной железы (%) мужского населения территорий Сибирского федерального округа в 2013 и 2022 гг.

Table 1. Proportion of lung and prostate cancer (%) in the male population of the Siberian Federal District in 2013 and 2022

Территория	2013 г.		2022 г.	
	Рак легкого, %	Рак предстательной железы, %	Рак легкого, %	Рак предстательной железы, %
Алтайский край	22,5	12,9	19,5	14,0
Республика Алтай	25,0	7,8	19,7	13,5
Кемеровская область	20,4	11,0	18,8	18,5
Новосибирская область	21,2	12,3	15,4	19,6
Омская область	22,1	12,8	19,1	15,4
Томская область	18,7	15,1	14,3	18,5
Республика Тыва	23,2	5,6	21,2	6,5
Республика Хакасия	23,4	8,6	18,6	13,6
Красноярский край	22,0	14,6	16,5	19,9
Иркутская область	21,0	13,3	17,7	14,8
СФО	21,5	12,7	17,6	17,0

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: СФО — Сибирский федеральный округ.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: СФО — Siberian Federal District.

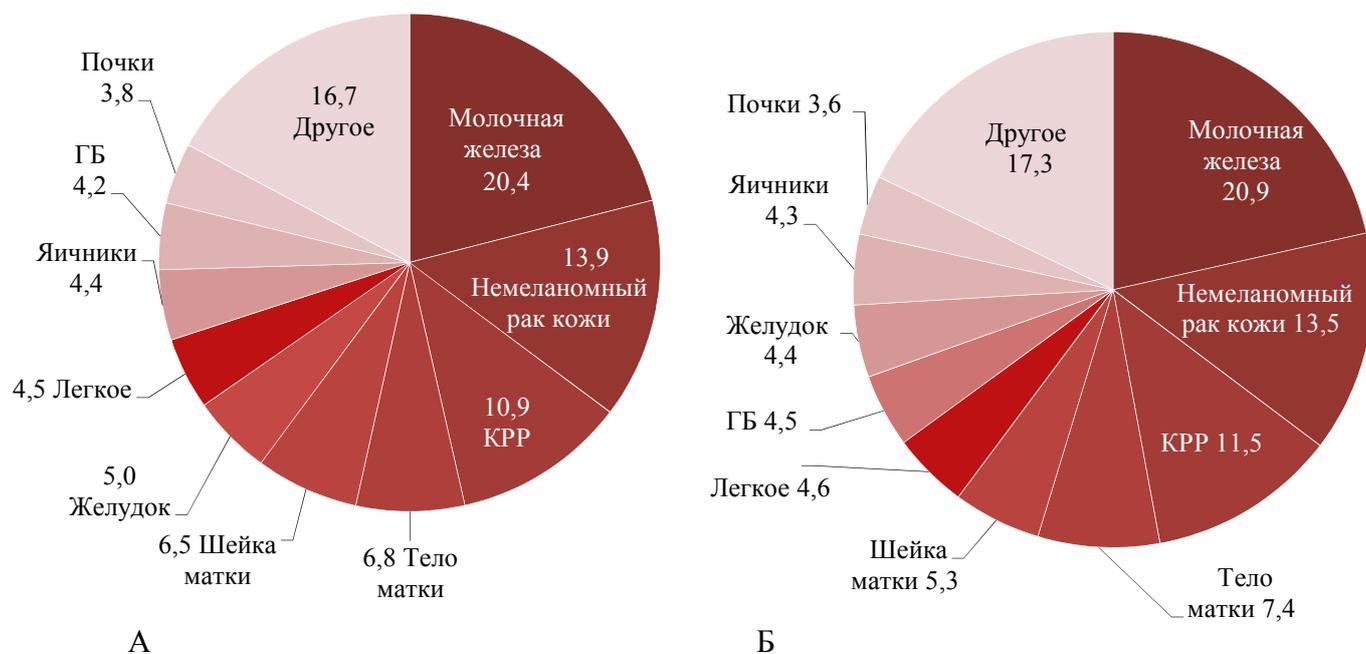


Рис. 3. Структура онкологической заболеваемости женского населения Сибирского федерального округа с учетом топографии опухолей, %: А — 2013–2017 гг.; Б — 2018–2022 гг.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ГБ — гемобластозы; КРП — колоректальный рак.

Fig. 3. Structure of cancer incidence in the female population of the Siberian Federal District, considering tumor topography, %: А — 2013–2017; Б — 2018–2022

Note: performed by the authors. Abbreviations: ГБ — hematologic malignancies; КРП — colorectal cancer.

чески во всех субъектах: в Новосибирской области темпы убывали 25,1%, Республике Алтай — 17,9%, Республике Тыва — 17,4%, Красноярском крае — 11,3%, Алтайском крае — 9,5%, Омской области — 9,9%, Республике Хакасия — 8,8%, Иркутской области — 3,1%, Кемеровской области — 2,0%. Максимальный уровень заболеваемости в конце изучаемого периода в Иркутской области ($69,4 \pm 1,0^{0/0000}$), минимальный (менее $49,0^{0/0000}$) — в Республиках Тыва и Алтай, в Новосибирской области (табл. 2).

В женской популяции СФО заболеваемость РЛ остается на прежнем уровне и СП стабильны ($10,1^{0/0000}$) во всех исследуемых периодах: статистически значимое изменение показателей отмечено в следующих субъектах: увеличение — в Кемеровской (26,3%), Омской (13,7%), Томской (6,1%), Иркутской (15,3%) областях, Красноярском крае (3,5%), снижение — в Республиках Тыва (29,2%), Хакасия (17,9%), Новосибирской области (8,7%).

Таблица 2. Стандартизованные показатели заболеваемости (СП, на 100 тыс. населения) раком легкого в Сибирском федеральном округе, за пятилетние периоды 2013–2017 и 2018–2022 гг.

Table 2. Age-standardized incidence rates (ASR, per 100,000 population) of lung cancer in the Siberian Federal District for five-year periods 2013–2017 and 2018–2022

Территория	Мужчины				Женщины			
	СП 2013–2017 гг.	СП 2018–2022 гг.	Темп прироста/убыли, %	<i>p</i>	СП 2013–2017 гг.	СП 2018–2022 гг.	Темп прироста/убыли, %	<i>p</i>
Алтайский край	72,9	66,0	-9,5*	<0,05	8,4	8,4	-0,9	>0,05
Республика Алтай	59,2	48,6	-17,9*	<0,05	10,7	10,6	-1,0	>0,05
Кемеровская область	53,7	52,6	-2,0*	<0,05	7,6	9,5	26,3*	<0,05
Новосибирская область	65,1	48,8	-25,1*	<0,05	9,5	8,7	-8,7*	<0,05
Омская область	69,2	62,4	-9,9*	<0,05	9,0	10,2	13,7*	<0,05
Томская область	57,7	58,2	0,8	>0,05	10,5	11,2	6,1*	<0,05
Республика Тыва	58,7	48,4	-17,4*	<0,05	17,7	12,6	-29,2*	<0,05
Республика Хакасия	67,0	61,1	-8,8*	<0,05	11,8	9,7	-17,9*	<0,05
Красноярский край	61,5	54,5	-11,3*	<0,05	11,0	11,3	3,5*	<0,05
Иркутская область	71,6	69,4	-3,1*	<0,05	11,5	13,2	15,3*	<0,05
СФО	63,9	57,5	-10,0*	<0,05	10,1	10,1	0,6	>0,05

Примечания: таблица составлена авторами; * различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$). Сокращения: СФО — Сибирский федеральный округ; СП — стандартизованные показатели заболеваемости.

Notes: compiled by the authors; *differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviation: СФО — Siberian Federal District; СП — age-standardized incidence rates (ASR).

Повозрастной показатель заболеваемости за исследуемые периоды остается достаточно стабильным. Рост заболеваемости в мужской когорте начинается с 40 лет с небольшим смещением пика заболеваемости в динамике к более младшему возрасту: с 75–79 лет ($501,1^{0/0000}$) к возрастной группе 70–74 лет ($498,8^{0/0000}$) (рис. 4).

Повозрастной показатель заболеваемости РЛ в женской популяции стабилен. Рост заболеваемости отмечается с 35 лет с последующим возрастанием показателя в 70–74 года с 65,2 до $75,1^{0/0000}$. Максимальный уровень заболеваемости в женской когорте отмечается в возрасте старше 85 лет — $77,2^{0/0000}$ (рис. 5).

Оценка эффективности противораковых программ производится на основании анализа основных показателей, характеризующих качество онкологической помощи населению, проживающему в федеральном округе.

В СФО отмечен значимый рост (на 5,0%) удельного веса РЛ, выявленного на ранних (I–II) стадиях. Повышение данного показателя отмечено в Республике Хакасия — на 8,1%, Иркутской — на 7,1%, Омской — на 7,3%, Томской — на 9,1% областях, в Красноярском крае — на 17,4%; снижение — в Алтайском крае — на 6,8% ($p < 0,05$). Наибольший уровень ранней диагностики наблюдается в Новосибирской области, наименьший — в Республике Алтай (31,3 и 19,5% соответственно), мало изменившись в динамике (табл. 3).

За период 2013–2022 гг. в целом по федеральному округу происходит повышение запущенности (IV стадия) РЛ — на 1,2%. По отдельным административным территориям рост показателя наблюдался в Алтайском крае — на 9,1%, Кемеровской и Омской областях — на 10,4 и 4,1% соответственно ($p < 0,05$), снижение — в Иркутской области — на 9,5% (однако удельный вес патологии, выявленной на IV стадии, является максимальным в округе — 49,8%); Красноярском крае — на 7,3% (минимальный — среди территорий СФО — 31,2%) (табл. 3).

Отмечено снижение удельного веса случаев ЗНО легкого без верификации стадии опухолевого процесса — с 5,0 до 0,8%, со значимыми позитивными изменениями показателя в 7 субъектах. Максимальный удельный вес РЛ с невыявленной стадией — в Омской области (4,0%), в Кемеровской, Иркутской, Томской областях, Республике Алтай и Тыва стадия заболевания регистрируется в 100% случаев (табл. 3).

Показатель активного выявления в СФО значимо увеличился на 5,8% (с 20,3 до 26,1%). Максимальная доля активно выявленных ЗНО легкого в Кемеровской области — 46,5%. Значимое снижение показателя отмечается в Алтайском крае (на 8,0%) и Республике Хакасия (на 38,9%) ($p < 0,05$) (табл. 4).

На территории СФО доля ЗНО легкого, верифицированных морфологически, увеличилась на 5,0%

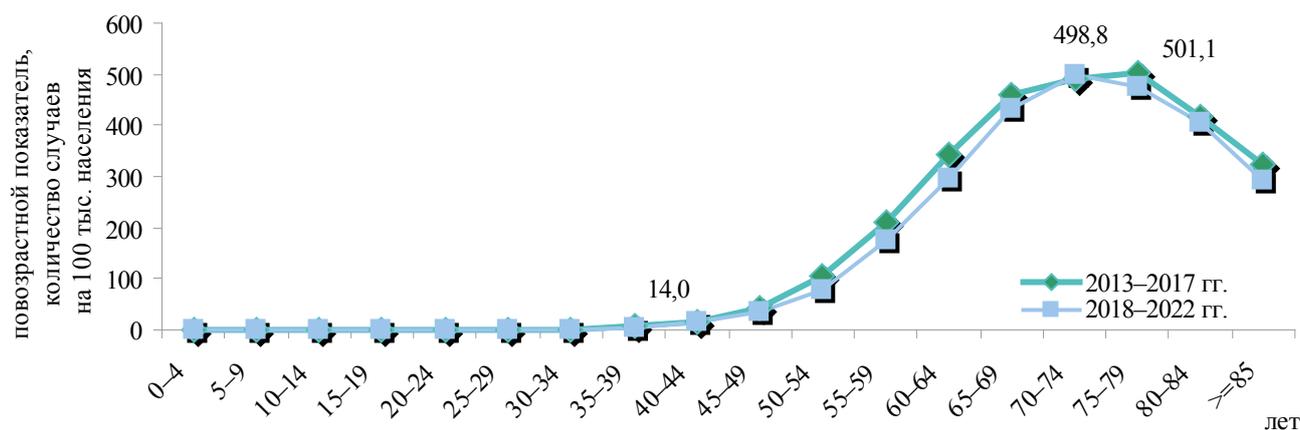


Рис. 4. Повозрастной показатель (количество случаев на 100 тыс. населения) заболеваемости мужчин раком легкого на территории Сибирского федерального округа в 2013–2017 и 2018–2022 гг.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Age-specific incidence rates (number of cases per 100,000 population) of lung cancer in the male population of the Siberian Federal District for 2013–2017 and 2018–2022 periods

Note: performed by the authors.

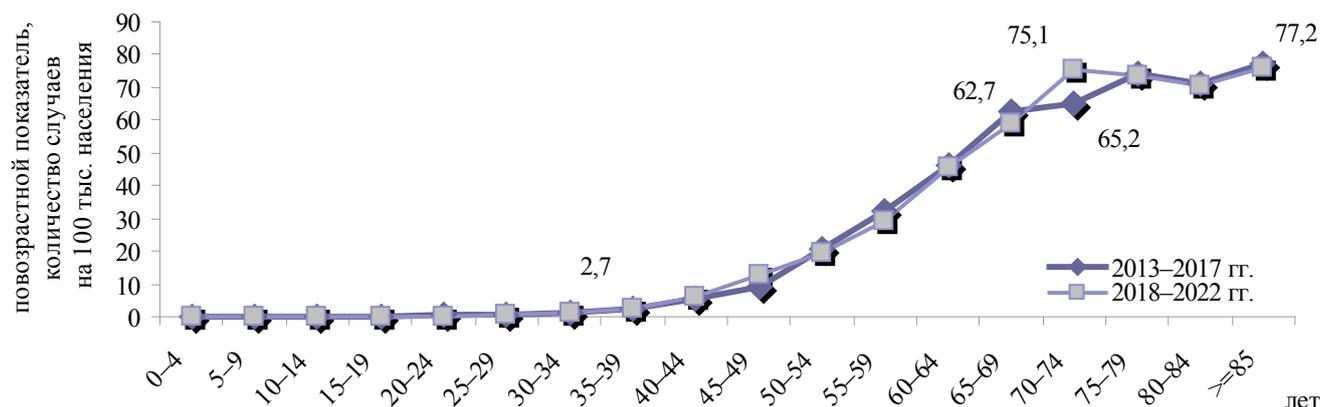


Рис. 5. Повозрастной показатель (количество случаев на 100 тыс. населения) заболеваемости женщин раком легкого на территории Сибирского федерального округа за периоды 2013–2017 и 2018–2022 гг.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Age-specific incidence rates (number of cases per 100,000 population) of lung cancer in the female population of the Siberian Federal District for 2013–2017 and 2018–2022 periods

Note: performed by the authors.

(с 72,9 до 87,9%): прирост данного показателя отмечен во всех субъектах округа, за исключением Омской области (табл. 4). Максимальная доля морфологически подтвержденных опухолей легкого зарегистрирована в Иркутской и Томской областях — 96,6 и 95,8% соответственно.

Уровень одногодичной летальности при РЛ снизился в СФО на 7,4% (с 55,2 до 47,8%), снижение показателя было на территориях: Алтайский край — на 9,3%, Республика Хакасия — 14,4%, Республика Алтай — 11,3%, Иркутская область — 16,1%, Омская и Томская области — 22,8 и 14,3% ($p < 0,05$). Максимальный уровень (более 51,0%) отмечается в Алтайском крае и Новосибирской области. Минимальное значение в Республике Алтай — 26,9% (табл. 4).

Доля больных РЛ, состоящих на учете 5 и более лет, выросла в СФО на 6,1%, с 37,3 до 43,4%, со значимым ростом показателя в большинстве субъектов федерального округа за исключением Омской области, где показатель снизился на 3,3% ($p = 0,004$) (табл. 5).

Индекс накопления контингентов на территории СФО положительно изменился с 2,2 до 2,7 (на 22,7%), со значимой тенденцией к росту в Алтайском крае на 19,1%, Республике Хакасия — 73,3%, Новосибирской — 70,8%, Иркутской — 29,4%, Омской — 23,8% и Кемеровской — 19,0% областях. Максимальный индекс в Новосибирской области — 4,1, минимальный в Республике Алтай — 1,4 (табл. 5).

Отношение одногодичной летальности к IV стадии предыдущего года в федеральном округе значительно снизилось

Таблица 3. Доля злокачественных новообразований по стадиям распространенности опухолевого процесса в субъектах Сибирского федерального округа в 2013 и 2022 гг., %

Table 3. By-stage distribution of malignant neoplasms in the subjects of the Siberian Federal District in 2013 and 2022, %

Территория	I–II стадия, %			IV стадия, %			Стадия не выявлена, %		
	2013 г.	2022 г.	<i>p</i>	2013 г.	2022 г.	<i>p</i>	2013 г.	2022 г.	<i>p</i>
Алтайский край	34,3	27,5*	0,003	31,4	40,5*	0,001	2,2	0,6*	0,01
Кемеровская область	28,1	28,4	0,82	30,7	41,1*	0,002	1,9	0,0*	0,021
Республика Хакасия	17,7	25,8*	0,04	44,9	47,9	0,92	10,2	1,1*	0,008
Новосибирская область	29,4	31,3	0,87	38,0	40,0	0,34	11,5	0,3*	0,036
Республика Алтай	19,2	19,5	0,84	50,0	37,7	0,57	2,6	0,0	0,33
Иркутская область	17,9	25,0*	0,003	59,3	49,8*	<0,001	3,5	0,0*	<0,001
Омская область	22,3	30,6*	0,01	36,7	40,8*	0,014	2,9	4,0	0,73
Республика Тыва	23,1	32,5	0,87	36,9	42,9	0,20	0,0	0,0	0,71
Томская область	21,0	30,1*	0,01	49,0	39,0	0,27	4,6	0,0*	0,01
Красноярский край	15,3	32,7*	<0,001	38,5	31,2*	<0,001	8,9	1,6*	0,003
СФО	24,2	29,1*	0,01	39,4	40,6*	0,03	5,0	0,8*	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; * различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$). Сокращение: СФО — Сибирский федеральный округ.

Notes: compiled by the authors; * differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviation: СФО — Siberian Federal District.

Таблица 4. Морфологическая верификация, активная выявляемость и одногодичная летальность от злокачественных новообразований легких на территории Сибирского федерального округа в 2013 и 2022 гг.

Table 4. Morphological verification, active case finding, and one-year mortality from malignant neoplasms of the lung in the Siberian Federal District in 2013 and 2022

Территория	Активная выявляемость, %			Морфологическая верификация, %			Одногодичная летальность, %		
	2013 г. %	2021 г. %	<i>p</i>	2013 г. %	2022 г. %	<i>p</i>	2013 г. %	2022 г. %	<i>p</i>
Алтайский край	22,8	14,8*	0,02	68,9	85,6*	<0,001	60,5	51,2*	0,004
Кемеровская область	23,4	46,5*	0,004	77,7	83,6*	0,024	48,5	46,1	0,730
Республика Хакасия	40,5	1,6*	<0,001	63,8	81,1*	0,002	64,4	50,0*	0,011
Новосибирская область	27,9	18,4	0,470	70,2	85,2*	0,004	47,1	51,0	0,740
Республика Алтай	26,9	20,9	0,820	62,8	83,1*	<0,001	38,2	26,9*	0,008
Иркутская область	17,3	33,5*	<0,001	86,3	96,6*	0,010	66,7	50,6*	<0,001
Омская область	23,0	23,2	0,630	73,1	84,8	0,057	61,9	39,1*	<0,001
Республика Тыва	0,0	8,3	0,450	60,0	79,2*	0,002	55,9	30,6	0,950
Томская область	6,1	26,2*	0,003	72,4	95,8*	0,040	60,1	45,8*	<0,001
Красноярский край	13,3	28,3*	0,016	75,2	88,6*	<0,001	54,1	50,5	0,120
СФО	20,3	26,1*	0,002	72,9	87,9*	<0,001	55,2	47,8*	0,013

Примечания: таблица составлена авторами; * различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$). Сокращение: СФО — Сибирский федеральный округ.

Notes: compiled by the authors; * differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviation: СФО — Siberian Federal District.

с 1,3 до 1,0 (на 23,1%), с соблюдением этой тенденции в 5 субъектах: в Алтайском крае, Новосибирской, Омской и Томской областях, Республике Алтай. Рост показателя отмечается в Красноярском крае (табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В Сибирском федеральном округе наблюдается снижение заболеваемости раком легкого среди мужчин при ста-

бильном уровне данного показателя среди женщин. Улучшился ряд качественных параметров онкологической помощи пациентам с раком легкого: увеличились показатели морфологической верификации до 87,9%; активной выявляемости — до 22,7%, ранней диагностики (на I и II стадиях) — 15,7 и 13,4% соответственно, удельного веса больных раком легкого, состоящих на учете 5 и более лет, — до 43,4%, индекса накопления контингентов — до 2,7. Снизились уровень одногодичной летальности до 47,8%, отношение одногодичной летальности к доле IV стадии предыдущего года — до 1,0, доля случаев, зарегистрированных без стадирования — до 0,8%.

Таблица 5. Доля больных злокачественными новообразованиями легких, состоящих на учете 5 и более лет, индекс накопления контингента и отношение одногодичной летальности к IV стадии предыдущего года на территории Сибирского федерального округа в 2013 и 2022 гг.

Table 5. Proportion of patients with lung malignancies who were registered for five years or longer, uptake ratio of lung cancer population, ratio of one-year mortality to stage IV cases of the previous year in the Siberian Federal District in 2013 and 2022

Территория	Доля больных, состоящих на учете 5 и более лет			Индекс накопления контингента			Отношение одногодичной летальности к IV стадии предыдущего года		
	2013 г. %	2022 г. %	<i>p</i>	2013 г.	2022 г.	<i>p</i>	2013 г.	2022 г.	<i>p</i>
Алтайский край	38,6	43,3*	<0,001	2,1	2,5*	0,030	1,7	1,1*	<0,001
Кемеровская область	33,2	43,1*	0,003	2,1	2,5*	0,040	1,5	1,2	0,078
Республика Хакасия	25,0	36,8*	0,001	1,5	2,6*	<0,001	1,4	0,9	0,180
Новосибирская область	33,5	50,4*	0,001	2,4	4,1*	<0,001	1,4	1,1*	0,007
Республика Алтай	32,6	44,1*	0,014	1,8	1,4	0,500	0,9	0,5*	0,029
Иркутская область	30,8	39,9*	0,010	1,7	2,2*	0,006	1,0	0,9	0,096
Омская область	39,8	36,5*	0,004	2,1	2,6*	0,001	1,4	0,8*	<0,001
Республика Тыва	22,6	39,6*	0,010	1,6	1,8	0,290	1,1	0,4	0,780
Томская область	38,5	40,6	0,880	2,4	2,5	0,580	1,4	1,0*	0,002
Красноярский край	43,4	45,3	0,080	2,6	2,8	0,360	1,2	1,4*	0,039
СФО	37,3	43,4*	<0,001	2,2	2,7*	0,001	1,3	1,0*	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; * различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$). Сокращение: СФО — Сибирский федеральный округ.

Notes: compiled by the authors; * differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviation: СФО — Siberian Federal District.

Ограничение исследования

К ограничению исследования относится его ретроспективный характер, что несет в себе недостатки анализа качества оказываемой помощи пациентам, основанного на вторичных источниках информации (медицинской документации).

Интерпретация результатов исследования

Проведенное исследование показало на территории СФО убыль заболеваемости ЗНО легкого среди мужчин при неизменном уровне среди женщин. Отмечено снижение удельного веса РЛ в структуре заболеваемости у мужчин, в то время как доленое участие рака предстательной железы в динамике увеличивается [8]. В 2022 г. при сравнении с РФ, где рак предстательной железы по удельному весу (17,0%) сместил РЛ (15,5%) на 2-ю позицию, в среднем по СФО онкопатология легкого (17,6%) по-прежнему еще лидировала и опережала рак простаты (17,0%).

Показатель активного выявления РЛ отражает выявление ЗНО во время прохождения профилактических осмотров на предприятиях, в смотровых кабинетах, фельдшерско-акушерских пунктах, в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН) и обследования онкобольных и пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением у врачей общей лечебной сети и в стационарах на лечении по поводу иных заболеваний, а также при реализации скрининговых программ. Доля ЗНО легкого, выявленных в СФО с помощью вышеперечисленных способов, увеличилась с 2013 по 2021 г. на 5,8%, что обусловлено повышающимся уровнем государственного внимания к проблемам профилактических

осмотров. Необходимо отметить, что система вычисления активной выявляемости с 2022 г. изменилась с расчетом удельного веса этого критерия по отношению к диагностированным случаям (в том числе и первично-множественных новообразований), а не к выявленным больным, как это было раньше.

При сравнении крайних годов (2013 и 2022 гг.) исследуемого периода удельный вес морфологически верифицированных ЗНО легкого на территории СФО вырос с 72,9 до 87,9%. Степень распространенности опухолевого процесса является одним из основных прогностических факторов. На 2022 г. в СФО доля рака легкого, выявленного на I стадии, составила 15,7% (2013 г. — 11,8%), на II стадии — 13,4% (2013 г. — 12,4%), на III стадии — 29,5% (2013 г. — 31,4%), на IV стадии — 40,6% (2013 г. — 39,4%).

Анализ структуры заболеваемости РЛ с учетом степени распространенности в СФО выявил увеличение ранней выявляемости РЛ (I и II стадий) на 5,0% и повышение показателя запущенности (IV стадия) — на 1,2%. При этом можно предположить, что объективно удельный вес терминальной стадии в динамике не стал выше: на это косвенно указывает снижение доли случаев без определенной стадии (которые раньше, как правило, свидетельствовали о запущенности процесса) и снижение коэффициента отношения одногодичной летальности к доле IV стадии в предыдущем отчетном году (который в начале исследуемого периода (1,3) свидетельствовал о занижении запущенности при регистрации РЛ). Однако отсутствие положительных изменений в картине поздней диагностики рака (на 2022 г. выявление патологии на IV стадии (40,6%) имеет наибольший удельный вес среди всех стадий) за десятилетие является тревожным

и требует изменений в организационных подходах по популяционному выявлению рака легкого.

Отмеченное снижение показателя одногодичной летальности на 7,4% (с 55,2 до 47,8%), демонстрирующего уровень несвоевременности диагностики и паллиативной помощи, однако удельный вес данного показателя по-прежнему остается высоким.

В связи с преимущественным выявлением РЛ на поздних стадиях и высокой одногодичной летальностью пациентов на сегодняшний день в России активно обсуждается целесообразность применения низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) в качестве скринингового метода диагностики рака легкого [9, 10]. Основные проспективные рандомизированные исследования, продемонстрировавшие положительное влияние данного метода на уровень смертности от РЛ, были проведены в европейских странах [11–13]. В РФ только начинается период оценки применения данного диагностического метода в качестве скрининга. В ряде субъектов организованы проекты по использованию НДКТ для скрининга РЛ, а также разработаны методические рекомендации⁹ по его применению [14, 15].

Одним из факторов снижения заболеваемости РЛ среди мужского населения в субъектах СФО является снижение распространения курения, в том числе благодаря грамотным антитабачным мероприятиям, проводимым на территории РФ и в изучаемом федеральном округе. ВОЗ в 2003 г. разработала Рамочную конвенцию¹⁰ по борьбе против табака (РФ присоединилась в 2008 г.), включающую повышение цен на табачную продукцию, особые требования к рекламе и продаже, меры по значительному ограничению табакокурения в общественных местах и мотивирования граждан вести здоровый образ жизни.

Однако среди женщин уровень заболеваемости ЗНО легкого в СФО не изменяется, а на некоторых территориях отмечается статистически значимый рост (Кемеровская и Иркутская области). Возможной причиной повышения

встречаемости РЛ в группе женщин является активное продвижение идей гендерного равенства и эмансипации женщин с XX века, которая ассоциирована у многих с табакокурением [16]. Согласно исследованиям, важная роль в распространении курения среди женщин также отводится маркетингу, ориентированному на них, и появлению инновационных видов табачной продукции (тонкие и ароматизированные сигареты, вейпы и электронные сигареты) [17]. Проведение грамотных мероприятий по борьбе с курением — главным фактором риска РЛ [18–23] — является одним из ведущих методов борьбы с ним.

На современном этапе актуально разработать и внедрить систему мероприятий в рамках первичной профилактики рака по просвещению медицинских работников и населения (и начинать это надо уже в школах) о факторах риска РЛ и клинических проявлениях с целью повышения онкологической настороженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный за исследуемый период эпидемиологический анализ показал снижение заболеваемости (случаев на 100 тыс. населения) среди мужского населения с 63,9 до 57,5, и стагнацию ее уровня у женщин — 10,1. При этом в мужской когорте СФО в 2022 г. по сравнению с 2013 г. доля РЛ в структуре заболеваемости ЗНО снизилась с 21,5 до 17,6 %, а доля заболеваемости раком предстательной железы повысилась с 12,7 до 17,0%. В целом отмечено улучшение основных показателей качества онкопомощи больным ЗНО легкого, однако на высоком уровне (40,6% в 2022 г.) остается доля запущенных случаев (IV стадия), что, в свою очередь, отражается на высоких показателях одногодичной летальности (47,8% в 2022 г.). С целью повышения эффективности борьбы с РЛ актуальна разработка и внедрение системы профилактических мероприятий по ранней диагностике, в том числе в рамках скрининга, и просветительской деятельности среди медицинских работников и населения с целью популяризации здорового образа жизни и повышения онкологической настороженности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9(4):217–222. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
2. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Щербиков А.М., Левченко Е.В., Барчук А.А., Кротов Н.Ф., Мерабишвили Э.Н. Рак легкого (С33, 34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2021;67(3):361–367. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367>
Merabishvili VM, Yurkova YuP, Shcherbakov AM, Levchenko E.V., Barchuk A.A., Krotov N.F., Merabishvili E.N. Lung cancer (c33, 34). Morbidity, mortality, accuracy of registration, localization and histological structure (population study). *Voprosy Onkologii*. 2021;67(3):361367 (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
4. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Распространенность онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023;67(1):64–71. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71>
Zhuikova LD, Choyznzonov EL, Ananina OA, Pikalova LV, Kononova GA. The prevalence of oncological diseases among the population of the Siberia region and the Far East. *Health care of the Russian Federation*. 2023;67(1):64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71>
5. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10352):563–591. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6)
6. Мухамбетжан А.Ж., Уразаева С.Т., Уразаев О.Н., Тусупкалиева К.Ш., Бегалин Т.Б., Аманшиева А.А., Ташимова Ж.К., Кумар Г.Б., Нурмухамедова Ш.М. Современные представления об эпидемио-

⁹ Гомбелевский В.А., Блохин И.А., Лайпан А.Ш., Ермолаев С.О., Панина Е.В., Чернина В.Ю., Николаев А.Е., Морозов С.П. *Методические рекомендации по скринингу рака легкого. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»*. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДнТ ДЗМ»; 2020. 60 с. ISSN 2618-7124.

¹⁰ Федеральный закон «О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака» № 51-ФЗ от 24.04.2008. Available: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_76462/

- логии и факторах риска развития рака легкого. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2020;22(2):27–37 <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.2.003>
- Mukhambetzhana AZh, Urazaeva ST, Urazaev ON, Tusupkalieva KSh, Begalin TB, Amanshieva AA, Tashimova ZhK, Kumar GB, Nurmukhamedova ShM. Current understanding of the epidemiology and risk factors for lung cancer. Literature review. *Science & Healthcare*. 2020;22(2):27–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.2.003>
7. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф. Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2019;65(3):321–329. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-321-329>
 - Zaridze DG, Mukeriya AF. The impact of smoking on the prognosis of the disease in cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2019;65(3):321–329 (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-321-329>
 8. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Влияние COVID-19 на заболеваемость и онкологическую помощь больным раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе. *Онкоурология*. 2022;18(3):135–144. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144>
 - Zhuikova LD, Ananina OA, Pikalova LV, Kononova GA. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence and cancer care in patients with prostate cancer in the Siberian Federal District. *Cancer Urology*. 2022;18(3):135–144 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144>
 9. Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(4):112–122. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122>
 - Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV, Kulbakin DE, Chernov VI. Methods for early detection of lung cancer (review). *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(4):112–122 (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122>
 10. Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Николаев А.Е., Барчук А.А., Морозов С.П. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):61–70. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>
 - Gomboleviskiy VA, Chernina VYu, Blokhin IA, Nikolaev AE, Barchuk AA, Morozov SP. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):61–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>
 11. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet*. 2023;401(10374):390–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
 12. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackerk K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoessein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegenthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503–513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
 13. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzelati N, Sozzi G, Corrao G, Marchianò A. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162–1169. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>
 14. Морозов С.П., Кузьмина Е.С., Ветшева Н.Н. Гомболевский В.А., Лантух З.А., Полищук Н.С., Лаипан А.Ш., Ермолаев С.О., Панина Е.В., Блохин И.А. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(S):630–636. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-sil-630-636>
 - Morozov SP, Kuzmina ES, Vetsheva NN, Gomboleviskiy VA, Lantukh ZA, Polishuk NS, Laipan AS, Ermolaev SO, Panina EV, Blokhin IA. [Moscow Screening: Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography]. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med*. 2019;27(Special Issue):630–636 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-sil-630-636>
 15. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):3015–3025. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05951-7>
 16. Калабихина Е.И., Кузнецова П.О. Гендерные аспекты табачной эпидемии в России. Журнал новой экономической ассоциации. 2019;4(44):143–162. <https://doi.org/10.31737/2221-2264-2019-44-4-5>
 - Kalabikhina EI, Kuznetsova PO. Gender aspects of the tobacco epidemic in Russia. *Journal of the New Economic Association*. 2019;4(44):143–162 (In Russ.). <https://doi.org/10.31737/2221-2264-2019-44-4-5>
 17. Shkolnikov VM, Churilova E, Jdanov DA, Shalnova SA, Nilssen O, Kudryavtsev A, Cook S, Malyutina S, McKee M, Leon DA. Time trends in smoking in Russia in the light of recent tobacco control measures: synthesis of evidence from multiple sources. *BMC Public Health*. 2020;20(1):378. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08464-4>
 18. Заридзе Д.Г. Профилактика ассоциированных с курением форм рака: концепция снижения вреда. *Практическая онкология*. 2020;21(3):197–229. <https://doi.org/10.31917/2103197>
 - Zaridze DG. Prevention of smoking-associated cancers: a harm reduction concept. *Practical oncology*. 2020;21(3):197–229 (In Russ.). <https://doi.org/10.31917/2103197>
 19. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(2):1099–1109. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-899>
 20. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шангына О.В., Стилиди И.С. Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3):15–22. <https://doi.org/10.21037/2224-5057-2021-11-3-15-22>
 - Zaridze DG, Mukeriya AF, Shangina OV, Stilidi IS. Smoking cessation after lung cancer diagnosis improves disease prognosis. *Malignant tumours*. 2021;11(3):15–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.21037/2224-5057-2021-11-3-15-22>
 21. Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, Walter JE, Field JK. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction — evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):135–151. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00432-6>
 22. Юркова Ю.П., Мерабишвили В.М. Курение и рак легкого (клинико-эпидемиологическое исследование). *Формулы фармации*. 2022;4(2):36–42. <https://doi.org/10.17816/phf108772>
 - Yurkova YuP, Merabishvili VM. Smoking and lung cancer (clinical and epidemiological study). *Pharmacy Formulas*. 2022;4(2):36–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/phf108772>
 23. Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Мерабишвили В.М., Богданов Д.В., Березин А.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежащими скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование). *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(6):7–16. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16>
 - Valkova LE, Dyachenko AA, Merabishvili VM, Bogdanov DV, Berezin AV, Potekhina EF, Valkov MYu. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence in patients undergoing cancer screening during annual health checkup (population-based study). *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(6):7–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жуйкова Лилия Дмитриевна ✉ — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>

Полищук Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом консультативного и диагностического приема Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0003-3326-3328>

Ананина Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>

Кондрашкина Юлия Денисовна — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0000-5330-898X>

Кононова Галина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lilia D. Zhuikova ✉ — Dr. Sci. (Med.), Head of Epidemiology Laboratory of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>

Tatyana V. Polishchuk — Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Unit, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0003-3326-3328>

Olga A. Ananina — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Epidemiology Laboratory of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>

Yuliya D. Kondrashina — Research Assistant of the Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0000-5330-898X>

бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0001-6010-898X>

Миллер Сергей Викторович — заведующий отделением торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

Пикалова Лидия Валентиновна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии Научно-исследовательского института онкологии — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

<https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

Galina A. Kononova — Junior Researcher, Epidemiology Laboratory of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0001-6010-898X>

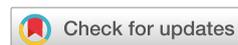
Sergey V. Miller — Head of the Thoracic Cancer Unit, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

Lidia V. Pikalova — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Epidemiology Laboratory of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

<https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Перспективы применения рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum* TP0163 И TP0971 в иммуноферментном анализе для обнаружения IgM в сыворотке больных сифилисом: пилотное наблюдательное исследование

Н.В. Арбузова, М.В. Шпилевая✉, Г.Л. Катунин, Н.Ю. Носов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Короленко, д. 6, стр. 3, г. Москва, 119991, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Иммуноферментный анализ на основе рекомбинантных аналогов иммуногенных белков *Treponema pallidum* позволяет осуществлять диагностику сифилиса, определяя антитела иммуноглобулинов G и M классов, при этом обнаружение специфических антител класса M является важным критерием при диагностике ранних стадий сифилиса. Эффективность анализа зависит от антигенов, используемых для обнаружения антитрепонемных антител, и от клинической стадии инфекции. До сих пор нет единого мнения о том, какие антигены имеют наилучшие характеристики для серодиагностики сифилиса, а также отсутствуют тест-системы, позволяющие дифференцировать различные формы инфекции или оценивать эффективность лечения. Это делает актуальным поиск новых антигенов или их сочетаний, определяющих антитела, продукция которых характерна для конкретных клинических форм данного заболевания. **Цель исследования** — оценка диагностического потенциала рекомбинантных белков *Treponema pallidum* TP0163 и TP0971 как кандидатных антигенов для определения антител класса M в сыворотках крови больных с первичным, вторичным, ранним скрытым и поздним скрытым сифилисом методом иммуноферментного анализа. **Методы.** Проведено пилотное наблюдательное исследование с контрольной группой образцов сыворотки крови 10 здоровых доноров и 45 образцов сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом следующих форм сифилиса: первичный ($n = 12$), вторичный ($n = 6$), ранний скрытый ($n = 13$) и поздний скрытый ($n = 14$). Диагноз и классификация заболевания определялись врачом-дерматовенерологом в соответствии с клиническими рекомендациями. Основной показатель исследования — оценка диагностической возможности рекомбинантных белков *Treponema pallidum* TP0163 и TP0971 для определения наличия антител класса M методом иммуноферментного анализа. Обработка полученных данных осуществлялась в программе Microsoft Excel 2017 (Microsoft, США). Статистически значимым считали уровень значимости, для которого $p < 0,05$. **Результаты.** Диагностическая чувствительность определения иммуноглобулина класса M с рекомбинантным антигеном TP0971 составила 91,7, 83,3, 84,6 и 7,7% от количества пациентов в группах первичного, вторичного раннего скрытого и позднего скрытого сифилиса соответственно. По отношению к рекомбинантному антигену TP0163 статистически значимым оказалось определение иммуноглобулинов класса M для вторичного и раннего скрытого сифилиса — диагностическая чувствительность иммуноферментного анализа для определения иммуноглобулинов класса M 66,7 и 53,8% от количества пациентов в каждой из этих групп соответственно. При первичном и позднем скрытом сифилисе антитела класса M к TP0163 не регистрировались. **Заключение.** TP0971 является перспективным антигенным маркером ранних стадий сифилиса. Антиген TP0163 характеризуется низкой диагностической чувствительностью на выявление иммуноглобулинов класса M к *Treponema pallidum*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Treponema pallidum*, рекомбинантные антигены, TP0163, TP0971, иммуноферментный анализ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Арбузова Н.В., Шпилевая М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю. Перспективы применения рекомбинантных антигенов *Treponema pallidum* TP0163 И TP0971 в иммуноферментном анализе для обнаружения IgM в сыворотке больных сифилисом: пилотное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):86–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-86-95>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование проведено в рамках выполнения государственного задания федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00003-24-02.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Независимым локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Короленко, д. 6, стр. 3, г. Москва, 119991, Россия) протокол № 02 от 28.02.2023.

ВКЛАД АВТОРОВ: Н.В. Арбузова, М.В. Шпилевая, Г.Л. Катунин, Н.Ю. Носов — разработка концепции и дизайна исследования; Н.В. Арбузова, М.В. Шпилевая, Г.Л. Катунин, Н.Ю. Носов — сбор данных; Н.В. Арбузова, М.В. Шпилевая, Н.Ю. Носов — анализ и интерпретация результатов; Н.В. Арбузова, М.В. Шпилевая — обзор литературы, проведение статистического анализа; М.В. Шпилевая — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.В. Арбузова, Г.Л. Катунин,

Н. Ю. Носов — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы. ✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Шпилева Марина Валентиновна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Короленко, д. 3, стр.6, г. Москва, 107076, Россия. e-mail: aniram1970@list.ru.

Получена: 14.03.2024 / Получена после доработки: 18.10.2024 / Принята к публикации: 19.11.2024

Prospects for the application of recombinant antigens *Treponema pallidum* TP0163 and TP0971 in enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of immunoglobulin M in the serum of syphilis patients: A pilot observational study

Natalia V. Arbuzova, Marina V. Shpilevaya✉, Georgiy L. Katunin, Nikita Yu. Nosov

State Scientific Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Korolenko, 6, bldg 3, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Background. The enzyme-linked immunosorbent assay based on recombinant analogues of *Treponema pallidum* immunogenic proteins enables the diagnosis of syphilis by determining immunoglobulin G and immunoglobulin M. The detection of specific immunoglobulin M is considered an important criterion in diagnostics of syphilis at early stages. The efficiency of the assay depends on the antigens used to detect antitreponemal antibodies and the clinical stage of the infection. No consensus exists on which antigens exhibit the best characteristics for serodiagnosis of syphilis, and no test systems can differentiate between various forms of the infection or assess treatment efficacy. This highlights the need for new antigens or combinations thereof that can identify antibodies characteristic of specific clinical forms of the disease. **Objective.** To evaluate the diagnostic potential of recombinant *Treponema pallidum* proteins TP0163 and TP0971 as candidate antigens for detecting immunoglobulin M in serum samples from patients with primary, secondary, early latent, and late latent syphilis using the enzyme-linked immunosorbent assay. **Methods.** A pilot observational study was carried out with a control group of blood serum samples from 10 healthy donors and 45 blood serum samples from patients with a confirmed diagnosis of the following forms of syphilis: primary ($n = 12$), secondary ($n = 6$), early latent ($n = 13$), and late latent ($n = 14$). Diagnosis and classification of the disease were determined by a dermatovenereologist according to clinical guidelines. The primary endpoint of the study was to assess the diagnostic capability of recombinant *Treponema pallidum* proteins TP0163 and TP0971 for detecting immunoglobulin M using enzyme-linked immunosorbent assay. Data processing was carried out by means of Microsoft Excel 2017 (Microsoft, USA). A statistical level was considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** The diagnostic sensitivity of detection immunoglobulin M with recombinant antigen TP0971 accounted for 91.7%, 83.3%, 84.6%, and 7.7% for patients in the primary, secondary, early latent, and late latent syphilis groups, respectively. For recombinant antigen TP0163, statistically significant detection of immunoglobulin M was observed for secondary and early latent syphilis, with diagnostic sensitivities of 66.7% and 53.8%, respectively. In primary and late latent syphilis, immunoglobulin M to TP0163 were not revealed. **Conclusion.** TP0971 represents a promising antigenic marker for early stages of syphilis. Antigen TP0163 is characterized by low diagnostic sensitivity for detecting immunoglobulin M to *Treponema pallidum*.

KEYWORDS: *Treponema pallidum*, recombinant antigens, Tr0163, Tr0971, enzyme-linked immunosorbent assay

FOR CITATION: Arbuzova N.V., Shpilevaya M.V., Katunin G.L., Nosov N.Yu. Prospects for the application of recombinant antigens *treponema pallidum* tp0163 and tp0971 in enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of IgM in the serum of syphilis patients: A pilot observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):86–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-86-95>

FUNDING: The study was carried out within the state assignment No. 056-00003-24-02 of State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation (Korolenko str., bldg 3, Moscow, 119991, Russia), Minutes No. 02 of February 28, 2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.V. Arbuzova, M.V. Shpilevaya, G.L. Katunin, N.Yu. Nosov — concept statement and contribution to the scientific layout; N.V. Arbuzova, M.V. Shpilevaya, G.L. Katunin, N.Y. Nosov — data collection; N.V. Arbuzova, M.V. Shpileva, N.Yu. Nosov — analysis and interpretation of the results; N.V. Arbuzova, M.V. Shpileva — literature review, statistical analysis; M.V. Shpilevaya — drafting the manuscript and preparing its final version; N.V. Arbuzova, G.L. Katunin, N.Yu. Nosov — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Marina V. Shpilevaya, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: Korolenko, 6, bldg 3, Moscow, 107076, Russia. e-mail: aniram1970@list.ru.

Received: 14.03.2024 / Revised: 18.10.2024 / Accepted: 19.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в составе тест-систем для диагностики сифилиса в качестве специфических антигенов используются рекомбинантные аналоги белков Trp15 (Trp0171), Trp17 (Trp0435) и Trp47 (Trp0574) и TmpA (Trp44,5, Trp0768). Иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием данных антигенов позволяет осуществлять диагностику сифилиса, определяя антитела IgG и IgM классов при одновременном исследовании большого числа образцов сыворотки крови, при этом обнаружение специфических антител IgM к *Treponema pallidum* является важным критерием при диагностике ранних стадий сифилиса. Эффективность анализа зависит от антигенов, используемых для обнаружения антитрепонемных антител, и от клинической стадии инфекции [1]. До сих пор нет единого мнения о том, какие антигены имеют наилучшие характеристики для серодиагностики сифилиса, а также отсутствуют тест-системы, позволяющие дифференцировать различные формы инфекции или оценивать эффективность лечения. Это делает актуальным поиск новых антигенов или их сочетаний, определяющих антитела, продукция которых характерна для конкретных клинических форм данного заболевания.

В последние десятилетия выполнен ряд работ по аннотированию генома *T. pallidum* [2–6]. На основе этих работ были получены рекомбинантные белки трепонемы, а также оценена их диагностическая значимость [7–9]. Биоинформатический анализ двух протеомных платформ [2, 3], выполненный в федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России), позволил отобрать девять трепонемных белков, проявляющих серореактивность с образцами сыворотки крови больных сифилисом [10]. Для шести из них — Trp0453, Trp0319, Trp1038, Trp0965, Trp0277 и Trp0684 в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России *de novo* создали генетические экспрессионные системы. Полученные рекомбинантные белки были использованы в качестве антигенов для определения специфических антител в сыворотках крови больных различными формами сифилиса методами иммуноферментного и иммунофлуоресцентного анализов [11–15]. Исследование иммуногенных свойств рекомбинантных белков Trp0163 и Trp0971 является продолжением этих работ.

Белки Trp0163 и Trp0971 локализованы, предположительно, на цитоплазматической мембране *T. pallidum* со стороны периплазматического пространства и за счет высокого содержания в структуре радикалов жирных кислот должны обладать высокой иммуногенностью [2, 3]. Функционально Trp0163 входит в состав АТФ-связывающего транспортного комплекса, а Trp0971 является лактоферрин-связывающим и Zn²⁺ связывающим белком [16, 17]. При изучении иммуногенных свойств белка Trp0163 была отмечена реактивность сыворотки крови у пациентов

с первичным сифилисом [18]. Исследования, выполненные на кроликах, показали, что введение рекомбинантного Trp0971 индуцирует выработку специфических антител IgG [19].

Цель исследования — оценка диагностического потенциала рекомбинантных белков *T. pallidum* Trp0163 и Trp0971 как кандидатных антигенов для определения антител класса IgM в сыворотках крови больных с первичным, вторичным, ранним скрытым и поздним скрытым сифилисом методом иммуноферментного анализа.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено пилотное, основанное на наблюдении, поперечное (cross-sectional), с контрольной группой исследование образцов сыворотки крови 10 здоровых доноров и 45 образцов сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом сифилиса различных форм.

Условия проведения исследования

Забор сыворотки крови проводился в клинической лаборатории ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Серологические исследования (иммуноферментный анализ) проводили в отделе лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов этого же учреждения. Исследовали сыворотки крови, полученные от пациентов центрального региона Российской Федерации, обратившихся в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в период с сентября 2023 по январь 2024 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты обоего пола от 18 лет с диагнозами: первичный, вторичный, ранний скрытый и поздний скрытый сифилис, установленными в соответствии с Клиническими рекомендациями «Сифилис» (2020 г.) на основании данных анамнеза, клинических признаков и результатов серологических тестов. Группа контроля состояла из практически здоровых лиц обоего пола от 18 лет. Отсутствие подтвержденной беременности на любом сроке для женщин.

Критерии исключения

Наличие вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатита В и С.

Критерии исключения

Беременность, сифилис других форм.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз и классификация заболевания определялись врачом-дерматовенерологом в соответствии с Клиническими рекомендациями «Сифилис» (2020 г.)¹.

Диагностические критерии для пациентов с первичным сифилисом: развитие первичного аффекта в месте внедрения бледных трепонем, сопровождаемого односторонним или двусторонним регионарным лимфаденитом, реже лимфангитом; обнаружение бледных трепонем в отделяе-

¹ Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Сифилис. Клинические рекомендации. 2020. Available: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/5b9/5b9c17e2879522a324eeaaef81e25731.pdf>

мом первичной сифиломы. Серологические реакции (реакция пассивной гемагглютинации на сифилис (РПГА), ИФА) положительны.

Диагностические критерии для пациентов с вторичным сифилисом: вторичный период сифилиса наступает в среднем через 2–3 месяца после инфицирования и проявляется симметричными высыпаниями на любых участках кожного покрова и/или слизистых оболочках. К проявлениям вторичного периода сифилиса относят также сифилитическую лейкодерму и алопецию — диффузную, мелкоочаговую и смешанную. Возможно сохранение остаточных проявлений первичного сифилиса, а также поражение внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Серологические реакции (реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), реакция иммунофлюоресценции (РИФ), РПГА, ИФА) положительные. После начала специфического лечения проявление реакции Яриша — Герксгеймера — температурная реакция обострения после начала специфического лечения.

Диагностические критерии для пациентов с ранним скрытым сифилисом (до 2 лет с момента инфицирования): характеризуется отсутствием клинических проявлений сифилиса и высокими титрами антител (от 1:40 до 1:320) в стандартных серологических реакциях — РИБТ, РИФ-абс., ИФА у большинства больных. Диагностику помогают данные объективного осмотра (рубец на месте бывшей первичной сифиломы, увеличение лимфатических узлов), а также появление реакции Яриша — Герксгеймера.

Диагностические критерии для пациентов с поздним скрытым сифилисом: активизация процесса проявляется либо поражением внутренних органов и нервной системы, либо появлением третичных сифилидов — бугорков и гумм. Диагностика основана на данных анамнеза (если больной указывает, что мог заразиться от какого-то источника более 2 лет назад). У всех больных резко-положительные серологические тесты — РИФ, РПГА, ИФА при низких титрах антител в реакции Вассермана (1:20, 1:10, 3+...2+). Определяется патология в спинномозговой жидкости (положительные серологические реакции, скрытый сифилитический менингит)

Подбор участников в группы

Выделены следующие группы исследования: сыворотка крови здоровых доноров ($n = 10$) и 45 образцов сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом сифилиса следующих форм: первичный ($n = 12$), вторичный ($n = 6$), ранний скрытый ($n = 13$) и поздний скрытый ($n = 14$). Диагноз и классификация заболевания определялись врачом-дерматовенерологом в соответствии с клиническими рекомендациями.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценивали диагностические возможности рекомбинантных белков *T. pallidum* Tr0163 и Tr0971 для определения наличия антител класса М в сыворотках крови больных с первичным, вторичным, ранним скрытым и поздним скрытым сифилисом методом иммуноферментного анали-

за. Основной показатель исследования — количество пациентов, имеющих антитела класса М к каждому отдельному антигену.

Дополнительные показатели исследования

Настоящим исследованием не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Лабораторные методы исследования

Кровь для получения сыворотки забирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем (Rustech, Россия). Не позднее чем через 2 часа после взятия крови пробирки центрифугировали (10 мин; 3000 об/мин; 4 °С). Сыворотку аликвотировали по 0,5 мл и хранили при –20 °С.

Тест Rapid Plasma Reagens — RPR (АО «Эколаб», Россия) проводился для проверки всех образцов сыворотки в соответствии с протоколом производителя.

Для постановки иммуноферментного анализа использовали 96-луночные микропланшеты высокой сорбции (ServiceBio, Китай). Рекомбинантные антигены *T. pallidum* Tr0163 и Tr0971 (Cusabio, Китай) разводили в 0,05 М карбонат-бикарбонатном буфере (рН 9,6) до концентрации 1 мкг/мл каждый, по отдельности добавляли в планшеты по 100 мкл в лунку и инкубировали (температура 23–25 °С, время 18–24 часа), после чего однократно промывали фосфатно-солевым буферным раствором с 0,05 % твина 20 (ФСРт). Свободные сайты связывания блокировали раствором 3% сухого обезжиренного молока с 5% сахарозы в ФСРт по 150 мкл в лунку (температура 23–25 °С, время 1,5 часа), удаляли блокирующий буфер и высушивали планшеты. При тестировании в каждую лунку добавляли по 100 мкл исследуемого образца сыворотки в разведении 1:100 (в ФСРт с 1% сухого обезжиренного молока) и инкубировали (температура 35–37 °С, время 30 мин). Несвязавшиеся антитела удаляли трехкратной промывкой ФСРт. На следующем этапе в каждую лунку добавляли по 100 мкл мышинных антител против IgM человека, конъюгированных с пероксидазой хрена (АО БТК «Биосервис», Россия), и инкубировали (температура 35–37 °С, время 30 мин). В качестве субстрата применяли тетраметилбензидин.

Учет результатов исследования

После проведения инкубации с субстратом и внесения стоп-реагента цвет раствора в лунках приобретал желтую окраску. Оптическую плотность (ОП) раствора измеряли при 450 нм на спектрофотометре Multiskan FC (Thermo scientific, США). Измеренная оптическая плотность находится в прямой зависимости от количества иммуноглобулинов класса М (IgM) в контрольных и исследуемых образцах. Для интерпретации результатов определяли пороговый уровень оптической плотности $ОП_{пор}$ как среднее значение ОП образцов сыворотки крови здоровых индивидов. $ОП_{пор}$ использовали для определения коэффициента позитивности (КП): $КП \text{ (условная единица)} = \frac{ОП_{образца}}{ОП_{пор}}$, где $ОП_{образца}$ — ОП любого исследуемого образца сыворотки. В дальнейшем «положительными» считали КП, превышающие 1,1 — значение, рекомендованное для этого анализа.

Образцы сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом сифилиса, классифицированные в ИФА как положительные, обозначали как истинно положительные (ИП); образцы сыворотки крови пациентов с подтвержденным диагнозом сифилиса, классифицированные в ИФА как отрицательные, обозначали как ложноотрицательные (ЛО); образцы сыворотки крови здоровых доноров, классифицированные в ИФА как положительные, обозначали как ложноположительные (ЛП); образцы сыворотки крови здоровых доноров, классифицированные в ИФА как отрицательные, классифицировали как истинно отрицательные (ИО).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающим фактором в данном исследовании могут явиться беременность или инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит), провоцирующие ложноположительные реакции. Данные факторы были нивелированы на этапе формирования выборки.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Обработка полученных данных осуществлялась в программе Microsoft Excel 2017 (Microsoft, США). Количественные характеристики возраста, коэффициента позитивности (КП) проверяли на нормальность распределения по критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для описательной статистики возраста и уровня активности IgM в сыворотке крови пациентов с разными формами сифилиса использовали среднее значение коэффициента позитивности ± стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия между группами оценивали по критерию Фишера для однофакторного дисперсионного анализа. При попарном сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента для независимых групп. Для описательной статистики качественных показателей применяли доли (%), а сравнение проводили с помощью анализа произвольных таблиц сопряженности и использованием критерия Хи-квадрат с поправками по необходимости.

Анализ диагностической ценности рекомбинантных антигенов Tr0163 и Tr0971 *T. pallidum* проводили в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Требования к качеству клинических лабораторных исследований². Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» — используя коэффициенты позитивности исследованных сывороток крови. Диагностические показатели вычисляли по формулам 1–5:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%, \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%, \quad (2)$$

$$\text{ППЦ} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} \times 100\%, \quad (3)$$

$$\text{ОПЦ} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} \times 100\% \quad (4)$$

$$\text{ДЭ} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛО} + \text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\% \quad (5)$$

где ППЦ — положительная предсказательная ценность; ОПЦ — отрицательная предсказательная ценность; ДЭ — диагностическая эффективность; ИП — истинно положительные результаты, ЛО — ложноотрицательные результаты, ИО — истинно отрицательные результаты, ЛП — ложноположительные результаты.

Критерий уровня значимости соответствовал $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

В выборку включались пациенты с установленными и подтвержденными диагнозами следующих форм сифилиса: первичный, вторичный, ранний скрытый и поздний скрытый. Все пациенты обращались за медицинской помощью в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Включение пациентов осуществлялось в порядке их обращения при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения, без каких-либо дополнительных условий. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 45 пациентов с подтвержденным диагнозом сифилиса следующих форм: первичный ($n = 12$), вторичный ($n = 6$), ранний скрытый ($n = 13$) и поздний скрытый ($n = 14$). Пациенты всех групп сопоставимы по возрасту (во всех пяти группах значения возраста по критериям Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка соответствовали нормальному распределению): $32,0 \pm 14,1$ года в группе первичного; $38,5 \pm 18,0$ года в группе вторичного; $37,7 \pm 14,7$ года в группе раннего скрытого и $34,3 \pm 12,7$ года в группе позднего скрытого сифилиса. Контрольная группа здоровых доноров состояла из 10 человек, средний возраст которых был $36,0 \pm 14,1$ года. Из однофакторного дисперсионного анализа для среднего значения возраста значимых различий не выявлено ($p = 0,311$) (табл. 1).

Гендерный состав (доли мужчин и женщин) в сравниваемых группах больных и здоровых пациентов был сопоставим при анализе произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат ($p = 0,995$) (табл. 1).

Основные результаты исследования

Уровень IgM к рекомбинантным антигенам *T. pallidum* Tr0163 и Tr0971 в сыворотке крови пациентов в каждой обследованной группе, выраженный средними значениями КП, а также количество ИП, ЛП, ЛО и ИО результатов

² ГОСТ Р 53022.3-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3 Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. Available: <https://docs.cntd.ru/document/1200072565>

представлены в таблице 2. В последней колонке показан уровень значимости различий между группой здоровых доноров и каждой группой пациентов с соответствующей формой сифилиса.

При определении антител класса IgM к Tr0163 в каждой группе пациентов с сифилисом были получены ложноотрицательные результаты. В группах первичного и позднего скрытого сифилиса они составили 100%, а в группах вторичного и раннего скрытого сифилиса — 46,2 и 33,3% каждой из групп соответственно. При определении антител класса IgM к Tr0971 в группе позднего скрытого сифилиса было 93% ложноотрицательных результатов, а в группах первичного, вторичного и раннего скрытого сифилиса 8, 16,7 и 18,2% каждой из групп соответственно. В группе здоровых доноров не отмечено ни одного ложноположительного результата.

Согласно данным эксперимента уровень IgM в ИФА более выражен по отношению к рекомбинантному антигену Tr0971. Результаты КП во всех представленных диагностических группах сифилиса статистически значимо отличаются от КП в группе здоровых. В группах с первичным и вторичным сифилисом при высоких средних значениях КП, равных 5,48 ± 4,63 и 4,37 ± 3,99 соответственно, уровень значимости был $p < 0,01$. В группах с ранним скрытым сифилисом и поздним скрытым сифилисом средние значения КП были равны 3,09 ± 3,46 и 0,67 ± 0,30 соответственно, а уровень значимости был $p < 0,05$.

При определении уровня IgM к рекомбинантному антигену Tr0163 статистически значимыми оказались результаты для вторичного и раннего скрытого сифилиса ($p < 0,01$) при близких средних значениях КП: 1,25 ± 0,58 и 1,30 ± 0,88. При первичном и позднем скрытом сифилисе антитела IgM к Tr0163 не регистрировались.

В таблице 3 представлены диагностические характеристики рекомбинантных антигенов Tr0163 и Tr0971.

Диагностическая чувствительность ИФА IgM с антигеном Tr0971 для первичного, вторичного и раннего скрытого сифилиса составила 91,6, 83,3 и 76,9% соответственно, самый низкий показатель получен для диагностики позднего скрытого сифилиса — 7,1%.

Диагностическая чувствительность ИФА IgM с антигеном Tr0163 для вторичного и раннего скрытого сифилиса составила 66,7 и 46,2% соответственно. Для опреде-



Рис. Блок-схема дизайна проведенного исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращение: IgM — иммуноглобулин М.
Fig. Schematic diagram of the research design
Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviation: IgM — immunoglobulin M.

Таблица 1. Средний возраст ($M \pm SD$) и доля мужчин (%) в группах здоровых и больных пациентов
Table 1. Mean age ($M \pm SD$) and proportion of males (%) in healthy and patient groups

№ группы	Заболевания пациентов	Возраст ($M \pm SD$), лет	Доля мужчин (%)
1	Здоровые (n = 10)	36,0 ± 14,1	80,0
2	Первичный сифилис (n = 12)	32,0 ± 14,1	83,3
3	Вторичный сифилис (n = 6)	38,5 ± 18,0	83,3
4	Ранний скрытый сифилис (n = 13)	37,7 ± 14,7	84,6
5	Поздний скрытый сифилис (n = 14)	34,3 ± 12,7	78,6
	Критерий значимости p	0,311*	0,995#

Примечания: таблица составлена авторами; * значимость по критерию Фишера, # значимость по критерию хи-квадрат.
Notes: the table is compiled by the authors; * by Fisher's exact test, # by Chi-square test.

Таблица 2. Количество истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов, средние значения коэффициентов позитивности и уровень значимости различий между группами по критерию Стьюдента

Table 2. Number of true positive, true negative, false positive and false negative results, mean values of cutoff indices and significance level between the groups by Student's test

Группы индивидов		Количество результатов				КП ($M \pm SD$), у. е.	Уровень значимости p
№	Характеристика группы	ИП	ИО	ЛП	ЛО		
Тр0163							
1	Здоровые ($n = 10$)	0	10	0	0	$0,44 \pm 0,32$	
2	Первичный сифилис ($n = 12$)	0	0	0	12	$0,54 \pm 0,28$	$p_{1,2} = 0,416^*$
3	Вторичный сифилис ($n = 6$)	4	0	0	2	$1,25 \pm 0,58$	$p_{1,3} = 0,003$
4	Ранний скрытый сифилис ($n = 13$)	7	0	0	6	$1,30 \pm 0,88$	$p_{1,4} = 0,008$
5	Поздний скрытый сифилис ($n = 14$)	1	0	0	13	$0,51 \pm 0,24$	$p_{1,5} = 0,555^*$
Тр0971							
6	Здоровые ($n = 10$)	0	10	0	0	$0,44 \pm 0,32$	
7	Первичный сифилис ($n = 12$)	11	0	0	1	$5,48 \pm 4,63$	$p_{6,7} = 0,003$
8	Вторичный сифилис ($n = 6$)	5	0	0	1	$4,37 \pm 3,99$	$p_{6,8} = 0,006$
9	Ранний скрытый сифилис ($n = 13$)	11	0	0	2	$3,09 \pm 3,46$	$p_{6,9} = 0,025$
10	Поздний скрытый сифилис ($n = 14$)	13	0	0	1	$0,67 \pm 0,30$	$p_{6,10} = 0,032$

Примечания: таблица составлена авторами; * различия статистически незначимы. Сокращения: ИП — истинно положительные результаты; ИО — истинно отрицательные результаты; ЛП — ложноположительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты.

Notes: the table is compiled by the authors; * differences are statistically insignificant. Abbreviations: ИП — true positive results; ИО — true negative results; ЛП — false positive results; ЛО — false negative results.

Таблица 3. Диагностические параметры рекомбинантных белков Тр0163 и Тр0971 как антигенов для определения антител класса IgM при сифилисе методом иммуноферментного анализа

Table 3. Diagnostic parameters of recombinant proteins Tr0163 and Tr0971 as antigens for the detection of IgM antibodies in syphilis by enzyme-linked immunosorbent assay

Диагностические характеристики общие ($n = 45$)	Тр0163	Тр0971
Чувствительность (%)	26,7	88,9
Специфичность (%)	100	100
Положительная предсказательная ценность (%)	100	100
Отрицательная предсказательная ценность (%)	23,3	66,7
Диагностическая эффективность (%)	40	88,9
Чувствительность при определении		
Первичного сифилиса ($n = 12$) (%)	0	91,6
Вторичного сифилиса ($n = 6$) (%)	66,7	83,3
Раннего скрытого сифилиса ($n = 13$) (%)	46,2	76,9
Позднего скрытого сифилиса ($n = 14$) (%)	0	7,1

Примечания: таблица составлена авторами; параметры определялись в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

Notes: the table is compiled by the authors; parameters were determined in accordance with GOST R 53022.3-2008.

ления IgM при первичном и позднем скрытом сифилисе Тр0163 не представляет диагностической ценности.

Общая диагностическая чувствительность для определения антител класса IgM в перечисленных группах пациентов для Тр0971 оказалась 88,9%, для Тр0163—40%, демонстрируя в обоих случаях высокую специфичность и положительную предсказательную ценность исследования (по 100%).

Для дальнейшей оценки серодиагностического потенциала двух рекомбинантных белков мы использовали коммерческий тест RPR, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике всех

форм сифилиса. Количество ИП, ИО, ЛП и ЛО результатов теста и его диагностические параметры представлены, соответственно, в таблицах 4 и 5.

Общая чувствительность теста RPR и ИФА IgM с рекомбинантными антигенами Тр0163 и Тр0971 составила 88,9, 26,7 и 88,9% соответственно. Можно отметить высокие значения чувствительности RPR и ИФА с Тр0971 на разных фазах заболевания, исключая поздний скрытый сифилис, где чувствительность RPR была 85,7%, а ИФА 7,1%.

Тест RPR был активен с 83,3% образцами сыворотки крови первичного сифилиса и 85,7% образцами позднего скрытого сифилиса, которые были отрицательны в ИФА

Таблица 4. Количество истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста RPR в исследованных группах

Table 4. Number of true positive, true negative, false positive and false negative results of the rapid plasma reagin test in the studied groups

Характеристика группы	Количество результатов (абс.)			
	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Здоровые ($n = 10$)	0	10	0	0
Первичный сифилис ($n = 12$)	10	0	0	2
Вторичный сифилис ($n = 6$)	6	0	0	0
Ранний скрытый сифилис ($n = 13$)	11	0	0	2
Поздний скрытый сифилис ($n = 14$)	12	0	0	2

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: RPR — антикардиолипиновый тест/микрореакция преципитации; ИП — истинно положительные результаты; ИО — истинно отрицательные результаты; ЛП — ложноположительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: RPR — rapid plasma reagin test; ИП — true positive results; ИО — true negative results; ЛП — false positive results; ЛО — false negative results.

Таблица 5. Диагностические параметры теста RPR в группах пациентов с сифилисом

Table 5. Diagnostic parameters of the rapid plasma reagin test in groups of patients with syphilis

Диагностические характеристики общие ($n = 45$)	(%)
Чувствительность	88,9
Специфичность	100
Чувствительность при определении	
Первичного сифилиса ($n = 12$)	83,3
Вторичного сифилиса ($n = 6$)	100
Раннего скрытого сифилиса ($n = 13$)	91,6
Позднего скрытого сифилиса ($n = 14$)	85,7

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: RPR — антикардиолипиновый тест/микрореакция преципитации.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: RPR — rapid plasma reagin test.

с TP0163. Специфичность теста RPR и ИФА во всех группах составила 100%.

Таким образом, в нашем исследовании ИФА с TP0971 для определения IgM показал чувствительность, по большинству параметров сходную с чувствительностью теста RPR, обычно используемого для лабораторной диагностики сифилиса.

Дополнительные результаты исследования

Значения КП использовали для предварительного анализа изменения уровня IgM по отношению к рекомбинантным антигенам TP0163 и TP0971 в сыворотках крови пациентов с разными формами сифилиса. Группа пациентов с поздней скрытой формой сифилиса в анализе не участвовала, поскольку иммуноглобулины класса М у пациентов с этой формой заболевания не обнаруживались.

К антигену TP0163 антитела класса М с одинаковой активностью продуцируются у пациентов с ранним скрытым и вторичным сифилисом при полном отсутствии активности антительного ответа у пациентов с первичным сифилисом. В целом 7 (22,3%) и 4 (12,9%) образца сывороток пациентов с ранним скрытым и вторичным сифилисом — 11 (35,5%) из 31 были протестированы положительно с помощью IgM-специфических тестов. У двух пациентов с вторичным и шести с ранним скрытым сифилисом ИФА IgM оказался отрицательным.

К антигену TP0971 уровень специфических IgM снижается в ряду первичный — вторичный — ранний скрытый сифилис. В целом положительно с помощью IgM-специфических тестов были протестированы по 11 (по 24,4%) образцов сывороток пациентов с первичным и ранним скрытым сифилисом и 5 (16,1%) образцов с вторичной формой сифилиса — всего 27 (87,2%) из 31. ИФА IgM оказался отрицательным у одного пациента с первичным, одного — с вторичным и у двух — с ранним скрытым сифилисом.

Нам представляется интересным отсутствие ответа IgM к антигену TP0163 в группе пациентов с первичным сифилисом. В соответствии с общими закономерностями для бактериальных инфекций антитела класса М формируются в крови на самых ранних этапах развития инфекции, как это происходит в отношении TP0971. Если оба белка имеют одинаковую локализацию на цитоплазматической мембране *T. pallidum*, то должны индуцировать сходный профиль антительного ответа, что не соответствует нашим результатам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На основании приведенных экспериментальных данных можно заключить, что TP0971 является перспективным антигенным маркером ранних стадий сифилиса. Антиген TP0163 характеризуется низкой диагностической чувствительностью на выявление IgM к *T. pallidum*.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольшой выборке пациентов. Для повышения качества работы требуется увеличение продолжительности исследования и, соответственно, объема выборки.

Интерпретация результатов исследования

Актуальность тестирования новых рекомбинантных белков *T. pallidum* связана с необходимостью повышения чувствительности и общих возможностей существующих тестов для диагностики сифилиса, включая дифференциацию отдельных форм инфекции, рецидива или повторного инфицирования, мониторинга эффективности специфического лечения.

В данной работе мы изучили иммуногенность двух белков *T. Pallidum*, Tr0163 и Tr0971, характеризуемых двумя протеомными платформами [2, 3] как перспективные для серологической диагностики сифилиса, а также оценили диагностическую чувствительность данных антигенов для обнаружения антител класса IgM у больных различными формами сифилиса.

Мы определили, что Tr0971 обладает более выраженной иммуногенностью, при этом наиболее активно IgM обнаруживаются в сыворотке крови у больных на ранних стадиях сифилитической инфекции, что указывает на потенциальную диагностическую ценность Tr0971 для серологической диагностики ранних форм заболевания. На это же указывает высокая чувствительность ИФА с Tr0971, близкая к чувствительности теста RPR.

Tr0163 не подходит для скринингового теста на наличие IgM. Это может быть связано с отсутствием продукции данного белка у больных с первичным и поздним скрытым сифилисом и с низкой его продукцией у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом.

В совокупности результаты настоящего исследования подтверждают, что уровень экспрессии белков *T. pallidum* и их доступность для иммунной системы хозяина зависят от клинической формы сифилиса [1], при этом Tr0971 является перспективным антигенным маркером ранних стадий заболевания. Кроме того, это первое описание иммуногенных свойств белков Tr0163 и Tr0971 и их применения для серологической диагностики сифилиса.

Мы не рассматриваем использование рекомбинантных антигенов *T. pallidum* Tr0163 и Tr0971 в ИФА для обнаружения

ружения IgM как отдельный скрининговый тест. В данной работе мы оценили перспективность их применения с целью последующего использования в мультиантигенной тест-системе ИФА в качестве индикаторов ранних стадий сифилиса или мониторинга эффективности лечения.

Дополнительным результатом исследования стало предположение о разной локализации белков Tr0163 и Tr0971 в клетке *T. pallidum*. Предположение основано на разных профилях ответа антител на данные антигены. Иммунный ответ антител класса М на Tr0971 зависит от фазы инфекции и соответствует общим закономерностям развития иммунного ответа при бактериальной инвазии. Большинство иммуногенных липопротеинов спирохет являются периплазматическими [20], в связи с чем и Tr0971 может располагаться в периплазме клетки, хотя существуют и другие мнения относительно его локализации [16, 17]. Выработка антител класса М к белку Tr0163 не зависит от фазы инфекции и в целом отличается низкой экспрессией, что скорее свойственно белкам, связанным с внутренней мембраной клетки-хозяина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика форм сифилиса и оценка эффективности лечения — затруднения, которые нередко возникают в практике врачей-венерологов. В последние десятилетия происходит активный поиск чувствительных и специфических антигенов для серологической диагностики сифилиса, характеризующихся альтернативным характером экспрессии при различных стадиях заболевания или после терапии. В проведенном нами исследовании охарактеризован не изучавшийся ранее гуморальный ответ IgM на два рекомбинантных антигена *T. pallidum* — Tr0163 и Tr0971 у пациентов с первичным, вторичным, ранним скрытым и поздним скрытым сифилисом методом иммуноферментного анализа. Показано, что рекомбинантный белок Tr0971 индуцирует выраженный ответ антител класса М на ранних стадиях сифилитической инфекции, что указывает на целесообразность изучения рекомбинантного антигена Tr0971 для диагностики ранних стадий сифилиса. Рекомбинантный антиген Tr0163 не подходит для скринингового теста на наличие IgM. Результаты данного пилотного исследования носят предварительный характер и способствуют пониманию перспективности дальнейшей работы с данными антигенами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Silva AAO, Lima AA, Vasconcelos LCM, Almeida RA, Freitas NEM, Oliva TA, de Carvalho Ribeiro da Silva MF, Marchini FK, Zanchin NIT, de Siqueira IC, Santos FLN. Evaluating the diagnostic accuracy of TrN17 and TmpA recombinant proteins in syphilis detection: a phase II study. *Front Microbiol.* 2024;15:1348437. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1348437>
- de Sá Queiroz JHF, Dos Santos Barbosa M, Miranda LGO, de Oliveira NR, Dellagostin OA, Marchioro SB, Simionatto S. Tr0684, Tr0750, and Tr0792 Recombinant Proteins as Antigens for the Serodiagnosis of Syphilis. *Indian J Microbiol.* 2022;62(3):419–427. <https://doi.org/10.1007/s12088-022-01017-w>
- McGill MA, Edmondson DG, Carroll JA, Cook RG, Orkiszewski RS, Norris SJ. Characterization and serologic analysis of the *Treponema pallidum* proteome. *Infect Immun.* 2010;78(6):2631–2643. <https://doi.org/10.1128/IAI.00173-10>
- Chen J, Huang J, Liu Z, Xie Y. *Treponema pallidum* outer membrane proteins: current status and prospects. *Pathog Dis.* 2022;80(1):ftac023. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac023>
- Houston S, Gomez A, Geppert A, Eshghi A, Smith DS, Waugh S, Hardie DB, Goodlett DR, Cameron CE. Deep proteome coverage advances knowledge of *Treponema pallidum* protein expression profiles during infection. *Sci Rep.* 2023;13(1):18259. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45219-8>
- Campo JJ, Romeis E, Oberai A, Pablo JV, Hung C, Teng AA, Shandling AD, Phan A, Haynes AM, Giacani L. A novel pan-proteome array for high-throughput profiling of the humoral response to *Treponema pallidum*. *iScience.* 2024;27(9):110618. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110618>
- Silva AAO, de Oliveira UD, Vasconcelos LCM, Foti L, Leony LM, Daltrio RT, Leitolis A, Lima FWM, Krieger MA, Zanchin NIT, Santos FLN. Performance of *Treponema pallidum* recombinant proteins in the sero-

- logical diagnosis of syphilis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234043>
8. Xu M, Xie Y, Jiang C, Xiao Y, Kuang X, Zhao F, Zeng T, Liu S, Liang M, Li L, Wang C, Wu Y. A novel ELISA using a recombinant outer membrane protein, rTp0663, as the antigen for serological diagnosis of syphilis. *Int J Infect Dis*. 2016;43:51–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.12.013>
 9. Busse C, Navid MH, Strubel A, Schnitzler P. Evaluation of a new recombinant antigen-based Virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin Lab*. 2013;59(5-6):523–529. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2012.120519>
 10. Хайруллин Р.Ф., Ротанов С.В., Фриго Н.В., Белоусова А.В. Биоинформатический анализ специфических антигенов *T. pallidum*. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012;88(5):56–64. <https://doi.org/10.25208/vdv731>
Khairullin RF, Rotanov SV, Frigo NV, Belousova AV. Bioinformatic analysis of *T. pallidum* specific antigens. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2012;88(5):56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv731>
 11. Рунина А.В., Хайруллин Р.Ф., Рог К.В., Семина В.И., Ротанов С.В. Новые рекомбинантные антигены *T. pallidum* TP0453 и TP0319 в диагностике сифилиса. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(3):72–78. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-3-72-78>
Runina AV, Khairullin RF, Rog KV, Semina VI, Rotanov SV. New recombinant *T. pallidum* antigens TP0453 and TP0319 in the diagnostics of syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(3):72–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-3-72-78>
 12. Рунина А.В., Затевалов А.М., Катунин Г.Л., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Варьирование иммунного ответа на антигены TP0277, TP 0684, TP 0965 и TP 1038 *Treponema pallidum* при различных формах сифилиса. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(1):70–78. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4261-0>
Runina AV, Zatevalov AM, Katunin GL, Deryabin DG, Kubanov AA. Variation of immune response to TP0277, TP 0684, TP 0965 and TP 1038 *Treponema pallidum* antigens in different syphilis stages. *Russian Journal of Immunology*. 2017;11(1):70–78 (In Russ.).
 13. Runina AV, Katunin GL, Filippova MA, Zatevalov AM, Kubanov AA, Deryabin DG. Immunochip for Syphilis Serodiagnostics with the Use of Extended Array of *Treponema pallidum* Recombinant Antigens. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(6):767–771. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4261-0>
 14. Рунина А.В., Рог К.В., Васильев М.М. TP01 — новый потенциальный антиген для серодиагностики скрытых форм сифилитической инфекции. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;90(6):86–92. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-6-86-92>
Runina AV, Rog KV, Vasilev MM. TP01 — a new potential antigen for serological diagnostics of latent forms of syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(6):86–92. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-90-6-86-92>
 15. Рунина А.В., Старовойтова А.С., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Рекомбинантный белок TP0965 *Treponema pallidum* как кандидатный антиген для серологической диагностики сифилиса. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(2):109–113. <https://doi.org/10.15690/vramn653>
Runina AV, Starovoitova AS, Deryabin DG, Kubanov AA. Evaluation of the recombinant protein TP0965 of *Treponema pallidum* as candidate antigen for serological diagnosis of syphilis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):109–113. <https://doi.org/10.15690/vramn653>
 16. Deka RK, Brautigam CA, Tomson FL, Lumpkins SB, Tomchick DR, Machius M, Norgard MV. Crystal structure of the TP34 (TP0971) lipoprotein of *Treponema pallidum*: implications of its metal-bound state and affinity for human lactoferrin. *J Biol Chem*. 2007;282(8):5944–5958. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610215200>
 17. Brautigam CA, Deka RK, Ouyang Z, Machius M, Knutsen G, Tomchick DR, Norgard MV. Biophysical and bioinformatic analyses implicate the *Treponema pallidum* TP34 lipoprotein (TP0971) in transition metal homeostasis. *J Bacteriol*. 2012;194(24):6771–6781. <https://doi.org/10.1128/JB.01494-12>
 18. Haynes AM, Konda KA, Romeis E, Siebert J, Vargas SK, Reyes Diaz M, Phan A, Caceres CF, Giacani L, Klausner JD. Evaluation of a minimal array of *Treponema pallidum* antigens as biomarkers for syphilis diagnosis, infection staging, and response to treatment. *Microbiol Spectr*. 2024;12(1):e0346623. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03466-23>
 19. Zhang X, Duan J, Wang Y, Xie B, Zhou J, Zhao S, Yin W, Liu P, Zhao F. Insight into the invasion process and immune-protective evaluation of TP0971, a membrane lipoprotein from *Treponema pallidum*. *Microbiol Spectr*. 2023;11(6):e0004723. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00047-23>
 20. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003;290(11):1510–1514. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1510>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Арбузова Наталья Владимировна — химик отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0009-9343-7191>

Шпилевая Марина Валентиновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Arbuzova — Chemist, Department of Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0009-9343-7191>

Marina V. Shpilevaya — Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9957-4009>

Катунин Георгий Леонидович — кандидат медицинских наук, дерматовенеролог отдела инфекций, передаваемых половым путем, федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>

Носов Никита Юрьевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>

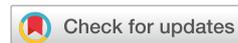
Georgiy L. Katunin — Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, Department of Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0599-6305>

Nikita Yu. Nosov — Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections and Dermatoses, State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3967-8359>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Риски развития инфекционных заболеваний в субъективном восприятии жителей мегаполисов: от оценки к стратегии управления

Н.А. Лебедева-Несевря, С.Ю. Шарыпова[✉], М.Д. Корнилицына

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ул. Букирева, д. 15, г. Пермь, 614068, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Для России в «постпандемийный» период характерен относительно высокий уровень инфекционной заболеваемости, сочетающийся с «инфекционной настороженностью» населения и страхом перед возможными эпидемиями. Управление рисками для здоровья, связанными с распространением инфекций, требует комплексного подхода, затрагивающего не только функционирование системы здравоохранения, но и поведение индивидов. **Цель исследования** — выявить особенности субъективного восприятия риска развития инфекционных заболеваний и описать поведенческие риск-ассоциированные стратегии на выборке городского населения Российской Федерации. **Методы.** Эмпирическое исследование было реализовано в смешанной методологии. На первом этапе был осуществлен формализованный опрос ($n = 300$), направленный на измерение субъективного восприятия риска развития инфекционных заболеваний и поведения в отношении этого риска. На втором этапе проведен анализ глубинных интервью ($n = 11$) с целью прояснить суть поведенческих стратегий, направленных на управление риском развития инфекционных заболеваний. При работе с количественными данными использовались методы дескриптивной статистики, расчет отношения шансов (OR), корреляционный и факторный виды анализа с помощью статистического пакета SPSS Statistics 21.0. Метод анализа качественных данных — открытое и осевое кодирование. **Результаты.** Развитие инфекционных заболеваний — это наиболее значимый риск в субъективном восприятии жителей российских мегаполисов. Большинство респондентов (80%) оценивают риск на 0,5 и выше (что соответствует настораживающему и высокому уровням риска) и реализуют те или иные меры по управлению им. Детерминантами выбора стратегии являются возраст (r Пирсона = $-0,539$ при $p < 0,001$) и наличие детей (r Спирмена = $0,360$ при $p < 0,05$). Субъективная оценка риска не является статистически достоверным предиктором уровня активности индивида в отношении риска. В результате факторного анализа (объяснительная способность модели 53% при $p < 0,001$) были определены группы действий по снижению риска: 1) поиск информации, 2) создание защитного пространства, 3) взаимодействие с внешней средой. Анализ глубинных интервью позволил уточнить, что при зафиксированном стремлении к действиям само поведение индивидов можно обозначить как пассивная адаптация к риску. **Заключение.** Исследование показало, что восприятие риска не является основным и необходимым фактором выбора активной стратегии управления риском. Отказ от действий по снижению риска связан с экстернальной установкой — убежденностью в его неконтролируемости и возложением ответственности на других субъектов рискованного пространства. Полученные данные могут быть учтены при разработке и совершенствовании мер по предотвращению распространения инфекционных заболеваний, в том числе в рамках информирования о риске для здоровья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфекционные заболевания, риск здоровью, оценка риска, восприятие риска, субъективный риск, стратегии управления риском

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лебедева-Несевря Н. А., Шарыпова С. Ю., Корнилицына М. Д. Риски развития инфекционных заболеваний в субъективном восприятии жителей мегаполисов: от оценки к стратегии управления. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(6):96–105. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-96-105>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: статья подготовлена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-18-00480.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальным этическим комитетом, исследование проведено с опорой на кодекс ESOMAR.

ВКЛАД АВТОРОВ: Н. А. Лебедева-Несевря, С. Ю. Шарыпова, М. Д. Корнилицына — разработка концепции и дизайна исследования; С. Ю. Шарыпова, М. Д. Корнилицына — сбор данных; Н. А. Лебедева-Несевря, С. Ю. Шарыпова, М. Д. Корнилицына — анализ и интерпретация результатов; С. Ю. Шарыпова — обзор литературы, проведение статистического анализа; С. Ю. Шарыпова, М. Д. Корнилицына — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н. А. Лебедева-Несевря — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Шарыпова Софья Юрьевна, кандидат социологических наук, доцент кафедры социологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: ул. Букирева, д. 15, г. Пермь, 614068, Россия. E-mail: sonia.eliseeva@bk.ru

Получена: 30.05.2024 / Получена после доработки: 11.10.2024 / Принята к публикации: 12.11.2024

© Лебедева-Несевря Н. А., Шарыпова С. Ю., Корнилицына М. Д., 2024

Risks of infectious diseases in the subjective perception of metropolitan residents: From assessment to management strategy

Natalia A. Lebedeva-Nesevria, Sofya Yu. Sharypova✉, Maria D. Kornilitsyna

Perm State National Research University, Bukireva str., 15, Perm, 614068, Russia

ABSTRACT

Background. In the post-pandemic period, Russia is characterized by a relatively high level of infectious morbidity, combined with the “infection surveillance” of the population and fear of possible epidemics. Managing health risks associated with the spread of infections requires a comprehensive approach that addresses both the healthcare system and individual behavior. **Objective.** To identify the features of subjective risk perception regarding infectious diseases and to describe behavior risk-associated strategies in a sample of urban populations in the Russian Federation. **Methods.** An empirical study was conducted using a mixed methodology. The first phase involved a formalized survey ($n = 300$) aimed at measuring the subjective perception of infectious disease risk and related behaviors. The second phase included an analysis of in-depth interviews ($n = 11$) in order to clarify the essence of behavior strategies aimed at managing the infectious disease risk. Descriptive statistics, odds ratio calculations, as well as correlation and factor analyses were employed for processing quantitative data by means of SPSS Statistics 21.0. Qualitative data analysis involved open and axial coding. **Results.** The development of infectious diseases is perceived as the most significant risk among residents of Russian metropolitan areas. The majority of respondents (80%) rate the risk at 0.5 or higher (indicating alarming and high levels of risk) and implement various measures for its management. Determinants influencing strategy choice include age (Pearson's $r = (-)0.539$ at $p < 0.001$) and parental status (Spearman's $\rho = 0.360$ at $p < 0.05$). Subjective risk assessment is not considered a statistically significant predictor of individual activity regarding risk. Factor analysis (model explanatory capacity 53%, $p < 0.001$) identified groups of actions aimed at risk reduction: 1) information seeking, 2) creating a protective space, and 3) interacting with the external environment. In-depth interview analysis clarified that despite a documented inclination towards action, individual behavior can be characterized as passive adaptation to the risk. **Conclusion.** Risk perception is found to be not a primary or necessary factor in choosing an active risk management strategy. The reluctance to take risk-reducing actions is associated with an external locus of control, which involves a belief that risk is uncontrollable and assigning responsibility to other subjects of the risk space. The findings may be considered in the development and improvement of measures to prevent the spread of infectious diseases, including health risk communication strategies.

KEYWORDS: infectious diseases, health risk, risk assessment, risk perception, subjective risk, risk management strategies

FOR CITATION: Lebedeva-Nesevria N.A., Sharypova S.Yu., Kornilitsyna M.D. Risks of infectious diseases in the subjective perception of metropolitan residents: From assessment to management strategy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(6):96–105. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-6-96-105>

FUNDING: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-18-00480.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: This type of research does not need approval from a local research ethics committee. The study was conducted in accordance with the ESOMAR code.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.A. Lebedeva-Nesevria, S.Yu. Sharypova, M.D. Kornilitsyna — concept statement and contribution to the scientific layout; S.Yu. Sharypova, M.D. Kornilitsyna — data collection; N.A. Lebedeva-Nesevria, S.Yu. Sharypova, M.D. Kornilitsyna — analysis and interpretation of the results, S.Yu. Sharypova — literature review, statistical analysis; S.Yu. Sharypova, M.D. Kornilitsyna — drafting the manuscript and preparing its final version; N.A. Lebedeva-Nesevria — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉**CORRESPONDING AUTHOR:** Sofya Yu. Sharypova, Cand. Sci. (Sociology), Assoc. Prof., Department of Sociology, Perm State National Research University. Address: Bukireva str., 15, Perm, 614068, Russia. E-mail: sonia.eliseeva@bk.ru

Received: 30.05.2024 / **Revised:** 11.10.2024 / **Accepted:** 12.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 в Российской Федерации в 2020–2022 гг. сопровождалась ростом распространенности различных инфекций (например, гриппа и ОРВИ [1]). Заболеваемость всеми регистрируемыми инфекционными заболеваниями начала снижаться в 2023 г., приближаясь к средним значениям периода 2010–2019 гг.¹, однако показатель «заболеваемость инфекционными и паразитарными болезнями в расчете на 100 тыс. населения» в 2023 г.

составлял 27 156,76 сл., что выше значений 2018 г. на 17%, а значений 2019 г. — на 20%. Сохраняется высокая обеспокоенность населения в отношении угроз «массовых эпидемий, распространений СПИДа, КОВИДа» — по результатам опроса Фонда «Общественное мнение» в январе 2024 г. 35% россиян испытывали по данным поводам тревогу и опасения². Защита каждого человека от эпидемических рисков на основе модернизации механизма предотвращения инфекционных угроз является стратегической

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. 173 с.

² Страхи и тревоги россиян относительно ситуации в повседневной жизни, стране и мире. Available: <https://fom.ru/Nastroeniya/14975> (дата обращения: 03.11.2024).

задачей российского государства³. Методология анализа риска здоровью выступает одним из наиболее современных и эффективных инструментов обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения [2].

Методологическая рамка изучения рисков здоровью населения формируется сочетанием двух подходов: позитивистского, характерного для гигиены и эпидемиологии и рассматривающего риск здоровью как объективно существующую угрозу жизни или здоровью человека, вероятность развития которой можно измерить, а риск — исчислить, параметризовать [3, 4], и субъективистского, разрабатываемого в рамках социологии и психологии, интерпретирующего риск здоровью как совокупность культурно и личностно обусловленных представлений индивида о факторах и величине риска [5, 6]. Результаты оценки риска, реализованной в рамках объективистского подхода, не всегда совпадают с субъективной картиной риска индивида [7], складывающейся под воздействием его социальных установок, опыта, информационного контекста [8], модифицирующейся под влиянием страхов, убеждений, «индивидуальной чувствительности к риску» [9]. Важным является то, что именно воспринимаемый риск, а не объективно существующие опасности, направляет поведение индивида в сфере здоровья [10].

Многочисленные исследования, обобщенные в систематических обзорах, доказывают связь между воспринимаемой вероятностью и тяжестью вреда здоровью и готовностью вакцинироваться [11], уровнем физической активности [12], потреблением алкоголя [13] и курением [14]. Высокая субъективная оценка риска здоровью в период пандемии COVID-19 положительно коррелировала с соблюдением гигиенических норм и противоэпидемических предписаний (например, ношением маски и частым мытьем рук) и ответственным медицинским поведением [15]. Спад заболеваемости COVID-19 сочетался со снижением субъективных оценок риска (в первую очередь, основанных на рациональных суждениях (“analytic risk perception”)) и отказом от активных протективных действий на уровне индивидов и домохозяйств [16].

Теория запланированного поведения (обозначаемая как “behavior motivation hypothesis” в некоторых медико-социальных исследованиях [17]) трактует связь субъективных представлений о риске и поведения в сфере здоровья как линейную. Оценка негативного события как вероятно побуждает индивида снижать данную вероятность путем определенных действий (цепочка «воспринимаемый риск» — «готовность действовать» — «активность» [18]). Так, в ходе исследования 2020 г. на национальной выборке в США было установлено, что с ростом субъективной оценки вероятности заболеть коронавирусной инфекцией (вопрос «По шкале от 0 до 100% как вы оцениваете вероятность заразиться коронавирусом в ближайшие три месяца?») увеличивается степень приверженности мытью рук как профилактической практике [19]. Вместе с тем

в ряде исследований не было обнаружено достоверных связей между уровнем воспринимаемого риска и степенью реализации самосохранительного поведения. Например, среди американских женщин, характеризующих риск развития рака груди как высокий, частота прохождения маммографии, уровень двигательной активности и потребление овощей и фруктов были такими же, как у тех, кто оценивал риск как низкий [20]. Участники финского исследования, воспринимавшие риск развития сахарного диабета как высокий, не отличались по уровню физической активности от тех, кто называл риск низким [21]. Значительный корпус работ демонстрирует наличие между восприятием риска и поведением в сфере здоровья факторов-медиаторов — степени контролируемости источника (факторов) риска [22], самооффективности (веры в собственные возможности по снижению риска) [23], доверия [24], страха [25]. В исследовании особенностей самосохранительного поведения населения стран Латинской Америки в период пандемии COVID-19 показано независимое воздействие восприятия риска и страха заболеть коронавирусом на превентивное поведение [26].

Сохраняющийся в России высокий уровень инфекционной заболеваемости требует реализации комплексных профилактических мер как на уровне государства, так и на уровне семей и отдельных индивидов (вакцинопрофилактика, ответственное гигиеническое и медицинское поведение). Сформированная в ходе пандемии COVID-19 «инфекционная настороженность» населения [27] позволяет выдвинуть гипотезу о доминировании среди различных социальных групп высоких оценок рисков для здоровья, ассоциированных с распространением инфекционных заболеваний, и связанного с этими оценками высокого уровня приверженности протективным практикам. Проверке данной гипотезы посвящено настоящее исследование.

Цель исследования — выявить особенности субъективного восприятия риска развития инфекционных заболеваний и описать поведенческие риск-ассоциированные стратегии на выборке городского населения Российской Федерации.

МЕТОДЫ

Эмпирическое исследование было реализовано в смешанной методологии (стратегия последовательных вкладов, QUANT→qual) [28] с применением количественных и качественных методов сбора и анализа данных (полевой этап: весна — осень 2024 г.).

На первом этапе (QUANT) был проведен формализованный онлайн-опрос занятого населения трех городов России численностью 1 млн чел. и более (Новосибирск, Нижний Новгород, Пермь). По данным Росстата, доля городского населения в Российской Федерации составляет 75%. Почти четверть россиян (24,1%) проживают в шестнадцати населенных пунктах с численностью жите-

³ Постановление Совета Федерации Федерального собрания РФ от 22 ноября 2023 г. № 673-СФ «О реализации федерального проекта «Санитарный щит страны — безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)». Available: <https://npalib.ru/2023/11/22/postanovlenie673-sf-id461300/> (дата обращения: 03.11.24).

лей 1 млн человек и более. Выбранные для обследования территории репрезентируют три подгруппы российских мегаполисов: 1) города — лидеры по численности населения, входящие в первую «пятерку» (в выборку включен г. Новосибирск — третий город России по численности населения); 2) города-миллионеры, составляющие середину рейтинга (в выборку включен г. Нижний Новгород, занимающий шестое место и постепенно теряющий население); 3) города, находящиеся в нижней части списка (в выборку включен г. Пермь — предпоследнее место среди всех городов с населением 1 млн человек и более). Доля занятого населения среди городского населения Российской Федерации составляет 41,8%.

Объем выборочной совокупности онлайн-опроса составил 300 человек в возрасте от 18 до 65 лет. Способ отбора респондентов — ривер-семплинг, контролируемые параметры на этапе скрининга — территория постоянного проживания, возраст и статус занятости. Ссылка на анкету распространялась в социальных сетях (в том числе с помощью размещения постов в пабликах предприятий и организаций) и мессенджерах. Период сбора эмпирического материала — три недели. Оценка структуры выборочной совокупности *a posteriori* показала наличие смещения по критериям пола, уровня образования и субъективной оценки материального благополучия относительно генеральной совокупности. Большинство опрошенных имеют высшее образование (76%), состоят в зарегистрированном (46%) или незарегистрированном (24%) браке и оценивают свое финансовое положение как среднее (30%) или выше среднего (49%), отвечая, что денег хватает на продукты, одежду и иногда на вещи длительного пользования. Было принято решение осуществить взвешивание выборки по параметру пола как наиболее значимому, согласно анализу литературы, фактору восприятия рисков для здоровья. Основой для взвешивания выступила половая структура городского населения России (46% мужчин и 54% женщин). Статистический анализ данных выполнялся с учетом полученных весовых коэффициентов.

Субъективная оценка риска развития инфекционных заболеваний рассчитывалась с помощью индекса, который включал оценку вероятности возникновения негативного эффекта под воздействием фактора, умноженную на оценку тяжести вреда здоровью: $R = P \times g$, где P — вероятность, g — тяжесть. Респондентам предлагалось оценить показатели вероятности и тяжести по шкале от 1 до 10, где 1 — минимальное значение, а 10 — максимальное значение. Использовались вопросы: «*Насколько вероятно, что распространение инфекционных заболеваний может негативно повлиять на ваше здоровье?*» и «*Насколько тяжелыми для вашего здоровья могут быть последствия распространения инфекционных заболеваний?*»

Поведение в отношении риска развития инфекционных заболеваний рассматривалось в двух направлениях: 1) активное поведение, т. е. реализация конкретных действий для минимизации риска; 2) пассивное поведение и при-

чины, обуславливающие его. Тип поведения определялся через вопрос-фильтр «*Предпринимаете ли Вы какие-либо действия, чтобы снизить негативное влияние распространения инфекционных заболеваний на ваше здоровье?*».

Полученные количественные данные были обработаны и проанализированы с помощью статистического пакета SPSS Statistics 21.0. При работе с данными использовались методы дескриптивной статистики, расчет отношения шансов, корреляционный и факторный виды анализа.

На втором этапе (qual) была предпринята попытка детализации выделенных по результатам опроса поведенческих стратегий, направленных на управление риском развития инфекционных заболеваний. Материалами этапа стали транскрипты 11 глубинных интервью с жителями трех обследованных территорий в возрасте 18 лет и старше (7 женщин и 4 мужчины). Фокус — на конкретные поведенческие практики, реализуемые индивидом в повседневной жизни, и смыслы, которыми данные практики наделяются. Материалы интервью были транскрибированы и обобщены в соответствии с целью исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе формализованного опроса респондентам был представлен перечень разнородных (внешнесредовых, социальных, производственных и пр.) факторов риска для здоровья. При ответе на многовариантный вопрос отвечающим предлагалось выбрать все факторы, представляющие реальную или потенциальную угрозу для их здоровья. Самым часто выбираемым фактором оказалось «распространение инфекционных заболеваний» — его отметили 69% опрошенных. Женщины указывали данную угрозу почти в 4 раза чаще, чем мужчины ($OR = 3,696$ с 95% ДИ 2,200–6,210⁴). Иных статистически значимых связей выбора респондентов с их социально-демографическими характеристиками обнаружено не было.

Высокий уровень риска развития инфекционных заболеваний осознается большинством россиян, проживающих в крупнейших городах РФ. Подавляющая часть опрошенных (более 60%) высоко оценивают вероятность возникновения тяжелых (на уровне 7 и выше по шкале от 1 до 10) негативных ответов со стороны здоровья под воздействием данного фактора. Примечательно, что минимальное значение («1») при оценке «вероятности» выбрал лишь один человек, а при оценке «тяжести» эта ячейка осталась пустой, ее не выбрали.

В целом, распределение ответов респондентов на вопросы о вероятности и тяжести можно считать симметричным, т. е. носящим характер нормального (см. табл. 1) — коэффициент асимметрии A^5 распределения оценок «вероятности» равен (-)0,329 при стандартной ошибке асимметрии 0,174; коэффициент асимметрии A распределения оценок «тяжести» равен (-)0,344 при стандартной ошибке асимметрии 0,176. Установлена связь между полом и оценкой вероятности (коэффициент гамма = (-)0,247 при $p < 0,05$).

⁴ Расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

⁵ Мера отклонения распределения частоты от симметричного (нормального) распределения.

Таблица 1. Вероятность развития инфекционных заболеваний и тяжесть вреда для здоровья в оценках россиян (доля указавших значение шкалы, в % к общему числу опрошенных)

Table 1. Probability of developing infectious diseases and severity of health harm as assessed by Russians (percentage of respondents indicating scale values, % of total respondents)

Шкала	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Итого
В целом по выборке											
Вероятность	0,4	0,8	2	3,6	18,2	9,5	17	20,4	10,1	18,1	100
Тяжесть вреда	0	1,2	5,3	3,2	18,8	7,7	14,6	17,1	11,7	20,3	100
Мужчины											
Вероятность	0	0	2,2	4,4	24,4	13,3	22,2	15,6	2,2	15,6	100
Тяжесть вреда	0	0	9,3	2,3	25,6	7,0	11,6	16,3	7,0	20,9	100
Женщины											
Вероятность	0,6	1,2	1,8	3,0	14,6	7,3	14,0	23,2	14,6	19,5	100
Тяжесть вреда	0	1,9	3,1	3,8	15,0	8,1	16,3	17,5	14,4	20,0	100

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Таблица 2. Меры центральной тенденции показателей субъективного восприятия риска развития инфекционных заболеваний у россиян

Table 2. Measures of central tendency for indicators of subjective risk perception regarding infectious disease development among Russians

Показатели	Вероятность			Тяжесть			Риск		
	Среднее	Медиана	Мода	Среднее	Медиана	Мода	Среднее	Медиана	Мода
Выборка в целом	0,72	0,70	0,80	0,72	0,70	1,00	0,55	0,50	1,00
Мужчины	0,68	0,70	0,50	0,69	0,70	0,50	0,49	0,42	1,00
Женщины	0,75	0,80	0,80	0,74	0,80	1,00	0,58	0,60	1,00
С высшим образованием	0,72	0,70	0,80	0,72	0,70	0,50	0,54	0,50	1,00
Без высшего образования	0,75	0,80	1,00	0,72	0,80	1,00	0,58	0,60	1,00
Есть дети до 16 лет	0,73	0,70	1,00	0,71	0,70	1,00	0,54	0,49	1,00
Нет детей до 16 лет	0,72	0,70	0,80	0,73	0,80	1,00	0,55	0,54	0,64

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Для дальнейшего анализа субъективного восприятия риска значения «вероятности» и «тяжести» были переведены в шкалу от 0 до 1. На основании произведения этих значений была выявлена субъективная оценка риска развития инфекционных заболеваний у россиян, усредненное значение которой находится на уровне 0,5. Причем у мужчин среднее значение оценки риска ниже (см. табл. 2). Других особенностей в субъективном восприятии риска развития инфекционных заболеваний обнаружено не было.

Интерпретация исчисленных уровней субъективно воспринимаемого риска базировалась на предварительно определенном уровне приемлемого (допустимого) риска — от 0 до 0,29. В рамках настоящего исследования риск в диапазоне от 0,01 до 0,09 трактовался как минимальный (1,6% ответивших), в диапазоне от 0,1 до 0,29 — как допустимый/приемлемый (18,4% ответивших), от 0,3 до 0,59 — каксторажавающий (36,1% ответивших) и от 0,6 до 1,0 как высокий (43,9% ответивших).

Преобладание в выборке респондентов, оценивающих риск здоровью, связанный с распространением инфек-

ционных заболеваний, как высокий, подтвердило первую часть предварительно выдвинутой гипотезы, однако статистически значимой связи между оценкой риска и интенсивностью реализации действий, направленных на его снижение, обнаружено не было. В связи с этим стратегии поведения, ориентированные на снижение риска и реализуемые россиянами, оценивались без привязки к их субъективному восприятию риска.

Опрошенное население было поделено на две группы: 1) тех, кто занимает активную позицию по управлению риском развития инфекционных заболеваний (их доля в группе выбравших этот риск составляет 87%), и 2) тех, кто пассивен в этом отношении (13%). Причинами отказа от действий для минимизации риска почти в равной степени являются исключение субъектности из управления риском (61,1% «пассивных»), отсутствие знаний (55,9%) и ресурсов (55,7%) для снижения риска. В меньшей степени респонденты выбирали вариант ответа «Потому что меня это не волнует/Потому что не хочу» (38,9% «пассивных» в отношении риска).

Таблица 3. Распространенность действий по минимизации риска развития инфекционных заболеваний среди россиян в зависимости от пола (%*)

Table 3. Prevalence of actions to minimize the risk of infectious disease development among Russians by gender (%*)

Показатели	Мужчины	Женщины	Всего
Изучаю (знаю) правила безопасности в ситуации распространения инфекционных заболеваний	89	87	88
Изучаю (знаю) информацию о том, в какие службы можно обратиться в случае распространения инфекционных заболеваний и заболевания	83	83	83
Отслеживаю информацию о распространении инфекционных заболеваний в месте проживания	78	87	84
Использую специальные средства защиты в ситуации распространения инфекционных заболеваний, например медицинская маска, антисептик	81	86	84
Соблюдаю правила безопасности в ситуации распространения инфекционных заболеваний, например гигиенические правила	94	98	97
Владею навыками по диагностированию инфекционных заболеваний и оказанию первой медицинской помощи	43	51	49
Информирую о состоянии своего здоровья окружающих людей	78	88	85
Избегаю места скопления людей в сезон активного распространения инфекционных заболеваний	81	82	82
Вакцинируюсь	81	56	64

Примечания: таблица составлена авторами; * процент указан от общего числа тех, кто предпринимает действия для снижения риска (сумма ответов превышает 100%, так как респонденты могли выбрать несколько вариантов ответа)

Notes: the table was compiled by the authors; * percentage of total number of those taking actions to reduce risk (the sum of responses exceeds 100% as respondents could select multiple options).

Корреляционный анализ позволил выявить две детерминанты, которые определяют пассивное поведение индивида в отношении риска развития инфекционных заболеваний — это возраст и наличие несовершеннолетних детей. С увеличением возраста индивиды чаще говорят об отсутствии знаний (r Пирсона = (-)0,485 при $p < 0,001$) и ресурсов (r Пирсона = (-)0,539 при $p < 0,001$), необходимых для минимизации этого риска. Наличие детей и их количество определяет уровень тревожности/волнения в отношении риска развития инфекционных заболеваний (ρ Спирмена = 0,360 при $p < 0,05$), причем в группе женщин эта связь усиливается (ρ Спирмена = 0,551 при $p < 0,05$).

Что касается активного поведения по управлению риском развития инфекционных заболеваний, то к наиболее распространенным действиям, которые россияне реализуют для минимизации этого риска, можно отнести изучение (88%) и соблюдение (97%) правил безопасности в ситуации повышенной эпидемиологической опасности (см. табл. 3). Меньше всего респонденты говорили о наличии навыков по диагностированию инфекционных заболеваний и оказанию первой медицинской помощи в ситуации болезни — этот вариант выбрали 49% опрошенных. На владение этими навыками влияет количество несовершеннолетних детей у индивида (коэффициент гамма = (-)0,234 при $p < 0,05$). В выборке большинство граждан (58%) не имеют несовершеннолетних детей, что, вероятно, в некоторой степени обуславливает низкие показатели владения навыками в сфере инфекционных заболеваний у россиян.

Статистически значимые различия в реализации действий по минимизации риска развития инфекционных заболеваний между социально-демографическими группами отмечаются лишь относительно вакцинации. Вероятность вакцинации среди мужчин почти в 3,5 раза выше, чем среди женщин (OR = 3,401 с 95% ДИ 1,611–7,180); люди, не имеющие высшего образования, почти в 2,5 раза реже заявляют о вакцинации, нежели люди с высшим образованием (OR = 0,430 с 95% ДИ 0,206–0,898).

В ходе анализа была произведена факторизация действий, к которым россияне прибегают для снижения риска развития инфекционных заболеваний. Критерий адекватности выборки Кайзера — Мейера — Олкина (КМО) находится на уровне 0,6 — это свидетельствует об удовлетворительной степени применимости факторного анализа к данной выборке. В результате факторизации была получена модель, объяснительная способность которой составляет 53% при $p < 0,001$. Модель состоит из трех групп действий по управлению риском, которые условно можно разделить на 1) поиск информации, 2) создание защитного пространства и 3) взаимодействие с внешней средой. Первый тип управления риском на индивидуальном уровне представляет собой изучение любой информации, связанной с инфекционными заболеваниями (в таблице 3 пункты 1–3, 6). Второй тип — это вакцинация и использование иных специальных средств защиты от инфекционных заболеваний, например медицинской маски или антисептика (в таблице 3 пункты 4 и 9). Третий тип управления риском является самым активным и подразумевает соблюдение

правил безопасности в рискогенной среде (личная гигиена, избегание мест скопления людей), а также высокий уровень ответственности за других людей (посредством информирования других о состоянии своего здоровья) (в таблице 3 пункты 5–8).

Выделенные типы поведения по управлению риском развития инфекционных заболеваний были сопоставлены с результатами анализа качественных данных. Обнаружено, что население воспринимает инфекционные заболевания с экстернальных позиций, не возлагая на себя ответственность за риск заражения (типичным можно считать объяснение обстоятельств развития инфекционного заболевания действием «случайных вирусов» (жен., 71 год, г. Пермь)⁶). Независимо от места, занимаемого здоровьем в иерархии ценностных ориентаций, значительная часть информантов видит его как непостоянный ресурс, подверженный внезапным изменениям («*Во время пандемии COVID-19 в любой момент можно было заболеть, даже не выходя из дома*» (муж., 23 года, г. Пермь)) и потенциальному ухудшению («*Здоровье [при рассуждении об инфекционных заболеваниях] — штука такая, внезапно может что-нибудь да и образоваться*» (муж., 31 год, г. Пермь)).

Низкие субъективные возможности управления рисками развития инфекционных заболеваний проявляются в артикуляции неспособности предвидеть опасность и противостоять угрозе, и сочетаются с темой новых/неизвестных ранее заболеваний («*Бояться можно много чего, болезней. Потом неизвестные болезни, инфекции, пандемии, раньше этого не было*» (жен., 50 лет, г. Новосибирск), «*Сейчас слышишь, что новые вирусы появляются, даже не вирусы, а новые мутации вируса, сейчас говорят, что они более заразные*» (жен., 60 лет, г. Новосибирск)).

Ограниченность контроля риска на индивидуальном уровне определяет:

1) ориентацию на внешнюю экспертизу (группа действий в объяснительной модели — «поиск информации») — «*Как человек может себя обезопасить, если он совсем не разбирается в медицинских показателях, терминах или лекарствах. Надо, получается, во всем разбираться. А как можно во всем разбираться? Никак же?*» (жен., 42 года, г. Новосибирск);

2) потребность в эффективном функционировании организаций и институтов, в том числе в части соблюдения санитарно-гигиенических норм и правил (группа действий в объяснительной модели — «взаимодействие с внешней средой») — «*Необходимо соблюдение санитарно-эпидемиологических норм со стороны школы, нормы диктуются, но, к сожалению, не всегда соблюдаются*» (жен., 40 лет, г. Нижний Новгород).

В текстах интервью актуализируется тема отчасти вынужденной самостоятельной заботы о здоровье («*Каждый человек должен заботиться о своем здоровье сам, любить себя, ценить*» (жен., 49 лет, г. Пермь)), связанной, среди прочего, с низким доверием лицам, принимающим решения в сфере управления рисками здоровью («*Бывают*

у медработников свои ошибки. Грубо говоря, укол не тот поставили или не тому укол поставили. <...> Пошел — зуб не тот вырвали. Акушерка не тот, ненужный укол поставила, тоже были проблемы» (жен., 42 года, г. Новосибирск)). При этом поведение информантов на фоне сомнений в компетенции специалистов остается пассивным.

На основании качественных данных становится очевидно, что действия, предпринимаемые населением по минимизации риска распространения инфекционных заболеваний, скорее носят потенциальный, нежели реальный характер. Доминирует стратегия пассивной адаптации, спровоцированная а) установкой (на основании когнитивного и/или эмоционального компонента) на невозможность редуцировать риск и б) внешним противостоянием среды — случайностью риска, активным включением других субъектов рискового пространства в формирование риска.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследования установлено, что жители мегаполисов России оценивают риск развития инфекционных заболеваний довольно высоко. Результаты других отечественных исследований связывают такую оценку риска с особенностями городской среды, к которым относится высокая плотность населения и связанная с ней перегруженность системы здравоохранения, что в сложной эпидемиологической ситуации негативно отразилось на здоровье жителей крупных городов [29]. С точки зрения теории фундаментальных причин [30] условия городской среды можно определить как фон или контекст существования риска развития инфекционных заболеваний, т. е. эти условия являются «риском рисков», поэтому усиливают в сознании горожан и без того весомые риски здоровью.

Психометрическая парадигма в исследовании риска [31] может быть полезной при объяснении отсутствия связи между субъективным восприятием риска и предпринимаемыми действиями для его минимизации. С позиций данного подхода значимое место в субъективной оценке риска занимают не только воспринимаемые вероятность и тяжесть, но и индивидуальные особенности человека, в частности ощущаемый контроль над риском [32]. Неспособность контролировать ситуацию разрывает связь восприятия риска и действий, активизируя в большей степени эмоциональный компонент (тревожность, страх и т. п.). Данные других исследований в этой области подтверждают, что поведение, направленное на снижение рисков, в значительной мере коррелирует с тем, насколько индивид способен контролировать риск, нежели с субъективной оценкой риска [33]. Результаты интервью показывают, что россияне относят риск развития инфекционных заболеваний к числу неконтролируемых рисков, поэтому управление этим риском кажется им невозможным.

В настоящем исследовании были определены две стратегии в отношении риска: активная и пассивная. Основными причинами пассивности являются исключение субъектности из управления риском, отсутствие знаний и ресурсов для снижения риска. Это согласуется с ре-

⁶ Цитаты из интервью в тексте выделены курсивом, при цитировании сохранена лексика респондентов.

зультатами отечественного исследования, где указано, что пассивные стратегии адаптации к вынужденному риску определяются тем, что субъект не верит в возможность решения проблемы или надеется, что ситуация решится без его участия [34]. Данные неформализованных интервью говорят о необходимости включения в дихотомию «активность — пассивность» еще одной стратегии — «пассивной адаптации». Эта стратегия, с одной стороны, подразумевает знания и возможности для минимизации риска, с другой стороны, направлена на нейтрализацию риска лишь «в своем восприятии», без активного взаимодействия с внешней средой [35].

Кроме этого, в ходе анализа неформализованных интервью отмечено, что выбор поведения в отношении риска может быть связан с уровнем доверия лицам, принимающим решения относительно этого риска. Данный вывод основывается на теории риска Э. Гидденса, где управление риском, а точнее, его снижение, опосредуется уровнем доверия к социальной системе [36]. Ключевыми аспектами успешной адаптации к риску являются не только действия по снижению риска, но и повышение адаптивных возможностей участников через укрепление доверия к государственным и властным институтам, а также к другим субъектам, принимающим решения по вопросам риска [37].

В рамках активной стратегии были выделены типы действий, направленные на минимизацию риска: 1) поиск информации, 2) создание защитного пространства и 3) взаимодействие с внешней средой. Подобные стратегии можно встретить в отечественных и зарубежных работах применительно к другим, в том числе внешнесредовым факторам риска здоровью [38, 39]. При этом проведенные интервью позволили уточнить, что перечисленные модели поведения основаны преимущественно не на личной активности, а на потенциальном выполнении действий со стороны других субъектов рискованного пространства. Население, ощущая свою уязвимость в ситуации инфекционного заболевания, считает, что риск является для них неподконтрольным, и воспринимают свою роль в процессе его минимизации незначительной в соотношении с тем, какая ответственность отводится системе здравоохранения и иным социальным институтам [40].

На сегодняшний день наблюдается высокая обеспокоенность россиян по вопросу распространения различных инфекций. Статистические данные указывают на ежегодное увеличение показателей заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями. Анализ литературы показал, что изучение восприятия риска, в частности риска развития инфекционных заболеваний, может быть продуктивным для объяснения поведения индивидов в сфере здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готвянская Т.П., Мукашева Е.А., Ноздрачева А.В., Сипачева Н.Б., Семенов А.В., Игнатьева А.В., Николаева О.Г., Гусева Е.В., Афонин С.А., Бурцева Е.И. Заболеваемость и популяционный иммунитет к гриппу и ОРВИ в условиях пандемии COVID-19. *Санитарный врач*. 2023;3:153–163. <https://doi.org/10.33920/med-08-2303-03>
2. Gotvyanskaya TP, Mukasheva EA, Nozdracheva AV, Sipacheva NB, Semenenko AV, Ignatieva AV, Nikolaeva OG, Guseva EV, Afonin SA,

Результаты исследования на выборке городского населения России подтверждают, что распространение инфекционных заболеваний рефлексировано населением как значимый источник возможного вреда для здоровья. В восприятии жителей мегаполисов, с учетом оценок вероятности возникновения негативного эффекта под воздействием фактора и тяжести вреда здоровью, уровень данного риска можно обозначить как настораживающий или высокий.

Согласно данным формализованного опроса большинство россиян демонстрируют активную позицию в своем поведении в отношении риска развития инфекционных заболеваний. В результате факторного анализа были выделены три группы действий для снижения данного риска: 1) поиск информации, 2) создание защитного пространства, 3) взаимодействие с внешней средой.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничение в виде невозможности экстраполяции полученных результатов на все городское население Российской Федерации, т. к. эмпирический объект исследования сужен до занятого населения российских городов с численностью жителей 1 млн человек и более.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные были сопоставлены с результатами качественного исследования методом глубинного интервью. Было установлено, что хоть россияне и заявляют о важности определенных действий для снижения риска, в действительности доминирует стратегия пассивной адаптации, которая направлена на минимизацию риска лишь в субъективном восприятии. Невозможность применения активной стратегии спровоцирована, с одной стороны, установкой на неподконтрольность риска, с другой стороны, возложением ответственности в решении этого вопроса на иных субъектов рискованного пространства, несмотря на сомнения в их компетентности и, как следствие, низкий уровень доверия к ним. Полученные результаты могут быть полезны как для модернизации мер по предотвращению распространения инфекционных заболеваний, особенно в сложных эпидемиологических условиях, так и для совершенствования уже имеющихся программ по сохранению здоровья граждан. В частности, представляется значимой реализация дополнительных просветительских мероприятий, направленных на повышение уровня гигиенической грамотности населения в вопросах профилактики инфекционных заболеваний. Особый акцент рекомендуется делать на индивидуальных действиях, способствующих защите от инфекций, а также на профилактических ресурсах и возможностях семей и домохозяйств.

1. Burtseva EI, Incidence and population immunity to influenza and ARVI in the context of the COVID-19 pandemic. *Sanitary Doctor*. 2023;3:153–163 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-08-2303-03>

2. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы и перспективы развития методологии анализа риска в условиях современных вызовов безопасности для здоровья населения Российской Федерации. *Анализ риска здоровья*. 2023;4:4–18. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.01>

- Onishchenko GG. Development of the risk analysis methodology given the current safety challenges for public health in the Russian Federation: vital issues and prospects. *Health Risk Analysis*. 2023;4:4–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.01.eng>
3. Онищенко Г.Г. Концепция риска и ее место в системе социально-гигиенического мониторинга (проблемы и пути решения). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2005;11:27–33. Onishchenko GG. Conception of health risks and its place in the system of sociohygienic monitoring (problems and approaches to their solution). *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2005;11:27–33 (In Russ.).
 4. Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Май И.В., Шур П.З. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения. *Анализ риска здоровью*. 2022;3:4–20. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.01> Zaitseva NV, Onishchenko GG, May IV, Shur PZ. Developing the methodology for health risk assessment within public management of sanitary-epidemiological welfare of the population. *Health Risk Analysis*. 2022;3:4–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.01>
 5. Fischhoff B, Broomell SB. Judgment and Decision Making. *Annu Rev Psychol*. 2020;71:331–355. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010419-050747>
 6. Rodionova N, Vinsonneau G, Rivière S, Mullet E. Societal Risk Perception in Present Day Russia. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2009;15(2):388–400. <http://dx.doi.org/10.1080/10807030902761486>
 7. Nobanee H, Alhajjar M, Alkaabi MA, Almemari MM, Alhassani MA, Alkaabi NK, Alshamsi SA, AlBlooshi HH. A Bibliometric Analysis of Objective and Subjective Risk. *Risks*. 2021;9(7):128. <http://dx.doi.org/10.3390/risks9070128>
 8. Koradecka D, Pośniak M, Widerszal-Bazyl M, Augustynska D, Radkiewicz P. A comparative study of objective and subjective assessment of occupational risk. *Int J Occup Saf Ergon*. 2010;16(1):3–22. <https://doi.org/10.1080/10803548.2010.11076826>
 9. Sjöberg L. Distal factors in risk perception. *Journal of Risk Research*. 2003;6(3):187–211. <https://doi.org/10.1080/1366987032000088847>
 10. Ferrer R, Klein WM. Risk perceptions and health behavior. *Curr Opin Psychol*. 2015;5:85–89. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.03.012>
 11. Brewer NT, Chapman GB, Gibbons FX, Gerrard M, McCaul KD, Weinstein ND. Meta-analysis of the relationship between risk perception and health behavior: the example of vaccination. *Health Psychol*. 2007;26(2):136–145. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.26.2.136>
 12. Li S, Wang Y. The Relationship Between Risk Perception, Physical Activity, and Adolescent Mental Health: A Cross-Lagged Analysis. *Psychol Res Behav Manag*. 2023;16:3347–3357. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S422982>
 13. Haller MM, Chassin L. The reciprocal influences of perceived risk for alcoholism and alcohol use over time: evidence for aversive transmission of parental alcoholism. *J Stud Alcohol Drugs*. 2010;71(4):588–596. <https://doi.org/10.15288/jsad.2010.71.588>
 14. Popova L, Owusu D, Weaver SR, Kemp CB, Mertz CK, Pechacek TF, Slovic P. Affect, risk perception, and the use of cigarettes and e-cigarettes: a population study of U.S. adults. *BMC Public Health*. 2018;18:395. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5306-z>
 15. Zhao Y, Jiang Y, Zhang W, Zhu Y. Relationship between Risk Perception, Emotion, and Coping Behavior during Public Health Emergencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Systems*. 2023;11(4):181. <https://doi.org/10.3390/systems11040181>
 16. Savadori L, Lauriola M. Risk perceptions and COVID-19 protective behaviors: A two-wave longitudinal study of epidemic and post-epidemic periods. *Soc Sci Med*. 2022;301:114949. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.114949>
 17. Kim HK, Chung S, Kim Y, Lee S. Conditional risk perception and protection behavior: Testing the behavior motivation hypothesis and the risk reappraisal hypothesis. *Soc Sci Med*. 2022;298:114868. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.114868>
 18. Maartensson H, Loi NM. Exploring the relationships between risk perception, behavioural willingness, and constructive hope in pro-environmental behaviour. *Environmental Education Research*. 2021;28(4):600–613. <https://doi.org/10.1080/13504622.2021.201529>
 19. Bruine de Bruin W, Bennett D. Relationships Between Initial COVID-19 Risk Perceptions and Protective Health Behaviors: A National Survey. *Am J Prev Med*. 2020;59(2):157–167. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.05.001>
 20. Bowen DJ, Alfano CM, McGregor BA, Andersen MR. The relationship between perceived risk, affect, and health behaviors. *Cancer Detect Prev*. 2004;28(6):409–417. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2004.08.008>
 21. Vornanen M, Kontinen H, Peltonen M, Haukkala A. Diabetes and Cardiovascular Disease Risk Perception and Risk Indicators: a 5-Year Follow-up. *Int J Behav Med*. 2021;28(3):337–348. <https://doi.org/10.1007/s12529-020-09924-2>
 22. Nordgren LF, van der Pligt J, van Harreveld F. Unpacking perceived control in risk perception: The mediating role of anticipated regret. *Journal of Behavioral Decision Making*. 2007;20(5):533–544. <https://doi.org/10.1002/bdm.565>
 23. Guo Z, Chen Y, Zhang Y, Ding C, Li M, Xu L, Jin J. Associations among risk perception, health efficacy, and health behaviors for cardiovascular disease: an application of risk perception attitude framework. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1201789. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1201789>
 24. Ridenhour BJ, Sarathchandra D, Seamon E, Brown H, Leung FY, Johnson-Leon M, Megheib M, Miller CR, Johnson-Leung J. Effects of trust, risk perception, and health behavior on COVID-19 disease burden: Evidence from a multi-state US survey. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268302>
 25. Khanal A, Gc S, Panthee S, Paudel A, Ghimire R, Neupane G, Gaire A, Sitaula R, Bhattarai S, Khadka S, Khatri B, Khanal A, Panthee B, Wasti SP, Gc VS. Fear, Risk Perception, and Engagement in Preventive Behaviors for COVID-19 during Nationwide Lockdown in Nepal. *Vaccines (Basel)*. 2022;11(1):29. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010029>
 26. Bonilla-Asalde CA, Rivera-Lozada O, Ipanaque-Zapata M, Castro-Alzate ES, Pacheco-Lopez R, Rivera-Lozada IC, Chong F, Sagastume LR. Fear of COVID-19, risk perception and preventive behavior in health workers: a cross-sectional analysis in middle-income Latin American countries. *Front Public Health*. 2023;11:1171246. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1171246>
 27. Blanc H, Rothier Bautzer E, Vellut N, Tran VT. Spread of awareness of COVID-19 between December 2019 and March 2020 in France. *Sci Rep*. 2024;14(1):6850. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56423-5>
 28. Полухина Е.В., Просьянюк Д.В. Исследования со смешанными методами (mixed methods research): интеграция количественного и качественного подходов. *Политическая концептология: журнал метадисциплинарных исследований*. 2017;1:49–56. Polukhina EV, Prosyanyuk DV. Issledovaniya so smeshannymi metodami (mixed methods research): integratsiya kolichestvennogo i kachestvennogo podkhodov [Mixed methods research: integrating quantitative and qualitative approaches]. *Politicheskaya Kontseptologiya: Zhurnal Metadistsiplinarnykh Issledovaniy*. 2017;1:49–56 (In Russ.).
 29. Мартыненко Т.С. Болезни образа жизни: здоровье человека в современном городе. *Вестник РУДН. Серия: Социология*. 2021;21(1):18–35. <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2021-21-1-18-35> Martynenko TS. Lifestyle diseases: Health in the contemporary city. *RUDN Journal of Sociology*. 2021;21(1):18–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2021-21-1-18-35>
 30. Phelan JC, Link BG, Tehranifar P. Social conditions as fundamental causes of health inequalities: theory, evidence, and policy implications. *J Health Soc Behav*. 2010;51 Suppl:S28–40. <https://doi.org/10.1177/0022146510383498>
 31. Гаврилов К.А. Психометрическая парадигма в исследовании риска: перевод на русский язык и апробация на студенческой выборке. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 2020;2(156):33–50. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.2.761> Gavrilov KA. Psychometric paradigm in risk research: a translation into Russian and a pilot study with a student sample. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*. 2020;2(156):33–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.2.761>
 32. Вешикова М.И. Обзор исследований восприятия опасности и перспективы его изучения в клинической психологии развития. *Психологическая наука и образование psyedu.ru*. 2014;6(4):169–181. <http://dx.doi.org/10.17759/psyedu.2014060415>

- Veschikova MI. A review of studies of danger perception and prospects of its study in clinical psychology development. *Psychological Science and Education PSYEDU.ru*. 2014;6(4):169–181 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17759/psyedu.2014060415>
33. Chien PM, Sharifpour M, Ritchie BW, Watson B. Travelers' Health Risk Perceptions and Protective Behavior: A Psychological Approach. *Journal of Travel Research*. 2017;56(6):744–759. <https://doi.org/10.1177/0047287516665479>
34. Шлыкова Е.В. Отношение к риску как дифференцирующий фактор выбора способа вынужденной адаптации. *Спутник ежегодника «Россия реформирующаяся»*. 2016:1–15. Shlykova EV. Otnoshenie k risku kak differentsiruyushchii faktor vybora sposoba vyzhuzhdennoi adaptatsii. *Sputnik Ezhegodnika «Rossiya Reformiruyushchayasya»*. 2016:1–15 (In Russ.).
35. Абгаджав Д.А., Алейников А.В., Пинкевич А.Г. Риск-рефлексивные детерминанты адаптации в условиях угроз: опыт эмпирического исследования. *Вестник РУДН. Серия: Социология*. 2023;787–789. <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2023-23-4-787-799> Abgadzava DA, Aleinikov AV, Pinkevich AG. Risk-reflexive determinants of adaptation under threats: An empirical study. *RUDN Journal of Sociology*. 2023;787–789 (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-2272-2023-23-4-787-799>
36. Акулич М.М., Комбарова Е.В. Социологическое изучение социальных рисков: история и современность. *Вестник Тюменского университета*. 2008;4:55–62. Akulich MM, Kombarova EV. Sotsiologicheskoe izuchenie sotsial'nykh riskov: istoriya i sovremennost' [Sociological study of social risks: history and modernity]. *Vestnik Tyumenskogo Universiteta*. 2008;4:55–62 (In Russ.).
37. Мозговая А.В., Шлыкова Е.В. Социальные ресурсы и адаптация к риску: выбор стратегии (на примере социальной общности в ситуации конкретного риска). *Социологическая наука и социальная практика*. 2014;4(08):25–49. Mozgovaya AV, Shlykova EV. Social Resources and Adaptation to Risk: the Choice of Strategy (by the Example the Social Community in the Situation of Particular Risk). *Sotsiologicheskaya nauka i sotsial'naya praktika*. 2014;4(08):25–49 (In Russ.).
38. Cohen-Louck K, Saka Y. Patterns in response to chronic terrorism threats: A construct of emotional, cognitive, and behavioral responses among Israeli citizens. *Stress Health*. 2017;33(4):448–458. <https://doi.org/10.1002/smi.2728>
39. Криштальюк А.Н., Махов С.Ю. Стратегия личной безопасности. *Автономия личности*. 2011;1(3):105–110. Krshtalyuk AN, Makhov SYu. Strategiya lichnoi bezopasnosti [Personal Security Strategy]. *Avtonomiya Lichnosti*. 2011;1(3):105–110 (In Russ.).
40. Абгаджав Д.А., Пинкевич А.Г., Иванова Е.Н., Стребков А.И. Проблема риска и ответственности в современном обществе. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Философия и конфликтология*. 2021;4:647–656. Abgadzava DA, Pinkevich AG, Ivanova EN, Strebkov AI. The problem of risk and responsibility in modern society. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Filosofiya i Konfliktologiya*. 2021;4:647–656 (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лебедева-Несевря Наталья Александровна — доктор социологических наук, доцент, профессор кафедры социологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

<https://orcid.org/0000-0003-3036-3542>

Шарыпова Софья Юрьевна — кандидат социологических наук, доцент кафедры социологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia A. Lebedeva-Nesevria — Dr. Sci. (Sociology), Assoc. Prof., Professor of the Department of Sociology, Perm State National Research University.

<https://orcid.org/0000-0003-3036-3542>

Sofya Yu. Sharypova — Cand. Sci. (Sociology), Assoc. Prof., Department of Sociology, Perm State National Research University.

<https://orcid.org/0000-0003-3519-8531>

звания «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

<https://orcid.org/0000-0003-3519-8531>

Корнилицына Мария Дмитриевна — аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

<https://orcid.org/0000-0003-2291-4316>

Maria D. Kornilitsyna — Postgraduate Student, Perm State National Research University.

<https://orcid.org/0000-0003-2291-4316>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

