

Уральский МЕДИЦИНСКИЙ журнал

Рецензируемый научно-практический
журнал открытого доступа

Ural Medical Journal

Peer-reviewed open access scientific
and practical journal

2026
25 | 3

УМЖ

UMJ



Рецензируемый научно-практический журнал открытого доступа

2026 | Том 25 | № 3

Учредитель и издатель

Уральский государственный медицинский университет,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты редакции

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Тел.: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Сайт: umjusmu.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Запись о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77 - 87080 от 22.04.2024.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ № 436-ФЗ от 29.12.2010 как содержащий научную информацию.

Дата выхода в свет 30.06.2026. Формат 60×84 1/8. Уч.-изд. л. 13,75. Объем данных 4,0 Мб.

Редакция

Главный редактор

Ю. А. Семёнов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия

Заместитель главного редактора

И. В. Вахлова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия

Редактор по статистике

Е. Г. Бабыкина, PhD, Лилль, Франция

Редакционная коллегия

С. Т. Абдрахманова, д-р мед. наук, проф., Астана, Казахстан
В. А. Анохин, д-р мед. наук, проф., Казань, Россия
А. А. Астахов, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия
В. В. Базарный, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. А. Баранов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Е. А. Волокитина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Е. С. Ворошилина, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
З. У. Геворкян, канд. мед. наук, доц., Ереван, Армения
Е. З. Голухова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Гребнев, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Дарвин, д-р мед. наук, проф., Сургут, Россия
А. Т. Джурабекова, д-р мед. наук, проф., Самарканд, Узбекистан
А. И. Долгушина, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
О. М. Драпкина, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
О. М. Дроздова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Н. В. Изможерова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Н. В. Исаева, д-р мед. наук, проф., Пермь, Россия
Е. Л. Казачков, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Э. А. Казачкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
А. К. Катарбаев, д-р мед. наук, Алматы, Казахстан
О. П. Ковтун, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Екатеринбург, Россия
А. И. Кузин, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
А. В. Куликов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. М. Кутепов, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, Екатеринбург, Россия
О. И. Летяева, д-р мед. наук, доц., Челябинск, Россия
И. Ю. Макаров, д-р мед. наук, проф., Благовещенск, Россия
Д. З. Мамарасулова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

А. М. Мурадов, д-р мед., проф., Душанбе, Таджикистан
А. П. Надеев, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия
Л. С. Намазова-Баранова, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Н. С. Нуриева, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Т. А. Обоскалова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Дж. Олсен, MD, DMSc, Копенгаген, Дания
М. В. Осиков, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, Челябинск, Россия
Н. Б. Перунова, д-р мед. наук, доц., проф. РАН, Оренбург, Россия
А. А. Попов, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. В. Римашевский, д-р мед. наук, доц., Минск, Беларусь
С. П. Рубникович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН Беларуси, Минск, Беларусь
А. У. Сабитов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Ю. Севостьянова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Слободенюк, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Д. А. Сычёв, д-р мед. наук, проф., проф. РАН, акад. РАН, Москва, Россия
Д. Ю. Усачёв, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
М. А. Уфимцева, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
А. Ж. Хамраев, д-р мед. наук, проф., Ташкент, Узбекистан
З. Р. Хисматуллина, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Н. А. Цап, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
С. А. Чернядьев, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
И. И. Шапошник, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия
Кунлин Шен, MD, PhD, проф., иностр. чл. РАН, Пекин, Китай
О. А. Якубова, д-р мед. наук, доц., Андижан, Узбекистан

Редакционный совет

М. А. Аксельров, д-р мед. наук, доц., Тюмень, Россия
Д. Ю. Борзунов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Т. О. Бродовская, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
В. П. Вавилова, д-р мед. наук, проф., Кемерово, Россия
Д. А. Валишин, д-р мед. наук, проф., Уфа, Россия
Е. М. Вишнёва, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
А. В. Жияков, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
О. Д. Константинова, д-р мед. наук, проф., Оренбург, Россия
О. В. Корякина, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
И. Ю. Маклакова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Д. М. Максимов, канд. мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
Г. Б. Мальгина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. А. Мелкозёрова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
А. А. Москалёв, д-р биол. наук, доц., проф. РАН, чл.-кор. РАН, Сыктывкар, Россия
М. В. Надеждина, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
М. В. Нестерова, д-р мед. наук, Екатеринбург, Россия
С. В. Сазонов, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
О. Г. Смоленская, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
В. И. Стародубов, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ю. Б. Хаманова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
О. М. Хромцова, д-р мед. наук, доц., Екатеринбург, Россия
С. А. Царькова, д-р мед. наук, проф., Екатеринбург, Россия
Ю. С. Шишкова, д-р мед. наук, проф., Челябинск, Россия

Литературные редакторы

Н. Д. Сопилкина, Екатеринбург, Россия
К. А. Поташев, бакалавр издательского дела, магистр истории искусств, Екатеринбург, Россия

Дизайнер

К. С. Савилова, бакалавр издательского дела, Екатеринбург, Россия

Peer-reviewed open access scientific and practical journal

2026 | Volume 25 | Number 3

Founder and Publisher

Ural State Medical University, 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Editorial Office

Address: 3, Repina Street, Ekaterinburg, 620028, Russia

Phone: + 7 (343) 214-85-65

E-mail: umjusmu@ya.ru

Web: umjusmu.ru

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Record EL No. FS 77 - 87080 (ЭЛ № ФС 77 - 87080) dated 22 April 2024.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information.

Editorial Team

Editor-in-Chief

Yu. A. Semenov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia

Deputy Editor

I. V. Vakhlova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia

Statistical Editor

G. Babykina, PhD, Lille, France

Editorial Board

- S. T. Abdrakhmanova*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana, Kazakhstan
- V. A. Anokhin*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia
- A. A. Astakhov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia
- V. V. Bazarnyi*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
- A. A. Baranov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
- E. A. Volokitina*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
- E. S. Voroshilina*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
- Z. U. Gevorkyan*, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Yerevan, Armenia
- E. Z. Golukhova*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
- D. Yu. Grebnev*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
- V. V. Darwin*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgut, Russia
- A. T. Djurabekova*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samarkand, Uzbekistan
- A. I. Dolgushina*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
- O. M. Drapkina*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
- O. M. Drozdova*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
- N. V. Izmozherova*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
- N. V. Isaeva*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm, Russia
- E. L. Kazachkov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
- E. A. Kazachkova*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
- A. K. Katarbaev*, Dr. Sci. (Med.), Almaty, Kazakhstan
- O. P. Kovtun*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Ekaterinburg, Russia
- A. I. Kuzin*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
- A. V. Kulikov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
- S. M. Kutepov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Ekaterinburg, Russia
- O. I. Letyaeva*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chelyabinsk, Russia
- I. Yu. Makarov*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Blagoveshchensk, Russia
- D. Z. Mamarasulova*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

A. M. Muradov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dushanbe, Tajikistan
A. P. Nadeev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk, Russia
L. S. Namazova-Baranova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
N. S. Nurieva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
T. A. Oboskalova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
J. Olesen, MD, DMSc, Copenhagen, Denmark
M. V. Osikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Chelyabinsk, Russia
N. B. Perunova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., RAS Prof., Orenburg, Russia
A. A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
U. V. Rymasheuski, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Minsk, Belarus
S. P. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresp. Memb. of NAS of Belarus, Minsk, Belarus
A. U. Sabitov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. Yu. Sevostyanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Slobodenyuk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
D. A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
D. Yu. Usachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
M. A. Ufimtseva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
A. Zh. Khamraev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent, Uzbekistan
Z. R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
N. A. Tsap, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Chernyadyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
I. I. Shaposhnik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia
Kunling Shen, MD, PhD, Prof., Foreign Member of RAS, Beijing, China
O. A. Yakubova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Andijan, Uzbekistan

Editorial Council

M. A. Akselrov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tyumen, Russia
D. Yu. Borzunov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
T. O. Brodovskaya, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
V. P. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo, Russia
D. A. Valishin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ufa, Russia
E. M. Vishneva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
A. V. Zhilyakov, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
O. D. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg, Russia
O. V. Koryakina, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
I. Yu. Maklakova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
D. M. Maksimov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
G. B. Malgina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. A. Melkozerova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
A. A. Maskalev, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., RAS Prof., Corresponding Member of RAS, Syktyvkar, Russia
M. V. Nadezhdina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
M. V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Ekaterinburg, Russia
S. V. Sazonov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
O. G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
V. I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Moscow, Russia
U. B. Khamanova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
O. M. Khromtsova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ekaterinburg, Russia
S. A. Tsarkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ekaterinburg, Russia
Yu. S. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chelyabinsk, Russia

Copy Editors

N. D. Sopilkina, Ekaterinburg, Russia
K. A. Potashev, Bachelor (Pub.), Master (Art Hist.), Ekaterinburg, Russia

Designer

K. S. Savilova, Bachelor (Pub.), Ekaterinburg, Russia

Содержание

<i>Николай Михайлович Ростовцев, Владимир Георгиевич Поляков, Наталья Евгеньевна Кузьмина, Елена Анатольевна Неизвестных, Анастасия Владимировна Кузьмина, Максим Александрович Минко</i> Применение фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Радахлорин» на этапе хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с нефробластомой	7
<i>Максим Александрович Копенкин, Аделина Марселевна Мазмаева, Карина Сергеевна Насонова, Елена Анатольевна Семенцова, Арина Юрьевна Максимова, Владимир Викторович Базарный</i> Клинико-диагностическая ценность некоторых иммуноактивных пептидов при заболеваниях полости рта	23
<i>Ирина Анатольевна Булатова, Алёна Анатольевна Юсупова</i> Структура коморбидности, метаболический статус и возможности терапии пациентов амбулаторного профиля с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела.....	34
<i>Андрей Федорович Киосов, Екатерина Евгеньевна Воропаева</i> Оценка влияния групповых занятий для беременных женщин по грудному вскармливанию на успешность становления лактации	50
<i>Алексей Михайлович Данилов, Андрей Григорьевич Гринев, Елена Михайловна Титаренко</i> Оценка аберраций высшего порядка у пациентов с артификацией и астероидным гиалозом	59
<i>Сергей Юрьевич Фиголь, Татьяна Александровна Шуматова, Алексей Валерьевич Мостовой, Анна Львовна Карпова</i> Современные методы неинвазивной вентиляции легких у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом: возможности, преимущества и ограничения	71
<i>Дмитрий Валерьевич Останин, Оксана Борисовна Долгова, Ростислав Русланович Гарипов, Юлия Геннадьевна Якимова, Ольга Анатольевна Некрасова, Антон Павлович Учаев</i> Влияние типа почвенной среды на изменения тканей трупа: история научного поиска	89
<i>Михаил Владимирович Осиков, Лидия Александровна Эфрос, Сергей Михайлович Черепенин, Илья Владимирович Трушин, Юрий Иванович Агеев, Алексей Анатольевич Федосов</i> Современные представления о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца.....	107
<i>Юрий Алексеевич Семёнов, Александр Глебович Сычугов, Евгений Леонидович Казачков, Ирина Валерьевна Бойко, Глеб Вячеславович Сычугов, Алексей Васильевич Шерстобитов, Элла Алексеевна Казачкова</i> Эволюция представлений о предраковых поражениях шейки матки и возможностях прогнозирования развития цервикальной карциномы: обзор литературы	129
<i>Галина Андреевна Василькова, Иван Михайлович Петров, Татьяна Николаевна Василькова, София Александровна Недбайло</i> Циркадная система, ожирение и сердце: молекулярные основы патогенетического взаимодействия	148

Contents

<i>Nikolay M. Rostovtsev, Vladimir G. Polyakov, Natalya E. Kuzmina, Elena A. Neizvestnykh, Anastasiya V. Kuzmina, Maksim A. Minko</i> The Use of Photodynamic Therapy with the Photosensitizer Radachlorin at the Stage of Surgical Treatment in the Complex Therapy of Patients with Nephroblastoma.....	7
<i>Maksim A. Kopenkin, Adelina M. Mazmaeva, Karina S. Nasonova, Elena A. Sementsova, Arina Yu. Maksimova, Vladimir V. Bazarnyi</i> The Diagnostic Value of Certain Immunoactive Peptides in Oral Diseases	23
<i>Irina A. Bulatova, Alena A. Yusupova</i> Comorbidity Structure, Metabolic Status and Treatment Options in Outpatients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Normal Body Weight.....	34
<i>Andrey F. Kiosov, Ekaterina E. Voropaeva</i> Assessment of the Impact of Group Classes for Pregnant Women on Breastfeeding on the Success of Lactation Development.....	50
<i>Alexey M. Danilov, Andrey G. Grinev, Elena M. Titarenko</i> Evaluation of Higher-Order Aberrations in Patients with Artiphakia and Asteroid Hyalosis	59
<i>Sergei Yu. Figol, Tatiana A. Shumatova, Aleksey V. Mostovoy, Anna L. Karpova</i> Modern Methods of Non-invasive Ventilation in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: Opportunities, Advantages, and Limitations.....	71
<i>Dmitry V. Ostanin, Oksana B. Dolgova, Rostislav R. Garipov, Yulia G. Yakimova, Olga A. Nekrasova, Anton P. Uchaev</i> The Influence of Soil Environment Type on Postmortem Tissue Changes: A History of Scientific Inquiry	89
<i>Mikhail V. Osikov, Lydia A. Efros, Sergey M. Cherepenin, Ilya V. Trushin, Yuri I. Ageev, Alexey A. Fedosov</i> Current Understanding of the Role of Adipokines in the Pathogenesis of Coronary Heart Disease	107
<i>Yuri A. Semenov, Alexander G. Sychugov, Evgeny L. Kazachkov, Irina V. Boyko, Gleb V. Sychugov, Alexey V. Sherstobitov, Ella A. Kazachkova</i> Evolution of Concepts on Cervical Precancerous Lesions and Methods for Predicting Cervical Carcinoma Risk: A Literature Review	129
<i>Galina A. Vasilkova, Ivan M. Petrov, Tatyana N. Vasilkova, Sofya A. Nedbaylo</i> Circadian System, Obesity and the Heart: Molecular Basis of Pathogenetic Interaction	148

УДК 616-006.85

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.7><https://elibrary.ru/DMHWIH>

Применение фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Радахлорин» на этапе хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с нефробластомой

Николай Михайлович Ростовцев^{1,3}, Владимир Георгиевич Поляков²,
Наталья Евгеньевна Кузьмина^{1,3}✉, Елена Анатольевна Неизвестных^{1,3},
Анастасия Владимировна Кузьмина³, Максим Александрович Минко³

¹ Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ k-natalya@inbox.ru

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования у детей относятся к категории социально значимой патологии в связи с высоким уровнем инвалидизации и смертности. Основным путем прогрессирования опухоли остается местный рецидив, субстратом которого является наличие резидуальной опухолевой ткани, определяемой микроскопически в зоне резекции (продолженный рост опухоли), что требует высокого уровня абластики оперативных вмешательств. Применение дополнительного воздействия на остаточную опухолевую ткань с использованием новых хирургических технологий способствует повышению радикальности оперативных вмешательств у пациентов с забрюшинными опухолями.

Цель исследования — оценить эффективность применения разработанной методики интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) на этапе хирургического лечения детей с нефробластомой.

Материалы и методы. В исследуемую группу включено 66 пациентов с нефробластомой, из них 35 мальчиков и 31 девочка. Пациентам контрольной группы ($n = 35$) проведено хирургическое лечение в комплексе с химиотерапией и лучевой терапией по протоколу SIOP. Пациенты основной группы ($n = 31$) получили терапию по протоколу SIOP в комбинации с ФДТ. Комбинация оперативного лечения с интраоперационной ФДТ применена для повышения радикальности оперативных вмешательств и снижения количества местных рецидивов.

Результаты. В группе пациентов, получивших ФДТ в дополнение к основной терапии, количество летальных случаев на протяжении 5-летнего периода наблюдения было ниже, а общая выживаемость, соответственно, выше — 90,3 % против 71,4 % ($p = 0,050$).

Заключение. Предложенная методика интраоперационной ФДТ в рамках комплексного лечения забрюшинных опухолей приводит к лучшим результатам, повышая общую 5-летнюю выживаемость пациентов. ФДТ является перспективной противоопухолевой стратегией, технически осуществимой, и может успешно применяться в комплексной терапии забрюшинных опухолей у детей.

Ключевые слова: детская хирургия, детская онкология, забрюшинные опухоли, нефробластома, выживаемость, абластика, фотодинамическая терапия, Радахлорин, фотосенсибилизатор

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все пациенты и (или) их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинских данных. Участникам исследования обеспечена конфиденциальность персональных данных и возможность завершить исследование по собственному желанию. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Челябинской областной детской клинической больницы (протокол № 17 от 20 марта 2015 г.). Клиническое исследование проводилось в соответствии с научными и моральными принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Для цитирования: Применение фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Радахлорин» на этапе хирургического лечения в комплексной терапии пациентов с нефробластомой / Н. М. Ростовцев, В. Г. Поляков, Н. Е. Кузьмина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 7–22. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/DMHWHH>.

The Use of Photodynamic Therapy with the Photosensitizer Radachlorin at the Stage of Surgical Treatment in the Complex Therapy of Patients with Nephroblastoma

Nikolay M. Rostovtsev^{1,3}, Vladimir G. Polyakov², Natalya E. Kuzmina^{1,3}✉,
Elena A. Neizvestnykh^{1,3}, Anastasiya V. Kuzmina³, Maksim A. Minko³

¹ Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ k-natalya@inbox.ru

Abstract

Introduction. Malignant neoplasms in children belong to the category of socially significant pathology. Tumor progression results from local recurrence, the substrate of which is the presence of residual tumor tissue in the resection area, which requires a high level of surgical ablastics. Application of additional intervention on residual tumor tissue by means of new surgical technologies results in an increased radicalism of surgical treatment of patients with retroperitoneal tumors.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of the developed technique of intraoperative photodynamic therapy (PDT) at the stage of surgical treatment of children with nephroblastoma.

Materials and methods. The study group included 66 patients with nephroblastoma, 35 boys and 31 girls. Patients in the control group ($n = 35$) underwent surgical treatment in combination with chemotherapy and radiation therapy according to the SIOP protocol. Patients in the main group ($n = 31$) received the SIOP protocol therapy in combination with PDT. A combination of surgical treatment with intraoperative PDT was used to increase the radicality of surgical intervention and reduce the local recurrence rate.

Results. In the group of patients who received PDT in addition to the surgical treatment, the death rate during the 5-year follow-up period was lower, and the survival rate, respectively, was higher — 90.3 % versus 71.4 % ($p = 0.050$).

Conclusion. The proposed technique of intraoperative PDT within the complex treatment of retroperitoneal tumors results in better outcomes, significantly increasing survival rate in patients with retroperitoneal tumors.

Keywords: pediatric surgery, pediatric oncology, retroperitoneal tumors, nephroblastoma, survival, ablastics, photodynamic therapy, Radachlorin, photosensitizer

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. All patients and/or their legal representatives signed voluntary informed consent to participate in the study and publish their medical data. Study participants were guaranteed confi-

dentiality of their personal data and were given the opportunity to withdraw from the study at their own request. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital (protocol No. 17 dated 20 March 2015). The clinical study was conducted in accordance with the scientific and ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki.

For citation: Rostovtsev NM, Polyakov VG, Kuzmina NE, Neizvestnykh EA, Kuzmina AV, Minko MA. The use of photodynamic therapy with the photosensitizer Radachlorin at the stage of surgical treatment in the complex therapy of patients with nephroblastoma. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):7–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.7>. EDN: <https://elibrary.ru/DMHWIH>.

© Ростовцев Н. М., Поляков В. Г., Кузьмина Н. Е., Неизвестных Е. А., Кузьмина А. В., Минко М. А., 2026

© Rostovtsev N. M., Polyakov V. G., Kuzmina N. E., Neizvestnykh E. A., Kuzmina A. V., Minko M. A., 2026

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал

ИОФДТ — интраоперационная фотодинамическая терапия

ЛТ — лучевая терапия

ФДТ — фотодинамическая терапия

ФС — фотосенсибилизатор

ХТ — химиотерапия

GCP — надлежащая клиническая практика (*англ.* good clinical practice)

ГРОН — Немецкое общество детской онкологии и гематологии (*нем.* Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)

ICH — Международный совет по гармонизации (*англ.* International Council for Harmonisation)

М — среднее время дожития (*англ.* mean)

SE — стандартная ошибка (*англ.* standard error)

SIOP — Международное общество детской онкологии (*англ.* International Society of Paediatric Oncology)

Введение

В последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, немалая часть которых выявляется на распространенных стадиях. Опухоли занимают второе место в структуре смертности детей в мире. В связи с этим детская онкология требует пристального внимания, объединения усилий, конструктивного взаимодействия не только специалистов здравоохранения, но и всего сообщества для улучшения выживаемости и качества жизни детей, больных раком¹ [1, 2].

Ежегодно во всем мире опухоли почек диагностируются у 14 тысяч детей в возрасте от 0 до 14 лет, 5 тысяч детей умирает от этих заболеваний. Нейробластома (опухоль Вильмса), хорошо изученная опухоль, является наиболее распространенным раком почки в педиатрической возрастной группе, занимает второе место среди злокачественных опухолей брюшинного пространства² [3–6].

Известно, что нейробластома может длительное время протекать бессимптомно, достигая больших размеров, что сопровождается прорастанием в паранефральную клетчатку и сосуды, увеличивая риск разрыва образования до или во время операции, и приводит

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 236 с.

² Global Cancer Observatory: Cancer Today / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2024. URL: <https://clck.ru/3TzZeR> (date of access: 01.09.2024).

к диссеминации опухоли и метастазированию¹ [5, 7, 8]. Эти факторы ухудшают прогноз заболевания² [5, 9]. В связи с этим актуальным остается поиск методов, повышающих радикализм оперативного вмешательства и снижающих вероятность продолженного роста.

В качестве такой методики может быть предложена фотодинамическая терапия (ФДТ), рассматриваемая как успешное техническое решение, способное расширить имеющийся терапевтический арсенал в детской онкологии. Это малоинвазивный метод с высокой избирательностью поражения новообразования, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений, основанный на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (ФС) и света определенной длины волны. В результате клеточных фотохимических реакций происходит разрушение патологических клеток и повреждается сосудистая сеть опухоли, а также индуцируется мощная воспалительная реакция, приводящая к развитию системного иммунного ответа. Полученные данные об основных механизмах противоопухолевого эффекта ФДТ в ходе исследований, проведенных во взрослой популяции, могут найти соответствующие точки приложения в лечении солидных опухолей у детей [10–12].

В настоящее время в современной онкопедиатрии практически отсутствует опыт применения ФДТ, за исключением отдельных работ, указывающих на высокую эффективность методики у детей в стоматологии, офтальмологии и дерматологии [13–17]. Разумеется, особенности детского возраста требуют разработки собственных схем и режимов терапии.

С учетом изложенного выше целью нашего исследования стала оценка эффективности применения разработанной методики интраоперационной ФДТ (ИОФДТ) на этапе хирургического лечения детей с нефробластомой.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Для оценки эффективности ФДТ как нового метода лечения проанализированы результаты лечения и катамнестические данные 66 пациентов с нефробластомой в возрасте от 0 до 11 лет (35 мальчиков и 31 девочка), пролеченных с 2009 по 2021 гг. в Челябинской областной детской клинической больнице. Диагноз подтвержден при проведении комплексного обследования, включающего в себя лабораторные и инструментальные методы, такие как ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография (рис. 1). С учетом проведенной терапии пациенты разделены на 2 группы. Пациентам контрольной группы ($n = 35$) проведено хирургическое лечение в комплексе с химиотерапией (ХТ) и лучевой терапией (ЛТ) по протоколу Международного общества детских онкологов (*англ.* International Society of Paediatric Oncology, SIOP). Пациенты основной группы ($n = 31$) получили терапию по протоколу SIOP, но в комбинации с ИОФДТ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Челябинской областной детской клинической больницы (протокол № 17 от 20 марта 2015 г.), выполнено на базе хирургического отделения и областного онкогематологического центра для детей и подростков им. профессора В. И. Герайна Челябинской областной детской клинической больницы. Клиническое исследование проводилось в соответствии с научными и моральными принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и отраженными в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний

¹ Leslie S. W., Sajjad H., Murphy P. B. Wilms Tumor // StatPearls. Treasure Island : StatPearls Publishing, 2024. URL: <https://clck.ru/3Twykj> (date of access: 01.07.2024).

² Ibid.

в Российской Федерации», правилах ICH GCP 1 и действующих нормативных документах. До начала исследования законные представители и пациенты были подробно проинформированы врачом, проводящим исследование, о процедуре введения ФС и методике ФДТ. Перед началом исследования законные представители подписывали форму информированного согласия, подтверждающего их добровольное участие.

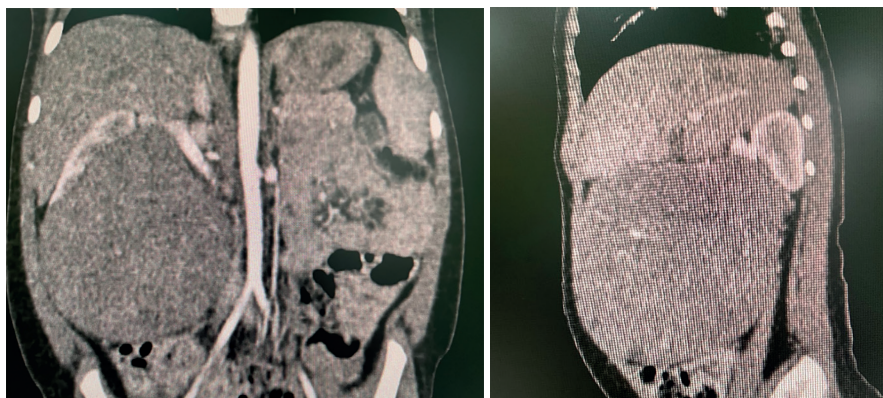


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, опухоль правой почки (нефробластома), возраст ребенка 16 месяцев

Критерии включения в группу исследования:

- 1) диагностированная забрюшинная опухоль в качестве исходного состояния;
- 2) гарантированное добровольное непрерывное время наблюдения в течение 60 месяцев (5 лет) после оперативного лечения и проведения ФДТ;
- 3) наличие полной информации в медицинской документации, включающей анамнез, данные лабораторных, диагностических исследований.

Критерии исключения:

- 1) нежелание участвовать в исследовании;
- 2) невозможность осуществления непрерывного либо длительного наблюдения (смена места жительства, нерегулярное посещение онколога после выписки из стационара);
- 3) смерть пациента в течение 14 дней после оперативного лечения.

На каждого больного по результатам комплексного обследования заполнена разработанная индивидуальная карта испытуемого, включающая в себя полный анамнез, данные лабораторных и диагностических исследований.

Безопасность участников обеспечивалась:

- 1) отсутствием неприятных ощущений от проводимой ФДТ, т.к. проведение предусматривает выполнение процедуры под наркозом интраоперационно;
- 2) использованием врачом и пациентом защитных очков со светофильтром во время воздействия лазером;
- 3) быстрым выведением «Радахлорина» из крови и слизистых оболочек (высокий индекс контрастности исключает повреждение здоровых органов и тканей);
- 4) избирательным накоплением «Радахлорина» в опухоли, отсутствием мутагенного действия на ДНК нормальных клеток.

¹ ICH — Международный совет по гармонизации (англ. International Council for Harmonisation). GCP — надлежащая клиническая практика (англ. good clinical practice).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась в пакете IBM SPSS Statistics 19 (IBM, США). Для качественных признаков рассчитывались абсолютная и относительная частоты (%), сравнение групп по этим признакам проводилось при помощи χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера (F) (если были ячейки с ожидаемой частотой меньше 5). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,050$, что соответствует 95 % вероятности безошибочного прогноза.

Для анализа данных по 5-летней общей и безрецидивной выживаемости строились кривые Каплана — Майера с расчетом среднего времени дожития (*англ.* mean, M), его стандартной ошибки (*англ.* standard error, SE) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Для выявления статистически значимых отличий кривых дожития применен лог-ранговый критерий, статистически значимыми различия считались при $p < 0,050$.

В табл. 1 и 2 представлено распределение пациентов основной и контрольной групп по возрастному и гендерному признаку.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрастному признаку, абс./общ. (отн.)

Возрастная группа (по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову ¹)	Основная ($n = 31$)	Контрольная ($n = 35$)	p
0–3	19/31 (61,3 %)	24/35 (68,6 %)	$p (\chi^2) = 0,536$
4–6	8/31 (25,8 %)	10/35 (28,6 %)	$p (\chi^2) = 0,802$
7–12	4/31 (12,9 %)	1/35 (2,9 %)	$p (F) = 0,178$

Таблица 2

Распределение пациентов на группы в зависимости от пола, абс./общ. (отн.)

Пол	Основная ($n = 31$)	Контрольная ($n = 35$)	$p (\chi^2)$
Мальчики	15/31 (48,4 %)	20/35 (57,1 %)	0,477
Девочки	16/31 (51,6 %)	15/35 (42,9 %)	

Как видно из табл. 1 и 2, пациенты исследуемых групп сопоставимы по возрасту и полу.

В соответствии с рекомендациями SIOP 2001 г., опухоли пациентов исследуемой группы классифицированы от I до V стадии. Основная группа включала в себя пациентов с III и IV стадиями, группа контроля — с III, IV, V стадиями (табл. 3). ИОФДТ проводилась пациентам с нефробластомой только III и IV стадий (монолатеральная опухоль, с метастазами в регионарных лимфоузлах, с прорастанием псевдокапсулы опухоли).

Таблица 3

Распределение пациентов исследуемых групп согласно стадированию, абс./общ. (отн.)

Критерий TNM	Основная ($n = 31$)	Контрольная ($n = 35$)
T:		
T3	24/31 (77,4 %)	28/35 (80,0 %)
T4	7/31 (22,6 %)	6/35 (17,1 %)
T5	—	1/35 (2,9 %)
Всего	31 (100 %)	35 (100 %)

¹ Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней : учебник. М. : Медицина, 1985. 432 с.

Окончание табл. 3

Критерий TNM	Основная (n = 31)	Контрольная (n = 35)
N:		
N1	24/31 (77,4%)	28/35 (80,0%)
N1	7/31 (22,6%)	6/35 (17,1%)
N1	—	1/35 (2,9%)
Всего	31 (100%)	35 (100%)
M:		
M0	—	—
M1	7/31 (22,6%)	6/35 (17,1%)
M1	—	1/35 (2,9%)
Всего	7 (100%)	7 (100%)

Стандартная терапия нефробластомы в России — комплексное лечение по протоколу SIOP 2001/GPON¹: ХТ, туморнефруреректомия, ЛТ [18, 19]. До момента локального контроля (операция) больные получали равнозначную терапию. После трех курсов проводилось контрольное обследование, зафиксировавшее следующие результаты в группе контроля и основной группе (табл. 4). Пример слабого сокращения размеров опухоли после предоперационной ХТ представлен на рис. 2.

Таблица 4

Эффективность неoadьювантной ХТ в исследуемых группах, абс./общ. (отн.)

Ответ на предоперационную терапию	Контрольная группа (n = 35)	Основная группа (n = 31)	p (F)
Сокращение размеров опухоли на 30 %	8/35 (22,9%)	9/31 (29%)	0,567
Сокращение размеров опухоли на 40 %	21/35 (60%)	18/31 (5,1%)	0,873
Стабилизация	3/35 (8,6%)	2/31 (6,5%)	0,745
Прогрессирование	3/35 (8,6%)	2/31 (6,5%)	0,745



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, опухоль правой почки (нефробластома), возраст ребенка 16 месяцев. Через месяц после предоперационной ХТ слабое сокращение объема опухоли (устойчивая к терапии опухоль, ухудшающая прогноз)

¹ GPON — Немецкое общество детской онкологии и гематологии (немец. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)

Как показывают данные, приведенные в табл. 4, эффективность, достигнутая в ходе предоперационной терапии, в группах была сопоставимой.

Дальнейшее послеоперационное лечение нефробластомы зависело от стадии процесса, гистологического типа опухоли и было основано на рекомендациях SIOP. Амбулаторное наблюдение проводилось на протяжении 5 лет. Осуществлялись осмотр детским онкологом, динамический контроль лабораторных показателей, онкомаркеров, а также данных ультразвукового, компьютерно-томографического и магнитно-резонансного исследований для исключения продолженного роста и метастатического поражения в сроки, указанные в клинических рекомендациях Минздрава России.

Методика проведения фотодинамической терапии

В работе нами был использован клинически одобренный ФС «Радахлорин», который относится к ФС второго поколения, обладающего (по сравнению с ФС первого поколения) большей глубиной поражения опухолевой ткани за счет смещения максимумов поглощения в более длинноволновую область спектра (650–670 нм). Хорошая клиническая эффективность ФДТ с применением ФС «Радахлорин» в лечении опухолей разной локализации продемонстрирована в публикациях ряда авторов. Селективность накопления «Радахлорина» в опухоли и его быстрое выведение обуславливают низкую чувствительность кожи пациентов к дневному свету и небольшое количество системных побочных эффектов после ФДТ [20–23].

Перед операцией: «Радахлорин» вводился внутривенно в течение 30 минут в дозе 0,6–0,8 мг/кг веса за 2 часа перед оперативным вмешательством. Критически важным условием являлось размещение пациента в темной палате с момента начала инфузии и до момента операции для предотвращения фототоксических реакций.

Измерение накопления ФС в опухоли осуществлялось с использованием лазерной электронно-спектральной установки «ЛЭСА-01-Биоспек» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия), представленной на рис. 3.

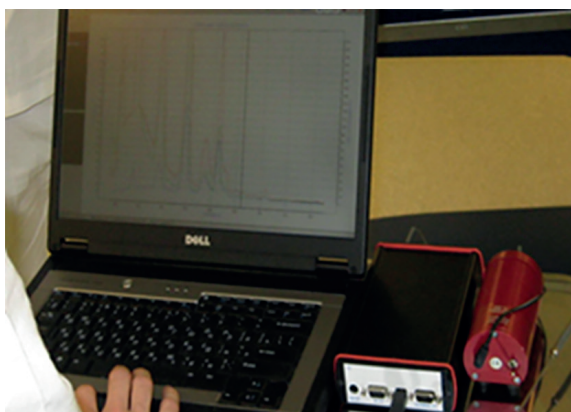


Рис. 3. Флуоресцентно-спектральная установка «ЛЭСА-01-Биоспек»

Спектрально-флуоресцентное обследование пациентов проводилось до введения ФС, затем каждый час после введения, в т. ч. в операционной, и после завершения сеанса ФДТ. Определялась интенсивность флуоресценции ФС в различных точках визуально определяемой опухоли, прилегающих к ней тканей, неизменной брюшины и коже пациентов (рис. 4, 5).

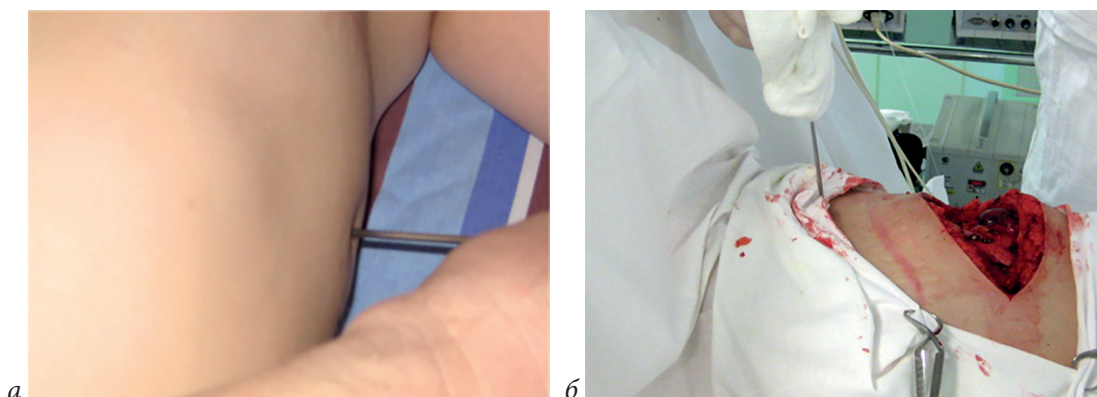


Рис. 4. Процедура измерения накопления ФС:
а — в коже пациента до проведения операции; б — перед удалением опухоли

Хирургический этап: доступ — срединная лапаротомия. Печень, лимфатические узлы и брюшина исследовались на предмет метастатического поражения. Далее выполнялась нефруретерэктомия: лигировались почечные сосуды, опухоль выделялась из окружающих тканей и удалялась с окружающей клетчаткой с последующим пересечением мочеточника максимально близко к мочевому пузырю. Почечная вена и нижняя полая вена подвергались тщательной ревизии, в случае наличия тромба проводилась его резекция вместе с веной. Регионарные лимфатические узлы (ворот почки, почечной артерии у места ее отхождения от аорты, верхние и нижние парааортальные) удалялись и направлялись на исследование для дальнейшего стадирования заболевания. После удаления опухоли пациентам основной группы проводилась ИОФДТ (рис. 5). Лазерное воздействие на ложе опухоли осуществлялось высокоинтенсивным лазером «Лахта-Милон» (ООО «Квалитек», Россия) с использованием лазерного излучения в диапазоне от 0,1 до 0,8 Вт/см², дозой световой энергии 400 Дж/см², длиной волны 662 нм, доказанными нами в ходе экспериментального исследования [24]. Длительность облучения зависела от размеров образования и составила в среднем 20 минут. Соответственно, на этот временной промежуток увеличивалась длительность операции.

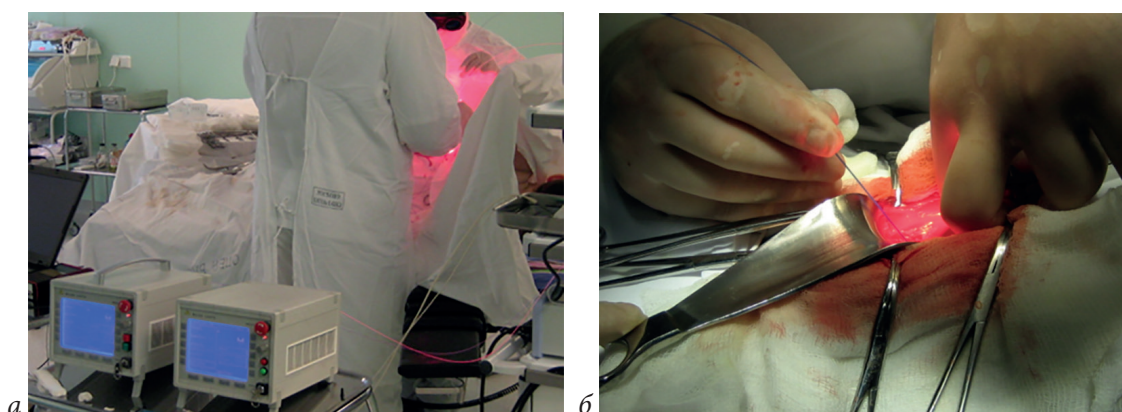


Рис. 5. ИОФДТ:
а — расположение аппаратуры в операционной; б — ФДТ ложа опухоли

После процедуры ребенок переводился в онкологическое реанимационное отделение под круглосуточное наблюдение врача-реаниматолога. На каждого больного оформлялся прото-

кол сеанса ФДТ, в котором отражались паспортные данные, вес пациента, дата и доза введенного сенсibilизатора, дата проведения сеанса ФДТ, локализация и количество полей облучения, физико-технические условия лазерного воздействия. Бланк иллюстрировался рисунком, отражающим топографию и локализацию опухолевого процесса и полей лазерного облучения.

В послеоперационном периоде нами отмечен интоксикационный синдром, связанный с применением ФС «Радахлорин», у 3 пациентов. На фоне лечения состояние купировалось на 3-й день после оперативного вмешательства. Других осложнений отмечено не было.

Результаты

Эффективность ИОФДТ оценивалась на основании сравнения показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах методом Каплана — Майера в зависимости от доли выживших пациентов после применения ИОФДТ. Продолжительность наблюдения составила 5 лет: от момента проведения ИОФДТ и до окончания наблюдения за пациентом.

На основании полученных данных были установлены значения среднего времени дожития до наступления летального исхода и рецидива у пациентов контрольной и основной групп (табл. 5). Среднее время дожития, свободное от исхода (летальный исход, рецидив), составляет определенное количество месяцев.

Таблица 5

**Среднее время дожития до наступления летального исхода и рецидива (месяцы)
в анализируемых группах пациентов (n = 66)**

Среднее время дожития	Основная группа (ХТ + операция + ФДТ + ЛТ)		Контрольная группа (ХТ + операция + ЛТ)		p, лог-ранговый критерий
	М (SE)	95 % ДИ	М (SE)	95 % ДИ	
До наступления летального исхода	57,125 (2,942)	53,021–61,229	54,723 (2,894)	49,051–60,395	0,050
До наступления рецидива	54,742 (2,887)	49,084–60,400	54,086 (2,802)	48,593–59,578	0,820

Установлены значения выживаемости и летальности, а также безрецидивной выживаемости и наступления рецидивов на протяжении 5 лет у больных в зависимости от метода лечения (табл. 6).

Таблица 6

Выживаемость и летальность, безрецидивная выживаемость и наступление рецидивов на протяжении 5 лет у больных исследуемых групп в зависимости от метода лечения, абс./общ. (отн.)

Показатель	Основная группа (ХТ + операция + ФДТ + ЛТ)	Контрольная группа (ХТ + операция + ЛТ)	p
<i>Выживаемость и летальность</i>			
Выживаемость	28/31 (90,3 %)	25/35 (71,4 %)	p (χ^2) = 0,050
Летальность	3/31 (9,7 %)	10/35 (28,6 %)	
<i>Безрецидивная выживаемость и наступление рецидивов</i>			
Безрецидивная выживаемость	28/31 (90,3 %)	31/35 (88,6 %)	p (F) = 0,999
Наступление рецидивов	3/31 (9,7 %)	4/35 (11,4 %)	

Графическим представлением метода Каплана — Майера явились кривые 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, представленные на рис. 8, 9.

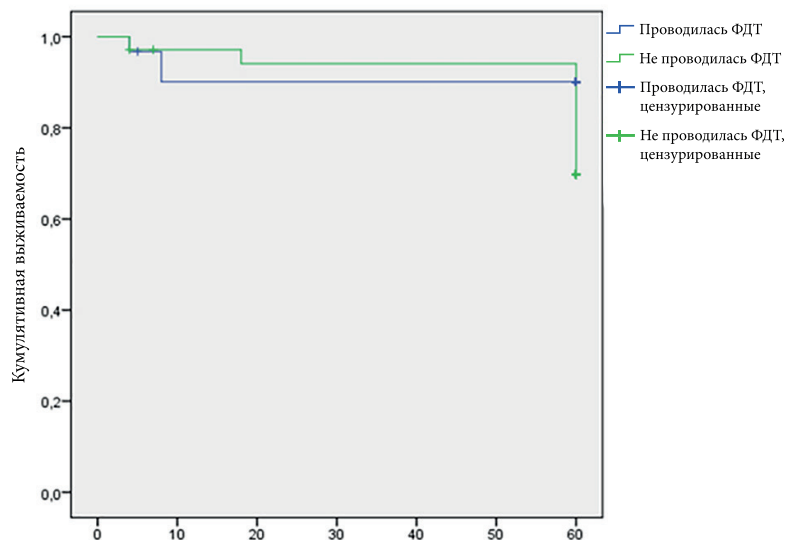


Рис. 8. Общая 5-летняя выживаемость пациентов исследуемых групп с нефробластомой

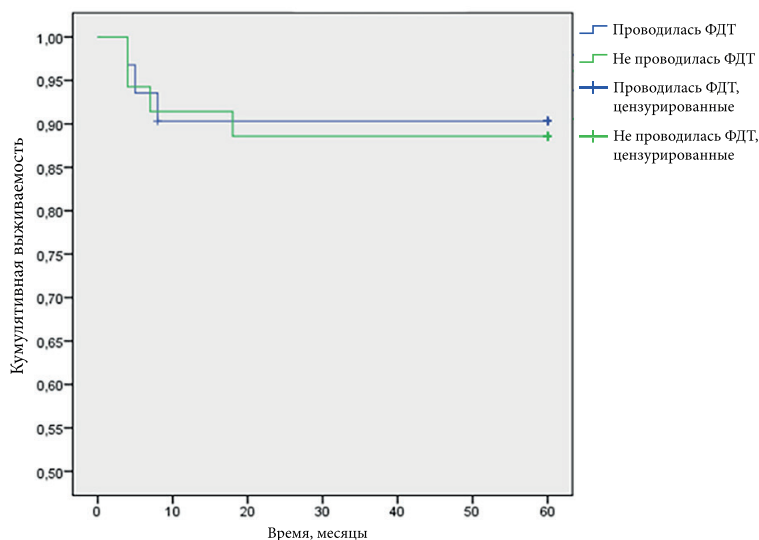


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость пациентов исследуемых групп с нефробластомой

При анализе полученных данных выявлено достоверное различие 5-летней общей выживаемости пациентов основной и контрольной групп. В контрольной группе пациентов, получивших терапию по протоколу без ИОФДТ, количество летальных случаев составило 10, выживаемость — 71,4%. В основной группе пациентов, получивших в дополнение к основной терапии ИОФДТ, количество летальных случаев на протяжении 5-летнего периода наблюдения было меньше и составило 3 случая, выживаемость — 90,3% ($p = 0,050$).

Рецидив заболевания, связанный с неблагоприятной гистологией опухоли, установлен у 3 пациентов (9,7%) основной и 4 пациентов (11,4%) контрольной группы, статистически значимых различий не получено ($p = 0,999$).

Обсуждение

Несмотря на успехи хирургии в лечении забрюшинных опухолей, основным путем прогрессирования заболевания остается местный рецидив, связанный с остаточной тканью опухоли. В ходе многолетнего изучения нефробластомы установлено, что риск рецидива даже у пациентов с благоприятной гистологией составляет 15 %, анапластической гистологией — 50 %. Основными локализациями рецидивов являются легкие, ложе опухоли, плевра, печень¹ [19]. Хирургический этап является важнейшим в лечении опухоли Вильмса; в мире предложены две разные стратегии начального лечения опухоли. Детская онкологическая группа (*англ.* Children's Oncology Group) из Северной Америки рекомендует хирургическое вмешательство перед ХТ, тогда как SIOP в Европе и России предлагает предоперационную ХТ для снижения риска интраоперационного разрыва, стадии опухоли и уменьшения необходимости облучения [18, 19, 25, 26].

Использование интраоперационных методов локального воздействия на ложе удаленной опухоли способствует повышению радикальности оперативного вмешательства, увеличению 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [27]. Впервые ФДТ в комбинированном лечении опухолей забрюшинного пространства применена в 1988 г. Р.Н. Намбисан и др. (*англ.* R. N. Nambisan et al.) в Мемориальном институте Розуэлл-Парк, Буффало, США (*англ.* Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, USA). Авторы выполнили хирургическое удаление опухоли с применением ФДТ на ложе опухоли у 10 пациентов с рецидивными забрюшинными саркомами и сообщили об отсутствии рецидива у двух пациентов в течение 24 и 28 месяцев после лечения. [28]

В 2011 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена разработан и внедрен в практику метод ИОФДТ при неорганных забрюшинных опухолях с использованием ФС, обладающих высокой тропностью к опухолевым тканям органов малого таза и забрюшинного пространства, путем лазерного воздействия на ложе опухоли после ее полного удаления в пределах здоровых тканей с помощью источника света с длиной волны, характерной для используемого препарата [23].

В 2013 г. Л. А. Вашакмадзе и др. сообщили об интраоперационном применении ФС хлоринового ряда у 17 больных с ретроперитонеальной опухолью с высоким риском местного рецидива [23]. ФС «Радахлорин» и «Фотодитазин» вводили внутривенно в дозах 0,7 и 0,7–1,0 мг/кг соответственно за 2–3 часа до начала резекционного этапа операции. После полного удаления опухоли в пределах здоровых тканей проводилась ИОФДТ. Частота местного рецидивирования составила 17,6 % (у 6 пациентов из 17). По мнению авторов, рецидивы диагностированы у пациентов, получивших терапию на начальном этапе отработки методики, когда производился подбор режимов и дозы излучения.

В 2016 г., также в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П. А. Герцена, Е. В. Филоненко и др. разработана оригинальная методика ИОФДТ для применения в комплексном лечении первичного и рецидивного рака молочной железы и профилактики дальнейшего распространения ракового процесса [29]. Методика применена у 79 пациентов с раком молочной железы IIВ и IIIА, В, С стадий с отягощенными факторами прогноза заболевания. В работе были использованы ФС «Фотосенс» и «Аласенс». Доза лазерного облучения на зону удаленной первичной или рецидивной опухоли составила 20–30 Дж/см², на зоны удаленных регионарных лимфатических узлов — 50 Дж/см². Отдаленные результаты лечения были оценены у 34 пациенток: у 50 %

¹ Leslie S. W., Sajjad H., Murphy P. B. Op. cit.

больных не было выявлено прогрессирования заболевания, у 14,7% пациенток диагностирован локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы обнаружены у 35,3% пациенток.

Интересные результаты получены в 2017 г. группой ученых в ходе применения технологии ИОФДТ у больных с мезотелиомой брюшины [30]. В исследование включено 8 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение (лапаротомия с ограниченной перитонэктомией или лапароскопия) с ИОФДТ. В ходе работы установлено, что продолжительность жизни была выше у больных с повторными курсами лапароскопической ИОФДТ: 87 месяцев против 35,8 месяца у пациентов без повторных курсов.

Таким образом, несмотря на дискуссионность методики, немногочисленные публикации, отсутствие окончательных выводов, касающихся применения ИОФДТ, все исследователи сходятся во мнении, что дальнейшее изучение, разработка и совершенствование метода является целесообразным и перспективным. Индивидуальный подбор режима лечения в соответствии с потребностями каждого пациента и индивидуальными особенностями опухоли соответствует концепции персонализированной медицины.

Заключение

Применение ИОФДТ с ФС «Радахлорин» в сочетании с ХТ и ЛТ улучшает отдаленные результаты лечения у пациентов с нефробластомой, имеющих неблагоприятный прогноз: достоверно увеличивает 5-летнюю общую выживаемость. Разработанная методика технически возможна, может успешно использоваться в комплексной терапии забрюшинных опухолей у детей.

Список источников | References

1. Rykov MYu, Baibarina EN, Chumakova OV, Polyakov VG. Cancer epidemiology in children in the Russian Federation: Analysis of key indicators and ways to overcome the statistical data defects. *Oncopediatria*. 2017;4(3):159–176. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZEORHH>.
2. Rykov MYu, Polyakov VG (eds.). *Epidemiology of malignant neoplasms in children: the main indicators in 2011–2016*. Moscow: Sechenov University Publishing House; 2017. 208 p. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZGRGUF>.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778–789. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>.
4. Graf N, Rube C, Gessler M. Nierentumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (eds.). *Pädiatrische hämatologie und onkologie*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. P. 847–864. (In German). DOI: https://doi.org/10.1007/3-540-29036-2_69.
5. Illade L, Hernandez-Marques C, Cormenzana M, Lassaletta Á, Andión Catalán M, Ruano D, et al. Wilms' tumour: A review of 15 years recent experience. *Anales de Pediatría*. 2018;88(3):140–149. (In Spanish). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.019>.
6. Miniati D, Gay AN, Parks KV, Naik-Mathuria BJ, Hicks J, Nuchtern JG, et al. Imaging accuracy and incidence of Wilms' and non-Wilms' renal tumors in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43(7):1301–1307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.02.077>.
7. Fedorova DV. The differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor: A clinical observation and review of the literature. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(4):91–97. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WAAGLZ>.
8. Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2002;10(2):275–302. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1064-9689\(01\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s1064-9689(01)00010-1).
9. Varan A. Wilms' tumor in children: An overview. *Nephron. Clinical practice*. 2008;108(2):c83–c90. DOI: <https://doi.org/10.1159/000113012>.
10. Kessel D. Death pathways associated with photodynamic therapy. *Medical Laser Application*. 2006;21(4):219–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mla.2006.05.006>.

11. Mroz P, Hashmi JT, Huang YY, Lange N, Hamblin MR. Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011;7(1):75–91. DOI: <https://doi.org/10.1586/eci.10.81>.
12. Bacellar IO, Tsubone TM, Pavani C, Baptista MS. Photodynamic efficiency: From molecular photochemistry to cell death. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(9):20523–20559. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms160920523>.
13. Filatova NV, Sidorenko EI, Filatov VV, Ponomarev GV, Muravyov MV. Application of photodynamic therapy with the drug Photoditazin for the treatment of corneal neovascularization in children and adolescents. *Russian Journal of Biotherapy*. 2012;11(2):56. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PXJXBD>.
14. Kumar N, Warren CB. Photodynamic therapy for dermatologic conditions in the pediatric population: A literature review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2017;33(3):125–134. DOI: <https://doi.org/10.1111/phpp.12296>.
15. Schipmann S, Müther M, Stögbauer L, Zimmer S, Brokinkel B, Holling M, et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: Case series on a promising dual strategy for local tumor control. *Journal of Neurosurgery*. 2020;134(2):426–436. DOI: <https://doi.org/10.3171/2019.11.JNS192443>.
16. Schwake M, Nemes A, Dondrop J, Schroeteler J, Schipmann S, Senner V, et al. In-vitro use of 5-ALA for photodynamic therapy in pediatric brain tumors. *Neurosurgery*. 2018;83(6):1328–1337. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy054>.
17. da Silva Barbosa P, Duarte DA, Leite MF, de Sant' Anna GR. Photodynamic therapy in pediatric dentistry. *Case Reports in Dentistry*. 2014;2014:217172. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/217172>.
18. Wang J, Li M, Tang D, Gu W, Mao J, Shu Q. Current treatment for Wilms tumor: COG and SIOP standards. *World Journal of Pediatric Surgery*. 2019;2(3):e000038. DOI: <https://doi.org/10.1136/wjps-2019-000038>.
19. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klinische Pädiatrie*. 2004;216(3):132–140. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2004-822625>.
20. Machinskaya EA, Ivanova-Radkevich VI. Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue. *Photodynamic Therapy and Photodyagnosis*. 2013;2(4):28–32. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SKFZMJ>.
21. Sukhova TE. Comparative assessment of the efficacy of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the intralesional administration of radachlorin and fotoditazin. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(1):78–87. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TNHNDU>.
22. Filonenko EV, Serova LG, Ivanova-Radkevich VI. Results from phase III clinical trials with radachlorin for photodynamic therapy of pre-cancer and early cancer of cervix. *Biomedical Photonics*. 2015;4(3):36–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-3-36-42>.
23. Vashakmadze LA, Filonenko EV, Cheremisov VV, Khomyakov VM. Intraoperative photodynamic therapy for non-organ retroperitoneal tumors. *Photodynamic Therapy and Photodyagnosis*. 2013;2(2):8–12. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/QZMPDD>.
24. Rostovtsev N, Zhukovskaya E, Pasternak A, Kotlyarov A, Mustakimov B. Morphological study of the combined laser and photodynamic effect with radachlorin on the structure of experimental Ehrlich sarcoma. *Revista Inclusiones*. 2020;7(spec. nr):507–524. URL: <https://revistainclusiones.org/index.php/inclu/article/view/1389>.
25. Weirich A, Ludwig R, Graf N, Abel U, Leuschner I, Vujanic GM, et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Annals of Oncology*. 2004;15 (5):808–820. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh171>.
26. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *The Oncologist*. 2005;10(10):815–826. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-10-815>.
27. Suleimanov EA, Kaprin AD, Kostin AA, Moskvicheva LI. Modern possibilities of diagnostics and treatment of patients with retroperitoneal tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(2):90–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-2-90-96>.
28. Nambisan RN, Karakousis CP, Holyoke ED, Dougherty TJ. Intraoperative photodynamic therapy for retroperitoneal sarcomas. *Cancer*. 1988;61 (6):1248–1252. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880315\)61:6<1248::aid-cncr2820610632>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880315)61:6<1248::aid-cncr2820610632>3.0.co;2-5).
29. Filonenko EV, Saribekyan EK, Ivanova-Radkevich VI. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer. *Biomedical Photonics*. 2016;5(1):9–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2016-5-1-9-14>.
30. Kaprin AD, Suleimanov EA, Filonenko EV, Grishin NA, Khomyakov VM, Sidorov DV, et al. Intraoperative photodynamic therapy for peritoneal mesothelioma. *Biomedical Photonics*. 2017;6(3):4–10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-3-4-10>.

Информация об авторах

Николай Михайлович Ростовцев — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия; доцент кафедры общей и детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: rostovcevm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2823-8286>

Владимир Георгиевич Поляков — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, советник директора научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина, Москва, Россия.

E-mail: vgp-04@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Наталья Евгеньевна Кузьмина ✉ — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: k-natalya@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5915-0196>

Елена Анатольевна Неизвестных — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: cheldethi@mail.ru

Анастасия Владимировна Кузьмина — студент стоматологического факультета, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: nastyakuzmina11@mail.ru

Максим Александрович Минко — студент стоматологического факультета, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: minko_max@mail.ru

Information about the authors

Nikolay M. Rostovtsev — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Surgery, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; Associate Professor of the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: rostovcevm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2823-8286>

Vladimir G. Polyakov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Director of the Research Institute of Children's Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.

E-mail: vgp-04@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>

Natalya E. Kuzmina ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Radiologist, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: k-natalya@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5915-0196>

Elena A. Neizvestnykh — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: cheldethi@mail.ru

Anastasiya V. Kuzmina — Specialist's Degree Student of the Faculty of Dentistry, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: nastyakuzmina11@mail.ru

Maksim A. Minko — Specialist's Degree Student of the Faculty of Dentistry, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: minko_max@mail.ru

Рукопись получена: 18 января 2026. Одобрена после рецензирования: 3 мая 2026. Принята к публикации: 28 мая 2026.

Received: 18 January 2026. Revised: 3 May 2026. Accepted: 28 May 2026.

УДК 616.31-07

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.23><https://elibrary.ru/EOZTBW>

Клинико-диагностическая ценность некоторых иммуноактивных пептидов при заболеваниях полости рта

Максим Александрович Копенкин¹✉, Аделина Марселевна Мазмаева¹,
Карина Сергеевна Насонова¹, Елена Анатольевна Семенцова¹,
Арина Юрьевна Максимова¹, Владимир Викторович Базарный¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ maximkopenkin@yandex.ru

Аннотация

Введение. Воспаление играет важную роль в патогенезе хронического пародонтита и красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Определенный интерес в ранней диагностике, динамическом наблюдении, оценке эффективности лечения таких заболеваний представляют определяемые в ротовой жидкости как органоспецифическом субстрате полости рта медиаторы воспаления, в частности интерлейкин-6, интерлейкин-8 и Е-селектин.

Цель исследования — оценить клиническую информативность определения интерлейкина-6, интерлейкина-8 и Е-селектина в ротовой жидкости при хроническом пародонтите и красном плоском лишае, в т. ч. с использованием стандартизации результатов.

Материалы и методы. В исследование включено 43 человека разного возраста (63,0 [48,0; 71,0] года). Сформированы группы: пациенты с хроническим пародонтитом умеренной тяжести ($n = 21$); красным плоским лишаем слизистой оболочки рта ($n = 7$); здоровый контроль ($n = 15$). Для исследования ротовой жидкости использовался анализатор Luminex 200 (Thermo Fisher Scientific, США); для определения в ротовой жидкости интерлейкина-6 — IL-6 Human ProcartaPlex Simplex Kit (Invitrogen, США), интерлейкина-8 — IL-8 (CXCL8) Human ProcartaPlex Simplex Kit (Invitrogen, США), Е-селектина — CD62E (E-selectin) Human ProcartaPlex Simplex Kit (Invitrogen, США). Данные стандартизированы путем деления на концентрацию общего белка.

Результаты. Выявлено повышение абсолютной концентрации интерлейкина-8 у пациентов с хроническим пародонтитом относительно контроля ($p = 0,019$). ROC-анализ показал, что диагностическая точность определения интерлейкина-8 была умеренной (AUC = 0,790; $p = 0,004$). При точке отсечения $\geq 473,78$ пг/мл диагностическая чувствительность составила 75,00 %, специфичность — 88,89 %. После стандартизации результатов различия отсутствовали.

Заключение. Выявлено увеличение содержания интерлейкина-8 в ротовой жидкости при хроническом пародонтите, однако после стандартизации данных по содержанию общего белка подобные изменения отсутствовали.

Ключевые слова: интерлейкин-8, интерлейкин-6, Е-селектин, хронический пародонтит, красный плоский лишай, ротовая жидкость

Финансирование. Работа проводилась в рамках государственного задания на научно-исследовательскую работу «Прединдикторы старения в полости рта и возможность их использования для персонализации стоматологического лечения» (регистрационный номер 121032300110-4).

Конфликт интересов. В. В. Базарный — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала», не принимал участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета Уральского государственного медицинского университета (протокол № 8 от 21 октября 2022 г.). Получено информированное согласие у всех участников исследования.

Для цитирования: Клинико-диагностическая ценность некоторых иммуоактивных пептидов при заболеваниях полости рта / М. А. Копенкин, А. М. Мазмаева, К. С. Насонова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 23–33. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.23>. EDN: <https://elibrary.ru/EOZTBW>.

The Diagnostic Value of Certain Immunoactive Peptides in Oral Diseases

Maksim A. Kopenkin ¹✉, Adelina M. Mazmaeva ¹, Karina S. Nasonova ¹,
Elena A. Sementsova ¹, Arina Yu. Maksimova ¹, Vladimir V. Bazarnyi ¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ maximkopenkin@yandex.ru

Abstract

Introduction. Inflammation plays a significant role in the pathogenesis of chronic periodontitis and oral lichen planus. Inflammatory mediators detected in mixed saliva, such as interleukin-6, interleukin-8, and E-selectin, are particularly important for early diagnosis, monitoring, and evaluating the effectiveness of treatments for these diseases.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic value of absolute and corrected by total protein levels of interleukin-6, interleukin-8 and E-selectin in mixed saliva samples from patients with chronic periodontitis and oral lichen planus.

Materials and methods. The study involved 43 people of different ages (63.0 [48.0; 71.0] years). Three groups were formed: patients with moderate chronic periodontitis ($n = 21$); patients with oral lichen planus ($n = 7$); control group ($n = 15$). The Luminex 200 analyzer (Thermo Fisher Scientific, USA) was used to evaluate levels of interleukin-6 (IL-6 Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA), interleukin-8 (IL-8 (CXCL8) Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA) and E-selectin (CD62E (E-selectin) Human ProcartaPlex Simplex Kit, Invitrogen, USA) in mixed saliva.

Results. The absolute concentration of interleukin-8 was significantly increased in patients with chronic periodontitis ($p = 0.019$). ROC analysis showed that the diagnostic accuracy of interleukin-8 measurement was moderate (AUC = 0.790; $p = 0.004$). Diagnostic sensitivity was 75.00 % and specificity was 88.89 % at the cut-off ≥ 473.78 pg/ml. There were no differences in the results after correction by total protein concentration.

Conclusion. The absolute level of interleukin-8 in mixed saliva was elevated in patients with chronic periodontitis, but there were no changes after correction by total protein concentration.

Keywords: interleukin-8, interleukin-6, E-selectin, chronic periodontitis, oral lichen planus, mixed saliva

Funding. The work was carried out at the expense of the state task for the research work “Predictors of Aging in the Oral Cavity and the Possibility of Their Use for Personalization of Dental Treatment” (registration number 121032300110-4).

Conflict of interest. Vladimir V. Bazarnyi is an editorial board member of *Ural Medical Journal*, and he did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 8 dated 21 October 2022). All participants included in the study provided informed consent to participate and for the publication of the study results.

For citation: Kopenkin MA, Mazmaeva AM, Nasonova KS, Sementsova EA, Maksimova AY, Bazarnyi VV. The diagnostic value of certain immunoactive peptides in oral diseases. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):23–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.23>. EDN: <https://elibrary.ru/EOZTBW>.

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал

ДС — диагностическая специфичность

ДЧ — диагностическая чувствительность

ИЛ-6 — интерлейкин-6

ИЛ-8 — интерлейкин-8

КПЛ — красный плоский лишай

КПУ — индекс интенсивности кариеса зубов, сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов

РЖ — ротовая жидкость

СОПР — слизистая оболочка полости рта

УИГ — упрощенный индекс гигиены

ХП — хронический пародонтит

AUC — площадь под кривой (*англ.* area under the curve)

Me — медиана (*англ.* median)

PMA — папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (*англ.* papillary marginal alveolar index)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic)

Введение

Здоровье полости рта как состояние, характеризующееся отсутствием стоматологических заболеваний и сохранностью способности к выполнению специфических физиологических функций, является важнейшим критерием общего благополучия [1]. Оно связано с поддержанием нутритивного статуса и некоторыми психосоциальными аспектами. Патологию полости рта считают фактором риска развития общесоматической патологии: в многочисленных эпидемиологических данных указывалась связь с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др. [2]. Вместе с тем распространенность стоматологических заболеваний остается высокой. Примерно половина лиц молодого и среднего возраста по разным оценкам может страдать заболеваниями пародонта, среди населения пожилой и старческой категории — более 70% [3].

Хронический пародонтит (ХП) — это многофакторное воспалительное заболевание, в основе патогенеза которого лежит иммунопатологическая реакция организма в ответ на действие пародонтопатогенных микроорганизмов зубного налета, что сопровождается разрушением соединительнотканых структур и альвеолярной кости [4, 5]. Ключевая роль в развитии указанных изменений отводится медиаторам воспаления, в частности интерлейкинам, хемокинам, факторам некроза опухоли, стимулирующим выработку матриксных металлопротеиназ, разрушающих пародонтальную связку и активирующих остеокласты [5].

Ряд авторов считает, что нарушение микробиома полости рта с последующим каскадом воспалительных реакций является фактором срыва иммунологической толерантности и развития аутоиммунных заболеваний, например красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР) [6–8]. В свою очередь, первичное развитие КПЛ с характерной симптоматикой, а именно болезненностью СОПР, затрудняет поддержание гигиены полости рта, что может способствовать образованию микробной биопленки. В основе патогенеза КПЛ лежит хроническое воспаление, связанное с активацией и миграцией в СОПР цитотоксических Т-лимфоцитов [9, 10].

Развитие инструментов неинвазивной диагностики, а именно лабораторного исследования ротовой жидкости (РЖ), представляющей собой смесь секретов больших и малых слюнных желез, отделяемых СОПР и десневой жидкостью, открывает новые возможности ранней диагностики, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения указанных заболеваний. Требуют уточнения патогенетическая роль и диагностическое значение определения в РЖ интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) при вышеуказанных заболеваниях тканей полости рта. Растворимые формы молекул клеточной адгезии, например Е-селектина, образующиеся при миграции лейкоцитов, представляют интерес в качестве новых индикаторов активности течения воспалительного процесса.

Однако возможности использования РЖ в качестве нового диагностического инструмента ограничивается тем, что концентрация определяемых веществ зависит от степени разведения и вязкости этого биоматериала. В связи с этим необходимо дополнительно уточнить значимость корректировки результатов исследования РЖ.

Вышеизложенное определило **цель** нашего исследования — оценить клиническую информативность определения ИЛ-6, ИЛ-8 и Е-селектина в РЖ при ХП и КПЛ, в т. ч. с использованием стандартизации результатов.

Материалы и методы

В одномоментное исследование, которое проведено в стоматологической клинике Уральского государственного медицинского университета, было включено 43 человека разного возраста (Ме [Q₁; Q₃]¹ — 63,0 [48,0; 71,0] года). Помимо контрольной группы (здоровые участники, *n* = 15) были сформированы две группы пациентов: с ХП умеренной тяжести (*n* = 21); изменениями СОПР по типу КПЛ (*n* = 7). Между рассмотренными группами отсутствовали различия по половозрастной структуре.

Все участники прошли комплексное стоматологическое обследование (опрос, осмотр, рентгенологические методы, индексная характеристика стоматологического статуса). Пациентам определялся индекс интенсивности кариеса зубов — суммы кариозных, пломбированных и удаленных зубов (КПУ). В качестве пародонтального индекса для оценки наличия и распространенности воспаления десны рассчитан папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (*англ.* papillary marginal alveolar index, РМА). Для оценки гигиенического состояния использован упрощенный индекс гигиены (УИГ).

Критерии включения в исследование: клиническое подтверждение стоматологического статуса, средний и пожилой возраст лиц (45,00–75,00 лет), добровольное информированное согласие на участие. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации, травмы лицевого скелета, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, беременность, отказ от участия. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Получена РЖ от всех участников исследования методом пассивного слюнотечения. Биоматериал собирался в пластиковую микропробирку объемом 2 мл. Затем РЖ центрифугировалась при ускорении 2700 об/мин в течение 10 мин., надсадочная жидкость переносилась в чистые микропробирки и замораживалась до проведения исследования (температура –40 °С). Использовался анализатор Luminex 200 (технология мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами Luminex xMap (Thermo Fisher Scientific, США)) для определения в РЖ ИЛ-6 (*англ.* IL-6 Human ProcartaPlex Simplex

¹ Ме — медиана (*англ.* median). Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles).

Kit (Invitrogen, США), ИЛ-8 (*англ.* IL-8 (CXCL8) Human ProcartaPlex Simplex Kit (Invitrogen, США)) и Е-селектина (*англ.* E CD62E (E-selectin) Human ProcartaPlex Simplex Kit (Invitrogen, США)). Результаты представлялись как абсолютные и пересчитанные значения по концентрации общего белка, для определения которого использовался анализатор Mindray BC-240pro (реагенты Mindray, КНР).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Jamovi (2.6.44), языка программирования Python (Google Colaboratory) и открытых библиотек scikit-learn, matplotlib и seaborn. Критический уровень значимости установлен на уровне $p \leq 0,050$. Результаты представлены как Ме $[Q_1; Q_3]$. Для сравнения трех и более групп по непрерывным и порядковым данным использовался критерий Краскела — Уоллиса, при выявлении значимых различий применялся тест Данна с поправкой Холма — Бонферрони.

Для оценки диагностической способности тестов выполнен ROC-анализ¹, отражающий зависимость верно классифицированных случаев от числа неверно классифицированных. Оценивалась величина AUC², отражающая диагностическую точность теста [11]. Определялись точка отсечения (*англ.* cut-off), величина диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС).

Результаты

В исследовании приняло участие 43 человека, которым проведено комплексное обследование, включавшее в себя индексную оценку стоматологического статуса (КПУ, РМА, УИГ). Результаты оценки стоматологических индексов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования, Ме $[Q_1; Q_3]$

Показатель	Пациенты с ХП	Пациенты с КПЛ	Контрольная группа	p (Краскела — Уоллиса)
КПУ	20,0 [18,0; 21,0]	23,0 [21,0; 24,0]	15,0 [10,5; 20,5]	0,015
РМА	62,0 [48,0; 83,0]*	58,0 [57,0; 71,0]*	36,0 [22,0; 43,5]	<0,001
УИГ	2,30 [2,0; 2,70]*	2,30 [2,20; 2,30]*	2,00 [1,65; 2,00]	<0,001

Примечание: * $p < 0,050$ по сравнению с контрольной группой.

Согласно полученным данным, медианное значение индекса КПУ у пациентов с КПЛ оказалась выше, чем у лиц с ХП и в контрольной группе. Схожая направленность изменений наблюдалась в случае определения индексов РМА и УИГ, величина которых также была статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

В настоящем исследовании рассмотрены изменения концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и Е-селектина в РЖ. С учетом того, что абсолютные концентрации цитокинов в РЖ могут варьироваться в зависимости от степени разведения, для нивелирования этого фактора проведена стандартизация полученных значений по общему белку [12].

Результаты анализа как абсолютных, так и стандартизированных концентраций представлены в табл. 2.

¹ ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic).

² AUC — площадь под кривой (*англ.* area under curve).

Таблица 2

Содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и Е-селектина в РЖ, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	Пациенты с ХП	Пациенты с КПЛ	Контрольная группа	p (Краскела — Уоллиса)
Общий белок, г/л	1,75 [0,97; 2,60]*	1,55 [0,67; 1,86]	0,71 [0,61; 0,97]	0,028
ИЛ-6, пг/мл	80,30 [40,80; 100,00]	30,80 [6,81; 125,00]	77,00 [62,42; 89,60]	0,963
ИЛ-8, пг/мл	791,00 [473,80; 1558,00]*	463,00 [114,50; 1391,00]	170,00 [77,60; 362,00]	0,019
Е-селектин, пг/мл	792,00 [445,00; 1 088,00]	704,00 [455,00; 952,00]	697,00 [445,00; 894,00]	0,622
Стандартизированный ИЛ-6, пг/г белка	58,80 [15,30; 86,10]	16,50 [10,10; 80,80]	110,20 [68,60; 209,80]	0,226
Стандартизированный ИЛ-8, пг/г белка	467,00 [268,00; 1 188,00]	299,00 [222,00; 746,00]	268,00 [125,00; 399,00]	0,215
Стандартизированный Е-селектин, пг/г белка	703,00 [308,60; 1 010,00]	591,00 [425,00; 615,00]	764,00 [564,00; 1 294,00]	0,441

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Статистический анализ выявил значимые различия в концентрации ИЛ-8 между группами: у пациентов с ХП значение было выше, чем в контрольной группе. Статистически значимые межгрупповые различия по содержанию ИЛ-6 и Е-селектина отсутствовали. Выполненный способ стандартизации не позволил установить каких-либо значимых расхождений между рассмотренными группами.

Для того чтобы оценить диагностическую ценность определения ИЛ-8 при ХП в РЖ, мы выполнили ROC-анализ (рисунок), позволяющий провести оценку качества бинарной классификации и определить оптимальный cut-off с соответствующим сочетанием ДЧ и ДС.

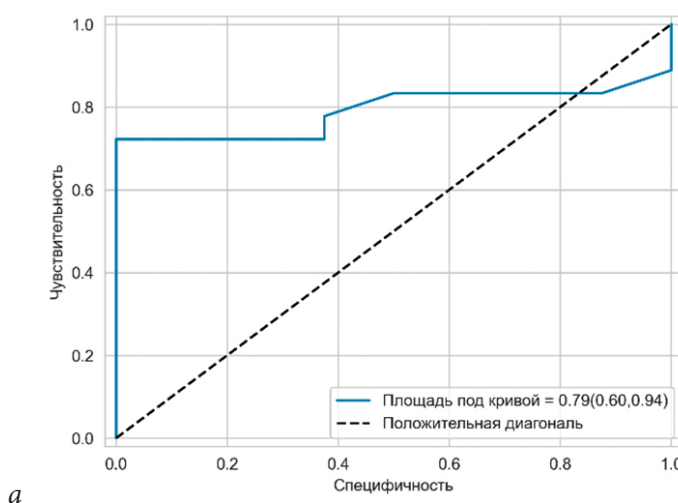


Рис. ROC-кривая диагностической способности дифференцировать пациентов с ХП:
а — по уровню ИЛ-8; б — стандартизованному значению ИЛ-8 (начало, окончание на с. 29)

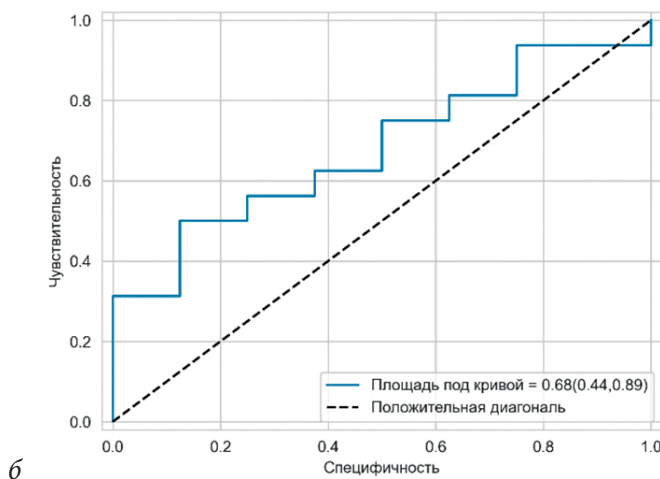


Рис. ROC-кривая диагностической способности дифференцировать пациентов с ХП: а — по уровню ИЛ-8; б — стандартизованному значению ИЛ-8 (окончание, начало на с. 28)

Установлено, что при стратификации пациентов с ХП тест отличался умеренной точностью (AUC = 0,79; доверительный интервал (ДИ) от 0,60 до 0,94; $p = 0,005$). При величине cut-off $\geq 473,78$ пг/мл ДЧ составила 75,00 %, ДС — 88,89 %. После стандартизации результатов диагностический тест не отличался информативностью: полученное значение площади под ROC-кривой (AUC = 0,68; ДИ от 0,44 до 0,89) статистически не отличалось от площади равной 0,50 ($p = 0,153$).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования оценена информативность определения ИЛ-6, ИЛ-8 и Е-селектина в РЖ при ХП и КПЛ у пациентов зрелого и пожилого возраста. Ранее нами описано значение определения фактора роста эндотелия сосудов и некоторых нейротрофинов у пациентов аналогичного возрастного периода, а также охарактеризованы изменения ряда биохимических параметров РЖ у пациентов пожилого возраста с рассмотренными возраст-ассоциированными стоматологическими заболеваниями [12, 13]. Мы установили некоторые информативные показатели РЖ, а также показали, что общепринятый способ стандартизации данных не позволил повысить их диагностическую ценность.

Полученные в настоящем исследовании результаты говорят об определенной диагностической значимости оценки уровня ИЛ-8 у пациентов зрелого и пожилого возраста с ХП. ИЛ-8, относимый к семейству хемокинов, является сильным аттрактантом лейкоцитов в очаге воспаления, в особенности нейтрофилов [14, 15]. Имеются сведения о выраженных изменениях концентрации ИЛ-8 в десневой жидкости и РЖ у пациентов с ХП, что могло быть связано с активацией процессов привлечения эффекторных клеток [16, 17]. Однако имеющиеся данные об уровне ИЛ-8 в РЖ при ХП противоречивы. Систематический обзор с метаанализом, выполненный Л. С. Финоти и др. (англ. L. S. Finoti et al.), показал, что уровень ИЛ-8 не отличался между пациентами с ХП и здоровыми людьми, однако авторам удалось включить лишь два исследования, отвечавших установленным ими критериям [18].

Наше исследование показало, что концентрация ИЛ-8 в РЖ была достоверно выше среди пациентов с ХП. Это согласуется с представлениями о патогенезе этого заболевания и позволяет рассматривать настоящий показатель при реализации алгоритма лабораторного мони-

торинга. Отсутствие подобного результата в группе пациентов с КПЛ можно связать с различиями патогенеза таких заболеваний: ИЛ-8 не является решающим фактором хемотаксиса при реализации Т-клеточного иммунного ответа, типично развивающегося при КПЛ [19, 20].

Мы не установили изменений уровня ИЛ-6 в РЖ при рассмотренных стоматологических заболеваниях. Указанный интерлейкин играет важнейшую роль при реализации воспаления [15, 21]. Метаанализ П. Р. Гомеса и др. (*англ.* P.R. Gomes et al.) показал, что ИЛ-6 относился к числу цитокинов, концентрация которых в РЖ увеличивалась при ХП [16]. Авторы сделали этот вывод на основании анализа всего трех публикаций, соответствовавших критериям включения, что не позволяет сделать окончательный вывод о значимости ИЛ-6. В одном из недавних исследований не удалось установить различий по содержанию ИЛ-6 между пациентами с ХП и здоровыми людьми, что соотносится с нашими результатами [22]. Причины несоответствия результатов различных исследований, как и диагностическая ценность определения ИЛ-6 при стоматологических заболеваниях, требует уточнения. Определенную роль может играть возраст пациента и степень тяжести заболевания.

Е-селектин является молекулой клеточной адгезии, участвующей в миграции лейкоцитов при воспалении [23]. Экспрессируемый на эндотелии Е-селектин опосредует первичное сцепление циркулирующих лейкоцитов со стенкой сосуда и последующим перемещением в очаг воспаления [24]. При активации эндотелиоцитов в ответ на воспалительные стимулы образуется растворимая форма Е-селектина [25]. Такие процессы позволяют рассматривать Е-селектин в качестве индикатора активации эндотелия при воспалении. Мы установили, что уровни Е-селектина в РЖ статистически значимо не различались между группами. Данные об изменении уровня Е-селектина в РЖ при стоматологических заболеваниях не представлены в открытых источниках. Мы объясняем полученный результат следующим образом. Во-первых, реализация специфических функций Е-селектина осуществляется на первых этапах воспалительного ответа, поэтому изменения концентрации могут зависеть от этапа развития заболевания и степени его тяжести [26]. Во-вторых, изменения концентрации Е-селектина в РЖ могут быть связаны с особенностями функционирования гистогематических барьеров полости рта.

Важным аспектом нашего исследования было применение стандартизации результатов исследования РЖ по концентрации общего белка как наиболее широко распространенного метода [12]. Такая процедура необходима для учета степени разведения РЖ, которая может оказывать влияние на результаты исследований. В настоящей работе статистически значимые различия между пациентами с ХП и контрольной группой по уровню ИЛ-8, ИЛ-6 и Е-селектина в РЖ после стандартизации отсутствовали. Метод не увеличил информативность определения указанных показателей. Необходима выработка оптимального подхода к стандартизации лабораторного анализа РЖ, поскольку такая процедура оказывает влияние на результаты. Следует отметить, что ограничением настоящего исследования была небольшая выборка обследованных участников.

Заключение

Исследование предполагало оценку содержания ИЛ-6, ИЛ-8 и Е-селектина в РЖ пациентов с распространенными стоматологическими заболеваниями: ХП и КПЛ. Выявлено увеличение содержания ИЛ-8 в РЖ при ХП, однако после стандартизации данных по содержанию общего белка подобные изменения отсутствовали. Стандартизация результата иммунохимического анализа РЖ по уровню белка не повысила диагностическую ценность

изучаемых показателей. Тем не менее среди изученных пептидов РЖ потенциальным кандидатом на роль биомаркера активности ХП является ИЛ-8.

Список источников | References

1. Fiorillo L. Oral health: The first step to well-being. *Medicina*. 2019;55(10):676. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55100676>.
2. Spanemberg JC, Cardoso JA, Slob EMGB, Lopez-Lopez J. Quality of life related to oral health and its impact in adults. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2019;120(3):234–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.02.004>.
3. Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of Clinical Periodontology*. 2023;50(5):604–626. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13769>.
4. Ali Alftaikhah SA, Issrani R, Alnasser M, Almutairi HA, Khattak O, Iqbal A, et al. Salivary biomarkers in periodontitis: A scoping review. *Cureus*. 2023;15(12):e50207. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.50207>.
5. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontology 2000*. 2020;84(1):14–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12331>.
6. Sanadi RM, Khandekar PD, Chaudhari SR, Javali MA, Gurav NU. Association of periodontal disease with oral lichen planus: A systematic review and meta analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2023;27(1):173–180. DOI: https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_178_22.
7. Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X, et al. Global prevalence and incidence estimates of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(2):172–181. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3797>.
8. Zhu ZD, Ren XM, Zhou MM, Chen QM, Hua H, Li CL. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *Journal of Dental Sciences*. 2022;17(1):100–105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.06.013>.
9. Vicic M, Hlaca N, Kastelan M, Brajac I, Sotosek V, Prpic Massari L. Comprehensive insight into lichen planus immunopathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):3038. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24033038>.
10. Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: An overview. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2016;122(1):72–80. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.oooo.2016.03.011>.
11. Bazarnyi VV, Kopenkin MA, Polushina LG, Sementsova EA, Mandra YuV. The diagnostic efficacy of determination some proteins of apoptosis mitochondrial pathway in saliva at age-related oral diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023;68(9):518–526. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-9-518-526>.
12. Kopenkin MA, Polushina LG, Sementsova EA, Mandra YuV, Bazarnyi VV. Mixed saliva chemical parameters changes in age-related oral diseases. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):46–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.46>.
13. Bazarnyi VV, Kopenkin MA, Polushina LG, Sementsova EA, Mandra YuV. Neurotrophins and vascular endothelial growth factor in oral fluid of elderly patients: Diagnostic value for chronic periodontitis and oral lichen planus. *Pacific Medical Journal*. 2024;(1):35–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2024-1-35-38>.
14. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*. 2022;153:155828. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155828>.
15. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):6008. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>.
16. Gomes PR, Rocha MD, Lira JA, Coelho FA, Alves EH, Nascimento HM, et al. Salivary biomarkers present in patients with periodontitis without clinical distinction: Findings from a meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2023;28(5):e457–e466. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.25876>.
17. Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(1):30–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3785>.
18. Finoti LS, Nepomuceno R, Pigossi SC, Corbi SC, Secolin R, Scarel-Caminaga RM. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(22):e6932. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006932>.
19. El-Howati A, Thornhill MH, Colley HE, Murdoch C. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Oral Diseases*. 2023;29(4):1400–1415. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.14142>.
20. Louisy A, Humbert E, Samimi M. Oral lichen planus: An update on diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2024;25(1):35–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00814-3>.

21. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International Immunology*. 2021;33(3):127–148. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>.
22. Ali AAA, Ramadan AM, Mukhtar MM, Awadelkarim MOA, Ali DAA. Salivary IL-6 levels in chronic periodontitis patients with and without oral squamous cell carcinoma: A comparative cross-sectional study at khartoum dental teaching hospital, 2016–2017. *The Saudi Dental Journal*. 2025;37(7–9):65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44445-025-00069-0>.
23. Angiari S. Selectin-mediated leukocyte trafficking during the development of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(11):984–995. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.006>.
24. Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: Implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2018;8:1878. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01878>.
25. Zhang J, Huang S, Zhu Z, Gatt A, Liu J. E-selectin in vascular pathophysiology. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1401399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1401399>.
26. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022;23(2):73. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302073>.

Информация об авторах

Максим Александрович Копенкин ✉ — аспирант, ассистент кафедры патологической физиологии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: maximkopenkin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Аделина Марселевна Мазмаева — студент института клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tespeches@vk.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9706-8381>

Карина Сергеевна Насонова — студент института клинической фармакологии и фармации, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: karina.nasonova.05@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3814-7751>

Елена Анатольевна Семенцова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, институт стоматологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vanevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-8723>

Арина Юрьевна Максимова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, институт профилактической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oreshek92@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Information about the authors

Maksim A. Kopenkin ✉ — Postgraduate Student, Assistant of the Department of Pathological Physiology, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maximkopenkin@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Adelina M. Mazmaeva — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tespeches@vk.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9706-8381>

Karina S. Nasonova — Specialist's Degree Student of the Institute of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: karina.nasonova.05@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3814-7751>

Elena A. Sementsova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics Dental Diseases, Institute of Dentistry, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vanevs@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-8723>

Arina Yu. Maksimova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Institute of Preventive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oreshek92@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Central Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Рукопись получена: 18 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 6 апреля 2026. Принята к публикации: 27 мая 2026.

Received: 18 March 2026. Revised: 6 April 2026. Accepted: 27 May 2026.

УДК 616.36

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.34>

<https://elibrary.ru/EZLPOY>



Структура коморбидности, метаболический статус и возможности терапии пациентов амбулаторного профиля с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела

Ирина Анатольевна Булатова¹✉, Алёна Анатольевна Юсупова^{1,2}

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

² Клиника «Альтернатива», Пермь, Россия

✉ bula.1977@mail.ru

Аннотация

Введение. В последние годы стали выделять фенотип неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с нормальной массой тела (НМТ), клинические особенности которого мало изучены.

Цель — изучить структуру сопутствующей патологии, компонентный состав тела и метаболический профиль пациентов НАЖБП и НМТ, динамику этих показателей при комбинированной терапии глицирризиновой кислотой и фосфолипидами.

Материалы и методы. Обследовано 69 пациентов с НАЖБП и НМТ. Проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, транзитная эластография печени, определение компонентного состава тела, параметров углеводного и липидного обмена, уровни инсулина, лептина, адипонектина, HbA1c.

Результаты. Исследуемые пациенты имели стеатоз печени 1-й стадии в 72,5% случаев, 2-й стадии — 27,5%; фиброз печени 1–3-й стадий — 22,0%. Сопутствующая патология органов желудочно-кишечного тракта регистрировалась у 48,0% лиц, артериальная гипертензия — 25,0%, дислипидемия — 51,0%; нарушение толерантности к глюкозе в 30,7% случаев, адипокинового статуса — 46,0%. Индекс коморбидности составил (0,6±0,2) балла, риск развития острого коронарного синдрома по шкале PROCAM равнялся (29,2±2,6) %.

Заключение. Большинство пациентов с НАЖБП и НМТ имело 1 или более факторов кардиометаболического риска. Прогрессирование НАЖБП ассоциировалось с неблагоприятным метаболическим профилем и повышением риска развития кардиоваскулярной патологии. В результате 3-месячной терапии препаратом «Фосфоглив» в комплексе с немедикаментозными методами достигнуты задачи по регрессу стеатоза, фиброза, улучшению компонентного состава тела и повышению протективных липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, индекс массы тела, коморбидность, метаболические показатели, композитный состав тела, гепатопротектор, фосфолипиды, глицирризиновая кислота

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера (протокол № 7 от 23 октября 2023 г.); проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). От всех испытуемых получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, обработку полученных данных и публикацию в обезличенном виде.

Для цитирования: Булатова И. А., Юсупова А. А. Структура коморбидности, метаболический статус и возможности терапии пациентов амбулаторного профиля с неалкогольной жировой болезнью пече-

ни и нормальной массой тела // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 34–49. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.34>. EDN: <https://elibrary.ru/EZLPOY>.

Comorbidity Structure, Metabolic Status and Treatment Options in Outpatients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Normal Body Weight

Irina A. Bulatova¹✉, Alena A. Yusupova^{1,2}

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

² "Alternative" Clinic, Perm, Russia

✉ bula.1977@mail.ru

Abstract

Introduction. In recent years, the phenotype of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been identified in individuals with normal body weight (NBW), the clinical features of which have been little studied.

The purpose of the work is to study the structure of concomitant pathology, body composition and metabolic profile of patients with NAFLD and NBW, the dynamics of these indicators in combination therapy with glycyrrhizic acid and phospholipids.

Materials and methods. 69 patients with NAFLD and NMT were examined. Ultrasound examination of abdominal organs, transient liver elastography, determination of body composition, parameters of carbohydrate and lipid metabolism, levels of insulin, leptin, adiponectin, HbA1c were performed.

Results. The studied patients had liver steatosis of stage 1 in 72.5%, stage 2 in 27.5%, liver fibrosis of stages 1–3 in 22.0% of cases. Concomitant pathology of the gastrointestinal tract was registered in 48.0% of individuals, arterial hypertension in 25.0%, dyslipidemia in 51.0%, impaired glucose tolerance in 30.7%, impaired adipokine status in 46.0% of cases. The comorbidity index was (0.6±0.2) points, and the risk of developing acute coronary syndrome on the PROCAM scale was (29.2±2.6) %.

Conclusion. Most patients with NAFLD and NBW had 1 or more cardiometabolic risk factors. The progression of NAFLD was associated with an unfavorable metabolic profile and an increased risk of developing cardiovascular pathology. As a result of 3 months of therapy with Phosphogliv in combination with non-medicinal methods, the tasks of regressing steatosis, fibrosis, improving body component composition and increasing protective high-density lipoproteins were achieved.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, body mass index, comorbidity, metabolic parameters, body composition, hepatoprotector, phospholipids, glycyrrhizic acid

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (Protocol No. 7 dated 23 October 2023); it was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013). All subjects provided voluntary informed consent to participate in the study, process the obtained data, and publish it in anonymized form.

For citation: Bulatova IA, Yusupova AA. Comorbidity structure, metabolic status and treatment options in outpatients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):34–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.34>. EDN: <https://elibrary.ru/EZLPOY>.

© Булатова И. А., Юсупова А. А., 2026

© Bulatova I. A., Yusupova A. A., 2026

Список сокращений

ГК — глицирризиновая кислота

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП — липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности соответственно

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НМТ — нормальная масса тела

ОБ — объем бедер

ОТ — объем талии

СД — сахарный диабет

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХС — холестерин

ЭССЕ-РФ — исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации»

HbA1c — гликированный гемоглобин

НОМА-IR — оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности (*англ.* homeostasis model assessment of insulin resistance)

M — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

p — уровень значимости

PROCAM — проспективное изучение сердечно-сосудистых заболеваний в Мюнстере (*англ.* Prospective Cardiovascular Münster Study)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) остается одной из ключевых проблем здравоохранения в связи с ее неуклонным ростом и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. В метаанализе И.В. Маева и др. показано, что распространенность НАЖБП в России составляет 31,9% [1]. Рост заболеваемости НАЖБП в российской популяции, по данным ЭССЕ-РФ¹, составил 7,9% — с 39,2% по ЭССЕ-РФ2 до 42,3% по ЭССЕ-РФ3 [2]. Статистика распространенности НАЖБП получена преимущественно в рамках амбулаторного звена здравоохранения. Частота встречаемости НАЖБП в многопрофильных стационарах значительно выше: по данным анализа Д.Т. Дичевой и др., у 47,4% пациентов многопрофильных стационаров Москвы выявлена НАЖБП, средний возраст пациентов составил (49,3±11,6) года, заболеваемость чаще регистрировалась среди мужчин [3]. Эти сведения демонстрируют, что Россия опережает мировую эпидемиологическую статистику по НАЖБП. Согласно крупному метаанализу, проведенному З.М. Йуносси и др. (*англ.* Z.M. Younossi et al.), глобальная распространенность НАЖБП составляет 32,16% [4]. К 2030 г. прогнозируется увеличение случаев стеатоза печени на 21%, стеатогепатита — на 63%. [5]. НАЖБП растет параллельно с эпидемией ожирения и ассоциирована с кардиометаболическими нарушениями [6].

¹ ЭССЕ-РФ — исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации».

В последней терминологической классификации стали выделять особый фенотип НАЖБП у лиц с нормальной массой тела (НМТ), который ассоциирован с наличием висцерального ожирения и кардиометаболическими рисками и определен как «метаболически тучные люди с нормальным весом» [7, 8]. Данные по эпидемиологии НАЖБП у лиц с НМТ в популяции очень неоднородные и варьируются от 5 % до 34 %, что, возможно, связано с географическими факторами и разным размером выборки исследований [9]. В России статистика по этому фенотипу скудная. Результаты, полученные в Волгоградском регионе, демонстрируют, что доля лиц без ожирения среди пациентов с НАЖБП составила 16,2 %, что сопоставимо с данными европейского исследования [10].

Патогенез фенотипа НАЖБП у лиц без ожирения изучен недостаточно. Данные по структуре коморбидности, метаболическому профилю этих пациентов и скорости прогрессирования заболевания вариабельны. В целом худые пациенты с НАЖБП имеют малосимптомное течение, более благоприятный метаболический профиль по сравнению с лицами, имеющими избыток массы тела и ожирение. При этом риск прогрессирования заболевания при этих фенотипах НАЖБП сопоставим. Например, в одной работе у пациентов с НАЖБП тяжесть воспаления и фиброза по данным гистологического исследования не различалась в зависимости от массы тела [11]. В проспективном анализе большой когорты пациентов с НАЖБП частота встречаемости сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистой патологии, развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение 7 лет, а также общая выживаемость не имела статистически значимых различий в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [12]. В некоторых исследованиях даже демонстрируется, что пациенты с НАЖБП и НМТ имеют повышенный риск прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами с избытком массы тела [13]. Таким образом, оценка метаболического профиля и структуры коморбидности у пациентов с фенотипом НАЖБП при НМТ является необходимым условием для оценки прогноза заболевания и выбора рациональной персонализированной тактики терапии.

Согласно современным клиническим рекомендациям, лечение НАЖБП должно включать в себя две цели: профилактику прогрессирования заболевания (регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза) и снижение кардиометаболических факторов риска. Терапия НАЖБП охватывает немедикаментозные методы лечения (средиземноморская диета и повышение физической активности, преимущественно аэробной) и фармакотерапию [7]. Вопросы фармакотерапии, несмотря на прогресс, достигнутый в понимании патогенетических механизмов развития НАЖБП, все еще обсуждаются, особенно при фенотипе у лиц с НМТ, проводятся исследования лекарственных средств, ориентированных на разные метаболические пути. Препараты, которые в настоящее время применяются для медикаментозной терапии НАЖБП можно условно разделить на две группы:

- 1) лекарственные средства с гепатотропным эффектом, некоторые из них одновременно оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, а также корректируют липидный и углеводный обмен;
- 2) препараты, зарегистрированные для лечения типичных для НАЖБП коморбидных состояний с дополнительным гепатотропным эффектом [2, 7].

Цель исследования — изучить структуру сопутствующей патологии, компонентный состав тела и метаболический профиль амбулаторных пациентов с фенотипом НАЖБП и НМТ, а также динамику этих показателей при комбинированной терапии глицирризиновой кислотой (ГК) и фосфолипидами.

Материалы и методы

Обследовано 69 пациентов (19 мужчин и 50 женщин) среднего возраста ($47,6 \pm 1,6$) года с верифицированным диагнозом НАЖБП и НМТ (ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$), которые составили основную группу. Группа контроля состояла из 18 практически здоровых лиц с НМТ, сопоставимых по полу и возрасту. Набор пациентов проводился на базе медицинского центра «Альтернатива» (Пермь).

Критерии включения:

- 1) наличие письменного согласия;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) ИМТ $18,5\text{--}25,0 \text{ кг/м}^2$;
- 4) наличие признаков стеатоза по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

Критерии невключения:

- 1) отказ от участия в исследовании;
- 2) беременность или грудное вскармливание;
- 3) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 4) другие причины жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени);
- 5) обострение или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний;
- 6) оперативные вмешательства и острый воспалительный процесс менее 3 месяцев до начала исследования;
- 7) новообразования и аутоиммунная патология; инфекционные заболевания;
- 8) СД 1-го типа;
- 9) гепатотропная терапия в предшествующие 3 месяца.

При оценке лекарственного анамнеза учитывался прием препаратов за последние 3 месяца. В основной группе 4 пациента с НАЖБП находились на монотерапии препаратами из группы блокаторов кальциевых каналов, 1 больной принимал на постоянной основе препарат из группы β -адреноблокаторов, 6 человек использовали антигипертензивные средства нерегулярно (при подъемах артериального давления), 1 пациент получал пероральную сахароснижающую терапию. Прием гепатотропных препаратов, статинов, диуретиков и гормональную терапию в предшествующие 3 месяца все лица основной группы отрицали.

Верификация стеатоза печени проводилась методом УЗИ: I степень устанавливалась при диффузном увеличении эхо-сигналов в паренхиме печени при нормальной визуализации границ диафрагмы и внутрипеченочных сосудов; II степень — уплотнении паренхимы печени с повышением ее эхогенности, выраженном обеднении сосудистого рисунка, визуализации крупных сосудов, границ диафрагмы, эффекте дорсального затухания эхосигнала; III степень — уплотнении структуры печени при выраженном обеднении сосудистого рисунка с плохой визуализацией даже крупных сосудов, отсутствии визуализации диафрагмы и нижнего края печени при выраженном эффекте дорсального затухания эхосигнала. Пациентам с НАЖБП выполнена транзиентная эластография с контролируемым параметром затухания ультразвука, которая имеет высокие диагностические характеристики в оценке стадии фиброза при НАЖБП [14]. Определение параметров компонентного состава тела (соотношение жировой, мышечной массы и воды) проводилось методом биоимпедансного анализа на аппарате ABC-01 «МЕДАСС» (ООО Научно-технический центр «МЕДАСС», Россия).

Для оценки клинической ситуации пациентов рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) с использованием онлайн-калькулятора¹. ИКЧ имеет высокую точность и валидность для оценки прогноза пациентов с учетом коморбидности [15]. Риск развития сердечно-сосудистой патологии в течение 10 лет у пациентов с НАЖБП оценивался с помощью шкалы PROCAM² (общий балл варьируется от 0 до 87,0 баллов) с помощью онлайн-калькулятора³.

У всех обследуемых лиц проводились антропометрические измерения: рост, вес, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), расчет ИМТ и соотношения ОТ/ОБ. Оценка показателей функционального состояния печени, липидного спектра и уровня глюкозы крови натошак проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе BS-480 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай) с использованием оригинальных реактивов. Индекс НОМА-IR⁴ рассчитывался по формуле: (глюкоза натошак × инсулин натошак)/22,5; его значения более 2,5 при НАЖБП свидетельствуют о наличии инсулинорезистентности (ИР). Методом иммуноферментного анализа в крови определялись концентрации инсулина (набор Insulin ELISA (Monobind Inc., США); референсные значения 0,7–9,0 мкМЕ/мл), лептина (Leptin ELISA kit (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада); референсные значения для мужчин 2,0–5,6 нг/мл, женщин 3,7–11,1 нг/мл) и адипонектина (Adiponectin Human ELISA (Competitive) (BioVendor R&D, Чехия); референсные значения 8,2–19,1 нг/мл). Гликированный гемоглобин (HbA1c) определялся методом иммунохимического анализа с использованием набора «ЭкспрессМ-НbA1c-Турби» (ООО «Экспресс Мануфактура», Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы STAT 2015 (АО «Альянс-АйТи», Россия). Характер распределения признаков оценивался с помощью критерия Шапиро — Уилка. В независимых выборках при нормальном распределении данных применялись среднее (*англ.* mean, M) и стандартное отклонение (*англ.* standard deviation, SD) с оценкой значимости различий (*p*) с помощью *t*-критерия. При отличии признаков от нормального распределения использовались медиана (*англ.* median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃) с оценкой значимости различий по *U*-критерию Манна — Уитни (*U*). В зависимых выборках (до и после лечения) при нормальном распределении использовался парный *t*-критерий, при отсутствии нормального распределения — парный *T*-критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,050.

Результаты

Распределение пациентов по стадиям стеатоза печени следующее: S1 — 50 (72,5%); S2 — 19 (27,5%); S3 — 0 (0%). Фиброз печени выявлен у 15 (22,0%) пациентов с НАЖБП и НМТ: F1 — 12 (17,5%); F2 — 2 (3,0%); F3 — 1 (1,5%). Структура коморбидности пациентов основной группы представлена в табличной форме ниже. Стоит отметить, что у части больных коморбидная патология выявлена впервые при комплексном обследовании, в т. ч. артериальная гипертензия — 5 (7,0%), гипотиреоз — 3 (4,0%) больных, хронический хо-

¹ Индекс коморбидности Чарлсона. Онлайн калькулятор // Medsoftpro : Медицинский софт и прочее. URL: <https://clck.ru/3TvJQt> (дата обращения: 02.12.2025).

² PROCAM — проспективное изучение сердечно-сосудистых заболеваний в Мюнстере (*англ.* Prospective Cardiovascular Münster Study).

³ Cardiovascular Risk PROCAM Score // MDApp. URL: <https://clck.ru/3TvJqa> (date of access: 07.12.2025).

⁴ НОМА-IR — оценка модели гомеостаза инсулинорезистентности (*англ.* homeostasis model assessment of insulin resistance).

лецистит — 2 (3,0%), железодефицитная анемия — 10 (14,0%). ИКЧ составлял в среднем $(0,6 \pm 0,2)$ балла, риск развития острого коронарного синдрома в течение следующих 10 лет по шкале PROCAM — $(29,2 \pm 2,6)$ % (от 2,0 % до 48,0 %).

Сопутствующие заболевания	НАЖБП + НМТ ($n = 69$), абс. (отн.)
Артериальная гипертензия	15 (25,0 %)
Хронический гастрит	5 (8,5 %)
Хронический панкреатит	10 (17,0 %)
Стеатоз поджелудочной железы	5 (8,5 %)
Хронический холецистит	5 (8,5 %)
Желчнокаменная болезнь	5 (8,5 %)
Дискинезия желчевыводящих путей	3 (5,0 %)
Гипотиреоз	6 (10,0 %)
СД 2-го типа	2 (1,7 %)
Железодефицитная анемия	15 (9,0 %)
Миома матки, эндометриоз, дисменорея	5 (7,0 %)
Хронический пиелонефрит	10 (5,0 %)

Антропометрические показатели пациентов в группе с НАЖБП и НМТ имели статистически значимые различия сравнительно с таковыми в группе контроля, хотя ИМТ у всех был менее 25 кг/м^2 . Большая часть больных (49 (71,0 %)) имела абдоминальное ожирение по ОТ. По результатам биоимпедансного анализа пациенты с НАЖБП и НМТ имели достоверно большие доли жировой ($p = 0,010$), клеточной ($p = 0,008$), тощей массы ($p = 0,041$) и тенденцию к увеличению общей, внутри- и внеклеточной жидкости в сравнении с лицами НМТ без стеатоза печени, что свидетельствует о наличии висцерального ожирения, нарушении обменных процессов и позволяет отнести этих больных к категории «метаболически тучные люди с нормальным весом». Функциональные печеночные тесты пациентов с НАЖБП и НМТ не имели статистически значимых различий от контроля, за исключением щелочной фосфатазы, которая в целом была в пределах референсных значений, что свидетельствует об отсутствии активности процесса в момент исследования и позволяет сделать заключение о наличии у таких больных начальной клинической формы НАЖБП — стеатоза печени (табл. 1).

Таблица 1

Компонентный состав тела и метаболический статус пациентов с НАЖБП и НМТ, Ме [Q_1 ; Q_3]

Показатель	НАЖБП + НМТ ($n = 69$)	Контроль ($n = 18$)	p (U)
ИМТ, кг/м^2	24,1 [22,0; 24,6]	20,4 [20,1; 21,1]	<0,001
ОТ, см	85,0 [79,8; 89,0]	72,0 [67,0; 83,0]	<0,001
ОБ, см	96,0 [92,0; 100,5]	93,0 [90,0; 94,0]	0,016
ОТ/ОБ	0,9 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 0,9]	0,845
Жировая масса, кг	20,1 [16,1; 27,0]	12,6 [10,7; 17,9]	0,001
Доля жировой массы, %	31,4 [25,5; 39,8]	24,8 [21,9; 30,3]	0,010
Скелетно-мышечная масса, кг	24,0 [18,9; 28,7]	18,9 [17,7; 21,6]	0,158

Окончание табл. 1

Показатель	НАЖБП + НМТ ($n = 69$)	Контроль ($n = 18$)	p (U)
Доля скелетно-мышечной массы, %	49,1 [45,6; 57,9]	49,0 [47,7; 51,8]	0,782
Клеточная масса, кг	28,1 [24,3; 30,5]	21,7 [20,4; 25,6]	0,011
Доля клеточной массы, %	60,0 [57,0; 62,8]	56,3 [55,3; 59,1]	0,008
Тощая масса, кг	45,7 [39,9; 51,9]	38,9 [37,1; 45,3]	0,041
Общая жидкость, кг	35,0 [29,4; 38,9]	28,5 [27,3; 33,3]	0,093
Внутриклеточная жидкость, кг	19,6 [17,0; 21,6]	16,4 [15,9; 18,8]	0,107
Внеклеточная жидкость, кг	14,7 [12,4; 17,6]	12,1 [11,4; 14,4]	0,126
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	21,0 [17,3; 27,0]	19,6 [15,7; 23,9]	0,264
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	18,0 [15,0; 25,8]	15,1 [11,0; 23,0]	0,109
Гамма-глутамилтрансфераза, ЕД/л	16,9 [11,9; 22,8]	14,8 [14,0; 20,4]	0,275
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	59,0 [52,0; 77,5]	45,0 [39,5; 56,5]	0,027
ХС общий, ммоль/л	5,9 [4,9; 6,4]	4,5 [4,1; 4,8]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,7]	0,7 [0,6; 0,9]	0,008
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,3; 1,8]	1,6 [1,3; 1,8]	0,987
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,7 [2,9; 4,1]	2,6 [2,0; 3,4]	0,005
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,5 [0,4; 0,8]	0,3 [0,3; 0,4]	0,005
Индекс атерогенности	2,7 [2,4; 3,4]	1,7 [1,5; 2,5]	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,5]	4,6 [3,9; 4,9]	0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	7,6 [6,3; 10,2]	7,3 [5,8; 8,9]	0,394
НОМА-IR	1,7 [1,4; 2,3]	1,6 [1,1; 2,0]	0,041
HbA1c, %	5,2 [5,1; 5,6]	5,0 [4,9; 5,4]	0,042
Лептин, нг/мл	9,3 [4,0; 18,1]	6,0 [5,2; 8,0]	0,045
Адипонектин, нг/мл	12,7 [9,0; 18,0]	17,0 [6,0; 26,0]	0,560
Адипонектин/лептин	1,99 [1,12–5,13]	3,46 [1,20–5,80]	0,560

Примечания: ХС — холестерин; ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП — липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности соответственно; полужирным начертанием выделены статистически значимые показатели.

Дислипидемия регистрировалась у половины пациентов с НАЖБП и НМТ, в т. ч. гиперхолестеринемия — 35 (51,0%), гипертриглицеридемия — 20 (29,0%) лиц, снижение уровня протективных ХС-ЛПВП — 18 (26,0%). Также отмечалось повышение неблагоприятных фракций ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП в сравнении с группой практически здоровых лиц ($p = 0,005$ и $p = 0,005$ соответственно). Повышение уровня глюкозы натощак зарегистрировано у 20 (29,0%) больных с НАЖБП, увеличение гликогемоглобина — 12 (17,0%), гиперинсулинемия — 20 (29,0%), гиперлептинемия — 32 (46,0%), снижение уровня адипонектина — 20 (29,0%). По данным индекса НОМА-IR выявлена ИР у 20 (29,0%) человек. Таким образом, все пациенты амбулаторного звена с НАЖБП и НМТ имели 1 или более факторов кардиометаболического риска (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к углеводам, ИР, дислипидемию, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию).

При сравнении исследуемых показателей у пациентов с НАЖБП в зависимости от выраженности стеатоза выявлено, что лица с S2 имели более выраженное абдоминальное ожирение по ОТ ($p = 0,003$), статистически значимо бóльшую долю жировой массы

($p = 0,016$) и внутриклеточной жидкости ($p = 0,046$), меньшую долю скелетно-мышечной массы ($p = 0,001$) и долю клеточной массы ($p = 0,014$), выше уровень триглицеридов ($p = 0,046$), ХС-ЛПОНП ($p = 0,044$), глюкозы натощак ($p = 0,049$), HbA1c ($p = 0,042$) и лептина ($p = 0,012$) и значимо ниже концентрации адипонектина ($p = 0,048$), чем больные с S1 (табл. 2).

Таблица 2

Исследуемые показатели у пациентов с НАЖБП при НМТ в зависимости от стадии стеатоза

Показатель	S1 (n = 50)	S2 (n = 19)	p
ИМТ, кг/м ²	23,5 [21,7; 24,3]	24,3 [23,2; 24,8]	0,007
ОТ, см	83,0 [78,5; 87,0]	89,0 [89,0; 94,0]	0,003
ОБ, см	94,0 [92,0; 98,0]	104,0 [101,5; 106,0]	<0,001
Жировая масса, кг	18,9 [15,0; 25,1]	29,8 [25,7; 38,7]	0,001
Доля жировой массы, %	30,6 [23,3; 37,4]	39,8 [35,5; 40,9]	0,016
Скелетно-мышечная масса, кг	24,6 [18,6; 29,5]	21,4 [20,5; 25,8]	0,431
Доля скелетно-мышечной массы, %	52,4 [47,8; 61,6]	45,6 [41,9; 46,3]	0,001
Клеточная масса, кг	27,8 [24,2; 30,6]	29,2 [24,7; 31,6]	0,567
Доля клеточной массы, %	60,7 [58,2; 63,3]	57,1 [55,8; 58,4]	0,014
Тощая масса, кг	45,1 [39,3; 51,6]	51,0 [44,3; 53,3]	0,171
Общая жидкость, кг	35,1 [29,3; 38,3]	37,3 [32,2; 40,9]	0,388
Внутриклеточная жидкость, кг	19,3 [16,8; 21,0]	21,6 [18,5; 23,7]	0,046
Внеклеточная жидкость, кг	14,7 [12,3; 17,6]	16,0 [13,8; 17,5]	0,476
ХС общий, ммоль/л	6,0 [5,0; 6,4]	6,0 [5,3; 6,5]	0,645
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,7; 1,4]	1,3 [0,9; 1,5]	0,046
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,3; 1,8]	1,3 [1,2; 1,7]	0,442
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,6 [2,9; 4,2]	3,9 [3,3; 4,3]	0,424
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,5 [0,4; 0,6]	0,6 [0,5; 0,7]	0,044
Индекс атерогенности	2,6 [2,1; 3,4]	3,3 [2,1; 4,1]	0,341
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,4]	5,4 [5,1; 5,8]	0,049
Инсулин, мкМЕ/мл	7,6 [6,2; 10,1]	7,5 [6,3; 8,5]	0,912
НОМА-IR	1,6 [1,4; 2,3]	1,7 [1,5; 2,0]	0,707
HbA1c, %	5,0 [5,0; 5,2]	5,2 [5,1; 5,6]	0,042
Лептин, нг/мл	7,7 [4,1; 15,0]	28,8 [11,7; 36,2]	0,012
Адипонектин, нг/мл	16,0 [11,0; 20,5]	12,3 [9,0; 17,0]	0,048
ИКЧ, баллы	0,6±0,2	0,6±0,4	0,241
Оценка по шкале PROCAM, %	28,5±3,1	31,6±4,3	0,535

Примечания: все показатели представлены в виде Me [Q₁; Q₃] (уровень значимости по U-критерию Манна — Уитни), кроме последних двух — M±SD (уровень значимости по t-критерию); полужирным начертанием выделены статистически значимые показатели.

Таким образом, пациенты с S2 имели более неблагоприятный метаболический профиль, чем больные с S1, в виде выраженного висцерального ожирения, возможной саркопении (по показателю доли мышечной массы), более статистически значимой дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе и секреции адипоцитокинов, что повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии в этой когорте больных. По данным шкалы PROCAM

кардиоваскулярный риск у этих пациентов был хотя и статистически незначимо, но выше, чем при начальной стадии стеатоза.

В основной группе 15 пациентов с НАЖБП обследованы в динамике после проведенной 3-месячной комплексной терапии, включающей в себя немедикаментозные методы (средиземноморская диета и повышение физической активности) и фармакотерапию препаратом «Фосфоглив» (ОАО «Фармстандарт», Россия) по схеме 2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Пациентам было рекомендовано уделять аэробной физической активности умеренной интенсивности по возможности 150–300 минут в неделю или высокой интенсивности 75–150 минут в неделю либо сочетать физическую нагрузку средней и высокой интенсивности. Помимо рекомендаций придерживаться средиземноморского типа питания, позитивно влияющего на тяжесть течения НАЖБП, пациентам было рекомендовано избегать употребления фруктозосодержащих продуктов.

В результате проведенной комплексной терапии у пациентов риск развития острого коронарного синдрома в течение следующих 10 лет по шкале PROCAM снизился с $(29,6 \pm 2,8) \%$ (до начала терапии) до $(21,3 \pm 2,1) \%$ (после терапии, $p = 0,001$). У 33 % пролеченных лиц произошел полный регресс стеатоза по данным УЗИ, у остальных также наблюдалась положительная динамика ультразвуковых характеристик печени (табл. 3).

Таблица 3

Динамика выраженности стеатоза по данным УЗИ у 15 пациентов с НАЖБП и НМТ на фоне терапии, абс. (отн.)

Степень стеатоза	До лечения ($n = 15$)	После лечения ($n = 15$)
0	0 (0 %)	5 (33 %)
1	14 (93 %)	10 (67 %)
2	1 (7 %)	0 (0 %)

У 1 пациента произошел частичный регресс фиброза со стадии F3 до F1 по данным транзиентной эластографии, остальные лица этой группы до лечения имели стадию F0. Также регистрировалось улучшение антропометрических характеристик и показателей компонентного состава тела, в частности уменьшение ИМТ ($p = 0,003$), ОТ ($p = 0,026$), доли жировой массы ($p = 0,001$), рост доли мышечной массы ($p = 0,001$), что свидетельствовало об уменьшении выраженности абдоминального и висцерального ожирения. У пациентов, получавших терапию, наблюдалась положительная динамика тестов, характеризующих функциональное состояние печени и улучшился липидный профиль: тенденция к снижению общего ХС и триглицеридов, статистически значимое повышение уровня протективной фракции ХС-ЛПВП ($p = 0,019$) и уменьшение индекса атерогенности ($p = 0,043$) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика параметров компонентного состава тела и лабораторных показателей у 15 пациентов с НАЖБП и НМТ на фоне терапии, Ме [Q1; Q3]

Показатель	До лечения ($n = 15$)	После лечения ($n = 15$)	p
ИМТ, кг/м ²	23,8 [21,0; 24,2]	22,3 [20,8; 23,8]	0,003
ОТ, см	85,0 [77,0; 90,8]	80,0 [76,5; 86,5]	0,026
Жировая масса, кг	17,0 [15,3; 22,4]	10,5 [6,1; 13,1]	0,001

Окончание табл. 4

Показатель	До лечения (<i>n</i> = 15)	После лечения (<i>n</i> = 15)	<i>p</i>
Доля жировой массы, %	31,4 [26,3; 33,7]	16,9 [10,6; 21,3]	0,001
Скелетно-мышечная масса, кг	22,1 [17,9; 28,2]	28,9 [25,2; 30,9]	0,019
Доля скелетно-мышечной массы, %	53,7 [49,1; 60,8]	63,6 [63,4; 69,5]	0,001
Клеточная масса, кг	26,6 [22,0; 28,1]	28,8 [26,2; 33,1]	0,048
Доля клеточной массы, %	62,4 [59,8; 63,5]	58,9 [56,6; 60,9]	0,233
Тощая масса, кг	40,7 [35,8; 46,3]	48,5 [44,7; 56,9]	0,001
Общая жидкость, кг	32,6 [25,5; 35,8]	39,7 [37,4; 45,5]	0,001
Внутриклеточная жидкость, кг	18,6 [15,4; 19,7]	21,4 [18,6; 23,2]	0,004
Внеклеточная жидкость, кг	13,4 [10,4; 16,3]	19,4 [18,0; 22,3]	0,001
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	18,4 [16,0; 32,5]	23,5 [18,0; 24,0]	0,463
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	20,0 [15,0; 26,5]	16,0 [14,0; 23,0]	0,030
Гамма-глутамилтрансфераза, ЕД/л	16,0 [11,0; 18,0]	15,5 [14,0; 23,0]	0,038
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	64,0 [57,0; 72,5]	58,0 [51,5; 67,0]	0,003
ХС общий, ммоль/л	5,9 [5,0; 6,1]	5,6 [4,8; 6,0]	0,263
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,9]	0,8 [0,7; 1,7]	0,300
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,7]	1,6 [1,4; 1,8]	0,019
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,5; 4,2]	3,3 [2,9; 3,7]	0,433
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,5 [0,4; 0,7]	0,4 [0,3; 0,8]	0,510
Индекс атерогенности	2,6 [2,0; 3,4]	2,4 [2,0; 3,2]	0,043

Примечание: уровень значимости (*p*) по критерию Уилкоксона; полужирным начертанием выделены статистически значимые показатели.

Таким образом, в результате 3-месячной терапии препаратом «Фосфоглив» в комплексе с немедикаментозными методами достигнуты задачи по регрессу стеатоза, фиброза, улучшению компонентного состава тела и повышению уровня ХС-ЛПВП, что снизило риск развития сердечно-сосудистых нарушений.

Обсуждение

По нашим данным, у амбулаторных пациентов с НАЖБП и НМТ фиброз печени был выявлен в 15 (22,0 %) случаях, сопутствующая патология других органов ЖКТ — 33 (48,0 %), артериальная гипертензия — 17 (25,0 %), гипотиреоз и СД 2-го типа — 7 (10,0 %) и 1 (1,7 %) соответственно. Статистика у пациентов многопрофильных стационаров, по данным других исследований, выглядит значительно хуже. В частности, около 70 % пациентов с НАЖБП имеет умеренный и выраженный стеатоз и фиброз печени, артериальная гипертензия составляет до 37,6 %, СД 2-го типа — 27,7 %, патология органов ЖКТ выявляется в 64,0 % [3].

Все исследуемые нами пациенты имели 1 или более факторов кардиометаболического риска (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к углеводам, ИР, дислипидемию, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию). В других исследованиях структуры метаболической коморбидности при фенотипе НАЖБП у пациентов амбулаторного профиля с повышенной массой тела выявлено, что у трети больных имелись артериальная гипертензия, гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе,

почти у 80,0% — дислипидемия, у половины — гипертриглицеридемия, что сопоставимо с данными, полученными в нашей работе [16]. Пациенты многопрофильных стационаров с НАЖБП в 34,7% случаев имеют нарушения толерантности к глюкозе и в 60,0% дислипидемии [3]. Таким образом, метаболический профиль амбулаторных пациентов с НАЖБП и НМТ схож с профилем больных стеатозом печени при ожирении амбулаторного звена и пациентами с НАЖБП многопрофильных стационаров.

В развитии НАЖБП важную роль играет изменение секреции адипоцитокинов, ассоциированное с увеличением массы тела [17]. Низкий уровень адипонектина рассматривается как один из предикторов развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии [18]. Почти у трети обследованных нами пациентов с НАЖБП и НМТ зарегистрировано снижение уровня адипонектина в сыворотке крови, снижающегося по мере прогрессирования НАЖБП. В других исследованиях показано, что у пациентов с НАЖБП и ожирением уровень этого маркера статистически значимо ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без стеатоза печени, и имеет отрицательную корреляцию с содержанием жира в печени и показателями ИР. Это подтверждает протективную роль адипонектина в отношении развития и прогрессирования стеатоза печени [18].

Лептин синтезируется в основном адипоцитами белой жировой ткани мышц, контролирует массу тела и регулирует энергообмен. При ожирении (как общем, так и абдоминальном) развиваются гиперлептинемия и резистентность к лептину, что способствует накоплению свободных радикалов и развитию воспаления. Есть данные о том, что гиперлептинемия повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии [19]. Соотношение уровнями адипонектина и лептина предложено в качестве индекса оценки дисфункции жировой ткани. Выявлено, что это соотношение снижается при наличии ИР [20]. В нашем исследовании 32 (46,0%) пациента с НАЖБП имели гиперлептинемию, более статистически значимую при S2, а Me соотношения адипонектина к лептину у больных со стеатозом была ниже этого параметра в группе сравнения.

Пациентам основной группы была назначена 3-месячная комплексная терапия, включающая в себя немедикаментозные методы (средиземноморская диета и повышение физической активности) и фармакотерапию препаратом «Фосфоглив» (ОАО «Фармстандарт», Россия) по схеме 2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. В результате достигнуты задачи по регрессу стеатоза, фиброза, улучшению компонентного состава тела и гиполипидемический эффект.

Есть данные, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие снижения массы тела [21–24]. Например, показано, что интенсивные аэробные нагрузки 2–3 раза в неделю по 30–60 минут в течение полугода приводят к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [24]. Помимо рекомендаций придерживаться средиземноморского типа питания, позитивно влияющего на тяжесть течения НАЖБП [25], пациентам было рекомендовано избегать употребления фруктосодержащих продуктов. Основными мишенями в лечении НАЖБП вне зависимости от фенотипа являются стеатоз, который является независимым фактором кардиометаболического риска, воспаление и фиброз [26].

В состав гепатопротективного препарата «Фосфоглив» входят фосфолипиды и натрия глицирризинат (тринатриевая соль ГК). Теоретическим обоснованием эффективности этой комбинации является способность ГК защищать фосфолипиды от окисления, а фосфолипидов — повышать липофильность ГК, способствуя увеличению ее биодоступности.

В настоящее время накоплено определенное количество исследований, посвященных применению фосфолипидов в лечении НАЖБП. Однако отечественных данных по изучению результатов применения комбинации ГК + фосфолипиды у пациентов с НАЖБП немного, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований. Есть сведения, что почти у 70,0 % пациентов после 3-месячного приема фосфолипидов и более чем у 80 % через 6 месяцев терапии произошло улучшение ультразвуковых характеристик состояния печени [27]. В другом исследовании применение фосфолипидов в сочетании с гипогликемической терапией приводило к снижению уровня трансаминаз, улучшению липидного профиля и ультразвуковой картины печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением и СД 2-го типа [28]. ГК оказывает гепатопротекторное действие за счет антиоксидантного и противовоспалительного эффектов, а также влияния на фиброгенез. Терапия пациентов со стеатогепатитом и метаболической коморбидностью (артериальной гипертензией, СД 2-го типа и дислипидемией) по схеме первые 10 дней внутривенно по 400 мг в сут, затем перорально по 70 мг ГК 3 раза в стуки в течение 60 дней привела к нормализации активности трансаминаз и уменьшению размеров печени по данным УЗИ [29]. Обобщенный анализ данных 180 пациентов с НАЖБП, в т. ч. без ожирения, получавших фиксированную комбинацию ГК и фосфолипидов в течение 10 недель, показал нормализацию уровня трансаминаз, адипонектина и уменьшение фиброза по данным индекса АктиТест [30].

В экспериментально-клиническом исследовании по оценке коррекции дислипидемии при вирусиндуцированном стеатозе печени показано, что «Фосфоглив» оказывает влияние на основные звенья патогенеза экспериментального гепатита, действует как антиоксидант, мембраностабилизатор, улучшает липидный, углеводный и энергетический обмен печеночной ткани, а терапия этим препаратом пациентов с вирусиндуцированным стеатозом печени по схеме по 1–2 капсулы 3 раза в день в течение 3 месяцев приводила к снижению в крови содержания свободных жирных кислот и триглицеридов, не оказывая влияния на уровень ЛПВП [31].

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что пациенты амбулаторного звена с НАЖБП и НМТ имеют клиническую форму стеатоза печени S1 в 72,5 % случаев, S2 — 27,5 %, фиброз печени стадий F1–F3 — 22,0 %, а также висцеральное ожирение по данным биоимпедансометрии. В структуре коморбидности сопутствующую патологию ЖКТ имели 48,0 % пациентов с НАЖБП и НМТ, иные заболевания регистрировались у 43,0 %.

Большинство пациентов имело 1 или более факторов кардиометаболического риска, в т. ч. артериальную гипертензию (25,0 % случаев), дислипидемию (51,0 %), гипертриглицеридемию (29,0 %), нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа (30,7 %), признаки ИР (29,0 %), нарушение адипокинового статуса в виде гиперлептинемии (46,0 %) и снижения уровня адипонектина (29,0 %). Риск развития острого коронарного синдрома в течение 10 лет по шкале PROCAM у пациентов с фенотипом НАЖБП и НМТ составлял $(29,2 \pm 2,6) \%$.

Пациенты с S2 имеют более неблагоприятный метаболический профиль, статистически значимое висцеральное ожирение и выше риск развития кардиоваскулярной патологии, чем больные с S1, что необходимо учитывать при ведении этой когорты пациентов с НАЖБП и НМТ.

В результате 3-месячной терапии препаратом «Фосфоглив» в комплексе с немедикаментозными методами (коррекция питания и повышение физической активности) у паци-

ентов амбулаторного звена с фенотипом НАЖБП и НМТ достигнуты задачи по регрессу стеатоза, фиброза, улучшению компонентного состава тела и повышению протективной фракции ХС-ЛПВП, что снизило риск развития кардиоваскулярных нарушений.

Список источников | References

1. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: Meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
2. Drapkina OM, Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4316. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>.
3. Dicheva DT, Brekhunets RM, Andreev DN, Lebedeva EG, Berezutskaya OE, Golovkina NL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at Moscow multi-speciality hospitals from 2022 to 2024. *Medical Council*. 2025;(15):149–155. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2025-401>.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. DOI: <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004>.
5. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–133. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.
6. Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):15273. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33419-6>.
7. Lazebnik LB. Metabolic associated fatty liver disease. Practical recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Part 1. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10):5–10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-5-10>.
8. Tang A, Ng CH, Phang PH, Chan KE, Chin YH, Fu CE, et al. Comparative burden of metabolic dysfunction in lean NAFLD vs non-lean NAFLD — a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023;21(7):1750–1760.e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.029>.
9. DiStefano JK, Gerhard GS. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14:45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00814-z>.
10. Turkina SV, Tyshchenko I, Titarenko MN. Non-alcoholic fatty liver disease in people with normal body weight. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10):36–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-36-48>.
11. Margariti A, Deutsch M, Manolakopoulos S, Tiniakos D, Papatheodoridis GV. The severity of histologic liver lesions is independent of body mass index in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013;47(3):280–286. DOI: <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31826be328>.
12. Younes R, Govaere O, Petta S, Miele L, Tiniakos D, Burt A, et al. Caucasian lean subjects with non-alcoholic fatty liver disease share long-term prognosis of non-lean: Time for reappraisal of BMI-driven approach? *Gut*. 2022;71(2):382–390. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322564>.
13. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. *Hepatology Communications*. 2017;2(1):48–57. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1124>.
14. Xu X, Jin J, Liu Y. Performance of FibroScan in grading steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2023;24(4):189–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2023.08.003>.
15. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson comorbidity index: A critical review of clinimetric properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2022;91(1):8–35. DOI: <https://doi.org/10.1159/000521288>.
16. Gulyaeva IL, Bulatova IA, Sobol AA. Analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women depending on metabolic comorbidity. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;4. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33637>.
17. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010;103(2):71–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>.
18. Milner KL, van der Poorten D, Xu A, Bugianesi E, Kench JG, Lam KS, et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1926–1934. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.22896>.

19. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:354. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>.
20. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Scientific Reports*. 2017;7:6619. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06997-0>.
21. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2012;57(1):157–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.023>.
22. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):142–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>.
23. Smart NA, King N, McFarlane JR, Graham PL, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52(13):834–843. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096197>.
24. Cheng S, Ge J, Zhao C, Le S, Yang Y, Ke D, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2017;7:15952. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>.
25. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*. 2016;8(33):1459–1465. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i33.1459>.
26. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2215. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092215>.
27. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova EN, Vovk EI, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: Real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterology*. 2020;7(1):e000368. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000368>.
28. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(21):5235–5249. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5235>.
29. Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, Matsiyevich MV, Geyvandova NI, Koroy PV, et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: Results of multicenter double blind randomized placebo-controlled post-registration clinical study (IV phase) “Gepard” (PHG-M2/P02–12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-34-43>.
30. Mayev IV, Bueverov AO, Volnukhin AV. Efficacy and safety of a fixed combination of glycyrrhizic acid and essential phospholipids in non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease: Results of randomized placebo-controlled trials. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):596–603. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1576>.
31. Sitnickov IG, Ryzhkina AV, Bokhonov MS. Peculiarities of the lipid metabolism disturbances and their correction with a Phosphogliv preparation at a chronic hepatitis C. *Modern Technologies in Medicine*. 2009;1:54–56. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KWEBGV>.

Информация об авторах

Ирина Анатольевна Булатова ✉ — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия.

E-mail: bula.1977@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>

Алёна Анатольевна Юсупова — соискатель кафедры факультетской терапии № 1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия; терапевт, Клиника «Альтернатива», Пермь, Россия.

E-mail: dr.alena2008@mail.ru

Information about the authors

Irina A. Bulatova ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.

E-mail: bula.1977@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7802-4796>

Alena A. Yusupova — Applicant of the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia; Therapist, "Alternative" Clinic, Perm, Russia.

E-mail: dr.alena2008@mail.ru

Рукопись получена: 23 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 13 апреля 2026. Принята к публикации: 29 мая 2026.

Received: 23 March 2026. Revised: 13 April 2026. Accepted: 29 May 2026.

УДК 613.953.11

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.50>

<https://elibrary.ru/JYKBNA>



Оценка влияния групповых занятий для беременных женщин по грудному вскармливанию на успешность становления лактации

Андрей Федорович Киосов¹✉, Екатерина Евгеньевна Воропаева^{1,2}

¹ Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ kiosow@mail.ru

Аннотация

Введение. С 2026 г. в рамках Программы государственных гарантий в медицинских организациях внедряются школы здоровья для беременных по грудному вскармливанию, что требует разработки и апробации эффективных образовательных программ.

Цель — оценить влияние обучения в школе здоровья для беременных по грудному вскармливанию на успешность становления лактации в раннем постнатальном периоде.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование с участием 228 пар «мать — ребенок». Основную группу ($n = 110$) составили женщины, прошедшие обучение в школе здоровья на сроке 37–39 недель гестации; контрольную ($n = 118$) — женщины, не проходившие обучение. Эффективность оценивалась с помощью шкалы LATCH в два временных периода: в первые 6–12 часов и через 72 часа после родов. Статистический анализ проводился с использованием U -критерия Манна — Уитни и χ^2 -критерия.

Результаты. Медиана суммарного балла по шкале LATCH (Me [Q_1 ; Q_3]) в основной группе достоверно выше, чем в контроле, как в первые 6–12 часов (7,0 [6,0; 9,0] против 5,5 [5,0; 7,0], $p < 0,05$), так и через 72 часа после родов (8,5 [6,0; 10,0] и 7,0 [6,0; 8,0], $p < 0,05$). В основной группе, по сравнению с контрольной, реже регистрировались проблемы с захватом груди (26,8 % и 38,4 %, $p < 0,05$), дискомфорт при кормлении (22,6 % и 38,1 %, $p < 0,05$), а также потребность в дополнительной помощи персонала (22,4 % и 44,2 %, $p < 0,05$).

Заключение. Обучение в школе здоровья для беременных по грудному вскармливанию способствует успешному становлению лактации.

Ключевые слова: грудное вскармливание, лактация, школа здоровья, шкала LATCH, беременные, роженицы, новорожденные

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Областного перинатального центра (Челябинск) (протокол № 1 от 4 августа 2025 г.); проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации (версия 2024 г.). Информированное согласие на включение в исследование и публикацию его результатов в анонимизированном виде подписано всеми пациентками.

Для цитирования: Киосов А. Ф., Воропаева Е. Е. Оценка влияния групповых занятий для беременных женщин по грудному вскармливанию на успешность становления лактации // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 50–58. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.50>. EDN: <https://elibrary.ru/JYKBNA>.

Assessment of the Impact of Group Classes for Pregnant Women on Breastfeeding on the Success of Lactation Development

Andrey F. Kiosov ¹✉, Ekaterina E. Voropaeva ^{1,2}

¹ Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ kiosow@mail.ru

Abstract

Background. Since 2026, as part of the State Guarantees Program, health schools for pregnant women on breastfeeding have been introduced in medical organizations, which requires the development and testing of effective educational programs.

Objective is to evaluate the impact of training at the School of Health for Pregnant Women on Breastfeeding on the success of lactation in the early postnatal period.

Materials and methods. A prospective cohort study involving 228 mother — child couples was conducted. The main group ($n = 110$) consisted of women who completed training at the School of Health at 37–39 weeks of gestation. The control group ($n = 118$) consisted of women who had not completed training. Efficacy was assessed using the LATCH scale in two time periods: in the first 6–12 hours and 72 hours after delivery. Statistical analysis was performed using the Mann — Whitney U -test and the χ^2 criterion.

Results. The median total LATCH score (Me [Q₁; Q₃]) in the main group was significantly higher than in the control group, both in the first 6–12 hours (7.0 [6.0; 9.0] vs. 5.5 [5.0; 7.0], $p < 0.05$) and 72 hours after delivery (8.5 [6.0; 10.0] and 7.0 [6.0; 8.0], $p < 0.05$). In the main group, breast grabbing problems (26.8% and 38.4%, $p < 0.05$), feeding discomfort (22.6% and 38.1%, $p < 0.05$), and the need for additional staff assistance (22.4% and 44.2%, $p < 0.05$) were less common than in the control group.

Conclusion. Studying at the School of Health for Pregnant Women on Breastfeeding contributes to the successful development of lactation.

Keywords: breastfeeding, lactation, school of health, LATCH scale, pregnant women, maternity women, newborns

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Regional Perinatal Center (Chelyabinsk) (Protocol No. 1 dated 4 August 2025); it was conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki (version 2024). Informed consent for inclusion in the study and publication of its results in an anonymized form is signed by all patients.

For citation: Kiosov AF, Voropaeva EE. Assessment of the impact of group classes for pregnant women on breastfeeding on the success of lactation development. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):50–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.50>. EDN: <https://elibrary.ru/JYKBNA>.

© Кюсов А. Ф., Воропаева Е. Е., 2026

© Kiosov A. F., Voropaeva E. E., 2026

Введение

Грудное вскармливание (ГВ) является оптимальным стандартом питания детей грудного возраста, обеспечивающим их гармоничный рост и развитие, а также способствующим сохранению здоровья матери [1–3]. Несмотря на доказанные преимущества, распростра-

ненность и продолжительность исключительно грудного вскармливания в России и во всем мире остается недостаточно высокой [4–6], что во многом обусловлено дефицитом знаний у женщин о физиологии лактации и техниках кормления [7–9].

В многочисленных исследованиях указывается на то, что информационная поддержка, оказываемая женщинам в антенатальном периоде, является ключевым фактором формирования успешной лактации [10–12]. Однако, как показывают данные анкетирования, существующая система консультирования зачастую носит формальный характер и женщины не получают в полном объеме практических навыков, необходимых для успешного начала ГВ [8, 13, 14].

В связи с вступлением в силу постановления Правительства России от 29 декабря 2025 г. № 2188¹, предусматривающего организацию специализированных школ здоровья для будущих матерей по вопросам ГВ, возникает необходимость в разработке и внедрении стандартизированных образовательных программ по ГВ, а также в объективной оценке их эффективности [15–17].

Цель исследования — оценить влияние групповых занятий в школе здоровья для беременных по ГВ на становление лактации в раннем послеродовом периоде.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное когортное исследование, проведенное в 2025 г. на базе Областного перинатального центра (Челябинск). В исследование включено 218 пар «мать — дитя». Критерии включения: доношенная беременность, совместное пребывание матери и ребенка в палате, отсутствие тяжелой соматической патологии у матери и ребенка, требующей раздельного пребывания или докорма по медицинским показаниям. Все женщины получали стандартную послеродовую поддержку ГВ медицинским персоналом.

Основная группа ($n = 110$) — женщины прошли обучение в школе здоровья для беременных по грудному вскармливанию на сроке беременности 37–39 недель. Контрольная группа ($n = 118$) — женщины не проходили обучение в школе здоровья. Группы сопоставимы по возрасту, паритету, способу родоразрешения, соматическому и акушерско-гинекологическому статусу ($p > 0,05$ для всех сравниваемых параметров).

Цель школы здоровья — сформировать у беременной женщины уверенность в успешном ГВ. Образовательная программа представляла собой структурированное интерактивное занятие продолжительностью 120 минут, которое включало в себя теоретический блок о преимуществах ГВ и физиологии лактации, практикум по отработке техники прикладывания с использованием демонстрационных материалов, а также разбор типичных проблем (трещины, нагрубание, гипогалактия) и ответы на вопросы (структура представлена в табличной форме ниже). Образовательная программа школы разработана в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2009. и 2024 гг.² [18, 19], национальным руководством «Нутрициология

¹ О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2026 г. и на плановый период 2027 и 2028 гг. : постановление Правительства РФ от 29 декабря 2025 г. № 2188 // Официальный интернет-портал правовой информации. 2025. 30 дек. URL: <https://clck.ru/3U5EpN> (дата обращения: 02.04.2026).

² Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации : утв. на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). М., 2011. 68 с. EDN: <https://elibrary.ru/QMAMQX>; Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации : метод. рекомендации : проект. 4-е изд., испр., доп. М., 2024. 202 с. URL: <https://clck.ru/3U5Kb2> (дата обращения: 03.04.2026).

и клиническая диетология»¹, руководством для врачей «Клиническая диетология детского возраста»².

Раздел	Длительность	Основное содержание
1. Важность ГВ	10 минут	Преимущества ГВ для матери и ребенка, механизм лактации
2. Успешное ГВ	10 минут	Раннее прикладывание, контакт «кожа к коже», кормление по требованию, значимость ночных кормлений, исключение необоснованного докорма
3. Практикум по технике кормления	40 минут	Демонстрация и отработка поз («колыбелька», «перекрестная колыбелька», «из-под руки», «лежа на боку», «расслабленное кормление»), признаки правильного прикладывания
4. Режим кормящей матери	10 минут	Образ жизни, питание, питьевой режим, гигиена
5. Решение основных проблем	10 минут	Профилактика и первая помощь при трещинах, нагрубании, лактостазе, критерии достаточности лактации

Занятия в школе здоровья для беременных по ГВ проводили врачи (акушер-гинеколог, неонатолог), акушерки, медицинские сестры. В ходе занятий ведущие мотивировали будущих матерей на успешное ГВ, отработывали с женщинами практические навыки. Оснащение школы здоровья: демонстрационная кукла, муляжи молочной железы, подушка для демонстрации поз, монитор для показа видеофрагментов о правильном прикладывании ребенка к груди.

Оценка влияния занятий в школе здоровья для беременных женщин по ГВ на успешность становления лактации проводилась при помощи шкалы LATCH (табличная форма ниже). Название LATCH — это акроним, где буквы обозначают пять параметров: Latch — захват груди; Audible swallowing — слышимое глотание; Type of nipple — тип соска; Comfort — комфорт матери; Help — помощь. Каждый из параметров оценивался по шкале от 0 до 2 баллов, где 2 — наилучший. Максимальный суммарный балл по шкале LATCH — 10. Шкала помогает медицинским сотрудникам быстро и объективно проанализировать процесс кормления, выявить возможные трудности, своевременно оказать необходимую помощь матери и ребенку [20–22].

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла
Захват груди (Latch)	Ребенок не может захватить грудь	Требуется несколько попыток; матери приходится удерживать грудь во рту ребенка и стимулировать его к сосанию	Ребенок хорошо захватывает грудь, язык опущен, губы вывернуты наружу, сосание ритмичное
Слышимое глотание (Audible swallowing)	Глотание не слышно	Слышны лишь отдельные глотки, требуется стимуляция ребенка	Слышно спонтанное и периодическое глотание (в первые сутки — эпизодическое, затем — частое)
Тип соска (Type of nipple)	Сосок втянутый	Сосок плоский	Сосок выступающий (выворачивается после стимуляции)

¹ Нутрициология и клиническая диетология : Национальное руководство / под ред. В.А. Тутеляна, Д.Б. Никитюка. М. : ГЕОТАР-медиа, 2020. 656 с.

² Клиническая диетология детского возраста : Руководство для врачей / [под ред. Т.Э. Боровик, А.П. Фисенко, В.А. Скворцовой, Т.В. Бушевой]. 3-е изд., перераб. и доп. М. : Мед. информац. агентство. 2026. 808 с.

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла
Комфорт матери (Comfort)	Грудь нагрубает, соски болезненные, с трещинами или кровоточат, есть сильный дискомфорт	Грудь наполнена, соски покрасневшие или есть небольшие повреждения, дискомфорт от легкого до умеренного	Грудь мягкая, безболезненная
Помощь (Help)	Матери требуется полная помощь персонала для удержания ребенка у груди	Матери требуется минимальная помощь (например, приложить ребенка в начале кормления)	Мать не нуждается в помощи, самостоятельно прикладывает ребенка и контролирует процесс

Оценка в основной и контрольной группах проводилась дважды: первый раз через 6–12 часов после родов, второй — через 72 часа после родов. Оценка в 9–10 баллов интерпретировалась как успешное становление лактации; 7–8 баллов — требующее дополнительного консультирования; 6 и менее — «красный флаг», требующий активного вмешательства [23–25].

Статистический анализ выполнен с использованием программ Excel (Microsoft Office, США) и Statistica 12 (StatSoft, США). Проверка нормальности распределения проведена по критерию Шапиро — Уилка (распределение отлично от нормального). Данные представлены в виде медианы (*англ.* median, Me), 1-го и 3-го квартилей (*англ.* 1st and 3rd quartiles, Q₁ & Q₃) — Me [Q₁; Q₃]. Сравнение количественных показателей проведено с использованием U-критерия Манна — Уитни, качественных — χ^2 -критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У женщин основной группы, прошедших дородовую подготовку в школе здоровья, Me суммарного балла достоверно выше по сравнению с контрольной группой, как в первые 6–12 часов после родов, так и через 72 часа, что отражает положительное влияние процесса обучения (таблица). Все женщины получали стандартную послеродовую поддержку ГВ медицинским персоналом, вследствие этого в основной и контрольной группах отмечено статистически значимое увеличение баллов через 72 часа после родов.

Таблица

Сравнительная оценка по шкале LATCH в основной и контрольной группах, Me [Q₁; Q₃]

Группа	Основная (n = 110)	Контрольная (n = 118)
Через 6–12 часов после родов	7,0 [6,0; 9,0]	5,5 [5,0; 7,0]*
Через 72 часа после родов	8,5 [6,0; 10,0]†	7,0 [6,0; 8,0]*†

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с основной группой; † $p < 0,05$ при сравнении первой оценки со второй внутри группы.

Доля пар «мать — дитя» с оценкой ниже 8 баллов (требующих дополнительного консультирования) в основной группе была в 1,8 раза меньше в первые 12 часов (28,2 % в основной группе и 51,4 % в контрольной, $p < 0,05$) и в 2,1 раза меньше к 3 суткам (15,4 % в основной группе и 33,2 % в контроле, $p < 0,05$).

Доля пар «мать — дитя» с оценкой ниже 6 баллов («красный флаг», критерий, требующий активного вмешательства) в основной группе была в 2,2 раза меньше в первые 12 часов (10,3 % в основной группе и 22,6 % в контрольной, $p < 0,05$) и в 2,0 раза меньше к 3 суткам (6,7 % в основной группе и 12,5 % в контроле, $p < 0,05$).

В ходе анализа по отдельным параметрам шкалы LATCH выявлены наиболее статистически значимые различия в показателях «захват груди» и «необходимость помощи». Частота нарушений захвата в первые 6–12 часов в основной группе составила 47,6 % против 75,5 % в контрольной ($p < 0,05$). К 3 суткам этот показатель снизился в обеих группах, но оставался достоверно ниже в основной группе (26,8 % в основной группе и 38,4 % в контрольной, $p < 0,05$).

Дискомфорт при кормлении (болезненность, нагрубание, трещины) в первые 6–12 часов регистрировался в 1,5 раза реже в основной группе (43,7 % в основной и 65,5 % в контрольной, $p < 0,05$). На 3 сутки частота дискомфорта в основной группе составила 22,6 %, что достоверно ниже, чем в контрольной — 38,1 % ($p < 0,05$).

Потребность в активной помощи медицинского персонала при прикладывании в первые 6–12 часов после родов в контрольной группе отмечалась в 75,0 % случаев, что в 1,7 раза чаще, чем в основной — 44,6 % ($p < 0,05$). Через 72 часа после родов этот показатель в основной группе снизился до 22,4 %, в то время как в контрольной оставался на уровне 44,2 % ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что антенатальная подготовка в рамках школы здоровья для беременных по ГВ является эффективным инструментом профилактики ранних проблем лактации [9, 11, 15]. Полученные данные согласуются с выводами других авторов о том, что практико-ориентированное обучение, включающее в себя отработку навыков [8, 10, 16], способствует формированию у женщины уверенности и готовности к кормлению ребенка у груди [8, 9, 11], что в итоге снижает частоту обращений за помощью к персоналу в первые дни после родов [8, 10, 12]. В условиях реальной работы родильного стационара это позволяет врачам и медицинским сестрам перераспределить время на более сложные случаи, а также снижает психологическую нагрузку на саму родильницу [1, 5, 7].

Ключевым результатом работы школы здоровья является статистически значимое снижение в основной группе частоты нарушений захвата груди — основного фактора, приводящего к трещинам сосков, нагрубанию и, как следствие, преждевременному прекращению ГВ [14, 18, 20]. Это подтверждает целесообразность включения в образовательные программы не только теоретических блоков, но и обширного практикума, как это предусмотрено структурой занятия в нашей школе здоровья [1, 15, 16]. Формирование навыка правильного прикладывания еще до родов позволяет женщине действовать осознанно и уверенно в палате совместного пребывания «мать и дитя» [2, 7, 10].

Применение шкалы LATCH позволило не только оценить эффективность школы здоровья, но и выявить группы риска (с оценкой 6 баллов и менее) для своевременной помощи и коррекции становления лактации [21, 23, 24]. Высокая доля пар с низкой оценкой по шкале LATCH в контрольной группе указывает на недостаточность традиционного послеродового консультирования и необходимость усиления антенатального этапа подготовки [20, 22, 25].

Полученные результаты хорошо согласуются с выводами других исследований, показывающих, что структурированные антенатальные образовательные программы повышают показатели грудного вскармливания [7, 9, 16]. В отличие от других работ, где обучение ограничивалось только теоретическими лекциями [10, 11, 15], наша программа школы

здоровья включала в себя обязательный образовательный практикум, что, по-видимому, обусловило более выраженный эффект. Кроме того, применение стандартизированной шкалы LATCH позволило объективизировать оценку, что выгодно отличает настоящее исследование от работ, использующих только субъективные опросники [7, 21, 23, 25]. Перспективным представляется проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с длительным наблюдением (до 6–12 месяцев), а также изучение влияния подобных программ на частоту лактационных маститов, трещин сосков и уровень материнской тревожности. Дополнительный интерес представляет оценка эффективности дистанционных (телемедицинских) форматов антенатального обучения в сравнении с очными групповыми занятиями.

К ограничениям исследования относятся небольшой объем выборки (218 пар «мать — дитя»), ограничение периода наблюдения рамками стационарного этапа (первые 72 часа после родов), а также отсутствие анализа отдаленных результатов (продолжительность ГВ после выписки из стационара). Открытый дизайн исследования мог внести элемент субъективизма, хотя использование стандартизированной шкалы LATCH частично нивелирует этот недостаток. Исследование не было рандомизированным, распределение в группы происходило на основе выбора женщины, что могло привести к ограничению, связанному с изначально более высокой мотивацией к ГВ в основной группе [7, 12, 25]. Однако сопоставимость групп по возрасту, паритету, способу родоразрешения, соматическому и акушерско-гинекологическому статусу ($p > 0,05$) позволяет минимизировать этот риск.

Заключение

Обучение женщин в школе здоровья для беременных по ГВ оказывает достоверное положительное влияние на становление лактации в раннем послеродовом периоде. Антенатальная подготовка способствует улучшению качества захвата груди, снижению частоты дискомфорта и потребности в помощи персонала, что подтверждается более высокими баллами по шкале LATCH. Внедрение стандартизированных программ дородовой подготовки в школе здоровья и использование объективной шкалы оценки LATCH в работе родильных стационаров позволяет повысить эффективность мероприятий по поддержке ГВ и может быть рекомендовано для широкой клинической практики в рамках реализации государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

Список источников | References

1. Ladodo OB, Zhdanova SI, Zubkov VV, Kodentsova VM, Degtyarev DN, Ryumina II, et al. Breastfeeding in Russia: Problems and prospects. *Public Health*. 2023;3(1):18–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>.
2. Gmshinskaya MV, Aleshina IV, Vorobyova IN. Optimal duration of breastfeeding. *Medical Council*. 2024;18(1):19–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-493>.
3. Prentice AM. Breastfeeding in the modern world. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2022;78 (Suppl 2):29–38. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524354>.
4. Kiosov AF. Lactation support, prevention and treatment of hypogalactia. *Lechaschi Vrach*. 2019;(6):7–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.82.82.001>.
5. Feldman-Winter L, Kellams A, Peter-Wohl S, Scott Taylor J, Lee KG, Terrell MJ, et al. Evidence-based updates on the first week of exclusive breastfeeding among infants ≥ 35 weeks. *Pediatrics*. 2020;145(4):e20183696. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3696>.
6. Zakharova IN, Abolyan LV, Sugyan NG, Kuchina AE. Protecting, promoting, and supporting breastfeeding practices and the introduction of complementary foods. *Medical Council*. 2021;(11):29–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079701X-2021-11-29-35>.

7. Ladodo OB, Butskaya TV, Kodentsova VM, Risnik DV, Gmoshinskaya MV, Makarova SG, et al. Breastfeeding in the Russian Federation: Results of a survey of nursing mothers. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2022;(4):9–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.48612/cgma/a5tm-hp4b-6xf5>.
8. Gomboeva NB, Alsagaev AV, Lubanova LA, Sambueva YuM. Grade readiness of expectant mothers to breastfeed. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2024;26 (8):80–86. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-8-80-86>.
9. Santacruz-Salas E, Aranda-Reneo I, Segura-Fragoso A, Cobo-Cuenca A, Laredo-Aguilera J, Carmona-Torres J. Mothers' expectations and factors influencing exclusive breastfeeding during the first 6 months. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;17(1):77. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010077>.
10. Kehinde J, O'Donnell C, Grealish A. The effectiveness of prenatal breastfeeding education on breastfeeding uptake postpartum: A systematic review. *Midwifery*. 2023;118:103579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.midw.2022.10357>.
11. Hoddinott P, Britten J, Prescott GJ, Tappin D, Ludbrook A, Godden DJ. Effectiveness of policy to provide breastfeeding groups (BIG) for pregnant and breastfeeding mothers in primary care: Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:a3026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.a3026>.
12. Ladodo OB, Olina AA, Makarova SG, Zubkov BB, Chutkova DA, Moshkina NA, et al. Russian and international programs to support pregnant women, women in labor, and breastfed children. *Medical Opponent*. 2023;(4):56–62. EDN: <https://elibrary.ru/CQOMKL>.
13. Kashirskaya EI, Kameneva OP, Cheremina NI, Polyanina EZ. To the issue of breastfeeding support: From theory to practice. *Medical Council*. 2020;(1):24–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-24-29>.
14. Polyanina EZ. Difficulties in breastfeeding: Ways to solve the problem. *Medical Council*. 2021;(11):7–13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-7-13>.
15. Moiseeva KE, Zastupova AA, Taitz AN, Harbedia SD, Alexandrovich JS. Organization of the work of prenatal classes at women's health clinics: Problems and solutions. *Social Aspects of Public Health*. 2025;71(5):23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2025-71-5-23>.
16. Ladodo OB, Olina AA, Zubkov VV, Makarova SG, Chutkova DA, Boris DA, et al. Work experience of consultants in supporting breastfeeding in the world, prospects for the Russian Federation. *Medical Opponent*. 2024;(2):53–58. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/QYVJGT>.
17. Ignateva AA, Ladodo OB, Dolgushina NV. Breastfeeding during the normal postpartum period: Clinical recommendations. *Medical Opponent*. 2025;(2):6–11. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TFIEBG>.
18. Borovik TE, Skvortsova VA, Lukoyanova OL, Yatsyk GV, Pyrieva EA, Gmoshinskaya MV, et al. The consensus on issues of feeding children in the first year of life, included in the updated version of the "National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation" 2019. *Pediatrics*. 2019;98(1):210–216. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216>.
19. Skvortsova VA, Borovik TE, Fisenko AP, Timofeeva AG, Bushueva TV, Lukoyanova OL, et al. Results evaluation of the implementation of the "Program for Optimizing Feeding of Children in the First Year of Life in the Russian Federation" dated 2009. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(4):286–294. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.4.201969>.
20. Rapheal SM, Rajaiah B, Karupanan R, Abiramalatha T, Ramakrishnan S. LATCH Score for identification and correction of breastfeeding problems — a prospective observational study. *Indian Pediatrics*. 2023;60:37–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-023-2692-9>.
21. Sharma A, Ramaswamy GG. LATCH Score: Bridging the gap in the observational study. *Indian Pediatr*. 2023;60:500. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-023-2920-3>.
22. Shah MH, Roshan R, Parikh T, Sathe S, Vaidya U, Pandit A. LATCH Score at discharge: A predictor of weight gain and exclusive breastfeeding at 6 weeks in term healthy babies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(2):e48–e52. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002927>.
23. Fadiloglu E, Karatas E, Tez R, Cagan M, Unal C, Nar M, et al. Assessment of factors affecting breastfeeding performance and LATCH score: A prospective cohort study. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2021;225(4):353–360. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1255-3525>.
24. Lamba I, Bhardwaj MK, Verma A, Meena E. Comparative study of breastfeeding in caesarean delivery and vaginal delivery using LATCH Score and maternal serum prolactin level in early postpartum period. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2023;73(2):139–145. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01698-9>.
25. Zakharova IN, Sugian NG, Orobinskaya YaV. Lactation dominant: How does a woman make her choice? A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2025;(2):114–119. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/26586630.2025.2.203341>.

Информация об авторах

Андрей Федорович Киосов ✉ — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, неонатолог, педиатр, Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия.

E-mail: kiosow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

Екатерина Евгеньевна Воропаева — доктор медицинских наук, главный врач, Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: katya_voropaeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Information about the authors

Andrey F. Kiosov ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician, Neonatologist, Pediatrician, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kiosow@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

Ekaterina E. Voropaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Chief Physician, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: katya_voropaeva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Рукопись получена: 3 апреля 2026. Одобрена после рецензирования: 4 мая 2026. Принята к публикации: 8 июня 2026.

Received: 3 April 2026. Revised: 4 May 2026. Accepted: 8 June 2026.

УДК 617.747-004.56

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.59><https://elibrary.ru/KIIMZJ>

Оценка аберраций высшего порядка у пациентов с артификацией и астероидным гиалозом

Алексей Михайлович Данилов¹✉, Андрей Григорьевич Гринев^{1,2},
Елена Михайловна Титаренко³

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», Екатеринбург, Россия

✉ Lexaugma@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Астероидный гиалоз — хроническое дегенеративное состояние стекловидного тела неясной этиологии, сопровождающееся отложением кальций-фосфолипидных комплексов на коллагеновом каркасе стекловидного тела. Несмотря на то, что астероидный гиалоз часто протекает бессимптомно, после экстракции катаракты пациенты могут жаловаться на снижение субъективного качества зрения. Среди научных публикаций отсутствуют исчерпывающие данные об исследовании аберраций высшего порядка у пациентов с астероидным гиалозом.

Цель работы — исследовать влияние астероидного гиалоза на аберрации высшего порядка у пациентов с артификацией как возможного показания к факовитрэктомии.

Материалы и методы. На базе офтальмологического отделения Свердловской областной клинической больницы № 1 после предварительно выполненных стандартных методов диагностики выполнено хирургическое лечение катаракты у 12 пациентов с сопутствующим диагнозом «астероидный гиалоз». Через 1 месяц от операции всем пациентам выполнена аберрометрия при помощи анализатора зрительной функции iTrase. Полученные результаты диагностики подвергнуты анализу и статистической обработке.

Результаты. Результаты аберрометрии и ультразвукового исследования показали наличие корреляции между плотностью астероидных телец в стекловидном теле и уровнем внутренних аберраций высшего порядка.

Заключение. Выявленная зависимость между плотностью астероидных телец в стекловидном теле и степенью влияния на внутренние аберрации высшего порядка углубляет понимание патогенеза астероидного гиалоза и может служить основанием для пересмотра показаний к факовитрэктомии у пациентов с сочетанной возрастной катарактой и астероидным гиалозом, особенно в случаях выраженных аберраций.

Ключевые слова: астероидный гиалоз, катаракта, аберрации, факовитрэктомия, стекловидное тело, волновой фронт

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Свердловской областной клинической больницы № 1 (протокол № 169 от 9 декабря 2025 г.). Все пациенты уведомлены об объеме действий, получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных с учетом анонимности исследуемых. Исследование соответствует положениям, изложенным в Хельсинкской декларации (версия от 2024 г.).

Для цитирования: Данилов А. М., Гринев А. Г., Титаренко Е. М. Оценка аберраций высшего порядка у пациентов с артификацией и астероидным гиалозом // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 25, № 3. С. 59–70. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.59>. EDN: <https://elibrary.ru/KIIMZJ>.

Evaluation of Higher-Order Aberrations in Patients with Artiphakia and Asteroid Hyalosis

Alexey M. Danilov¹✉, Andrey G. Grinev^{1,2}, Elena M. Titarenko³

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, Ekaterinburg, Russia

✉ Lexaugma@gmail.com

Abstract

Relevance. Asteroid hyalosis is a chronic degenerative condition of the vitreous body of unknown etiology, accompanied by the deposition of calcium phospholipid complexes on the collagen framework of the vitreous body. Despite the fact that asteroid hyalosis often occurs without symptoms, after cataract extraction, patients may complain of a significant decrease in subjective visual quality. Among scientific publications, there are no comprehensive data on the study of higher-order aberrations in patients with asteroid hyalosis.

The aim of this study is to evaluate higher-order internal aberrations in patients with artiphakia and asteroid hyalosis.

Materials and methods. On the basis of the ophthalmological department of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, after pre-performing standard diagnostic methods, cataract surgery was performed in 12 patients with concomitant diagnosis of asteroid hyalosis. After 1 month of surgery, all patients underwent aberrometry using the iTrace visual function analyzer. The obtained diagnostic results have been analyzed and statistically processed.

Results. The results of aberrometry and ultrasound examination showed a correlation between the density of asteroidal bodies in the vitreous body and the level of higher-order internal aberrations.

Conclusion. The revealed relationship between the density of asteroid bodies in the vitreous body and the degree of influence on higher-order internal aberrations deepens our understanding of the pathogenesis of asteroid hyalosis this condition and may serve as a basis for revising the indications for phacoemulsification in patients with combined age-related cataracts and asteroid hyalosis, especially in cases of severe aberrations.

Keywords: asteroid hyalosis, cataract, aberration, phacovitrectomy, vitreous, wavefront

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Protocol No. 169 dated 12 September 2025). All patients were notified of the scope of the actions, received written informed information consent to participate in the study, and personal data processing, taking into account the anonymity of the subjects. The study complies with the provisions set out in the Declaration of Helsinki (2024).

For citation: Danilov AM, Grinev AG, Titarenko EM. Evaluation of higher-order aberrations in patients with artiphakia and asteroid hyalosis. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):59–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.59>. EDN: <https://elibrary.ru/KIIMZJ>.

© Данилов А. М., Гринев А. Г., Титаренко Е. М., 2026

© Danilov A. M., Grinev A. G., Titarenko E. M., 2026

Список сокращений

АГ — астероидный гиалоз

ВГД — внутриглазное давление

ЗОСТ — задняя отслойка стекловидного тела

ИОЛ — интраокулярная линза

МКОЗ — максимально корригируемая острота зрения

ОКТ — оптическая когерентная томография

СОКБ № 1 — Свердловская областная клиническая больница № 1

ФПМ — функция передачи модуляции

ANOVA — дисперсионный анализ (*англ.* analysis of variance)

M — среднее (*англ.* mean)

Me — медиана (*англ.* median)

P₂₅ & P₇₅ — 25-й и 75-й процентиля (*англ.* 25th and 75th percentiles)

SD — стандартное отклонение (*англ.* standard deviation)

VF-14 — офтальмологический опросник зрительных функций The Visual Function — 14

Введение

Астероидный гиалоз (АГ) — хроническое дегенеративное состояние стекловидного тела, сопровождающееся отложением кальций-фосфолипидных комплексов на коллагеновом каркасе стекловидного тела. Несмотря на научно-технологический прогресс диагностических манипуляций, этиопатогенез АГ до сих пор остается не до конца изученным [1–3]. До настоящего времени единых эпидемиологических данных АГ нет, однако по результатам наиболее крупных исследований частота встречаемости АГ составляет от 0,2 % до 3,1 % [4–6].

АГ не имеет ярко выраженных клинических проявлений, по сравнению с рядом других офтальмологических патологий, тем не менее пациенты имеют жалобы на «летающие мушки» в пределах поля зрения (миодезопсии) [7]. Выполнение офтальмологического обследования пациентов с АГ зачастую сопряжено с рядом трудностей. Регистрация изображений глазного дна при интенсивном АГ малоинформативна ввиду отсутствия должной визуализации мелких структур [8]. Выполнение ультразвуковой биометрии при АГ сопряжено с определенным риском получить ложный гиперметропический результат, таким образом это может повлиять на неверный выбор интраокулярной линзы (ИОЛ) при планировании хирургии катаракты [9–11].

Хирургическое лечение катаракты у пациентов с АГ имеет некоторые особенности. По причине негомогенности стекловидного тела визуализация задней капсулы хрусталика снижается, что влечет за собой определенные риски ее интраоперационной травматизации [12, 13]. Ряд авторов представляет клинические случаи, описывающие снижение зрения у пациентов с АГ после экстракции катаракты с имплантацией силиконовых ИОЛ. По данным научной литературы, на задней поверхности ИОЛ обнаружены отложения солей кальция и фосфора, что стало причиной снижения качества жизни и остроты зрения [14–18]. Полная задняя отслойка задней гиалоидной мембраны у пациентов с АГ также может приводить к снижению остроты зрения [19]. В работе Р. Очи и др. (*англ.* R. Ochi et al.) представлен клинический случай снижения остроты зрения у пациента с АГ после перенесенной экстракции катаракты. По данным В-сканирования произошла задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) с миграцией комплекса астероидных телец вблизи передней гиалоидной мембраны. Пациенту выполнена тотальная трехпортовая витрэктомия, что позволило вновь повысить остроту зрения [20].

Аберрометрия — аппаратный метод диагностики зрительной системы, позволяющий определить наличие оптических искажений (аббераций), как низших (миопия, гиперметропия, астигматизм), так и высших (кома, третроил, тетрафоил и др.) порядков [21].

С возрастом увеличиваются внутренние аберрации, однако из-за изменений зрачковой реакции клинические проявления редки [22].

Современные aberrometry позволяют проводить комплексную оценку оптических аберраций глаза, включая роговичные, общие глазные и внутренние. После вычитания из общих аберраций роговичные полученное значение отражает внутренние аберрации.

В настоящее время в базе данных PubMed находится лишь одна работа, описывающая 3 клинических случая влияния АГ на внутренние аберрации [23]. В апреле 2025 г. опубликована статья Д. А. Адельберга и М. Т. Парсонса (*англ.* D. A. Adelberg et M. T. Parsons), в которой описано клинически значимое снижение аберраций высшего порядка у пациентов с артификацией после тотальной трехпортовой витрэктомии через плоскую часть цилиарного тела, однако в исследовании не уточнен тип деструкции стекловидного тела [24].

Таким образом, **цель текущей работы** — исследовать влияние АГ на аберрации высшего порядка у пациентов с артификацией как возможного показания к факовитрэктомии.

Материалы и методы

Настоящее проспективное сравнительное исследование выполнено на базе отделения офтальмологического № 1 круглосуточного стационара Свердловской областной клинической больницы № 1 (СОКБ № 1) и Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза», включало в себя 2 последовательных взаимосвязанных этапа — хирургическое лечение катаракты с последующим исследованием внутренних аберраций высшего порядка через 1 месяц от операции.

В исследование были включены 12 пациентов (12 глаз) в возрасте ($68,2 \pm 2,2$) года (из них мужчин 5/12 (41,7%), женщин 7/12 (58,3%)) с установленным диагнозом — возрастная катаракта и АГ различной степени плотности расположения астероидных телец (табл. 1). В зависимости от степени плотности расположения астероидных телец все пациенты разделены на 3 равнозначные группы по 4 пациента в каждой: I — низкая плотность; II — средняя; III — высокая. Всем пациентам в день поступления выполнен стандартный объем офтальмологического обследования, дополненный оптической когерентной томографией (ОКТ) макулярной зоны и опросом качества жизни пациентов посредством валидизированного офтальмологического опросника зрительных функций (*англ.* The Visual Function — 14, VF-14). Офтальмологический опросник VF-14 включает в себя 18 вопросов относительно 14 видов ежедневной деятельности пациента. Полученные ответы конвертируются в баллы, градация которых отражает изменения зрительной функции от крайне выраженных (0–9 баллов) до отсутствия зрительных нарушений (99–100 баллов). Валидизация опросника реализована посредством адаптации части вопросов под привычные виды деятельности пациентов, проживающих на территории России.

Таблица 1

Входящие данные пациентов на момент поступления
в отделение офтальмологическое № 1 СОКБ № 1 ($n = 12$)

Признак	Группа I ($n = 4$)	Группа II ($n = 4$)	Группа III ($n = 4$)
Возраст, лет (M (SD))	67,6 (2,5)	69,2 (1,8)	67,9 (2,3)
Мужчин/женщин (n)	2/2	1/3	3/1
МКОЗ (Me [P_{25} ; P_{75}])	0,20 [0,17; 0,22]	0,30 [0,28; 0,31]	0,17 [0,15; 0,22]
Баллы VF-14 (Me [P_{25} ; P_{75}])	19,50 [18,00; 21,00]	18,50 [17,00; 19,50]	18,50 [16,75; 20,00]

Окончание табл. 1

Признак	Группа I (n = 4)	Группа II (n = 4)	Группа III (n = 4)
ВГД, мм рт. ст. (M (SD))	18,0 (2,0)	16,0 (3,0)	19,0 (1,5)
Состояние задней гиаловидной мембраны по данным ОКТ	ЗОСТ неполная 3; ЗОСТ полная 1	ЗОСТ неполная 4; ЗОСТ полная 0	ЗОСТ неполная 2; ЗОСТ полная 2

Примечания: M — среднее (англ. mean); SD — стандартное отклонение (англ. standard deviation); Me — медиана (англ. median); P₂₅ & P₇₅ — 25-й и 75-й процентиля (англ. 25th and 75th percentiles); МКОЗ — максимально корригируемая острота зрения; ВГД — внутриглазное давление.

На рис. 1 представлены данные ультразвукового исследования глаз пациентов каждой группы.

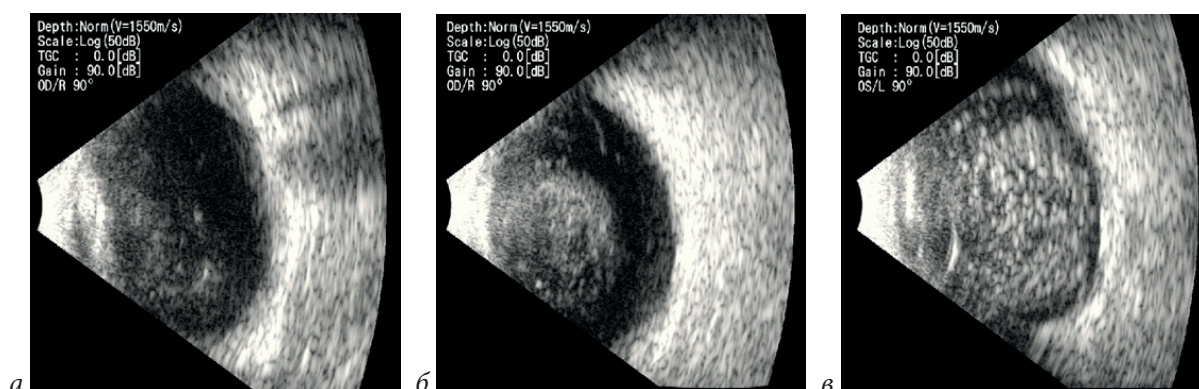


Рис. 1. Данные ультразвукового исследования глаз пациентов каждой группы:
а — группа I (низкая плотность астероидных телец);
б — группа II (средняя плотность); в — группа III (высокая плотность)

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз возрастная катаракта различной степени зрелости, установленный диагноз АГ различной степени плотности астероидных телец, возможность наблюдения и обследования пациента в послеоперационном периоде.

Критерии невключения пациентов в исследование: дегенеративная патология структур глазного дна (возрастная макулодистрофия, центральная хориоретинальная дегенерация, частичная атрофия зрительного нерва, глаукома, тапеторетинальная абнотрофия и др.), дистрофические изменения роговицы (эндотелиально-эпителиальная дегенерация, старые помутнения и др.), роговичный астигматизм ≥ 1 диоптрии, внутриглазные новообразования, предшествующая отслойка сетчатки, витреоретинальные вмешательства, травмы глаз в анамнезе, мнестические расстройства и выраженная соматическая патология, которая может мешать наблюдению и обследованию в послеоперационном периоде.

Всем пациентам в условиях отделения офтальмологического № 1 круглосуточного стационара СОКБ № 1 на следующий день от госпитализации выполнена стандартная факоэмульсификация катаракты с имплантацией заднекамерной ИОЛ. Все операции выполнены на факоэмульсификаторе Stellaris Elite (Bausch & Lomb Inc., США), среднее время факоэмульсификации катаракты составило 17,2 (2,8) секунды. Во всех случаях интраоперационные осложнения отсутствовали, и были имплантированы заднекамерные асферические ИОЛ модели «Аквамарин» (артикул ACS 12.05, «НанОптика», Россия). В 100 % случаев ИОЛ

имплантированы в полость капсульного мешка, шовная фиксация ИОЛ отсутствовала во всех случаях. На 1-е сутки от операции у 7/12 (58,3 %) пациентов наблюдалась транзиторная реакция в виде легкого десцеметита — успешно купировано назначением терапии: капли дексаметазон 0,1 %, ципрофлоксацин 0,3 %, декспантенол 5 %, субконъюнктивная инъекция дексаметазона с антибиотиком. Средний койко-день пациентов составил 3,1 (0,9).

В день выписки всем пациентам предложено повторно ответить на вопросы анкеты качества жизни валидизированного офтальмологического опросника VF-14.

Второй этап исследования проводился в срок 1 месяц от операции. На базе СОКБ № 1 выполнен повторный анализ качества жизни (VF-14), а на базе Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» исследованы внутренние aberrации высшего порядка и функция передачи модуляции (ФПМ) при помощи анализатора зрительной функции iTrace (Tracey Technologies Corp., США). Этот метод аппаратной диагностики использует принцип трассировки 256 последовательных инфракрасных лучей с фоторегистрацией полученного ретинального изображения и оценкой его отклонения по отношению к базовой позиции.

Всем 12 (100 %) пациентам в срок 1 месяца от операции выполнена aberрометрия при помощи анализатора зрительной функции iTrace с диаметром исследуемой зоны 4,5 мм. С учетом неоднородности структуры стекловидного тела при АГ всем пациентам выполнялась серия из 5 исследований, получено среднее значение внутренних aberrаций высшего порядка: вертикальная кома (Z_3^{-1}), горизонтальная кома (Z_3^1), вертикальный трефоил (Z_3^{-3}), косой трефоил (Z_3^3), сферическая aberrация (Z_4^0).

Одновременно с aberрометрией всем пациентам выполнена оценка ФПМ на том же оборудовании (iTrace). Этот показатель является количественной характеристикой, которая отражает способность оптической системы сохранить контраст объекта при передаче деталей с различными пространственными частотами. Оценка выполняется в диапазоне пространственных контрастных частот от 5 до 30 циклов/градус, что отражает показатель в низких, средних и высоких частотах (критично для оценки зрительной функции).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и StatTech 4.8.1 (ООО «Статтех», Россия). Параметрические показатели представлены в формате M (SD), непараметрические — Me [P_{25} ; P_{75}]. Для внутригрупповой оценки различия функциональных непараметрических результатов (остроты зрения, баллов VF-14) использован непараметрический T-критерий Уилкоксона, при межгрупповом сравнении функциональных результатов (остроты зрения, баллов VF-14) использован H-критерий Краскела — Уоллиса. Межгрупповая оценка показателей aberrаций и ФПМ оценена посредством дисперсионного анализа (*англ.* analysis of variance, ANOVA). Статистически значимое различие критериев принято считать при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Функциональные показатели (МКОЗ, ВГД, баллы VF-14) всех пациентов до и после хирургического лечения катаракты (день выписки из отделения) представлены в табл. 2.

При выполнении анализа различий показателей (МКОЗ, баллы VF-14) исхода хирургического лечения между всеми группами (посредством критерия Краскела — Уоллиса) определены следующие изменения: МКОЗ ($p = 0,54$, $\alpha = 0,05$), качество жизни ($p = 0,13$, $\alpha = 0,05$) — нет статистических различий.

Таблица 2

Данные пациентов ($n = 12$) до и после хирургического лечения

Показатель	Группа I ($n = 4$)		Группа II ($n = 4$)		Группа III ($n = 4$)	
	До	После	До	После	До	После
МКОЗ (Me [P_{25} ; P_{75}])	0,20 [0,17; 0,22]	0,77 [0,71; 0,80]*	0,30 [0,28; 0,31]	0,70 [0,68; 0,71]*	0,17 [0,15; 0,22]	0,80 [0,71; 0,86]*
ВГД, мм рт. ст. (M (SD))	18,0 (2,0)	19,0 (1,5)	16,0 (3,0)	17,0 (2,5)	19,0 (1,5)	19,0 (2,5)
Баллы VF-14 (Me [P_{25} ; P_{75}])	19,50 [18,00; 21,00]	74,50 [72,00; 77,00]*	18,50 [17,00; 19,50]	76,50 [75,25; 77,75]*	18,50 [16,75; 20,00]	71,50 [70,25; 72,75]*

Примечание: * различие между показателями внутри группы статистически значимо ($p < 0,05$) по T -критерию Уилкоксона.

Результаты aberрометрии пациентов в срок 1 месяца от лечения катаракты представлены в табл. 3 в формате M (SD) аберраций высшего порядка (англ. root mean square high-order aberrations).

Таблица 3

Внутренние аберрации после хирургического лечения ($n = 12$), M (SD)

Показатель	Группа I ($n = 4$)	Группа II ($n = 4$)	Группа III ($n = 4$)
Роговичный астигматизм, диоптрии	0,25 (0,12)	-0,50 (0,25)	-0,25 (0,12)
Вертикальная кома (Z_3^{-1}), мкм	0,062 (0,015)	0,118 (0,007)	0,176 (0,019)
Горизонтальная кома (Z_3^1), мкм	0,074 (0,023)	0,127 (0,033)	0,198 (0,027)
Вертикальный трейлоил (Z_3^{-3}), мкм	0,093 (0,029)	0,134 (0,031)	0,207 (0,024)
Косой трейлоил (Z_3^3), мкм	0,089 (0,017)	0,124 (0,025)	0,182 (0,021)
Сферическая (Z_4^0), мкм	0,093 (0,014)	0,135 (0,017)	0,181 (0,024)

Полученные результаты aberрометрии подвергнуты статистическому анализу (ANOVA), получены следующие результаты при уровне значимости $\alpha = 0,05$:

- 1) при сравнении значений вертикальной комы (Z_3^{-1}) между группами полученное значение $F = 46,054 > F_{\text{крит}} = 5,1$;
- 2) горизонтальной комы (Z_3^1) между группами полученное значение $F = 15,249 > F_{\text{крит}} = 5,1$;
- 3) вертикального трейлоила (Z_3^{-3}) между группами полученное значение $F = 13,431 > F_{\text{крит}} = 5,1$;
- 4) косого трейлоила (Z_3^3) между группами полученное значение $F = 14,655 > F_{\text{крит}} = 5,1$;
- 5) сферической аберрации (Z_4^0) между группами полученное значение $F = 16,434 > F_{\text{крит}} = 5,1$.

У всех пациентов через 1 месяц после операции в ходе исследований и оценки аберраций определена ФПМ, которая характеризует качество изображения в оптической системе и отражает изменение контрастности от объекта к оригиналу. Полученные результаты с оценкой однофакторного ANOVA представлены в табл. 4 и отражены графически на рис. 2.

Таблица 4

ФПМ пациентов через 1 месяц от операции (n = 12), M (SD)

ФПМ	Группа I (n = 4)	Группа II (n = 4)	Группа III (n = 4)	Результат ANOVA
5 циклов/градус	0,855 (0,020)	0,680 (0,090)	0,552 (0,120)	$F = 370,664 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$
10 циклов/градус	0,640 (0,030)	0,513 (0,100)	0,285 (0,130)	$F = 952,215 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$
15 циклов/градус	0,475 (0,050)	0,395 (0,120)	0,159 (0,130)	$F = 768,829 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$
20 циклов/градус	0,336 (0,060)	0,262 (0,130)	0,107 (0,150)	$F = 185,997 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$
25 циклов/градус	0,220 (0,060)	0,161 (0,130)	0,090 (0,150)	$F = 45,135 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$
30 циклов/градус	0,207 (0,050)	0,124 (0,120)	0,070 (0,200)	$F = 53,925 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$
Среднее значение	0,455 (0,100)	0,350 (0,100)	0,210 (0,150)	$F = 156,925 > F_{\text{крит}} = 5,140^*$

Примечание: * различие по показателю между группами статистически значимо ($p \leq 0,05$) по однофакторному ANOVA.

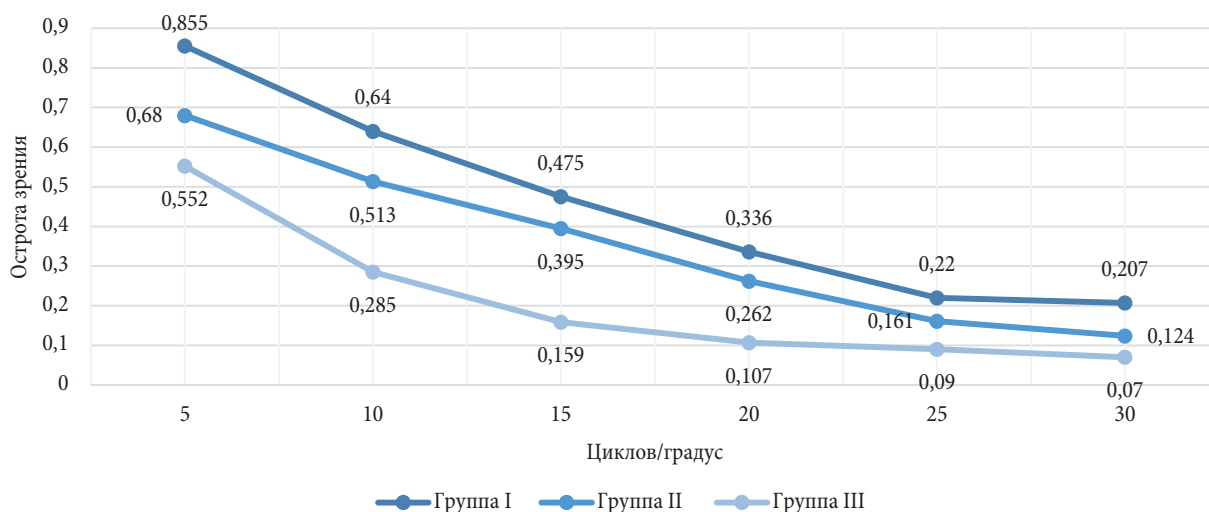


Рис. 2. ФПМ исследуемых групп

Полученные результаты межгруппового исследования ФПМ посредством ANOVA свидетельствуют о статистически значимых различиях ($\alpha = 0,05$) во всех пространственных частотах.

Результаты повторного исследования показателя субъективного качества жизни (опросник VF-14) пациентов всех групп, выполненного в срок 1 месяца от операции, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Показатель субъективного качества жизни пациентов (n = 12) через 1 месяц после операции, (Me [P₂₅; P₇₅])

Баллы VF-14	Группа I (n = 4)	Группа II (n = 4)	Группа III (n = 4)
День выписки	74,50 [72,00; 77,00]	76,50 [75,25; 77,75]	71,50 [70,25; 72,75]
Через 1 месяц	68,00 [66,75; 69,25]	57,00 [56,00; 58,50]*	46,00 [44,75; 47,50]*

Примечание: * различие между показателями внутри группы статистически значимо ($p < 0,05$) по критерию Уилкоксона.

Полученные результаты внутригруппового анализа качества жизни пациентов характеризуют отсутствие различий у больных группы I. У лиц групп II и III через 1 месяц после операции отмечено снижение показателя, что отражает наличие жалоб на «персистирующие мушки» и обусловлено повышением прозрачности оптических сред.

При оценке межгрупповых значений субъективного качества жизни (VF-14) через 1 месяц после операции выявлено различие субъективной удовлетворенностью качеством зрительной функции. Получен результат статистической обработки межгрупповых значений $F = 34,891 > F_{\text{крит}} = 5,1$, что отражает значимую разницу при уровне $\alpha = 0,05$.

Обсуждение

Полученные результаты aberрометрии, в т. ч. анализ ФПМ, и субъективного качества жизни (посредством опросника VF-14) через 1 месяц после операции отражают зависимость изменения исследуемых характеристик от степени плотности астероидных телец. Таким образом, чем выше плотность астероидных телец в структуре стекловидного тела, тем ниже баллы по опроснику качества жизни (VF-14), тем более выражены показатели внутренних аберраций и ниже функция передачи модуляции.

Представленные выше результаты соотнесены с данными научных публикаций других авторов, исследующих подобную патологию. Так, в работе Ш. Йокоямы и др. (англ. Sh. Yokoyama et al.) представлено 3 клинических случая, в которых АГ являлся основной причиной обращения пациента за медицинской помощью как первопричина жалоб на «мушки». Авторы оценивали внутренние аберрации высшего порядка при помощи aberрометра OPD-Scan III (Nidek Co, Япония) с рабочей зоной 4 мм на фоне медикаментозного мидриаза до и после хирургического лечения. Исследователи приводят единый показатель аберраций (мкм), который достигал от 0,819 до 1,699 мкм до хирургического лечения. Всем пациентам была выполнена трехпортовая витрэктомия 23 Гейдж или 25 Гейдж через плоскую часть цилиарного тела на аппарате Constellation Vision System (Alcon, Inc, Швейцария, США). После операции показатели внутренних аберраций составили от 0,125 до 0,188 мкм [23]. Полученные нами результаты aberрометрии не имеют единого показателя, т. к. были исходно рассмотрены по отдельности, однако свидетельствуют о наличии влияния астероидных телец на показатели аберраций высшего порядка. Увеличение количества астероидных телец влечет за собой увеличение показателя аберрации.

В работе Т. Сато и др. (англ. T. Sato et al.) представлено 2 клинических случая, описывающих пациентов с катарактой и АГ. В первом случае показатели аберраций высшего порядка были в пределах нормы и swept-source-ОКТ не выявила акустических теней в структуре стекловидного тела. Пациенту выполнена хирургия катаракты. Во втором случае перед операцией выявлены высокие показатели внутренних аберраций высшего порядка и swept-source-ОКТ зафиксировала множественные акустические тени. Больному выполнена факовитрэктомия. Результатом лечения пациента стало улучшение остроты зрения и внутренних аберраций. Таким образом, авторы рассматривают использование swept-source-ОКТ и aberрометрию как методы, определяющие объем хирургического лечения, в то время как факовитрэктомия является достойным методом лечения катаракты с АГ [25].

Приведенные в вышеуказанных работах данные подтверждают гипотезу о влиянии АГ на внутренние аберрации высшего порядка.

Заключение

В рамках выполненной работы проведено исследование влияния АГ на аберрации высшего порядка, определена тенденция зависимости значений внутренних аберраций высшего порядка от степени плотности астероидных телец в структуре стекловидного тела, что может быть рассмотрено как возможное показание к факовитрэктомии у пациентов с катарактой и АГ.

Ограничением текущего исследования является малая численность клинического материала. Работа послужит основой для дальнейшего более крупного научного исследования АГ.

Список источников | References

1. Duong R, Abou-Samra A, Bogaard JD, Shildkrot Y. Asteroid hyalosis: An update on prevalence, risk factors, emerging clinical impact and management strategies. *Clinical Ophthalmology*. 2023;17:1739–1754. DOI: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S389111>.
2. Scott DAR, Möller-Lorentzen TB, Faber C, Wied J, Grauslund J, Subhi Y. Spotlight on asteroid hyalosis: A clinical perspective. *Clinical Ophthalmology*. 2021;15:2537–2544. DOI: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S272333>.
3. Kharlap SI, Salikhova AR, Miroshnik NV, Novikov IA, Avetisov SE. Structural features of the vitreous body in asteroid hyalosis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):26–36. (In Russ., Eng.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604126>.
4. Moss SE, Klein R, Klein BE. Asteroid hyalosis in a population: The Beaver Dam eye study. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;132(1):70–75. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00936-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00936-9).
5. Fawzi AA, Vo B, Kriwanek R, Ramkumar HL, Cha C, Carts A, et al. Asteroid hyalosis in an autopsy population: The University of California at Los Angeles (UCLA) experience. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(4):486–490. DOI: <https://doi.org/10.1001/archophth.123.4.486>.
6. Mitchell P, Wang MY, Wang JJ. Asteroid hyalosis in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiology*. 2003;10(5):331–335. DOI: <https://doi.org/10.1076/opep.10.5.331.17324>.
7. Karunatilake M, Fijardo B, Michael E, Somani R. Outcomes of pars plana vitrectomy for visually significant floaters in Northern Alberta. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2025;11:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40942-025-00676-3>.
8. Belenje A, Rani PK. Role of wide-angle optical coherence tomography angiography in detection of proliferative diabetic retinopathy in a patient with dense asteroid hyalosis. *BMJ Case Reports*. 2020;13(9):e237248. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237248>.
9. Allison KL, Price J, Odin L. Asteroid hyalosis and axial length measurement using automated biometry. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 1991;17(2):181–186. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(13\)80248-9](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(13)80248-9).
10. Yazar Z, Hanioglu S, Karakoç G, Gürsel E. Asteroid hyalosis. *European Journal of Ophthalmology*. 2001;11(1):57–61. DOI: <https://doi.org/10.1177/112067210101100111>.
11. Hartstein I, Barke RM. Axial length measurement discrepancies in asteroid hyalosis. *British Journal of Ophthalmology*. 1991;75(3):191. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.75.3.191>.
12. Khadia A, Gupta I, Thangaraju D, Assadi FA, Ghosh A, Veena K, et al. Important signs to check posterior capsule integrity. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2023;71(1):287–289. DOI: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1884_22.
13. Veselov AA, Yurieva TN, Likontseva SV, El-Burji OV, Pochtarenko TV, Rogov DG, et al. Partial vitrectomy in the treatment of asteroid hyalosis. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(4):688–694. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-4-688-694>.
14. Stringham J, Werner L, Monson B, Theodosis R, Mamalis N. Calcification of different designs of silicone intraocular lenses in eyes with asteroid hyalosis. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1486–1492. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.032>.
15. Renschler A, Kelkar N, Eid K, Hawn V, Bundogji N, Werner L, et al. Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention: 2022 survey with update of long-term trends. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2024;50(4):394–400. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000001371>.
16. Wackernagel W, Ettinger K, Weitgasser U, Bakir BG, Schmut O, Goessler W, et al. Opacification of a silicone intraocular lens caused by calcium deposits on the optic. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2004;30(2):517–520. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(03\)00672-2](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(03)00672-2).

17. Chychko L, Khoramnia R, Son HS, Schickhardt SK, Lieberwirth I, Auffarth GU, et al. Material analysis of explanted calcified silicone intraocular lenses in association with asteroid hyalosis. *Ophthalmology and Therapy*. 2024;13:791–800. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00872-0>.
18. Lee YJ, Han SB. Laser treatment of silicone intraocular lens opacification associated with asteroid hyalosis. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2019;9(1):49–52. DOI: https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_65_18.
19. Alpatov SA, Shchuko AG, Malyshev VV. Treatment of vitreous body opacities using 27g vitrectomy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2011;12(2):73–74. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OWMNDF>.
20. Ochi R, Sato B, Morishita S, Imagawa Y, Mimura M, Fukumoto M, et al. Case of asteroid hyalosis that developed severely reduced vision after cataract surgery. *BMC Ophthalmology*. 2017;17:68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0467-6>.
21. Ang RET, Lee PL, Torres RS, Araneta MMQ, Cruz EM, Torno MSM. Higher-order aberrations and spherical aberration in various age groups after LASIK and cataract surgery. *BMC Ophthalmology*. 2025;25:271. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-025-04069-w>.
22. Wan KH, Liao XL, Yu M, Tsui RWY, Chow VWS, Chong KKL, et al. Wavefront aberrometry repeatability and agreement — A comparison between Pentacam AXL Wave, iTrace and OPD-Scan III. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2022;42(6):1326–1337. DOI: <https://doi.org/10.1111/opo.13047>.
23. Yokoyama S, Kojima T, Kaga T, Ichikawa K. Increased internal higher-order aberrations as a useful parameter for indication of vitrectomy in three asteroid hyalosis cases. *BMJ Case Reports*. 2015;2015: bcr2015211704. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211704>.
24. Adelberg DA, Parsons MT. Wavefront aberrometry in pseudophakic patients before and after vitrectomy for bothersome floaters. *Journal of Vitreoretinal Diseases*. 2025;9(4):445–450. DOI: <https://doi.org/10.1177/24741264251333200>.
25. Sato T, Koh S, Mori R, Korehisa H, Hayashi K. Impact of asteroid hyalosis on internal higher-order aberrations in eyes with cataract accompanied by acoustic shadows on swept-source optical coherence tomography examination. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2020;46(12):e1–e4. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000303>.

Информация об авторах

Алексей Михайлович Данилов ✉ — офтальмолог 1 квалификационной категории офтальмологического отделения, поликлиника, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.
E-mail: lexaugma@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2535-0838>

Андрей Григорьевич Гринев — доктор медицинских наук, заведующий отделением офтальмологическим № 1, стационар, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; доцент кафедры офтальмологии, институт хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: eyegrin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1968-5655>

Елена Михайловна Титаренко — кандидат медицинских наук, офтальмолог отделения функциональной диагностики и лечебного контроля, заведующий отделом по работе с ординаторами, Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза», Екатеринбург, Россия.
E-mail: Titarenko@eyeclinic.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9398>

Information about the authors

Alexey M. Danilov ✉ — Ophthalmologist 1st Qualification Category of the Ophthalmology Department, Polyclinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lexaugma@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2535-0838>

Andrey G. Grinev — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the 1st Ophthalmology Department, Inpatient Unit, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia; Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Institute of Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: eyegrin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1968-5655>

Elena M. Titarenko — Candidate of Sciences (Medicine), Ophthalmologist of the Department of Functional Diagnostics and Treatment Monitoring, Head of the Resident Relations Department, IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: Titarenko@eyeclinic.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9398>

Рукопись получена: 14 ноября 2025. Одобрена после рецензирования: 22 апреля 2026. Принята к публикации: 9 июня 2026.

Received: 14 November 2025. Revised: 22 April 2026. Accepted: 9 June 2026.

УДК 616.24-053.31

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.71><https://elibrary.ru/LIZPMO>

Современные методы неинвазивной вентиляции легких у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом: возможности, преимущества и ограничения

Сергей Юрьевич Фиголь^{1,2✉}, Татьяна Александровна Шуматова²,
Алексей Валерьевич Мостовой^{3,4,5}, Анна Львовна Карпова^{3,4,5}

¹ Приморский краевой перинатальный центр, Владивосток, Россия

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

³ Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁵ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

✉ figolsergei@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС) остается основной причиной дыхательной недостаточности у недоношенных детей, а бронхолегочная дисплазия (БЛД) — самым частым и тяжелым осложнением респираторной терапии. Применение неинвазивной вентиляции легких (НИВ) является основой стратегии «защитной вентиляции легких», направленной на предотвращение ятрогенного повреждения и снижение риска развития БЛД.

Цель обзора. Обобщить и проанализировать современные данные о методах НИВ у недоношенных новорожденных с РДС, делая акцент на клинические возможности каждого метода, их преимущества и ограничения для оптимизации респираторной тактики.

Материалы и методы. Поиск проводился в следующих зарубежных и российских электронных библиографических базах данных и реестрах: PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, научная электронная библиотека eLibrary.ru и «КиберЛенинка». Основным периодом поиска, охватывал публикации за последнее десятилетие (2015–2025 гг.).

Результаты. Эволюция методов неинвазивной респираторной поддержки направлена на достижение максимальной синхронизации с дыханием пациента и обеспечение стабильного давления в дыхательных путях. Сравнительные исследования и метаанализы демонстрируют превосходство синхронизированных режимов SNIPPV над базовым NCPAP в предотвращении интубации, а NHFOV может быть наиболее эффективным методом постэкстубационной поддержки. Однако применение этих методов сопряжено с рисками, включая назальные повреждения, баротравму и влияние на гемодинамику.

Заключение. Успешное внедрение НИВ требует персонализированного подхода, основанного на гестационном возрасте, тяжести состояния и постоянной оценке клинических исходов, таких как развитие БЛД, потребность в инвазивной вентиляции легких и выживаемости.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром новорожденных, недоношенные новорожденные, неинвазивная респираторная поддержка, назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях, назальная интермиттирующая вентиляция с положительным давлением, неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция, бронхолегочная дисплазия, защитная вентиляция легких

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Современные методы неинвазивной вентиляции легких у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом: возможности, преимущества и ограничения / С. Ю. Фиголь, Т. А. Шуматова, А. В. Мостовой, А. Л. Карпова // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 71–88. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.71>. EDN: <https://elibrary.ru/LIZPMO>.

Modern Methods of Non-invasive Ventilation in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: Opportunities, Advantages, and Limitations

Sergei Yu. Figol^{1,2}✉, Tatiana A. Shumatova², Aleksey V. Mostovoy^{3,4,5}, Anna L. Karpova^{3,4,5}

¹ Primorsky Regional Perinatal Center, Vladivostok, Russia

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

³ City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

✉ figolsergei@yandex.ru

Abstract

Background. Neonatal respiratory distress syndrome (RDS) remains the leading cause of respiratory failure in preterm infants, while bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent and severe complication of respiratory therapy. The use of non-invasive ventilation (NIV) is a cornerstone of the “lung-protective ventilation” strategy aimed at preventing iatrogenic injury and reducing the risk of BPD.

Objective is to summarize and analyze current evidence on NIV methods in preterm neonates with RDS, focusing on the clinical capabilities of each technique, their advantages, and limitations to optimize respiratory management.

Materials and methods. The search was conducted in the following foreign and Russian electronic bibliographic databases and registries: PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scientific Electronic Library eLibrary.ru and CyberLeninka. The primary search period covered publications from the last ten years (2015–2025).

Results. The evolution of non-invasive respiratory support methods aims to achieve maximum patient-ventilator synchrony and stable airway pressure. Comparative studies and meta-analyses demonstrate the superiority of synchronized modes (SNIPPV) over basic NCPAP in preventing intubation, while NHFOV may be the most effective method for post-extubation support. However, the use of these methods is associated with risks, including nasal injuries, barotrauma, and hemodynamic effects.

Conclusion. Successful implementation of NIV requires a personalized approach based on gestational age, disease severity, and continuous assessment of clinical outcomes such as BPD development, need for invasive mechanical ventilation, and survival.

Keywords: neonatal respiratory distress syndrome, preterm infants, non-invasive respiratory support, nasal continuous positive airway pressure, nasal intermittent positive pressure ventilation, non-invasive high frequency oscillatory ventilation, bronchopulmonary dysplasia, lung protective ventilation

Funding. The authors declare the absence of external funding for the study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Figol SYu, Shumatova TA, Mostovoy AV, Karpova AL. Modern methods of non-invasive ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: Opportunities, advantages, and limitations. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):71–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.71>. EDN: <https://elibrary.ru/LIZPMO>.

Список сокращений

БЛД — бронхолегочная дисплазия

ВАПЛ — вентилятор-ассоциированное повреждение легких

ГВ — гестационный возраст

ДН — дыхательная недостаточность

ИВЛ — инвазивная искусственная вентиляция легких

РДС — респираторный дистресс-синдром

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

Edi — электрическая активность диафрагмы (*англ.* electrical activity of the diaphragm)

HFNC — высокопоточная назальная канюля (*англ.* high flow nasal cannula)

MAP — среднее давление в дыхательных путях;

NCPPAP — назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* nasal continuous positive airway pressure)

NHFOV — неинвазивная высокочастотная осцилляторная вентиляция легких (*англ.* non-invasive high-frequency oscillatory ventilation)

NIPPV — назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением (*англ.* nasal intermittent positive pressure ventilation); **SNIPPV** — синхронизированная назальная вентиляция (*англ.* synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation)

NIV — неинвазивная вентиляция легких (*англ.* non-invasive ventilation); **NIV-NAVA** — неинвазивная вентиляция с нейрональной регуляцией (*англ.* non-invasive neurally adjusted ventilatory assist)

PEEP — положительное давление в конце выдоха (*англ.* positive end-expiratory pressure)

PIP — пиковое давление на вдохе

ΔP — амплитуда давления

CO₂ — углекислый газ

H₂O — вода

Введение

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС) как результат структурной и биохимической незрелости легких (дефицит сурфактанта, неразвитые альвеолы) остается главной причиной дыхательной недостаточности (ДН) у недоношенных детей [1]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, эта нозология имеет код P22.0. Частота возникновения и тяжесть течения РДС находятся в обратной зависимости от гестационного возраста (ГВ): чем меньше ГВ, тем выше риск развития заболевания и тем тяжелее его клиническое течение [2].

Несмотря на «революцию» в лечении РДС, которая произошла после введения в клиническую практику заместительной терапии сурфактантом, курация пациентов с этим синдромом по-прежнему представляет для специалистов сложную дилемму [3]. С одной стороны, необходима эффективная коррекция гипоксемии и ДН; с другой — сама терапия, в частности инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), является мощным фактором повреждения незрелых легких (вентилятор-ассоциированное повреждение легких (ВАПЛ)), что напрямую ведет к развитию тяжелого хронического состояния — бронхолегочной дисплазии (БЛД) [4]. БЛД, в свою очередь, ассоциирована с отдаленными последствиями: нарушениями нейрокогнитивного развития [5], рецидивирующими респираторными инфекциями и повышенной легочной заболеваемостью в детском возрасте [6].

Таким образом, одним из центральных вызовов современной неонатологии является поиск стратегий, позволяющих обеспечить адекватную респираторную поддержку, мини-

мизируя ятрогенное повреждение легких. Основной целью настоящей обзорной статьи является систематизация современных данных о различных видах неинвазивной респираторной поддержки и их влиянии на краткосрочные и долгосрочные клинические исходы у недоношенных с РДС.

Материалы и методы

Поиск научной литературы для настоящего обзора осуществлялся с акцентом на максимально полный и воспроизводимый охват релевантных источников. Были проанализированы международные (PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials) и российские (eLibrary.ru, «КиберЛенинка») наукометрические базы. Глубина поиска составила десять лет (2015–2025 гг.). Такой интервал позволяет отразить современные клинические практики, сформированные после публикации ключевых международных консенсусов. Статьи рассматривались при наличии подробного резюме (аннотации) на английском или русском языке.

Критерии включения: 1) недоношенные новорожденные (ГВ < 37 недель) с диагнозом РДС; 2) применение любого вида неинвазивной вентиляции легких; 3) рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проспективные и ретроспективные когортные исследования объема, систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации и согласительные документы национального и международного уровней; 4) оценивались исходы, такие как смертность, необходимость в инвазивной интубации или реинтубации трахеи, развитие БЛД, возникновение пневмоторакса, длительность респираторной поддержки, продолжительность госпитализации.

Критерии исключения: 1) доношенные новорожденные; новорожденные с тяжелыми сочетанными врожденными аномалиями (пороки сердца с гемодинамической значимостью, врожденная диафрагмальная грыжа, и др.), определяющими тактику респираторной терапии; 2) отчеты об отдельных клинических случаях, тезисы конференций без последующей публикации полного текста в рецензируемом журнале; редакционные статьи, письма в редакцию, мнения экспертов, не подкрепленные анализом литературы; 3) исследования, методологическое качество которых оценивается как критически низкое (например, отсутствие контрольной группы, явные систематические ошибки); полный текст статьи недоступен для анализа.

Результаты и обсуждение

Физиологические и технические характеристики неинвазивной респираторной поддержки у новорожденных детей

Современная неинвазивная вентиляция легких (*англ.* non-invasive ventilation, NIV) представляет собой основу респираторной терапии в неонатологии, позволяя минимизировать риски, связанные с инвазивной вентиляцией легких. Основной целью NIV является обеспечение адекватного газообмена при максимальном сохранении спонтанного дыхания пациента [7].

Назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях (*англ.* nasal continuous positive airway pressure, NCPAP). Такой метод обеспечивает постоянный уровень положительного давления в дыхательных путях на протяжении всего дыхательного цикла. Физиологическое действие заключается в поддержании альвеол в расправленном состоянии (раскрытии ателектазов), увеличении функциональной остаточной емкости

легких и снижении работы дыхания за счет стабилизации грудной стенки [8–11]. Современным направлением оптимизации NCPAP является использование систем с переменным (вариабельным) потоком (*англ.* variable flow NCPAP). В отличие от традиционных систем с постоянным потоком, генераторы вариабельного потока — Infant Flow Driver и Medijet — основаны на эффекте Бернулли и Коанда. Конструктивно они представляют собой генераторы потока, создающие давление за счет высокоскоростной струи газа. Ключевым преимуществом таких систем является способность мгновенно адаптироваться к фазе дыхания пациента: во время вдоха генератор направляет поток пациенту, снижая работу дыхания, а во время выдоха поток перенаправляется, минимизируя турбулентность и сопротивление. Это позволяет создавать более стабильное давление в дыхательных путях и снижает резистентность на выдохе, что облегчает респираторную нагрузку новорожденного [12].

Высокопоточная назальная канюля (*англ.* high flow nasal cannula, HFNC). Метод основан на подаче точно дозированной, подогретой и увлажненной дыхательной смеси со скоростью потока, превышающей инспираторную потребность пациента. Это приводит к вымыванию углекислого газа (CO_2) из мертвого пространства и созданию клинически значимого положительного давления в дыхательных путях, величина которого зависит от заданного потока и степени утечки через рот, что снижает работу дыхания и улучшает оксигенацию у новорожденных с РДС [13]. HFNC чаще используется в качестве послеэкстубационной респираторной поддержки у новорожденных либо как первичная терапия при легких респираторных нарушениях [14, 15]. Для любых видов респираторной поддержки критически важным является использование систем с активным подогревом и увлажнением газа для предотвращения рисков охлаждения и повреждения слизистой оболочки дыхательных путей [16].

Двухуровневый CPAP (BiPhasic/DuoPAP/Dual level). Суть режима заключается в автоматическом циклическом переключении между двумя заданными уровнями постоянного положительного давления: высоким и низким. Аппарат позволяет дышать самостоятельно в любой фазе, что снижает потребность в седации и улучшает синхронизацию пациента с респиратором. На высоком уровне происходит рекрутмент альвеол и улучшается оксигенация, на низком же уровне облегчается выведение углекислого газа и предотвращается перерастяжение легких. Дополнительным преимуществом служит сохранение спонтанного дыхания на протяжении всего респираторного цикла, что способствует снижению риска ателектазов, оптимизации вентиляционно-перфузионных отношений и уменьшению потребности в седации по сравнению с инвазивной вентиляцией легких [17, 18].

Назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением (*англ.* nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV) представляет собой метод NIV, в котором сочетается базовое давление NCPAP и наложенными принудительными вдохами. Ключевым условием эффективности современной NIPPV является синхронизация аппаратных вдохов с инспираторным усилием пациента. Синхронизированные режимы, такие как SNIPPV (*англ.* synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation) или назальная синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (*англ.* nasal synchronized intermittent mandatory ventilation), реализуются посредством реакции триггера по давлению или потоку. Такой подход позволяет существенно повысить клиническую эффективность терапии и улучшить ее переносимость пациентами [19–21].

Неинвазивная вентиляция с нейрональной регуляцией (*англ.* neurally adjusted ventilatory assist, NIV-NAVA). Этот режим считается более физиологичным, поскольку обеспечивает поддержку, синхронизированную с собственной дыхательной активностью пациента. Уси-

лие вдоха определяется и измеряется с помощью электромиограммы диафрагмы — сигнала Edi (*англ.* electrical activity of the diaphragm). Респиратор усиливает каждый нейтральный вдох, обеспечивая превосходную синхронизацию «пациент — вентилятор», что снижает работу дыхания и риск баро-/волюмотравмы. Мониторинг сигнала Edi предоставляет уникальную объективную информацию о состоянии дыхательного центра: повышенный уровень в покое может свидетельствовать о высокой дыхательной работе или утомлении диафрагмы, а низкий или отсутствующий об угнетении дыхательного центра [22–24].

Неинвазивная высокочастотная осцилляционная вентиляция легких (*англ.* non-invasive high-frequency oscillatory ventilation, NHFOV). Такой метод интегрирует принципы неинвазивной поддержки с высокочастотными осцилляциями в диапазоне 8–12 Гц. Механизм действия основан на комбинации постоянного среднего давления, которое поддерживает объем легких и оксигенацию, и высокочастотных колебаний малого дыхательного объема, которые обеспечивают эффективную элиминацию углекислого газа посредством таких физических механизмов, как усиленная диффузия и конвекция [25, 26].

Таким образом, палитра методов NIV предоставляет врачу широкий выбор инструментов. Однако их техническое совершенство и физиологическая обоснованность должны быть подтверждены клинической эффективностью в рутинной практике. Следующий раздел посвящен сравнительному анализу ключевых исходов, связанных с применением различных методов неинвазивной респираторной поддержки у новорожденных детей, что определяет их место в современных респираторных алгоритмах.

Клиническое применение неинвазивной респираторной поддержки у новорожденных детей

NIV утвердилась в качестве ключевого элемента стратегии «защитной вентиляции легких» в неонатологии, основной целью которой является минимизация ятрогенного повреждения легочной ткани и профилактика БЛД. Однако эффективность различных методов NIV неоднородна и требует дифференцированного анализа, основанного на данных сравнительных исследований и метаанализов, с учетом ГВ, тяжести респираторной недостаточности и конкретного клинического сценария [27, 28].

Сравнительная эффективность NCPAP и HFNC в неонатальной респираторной поддержке. Метод постоянного положительного давления в дыхательных путях, впервые примененный в неонатальной практике в 1971 г. для лечения РДС, сохраняет статус фундаментального и наиболее изученного метода первичной респираторной поддержки [29]. Физиологическое обоснование применения NCPAP базируется на стабилизации альвеолярного пространства, предотвращении экспираторного коллапса и поддержании функциональной остаточной емкости легких, что позволяет рассматривать этот метод как основу защитной вентиляции легких у недоношенных. Однако клиническая эффективность NCPAP демонстрирует отчетливую зависимость от степени морфофункциональной зрелости пациента. Существует обратная зависимость между ГВ и вероятностью неудачи NCPAP: чем меньше срок гестации, тем выше риск его неэффективности. Этот феномен обусловлен комплексом факторов, включающих незрелость сурфактантной системы, повышенную податливость грудной клетки, слабость дыхательной мускулатуры и высокую предрасположенность к апноэ у глубоко недоношенных детей. При легких респираторных нарушениях демонстрирует отсутствие статистически значимых различий по ключевым клиническим исходам, таким как частота реинтубации, длительность респираторной поддержки и динамики параметров газообмена [30]. Тем не менее, важно подчеркнуть, что HFNC не является физиологическим эквивалентом NCPAP [31].

Вследствие нестабильного и относительно низкого уровня создаваемого давления, HFNC не может обеспечить адекватный рекрутмент альвеол при выраженных ателектазах. Его основное клиническое применение ограничивается случаями с меньшей потребностью в давлении, где терапевтической целью выступает эффективный клиренс CO_2 , или в качестве этапа отлучения от респираторной поддержки [32].

Ограниченная эффективность NCPAP у наиболее незрелых пациентов обусловила поиск более действенных методов. При применении в течение шести часов после рождения NIPPV снижает риск ДН и потребность в ИВЛ у недоношенных детей с РДС в ГВ 28 недель и выше [33]. Наибольшие преимущества достигаются при использовании SNIPPV [34]. SNIPPV в качестве первоначальной неинвазивной поддержки у недоношенных детей с РДС эффективнее снижает потребность в инвазивной вентиляции и заболеваемость БЛД [35].

Можно выделить следующие перспективные направления развития неинвазивной респираторной поддержки, такие как NIV-NAVA и NHFOV. Эволюция NIV связана с внедрением методов, обеспечивающих максимально физиологичное взаимодействие с дыхательной системой пациента. NIV-NAVA представляет собой эффективную альтернативу для поздних недоношенных с ДН. Этот метод продемонстрировал значимые преимущества, включая снижение частоты неудач лечения, сокращение продолжительности кислородной терапии, уменьшение работы дыхания и риска волюмотравмы за счет стабильного и синхронизированного положительного давления в конце выдоха (*англ.* positive end-expiratory pressure, PEEP) [36]. Высокая степень синхронизации способствует более спокойному, по сравнению с несинхронизированными видами NIV, состоянию пациента, потенциально положительно влияя на развитие нервной системы и снижая потребность в седации [37]. NIV-NAVA рассматривается как один из наиболее перспективных вариантов для персонализированной поддержки, требующий дальнейших масштабных исследований [38, 39].

NHFOV также подтверждает свою безопасность и эффективность. Исследования указывают, что NHFOV может быть наиболее эффективным методом NIV после экстубации, превосходя NCPAP по способности снижать потребность в повторной интубации [40, 41]. При этом по таким критически важным исходам, как частота развития БЛД, долгосрочных респираторных заболеваний или нарушений со стороны нервной системы, NHFOV демонстрирует результаты, сопоставимые с NIPPV и NCPAP [42]. Стоит отметить, что NHFOV не снижает потребность в первичной ИВЛ в первые 72 часа жизни, но она может сокращать общую продолжительность неинвазивной респираторной поддержки [43, 44]. Применение NHFOV ассоциировалось со значительным снижением частоты неэффективности неинвазивной вентиляции легких по сравнению с NCPAP у недоношенных новорожденных с ГВ менее 30 недель и экстремально низкой массой тела при рождении. Совокупность представленных данных свидетельствует о том, что использование NHFOV позволяет снизить потребность в проведении ИВЛ, что представляется особенно актуальным у пациентов с меньшим ГВ и более тяжелой ДН [45].

Таким образом, успешное применение NIV требует от клинициста не только знания показаний к различным режимам, но и осведомленности о спектре потенциальных осложнений. Активная профилактика, раннее выявление и коррекция этих состояний являются неотъемлемой частью качественной респираторной терапии и позволяют в полной мере реализовать преимущества неинвазивных методов, минимизируя сопутствующие риски. Широкое внедрение методов NIV в клиническую практику сопровождается необходимостью тщательной оценки спектра связанных с ними ятрогенных осложнений. Патогенез по-

следних определяется комплексным воздействием положительного давления на различные физиологические системы организма новорожденного, а также механическим влиянием интерфейсов. Осложнения NIV целесообразно классифицировать по анатомо-физиологическому принципу на четыре основные группы.

К первой группе можно отнести гастроэнтеральные осложнения. Поскольку NIV не обеспечивает полной изоляции дыхательных путей, создаваемое положительное давление свободно передается на структуры желудочно-кишечного тракта. Это приводит к дилатации желудка, что повышает риск интолерантности к энтеральному питанию [46].

Вторая группа представлена респираторно-механическими осложнениями. Неадекватно высокое или нестабильное давление поддержки является основной причиной механических осложнений. Перерастяжение (гиперинфляция) легочной паренхимы нарушает нейромеханическую связь и подавляет сократительную активность диафрагмы, что парадоксальным образом может увеличивать работу дыхания. Следствием гиперинфляции становится ухудшение общей респираторной механики и снижение легочного комплаенса, что ведет к неэффективной минутной вентиляции и задержке углекислого газа (гиперкапнии) [47].

К третьей группе относятся кардиоваскулярные и церебральные эффекты. Гемодинамические эффекты NIV обусловлены влиянием повышенного среднего внутригрудного давления на центральную гемодинамику. Этот фактор создает препятствие для адекватного венозного возврата к сердцу, что в клинически значимых случаях приводит к снижению сердечного выброса [48]. Сопряженное затруднение венозного оттока из полости черепа рассматривается как потенциальный фактор, способствующий повышению внутричерепного давления и влияющий на церебральную перфузию, которая в свою очередь является одним из факторов развития внутрижелудочкового кровоизлияния [49].

Четвертая группа — рефлекторные и локальные реакции. К этой категории относятся осложнения, вызванные прямым механическим воздействием интерфейса. Стимуляция тригеминальных рецепторов слизистой носоглотки может провоцировать вазовагальный и тригемино-кардиальный рефлекс, клинически проявляющийся эпизодами брадикардии и центрального апноэ [50]. Наиболее распространенными являются локальные повреждения кожи и слизистой назальной области: от транзиторной эритемы и мацераций до изъязвлений, носовых кровотечений и, в отдаленном периоде, деформаций носовых хрящей. Минимизация этих рисков достигается исключительно за счет высокого стандарта сестринского ухода, включающего строгий протокол мониторинга состояния кожи, использование современных защитных барьеров (гидроколлоидные, силиконовые повязки) и алгоритмизированный подбор размера и типа назальных аппликаторов [51].

Таким образом, применение различных видов NIV, сопряжено со специфическим спектром осложнений, затрагивающих респираторную, гастроинтестинальную, кардиоваскулярную системы и локальные ткани. Осведомленность об этих рисках, их патогенезе и методах профилактики является обязательным условием для безопасного и эффективного применения неинвазивной респираторной поддержки, позволяющим в полной мере реализовать ее клинические преимущества.

Настоящий обзор показывает, что NIV является ключевым элементом стратегии «защитной вентиляции» у недоношенных новорожденных детей с РДС. Основной парадигмой современной неонатологии стало стремление к максимальному сокращению длительности инвазивной ИВЛ, которое оправдано снижением частоты БЛД. В этой связи, эволюция методов NIV идет по пути повышения их эффективности и физиологичности.

Наиболее важным выводом является наблюдение превосходства синхронизированных режимов вентиляции (SNIPPV) над традиционным НСРАР в качестве первичной поддержки и постэкстубационной терапии. Их способность снижать риск интубации трахеи можно объяснить более эффективной поддержкой самостоятельного дыхания, снижением работы дыхательной мускулатуры и минимизацией асинхронности «пациент — вентилятор». Это согласуется с данными многих исследований, показывающих, что синхронизация является ключевым фактором, определяющим успех неинвазивной поддержки у наиболее незрелых пациентов с неустойчивым дыхательным паттерном [52].

Особый интерес представляют данные по NHFOV. Ее потенциальное преимущество в качестве терапии второй линии после неудачи НСРАР или при сложностях с элиминацией CO_2 открывает новые возможности для управления респираторной недостаточностью без интубации [53]. NHFOV теоретически сочетает преимущества стабильного среднего давления в дыхательных путях (*англ.* mean airway pressure), поддерживающего объем легких, и эффективного клиренса CO_2 за счет высокочастотных осцилляций. Это делает вышеуказанный метод особенно перспективным для респираторной поддержки детей с тяжелым РДС и гиперкапнией, хотя его позиционирование в клинических алгоритмах требует дальнейшего уточнения [54].

Важно отметить, что техническое совершенство методов, таких как NIV-NAVA, демонстрирует переход к персонализированной респираторной терапии, основанной на физиологических сигналах пациента. Это может стать основой для будущих исследований, направленных на оптимизацию респираторной поддержки различных видов ДН [55].

Однако внедрение любых методов NIV требует постоянного внимания к их безопасности. Результаты многих ключевых исследований подчеркивают, что осложнения (назальные травмы, пневмоторакс, дилатация желудка) носят не случайный, а системный характер, связанный с механизмом действия и интерфейсами. Следовательно, их профилактика через протоколы ухода, мониторинга и обучения персонала должна быть неотъемлемой частью клинических рекомендаций [56–58].

Утверждение о безусловной безопасности неинвазивных методов по сравнению с инвазивной ИВЛ является упрощением; речь скорее идет о балансе разных профилей риска. Выбор метода NIV не должен быть произвольным, а должен основываться на иерархии эффективности с учетом ГВ, тяжести РДС и конкретного клинического сценария (первичная поддержка, постэкстубационная) [59, 60]. Интеграция современных данных в клинические протоколы позволит более эффективно реализовывать стратегию минимизации инвазивной вентиляции, что в конечном итоге направлено на улучшение отдаленных легочных и неврологических исходов у недоношенных детей.

Определение момента готовности пациента к прекращению респираторной поддержки и выбор оптимальной тактики является очень важным фактором успеха в выхаживании недоношенных новорожденных детей.

Процесс отлучения недоношенного ребенка от респираторной поддержки рассматривается как сочетание научно обоснованного подхода и клинического опыта. Инициация отлучения от неинвазивной вентиляции считается целесообразной только при достижении пациентом совокупности заранее определенных критериев стабильности. Выделяют три основных подхода к отлучению от респираторной поддержки, которые классифицируются следующим образом: постепенное снижение уровня давления на НСРАР; переход с НСРАР на HFNC; интервальные тренировки, предусматривающие циклическое отключе-

ние от НСРАР по заранее установленному алгоритму [61]. Применение HFNC с целью отлучения от НСРАР не увеличивает частоту успешных исходов, однако сопряжено с потенциальным риском пролонгации NIV. Таким образом, анализ совокупных данных позволяет предположить, что оптимальной стратегией отлучения недоношенных детей с РДС является постепенное снижение уровня НСРАР до минимальных значений (например, 3–4 см H₂O (водного столбца)) с последующей одномоментной отменой поддержки. Финальным этапом является перевод пациента на самостоятельное дыхание атмосферным воздухом либо при сохраняющейся незначительной потребности в дополнительной оксигенации на низкопоточную назальную канюлю для поддержания целевых показателей насыщенности крови кислородом, отражающий процент гемоглобина, связанного с кислородом, в артериальной крови [62].

На основании полученных данных представляется целесообразным, чтобы отделения неонатального профиля разрабатывали локальные протоколы отлучения от респираторной поддержки, включающие четко определенные критерии готовности пациента, а также обеспечивали систематическое обучение медицинского персонала. Такой подход позволит стандартизировать процесс отлучения от НСРАР и обеспечить его прозрачность в условиях конкретного клинического подразделения.

Однако не менее важным аспектом респираторной терапии является своевременное распознавание ситуаций, когда проводимая поддержка оказывается неэффективной. Если рассмотренные выше стратегии направлены на успешное завершение вентиляции, то в ряде клинических ситуаций требуется противоположное решение, эскалацию респираторной поддержки ввиду неэффективности начальных режимов. Критерии неэффективности NIV основываются на комплексе клинических и лабораторных показателей. Принято считать терапию неэффективной при наличии одного или нескольких из следующих признаков: рецидивирующее апноэ (три и более эпизодов в час на протяжении шести часов наблюдения); два и более эпизода тяжелого апноэ в течение 24 часов, потребовавших перехода на инвазивную вентиляцию; персистирующий тяжелый РДС (оценка по шкале Даунса или Сильвермана — Андерсона более 6 баллов), сохраняющийся на фоне оптимально проводимой NIV; декомпенсированный респираторный ацидоз (pH < 7,2); гиперкапния (парциальное давление углекислого газа, pCO₂ > 65 мм рт. ст.); невозможность достижения целевых показателей артериальной крови при фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) равной или превышающей 0,60 [63]. Важно отметить, что приведенные выше критерии не являются строгой аксиомой и подлежат клинической интерпретации с учетом нозологии, возраста пациента, длительности респираторной поддержки и наличия хронической гиперкапнии.

Помимо перечисленных клинических критериев, требующих эскалации респираторной терапии, существенное влияние на исходы лечения оказывают патофизиологические факторы, связанные с самим методом вентиляции. Как отмечалось ранее, травматизация носовых ходов и отсутствие адекватного увлажнения дыхательной смеси являются одними из наиболее распространенных предотвратимых причин неэффективности NIV.

Верхние дыхательные пути новорожденного выполняют важнейшую физиологическую функцию, обеспечивая согревание вдыхаемого атмосферного воздуха до температуры тела и его увлажнение, что необходимо для предотвращения повреждения нижележащих отделов респираторного тракта. Основная доля этой функции реализуется структурами носовой перегородки и носовых раковин. При проведении ИВЛ посредством

эндотрахеальной трубки естественный механизм кондиционирования воздуха полностью исключается из дыхательного контура. В условиях неинвазивной вентиляции функция верхних дыхательных путей подвергается перегрузке вследствие генерации высоких скоростей потока подаваемой газовой смеси. Указанный скоростной режим создает предпосылки для развития баротравмы и волюмотравмы легких, способствует возникновению гипотермии, а также ассоциировано с повышением риска летального исхода у недоношенных новорожденных при использовании холодных и недостаточно увлажненных дыхательных газов. В связи с вышеизложенным воздушно-кислородная смесь, применяемая при ИВЛ, подлежит обязательному нагреванию до температуры 37 °С и увлажнению с достижением показателя относительной влажности 100 %. Аналогичные целевые параметры кондиционирования рекомендованы для большинства методов NIV, поскольку используемые интерфейсы и высокие скорости потока газа нивелируют возможность задействования естественной системы подготовки воздуха в верхних дыхательных путях новорожденного [64].

Помимо объективных критериев эффективности респираторной поддержки и рисков механического повреждения дыхательных путей, важным аспектом интенсивной терапии недоношенных является оценка субъективного статуса пациента, в частности наличия болевых ощущений и дискомфорта.

Проведение NIV у недоношенных новорожденных может ассоциироваться с развитием выраженного дискомфорта и болевого синдрома. В качестве вероятных этиологических факторов рассматриваются асинхрония спонтанного дыхания пациента с работой респиратора, контакт носового интерфейса с кожными покровами и слизистыми оболочками, а также прямая травматизация анатомических структур носа [65]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что персистирующий болевой синдром в раннем неонатальном периоде способен оказывать неблагоприятное влияние на долгосрочное нейropsychическое развитие ребенка [66]. Первоочередным мероприятием по обеспечению адекватного уровня комфорта у новорожденного, находящегося на NIV, является выбор оптимального метода респираторной поддержки с индивидуальным подбором параметров соответственно потребностям пациента. Такой подход предполагает использование устройств, обеспечивающих больший комфорт, в частности высокопоточной назальной канюли, в сравнении с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, а также применение интерфейсов (носовых масок) для минимизации риска травматизации носа. Дополнительным способом снижения дискомфорта может служить обеспечение синхронизации пациента с респиратором посредством использования режимов SNIPPV, неинвазивной вентиляции NIV-NAVA или NHFOV. Доказательства эффективности и безопасности указанных методов были рассмотрены ранее. Важным компонентом ведения пациентов является своевременное выявление признаков стресса, дискомфорта или боли посредством рутинного применения валидированных клинических шкал оценки боли. При появлении первых признаков болевого синдрома новорожденным, находящимся на NIV, показано проведение немедикаментозной анальгезии [67]. В случае недостаточной эффективности немедикаментозной терапии допустимо применение анальгетических средств. Вопрос о рутинном применении анальгетиков у новорожденных на NIV остается дискуссионным и недостаточно изученным. В последнее время отмечается рост применения дексметомидина в неонатальной практике, предварительные данные свидетельствуют о его безопасности и эффективности у новорожденных [68, 69]. В целом, анализ литературы выявляет существенный пробел

в отношении использования анальгетиков и седативных средств у новорожденных детей, получающих неинвазивную респираторную поддержку.

Несмотря на попытку систематизации современных данных, настоящий нарративный обзор имеет ряд методологических ограничений, характерных для настоящего типа публикаций без формального систематического поиска и метаанализа. Выводы, основанные на нарративном синтезе, могут отличаться от результатов строгого количественного метаанализа. Сравнимые исследования значительно различаются по дизайну (РКИ, когортные исследования), популяциям пациентов (разные диапазоны гестационного возраста и массы тела при рождении). Клинические практики и технологии в неонатальной респираторной терапии быстро меняются. Даже литературный обзор за последние 10 лет может не полностью отражать самые современные тенденции и результаты новейших исследований, особенно касающихся таких инновационных методов, как NIV-NAVA и NHFOV. В обзоре преимущественно рассматриваются госпитальные исходы (осложнения, БЛД). Данные о долгосрочном нейрокогнитивном развитии, респираторном здоровье в детском возрасте и качестве жизни после применения различных режимов NIV остаются менее изученными и требуют проведения дальнейших исследований. Для наглядности ключевые сравнительные аспекты методов NIV представлены ниже¹.

Клиническое позиционирование	Доказанное преимущество	Недостатки (зоны неопределенности)	Технические характеристики и параметры применения
NCPAP			
Стартовая терапия РДС	«Золотой стандарт», с наилучшей доказательной базой по снижению комбинированного исхода (смерть/БЛД)	Высокая частота неудач у недоношенных новорожденных с ГВ менее 28 недель, что требует интубации и ИВЛ	РЕЕР: 6–8 см H ₂ O. Генерация потока: потоковые системы (поток 6–10 л/мин.) или аппаратные (механические клапаны). Интерфейс: короткие биназальные канюли или маска. Критически важен правильный размер для минимизации утечек [70]
HFNC			
Постэкстубационная поддержка (у детей ≥28 недель); терапия легких дыхательных нарушений	Меньшая травматизация носа, удобство ухода, лучшая переносимость ребенком	Нестабильное и непредсказуемое давление; недостаточно данных для рутинного использования как стартовой терапии у глубоко недоношенных	Поток кислородно-воздушной смеси: от 2 л/мин., до 8 л/мин. Интерфейс: канюли с широким просветом, занимающие не более 50 % диаметра ноздри [71]
NIPPV/SNIPPV			
При неэффективности NCPAP; профилактика реинтубации после отлучения от ИВЛ	Более эффективен, чем NCPAP, в предотвращении реинтубации; потенциально снижает риск БЛД	Требует синхронизации для максимальной эффективности; риск аэрофагии	PIP: 14–20 см H ₂ O. РЕЕР: 5–7 см H ₂ O. Скорость потока либо находится в диапазоне 8–12 л/мин., либо автоматически установлена аппаратом вентилятором. Время вдоха: 0,3–0,5 сек. [72]

¹ PIP — пиковое давление на вдохе. ΔP — амплитуда давления.

Клиническое позиционирование	Доказанное преимущество	Недостатки (зоны неопределенности)	Технические характеристики и параметры применения
NIV-NAVA			
Перспективный метод нейронно-синхронизированной поддержки	Физиологичная синхронизация с дыхательными усилиями, снижение работы дыхания, потенциально выше комфорт	Требует специального оборудования и правильное позиционирование катетера (по Edi-сигналу); ограниченная доказательная база	Улавливание электрической активности диафрагмы (Edi-сигнал) через специализированный назоглоточный катетер. Уровень поддержки: задается коэффициентом (уровнем NAVA), который определяет, насколько сильно аппарат усиливает сигнал диафрагмы (0,5–2,0 см H ₂ O на микровольт (мкВ)), РЕЕР: 5–7 см H ₂ O [73]
NHFOV			
Метод выбора при гиперкапнии на фоне NCPAP/NIPPV	Эффективный клиренс CO ₂ при стабильном среднем давлении в дыхательных путях	Недостаточно данных о долгосрочной безопасности, шумовой дискомфорт	Наложение осцилляторных колебаний на поток NCPAP. MAP: 6–10 см H ₂ O. Частота осцилляций: 8–12 Гц. ΔP: 15–30 см H ₂ O [74]

Заключение

Неинвазивная респираторная поддержка утвердилась в качестве основного инструмента для реализации стратегии минимизации инвазивной вентиляции и профилактики ВАПЛ у недоношенных детей с РДС.

Существует четкая иерархия эффективности различных режимов NIV. Синхронизированная NIPPV (SNIPPV) превосходит классический NCPAP в снижении потребности в интубации и, вероятно, в профилактике БЛД. NHFOV демонстрирует себя как высокоэффективный метод постэкстубационной поддержки и терапии гиперкапнии. Наиболее перспективными являются методы, обеспечивающие максимальную синхронизацию с дыханием пациента SNIPPV и NIV-NAVA. HFNC не является эквивалентом NCPAP и должна применяться с осторожностью, преимущественно для отлучения от респираторной поддержки или при легких нарушениях, где требуется в основном клиренс CO₂. Все методы NIV сопряжены со специфическим спектром осложнений. Их безопасное применение невозможно без строгих протоколов мониторинга, ухода за интерфейсами и обучения персонала. Выбор оптимального режима NIV должен быть персонализированным и учитывать ГВ, тяжесть дыхательной недостаточности, конкретный клинический сценарий и доступные технические ресурсы.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на проведении крупных сравнительных РКИ для уточнения места NHFOV и NIV-NAVA в клинических алгоритмах, разработке четких критериев перехода между режимами NIV и оценке долгосрочных результатов, ассоциированных с различными стратегиями неинвазивной поддержки.

Список источников | References

- Hoshino Y, Arai J, Cho K, Yukitake Y, Kajikawa D, Hinata A, et al. Diagnosis and management of neonatal respiratory distress syndrome in Japan: A national survey. *Pediatrics and Neonatology*. 2023;64(1):61–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.08.002>.

2. De Luca D, Tingay DG, van Kaam AH, Courtney SE, Kneyber MCJ, Tissieres P, et al. Epidemiology of neonatal acute respiratory distress syndrome: Prospective, multicenter, international cohort study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2022;23:524–534. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002961>.
3. Cho H, Lee J. Neonatal outcomes of the intubation-surfactant-extubation versus less invasive surfactant administration method: A national cohort study in Korea. *Neonatology*. 2025;122(6):714–721. DOI: <https://doi.org/10.1159/000547607>.
4. Mezhinsky SS, Shilova NA, Kharlamova NV, Chasha TV, Andreev AV. The role of aggressive factors of respiratory support in the formation of bronchopulmonary dysplasia in very premature newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):12–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>.
5. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2018;42(7):478–484. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.013>.
6. Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, Verheggen M, Logie KM, Pillow JJ, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: A longitudinal cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2018;2(5):350–359. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30064-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30064-6).
7. Ramaswamy VV, Devi R, Kumar G. Non-invasive ventilation in neonates: A review of current literature. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1248836. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1248836>.
8. Egesa WI, Waibi WM. Bubble nasal continuous positive airway pressure: An effective low-cost intervention for resource-constrained settings. *International Journal of Pediatrics*. 2020;2020:8871980. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8871980>.
9. Muttineni M, Bhandari V, John S, Slusher T. Bubble NIPPV: Guidelines for use. *Children*. 2025;12(7):834. DOI: <https://doi.org/10.3390/children12070834>.
10. Bennett DJ, Carroll RW, Kacmarek RM. Evaluation of a low-cost bubble CPAP system designed for resource limited settings. *Respiratory Care*. 2018;63(4):395–403. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.05762>.
11. Mahmoud HD, Kent SC, Ibrahim FE, Mohamed N, Abdulahi FA, O'Neal MN, et al. Optimising neonatal bubble continuous positive airway pressure: A Somaliland quality initiative. *African Journal of Primary Health and Care Family Medicine*. 2025;17(1):a4742. DOI: <https://doi.org/10.4102/phcfm.v17i1.4742>.
12. Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Habib RH. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics*. 2001;108(3):682–685. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.682>.
13. Katheria A, Ines F, Hough J, Rich W, Morales A, Sanjay S, et al. Changes in lung aeration with high-flow nasal cannula compared to nasal CPAP in preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2025;45(6):817–822. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-025-02267-4>.
14. Martins C, Pissarra R, Costa S, Soares H, Guimarães H. Comparison between continuous positive airway pressure and high-flow nasal cannula as postextubation respiratory support in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Turkisch Archives Pediatrics*. 2022;57(6):581–590. DOI: <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatri.2022.22161>.
15. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(2):CD006405. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006405.pub3>.
16. Gizzi C, Petrillo F, Ventura ML, Gagliardi L, Trevisanuto D, Lista G, et al. Comparing Italian versus European strategies and technologies for respiratory care in NICU: Results of a survey of the Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS) and the Italian Society of Neonatology (SIN). *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;51(1):100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01936-6>.
17. Kaur H, Singh A, Naranje KM, Gupta G, Solanki PS, Mishra P. Nasal DUOPAP vs nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates with respiratory distress syndrome — A randomized control trial. *Early Human Development*. 2025;207:106284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2025.106284>.
18. Cimino C, Saporito MAN, Vitaliti G, Pavone P, Mauceri L, Gitto E, et al. N-BiPAP vs n-CPAP in term neonate with respiratory distress syndrome. *Early Human Development*. 2020;142:104965. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.104965>.
19. Zeng J, Tan R, Cao H. Comparative effectiveness of nasal intermittent positive pressure ventilation vs continuous positive airway pressure in preterm infants with RDS: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(7):455. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06282-7>.
20. Linkhoveva SB, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Chiyenas V, Mitkinov OE. Non-invasive respiratory support in premature infants in the delivery room. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):65–70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202002165>.
21. Suzuki T, Ueda K, Taniguchi A, Maeda T, Tanaka R, Miura R, et al. Flow-driver-generated synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation versus biphasic positive airway pressure after ex-

- tubation in preterm infants. *Pediatric Pulmonology*. 2025;60(12):e71410. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.71410>.
22. Kumar J, Kumar P, Bhandari V. Noninvasive ventilation strategies in neonates. *Indian Pediatrics*. 2025;62(6):451–460. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-025-00077-7>.
 23. Saito T, Maruyama Y, Miyosawa Y, Hirabayashi K, Nakazawa Y. Efficacy of noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) for neonates with transient tachypnea of the newborn: A retrospective analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2025;60(8):e71246. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.71246>.
 24. Yuan Y, He F, Wu D, Zou H. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist versus nasal continuous positive airway pressure for premature infants: A systematic review and meta-analysis. *European Journal Medical Research*. 2025;30(1):577. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02803-0>.
 25. Albertson M, Forbush J. Respiratory management of the extremely premature infant. *Neonatal Network*. 2025;44(2):107–113. DOI: <https://doi.org/10.1891/NN-2024-0038>.
 26. Yu X, Tan Q, Li J, Shi Y, Chen L. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation on the chronic lung disease or death in preterm infants administered surfactant: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2025;45(1):77–84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41372-024-02185-x>.
 27. Minamitani Y, Miyahara N, Saito K, Kanai M, Namba F, Ota E. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2024;37(1):2415373. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2415373>.
 28. Firestone K, Stein H. Optimizing synchronized non-invasive support: Clinical management guidelines for non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *Seminars in Perinatology*. 2025;49(5):152036. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152036>.
 29. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *The New England Journal Medicine*. 1971;284(24):1333–1340. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM197106172842401>.
 30. Chen IL, Chen HL. Impact of illness severity and interventions on successful weaning from nasal CPAP in very preterm neonates: An observational study. *Children*. 2022;9(5):673. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9050673>.
 31. Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Heseck A, et al. High-flow nasal cannula: Impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46(1):67–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.21326>.
 32. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Froisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *The New England Journal Medicine*. 2016;375(12):1142–1151. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603694>.
 33. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Ekhuagere OA, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(7):CD005384. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub3>.
 34. Ruegger CM, Owen LS, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Clinics in Perinatology*. 2021;48(4):725–744. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.07.004>.
 35. Dumpa V, Avulakunta I, Bhandari V. Effect of non-invasive ventilation on bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*. 2025;49(5):152061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152061>.
 36. Matlock DN, Ratcliffe SJ, Courtney SE, Kirpalani H, Firestone K, Stein H, et al. The Diaphragmatic Initiated Ventilatory Assist (DIVA) trial: Study protocol for a randomized controlled trial comparing rates of extubation failure in extremely premature infants undergoing extubation to non-invasive neurally adjusted ventilatory assist versus non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation. *Trials*. 2024;25(1):201. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08038-4>.
 37. Cheng J, Parmar T, Smyth J, Bolisetty S, Lui K, Schindler T. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) in the neonatal intensive care unit (NICU): An Australian NICU experience. *BMC Pediatrics*. 2024;24(1):514. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04981-y>.
 38. Fang SJ, Chen CC, Liao DL, Chung MY. Neurally adjusted ventilatory assist in infants: A review article. *Pediatrics and Neonatology*. 2023;64(1):5–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.09.003>.
 39. Minamitani Y, Miyahara N, Saito K, Kanai M, Namba F, Ota E. Noninvasive neurally-adjusted ventilatory assist in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2024;37(1):2415373. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2415373>.
 40. Malakian A, Bashirnezhadkhabaz S, Aramesh MR, Dehdashtian M. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;33(15):2601–2607. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1555810>.

41. Dang BQ, Pham TTT, Nguyen DN, Long NP, Nguyen TT. Efficacy and safety of nasal high-frequency oscillation in preventing intubation in very-low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics and Neonatology*. 2025;66(5):436–441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.06.015>.
42. Yang J, Mei H, Wang X, Zhang J, Huo M, Xin C. Efficacy and safety of different noninvasive ventilation strategies for postextubation respiratory support in Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12:1435518. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1435518>.
43. Li Y, Mo Y, Yao L, Wei Q, Meng D, Tan W, et al. The long-term outcomes of preterm infants receiving non-invasive high-frequency oscillatory ventilation. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:865057. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.865057>.
44. Mostovoi AV, Karpova AL, Mezhsinsky SS, Figol SYu, Agafonova AA, Protsenko DN, et al. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonatology: A narrative review and a case report. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2025;104(4):106–114. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/GZBBIE>.
45. Zhu X, Feng Z, Liu C, Shi L, Shi Y, Ramanathan R; NHFOV study group. Nasal high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with moderate Respiratory Distress Syndrome: A multicenter randomized clinical trial. *Neonatology*. 2021;118(3):325–331. DOI: <https://doi.org/10.1159/000515226>.
46. Wang W, Tovar JA, Eizaguirre I, Aldazabal P. Continuous positive airway pressure and gastroesophageal reflux: An experimental study. *Journal of Pediatric Surgery*. 1994;29(6):730–733. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90356-5](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90356-5).
47. Dassios T, Dixon P, Greenough A. Ventilation efficiency and respiratory muscle function at different levels of CPAP in intubated prematurely born infants. *Respiratory Care*. 2019;64(3):285–291. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.06354>.
48. Abdel-Hady H, Matter M, Hammad A, El-Refaay A, Aly H. Hemodynamic changes during weaning from nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1086–e1090. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1193>.
49. Palmer KS, Spencer SA, Wickramasinghe YA, Wright T, Southall DP, Rolfe P. Effects of positive and negative pressure ventilation on cerebral blood volume of newborn infants. *Acta Paediatrica*. 1995;84(2):132–139. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13595.x>.
50. Kuypers K, Martherus T, Lamberska T, Dekker J, Hooper SB, Te Pas AB. Reflexes that impact spontaneous breathing of preterm infants at birth: A narrative review. *ADC Fetal and Neonatal Edition*. 2020;105(6):675–679. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-318915>.
51. Shestak EV, Starkov VYu, Kovtun OP. The usage of hydrocolloid dressings for the prevention and treatment of damage to the soft tissues of the face and nose in premature newborns due to noninvasive respiratory therapy: Non-randomized historical controlled study. *Russian Pediatric Journal*. 2025;6(1):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/rpj.v6i1.2865>.
52. Moretti C, Gizzi C. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation. *Clinics in Perinatology*. 2021;48(4):745–759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.07.005>.
53. Ali YAH, Seshia MM, Ali E, Alvaro R. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation: A retrospective chart review. *American Journal of Perinatology*. 2022;39(6):666–670. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718738>.
54. Abdel-Latif ME, Tan O, Fiander M, Osborn DA. Non-invasive high-frequency ventilation in newborn infants with respiratory distress. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024;(5):CD012712. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012712.pub2>.
55. Kuitunen I, Räsänen K. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) reduces extubation failures in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2024;113(9):2003–2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.17261>.
56. Kumar J, Yadav B, Meena J, Sundaram V, Dutta S, Kumar P. Periodic rotation versus continuous application of same nasal interface for non-invasive respiratory support in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Pediatrics*. 2024;91(12):1250–1261. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04946-6>.
57. Prakash R, De Paoli AG, Oddie SJ, Davis PG, McGuire W. Masks versus prongs as interfaces for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;(11):CD015129. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015129>.
58. Tribolet S, Hennuy N, Rigo V. Ventilation devices for neonatal resuscitation at birth: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2023;183:109681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.109681>.
59. Mostovoy AV, Karpova AL, Volodin NN, Petrova AS, Mileva OI, Zakharova NI, et al. Evaluation of the clinical practice of respiratory therapy and outcomes in late preterm (34–36 weeks) with respiratory distress syndrome. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;(4):67–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202104167>.

60. De Luca D, Dell'Orto V. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates: Review of physiology, biology and clinical data. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2016;101(6):F565–F570. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310664>.
61. van Delft B, Van Ginderdeuren F, Lefevere J, van Delft C, Cools F. Weaning strategies for the withdrawal of non-invasive respiratory support applying continuous positive airway pressure in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open*. 2020;4(1):e000858. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000858>.
62. Balhareth Y, Razak A. High flow nasal cannula for weaning nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2024;121(3):359–369. DOI: <https://doi.org/10.1159/000536445>.
63. Kumar J, Kumar P, Bhandari V. Noninvasive ventilation strategies in neonates. *Indian Journal of Pediatrics*. 2025;62(6):451–460. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-025-00077-7>.
64. Ralphe JL, Dail RB. Temperature and humidity associated with artificial ventilation in the premature infant: An integrative review of the literature. *Advances in Neonatal Care*. 2018;18(5):366–377. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000519>.
65. Imbulana DI, Manley BJ, Dawson JA, Davis PG, Owen LS. Nasal injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2018;103(1):F29–F35. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313418>.
66. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatric Research*. 2014;75(5):584–587. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.16>.
67. Tauszin M, Durrmeyer X, Carbajal R. Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;24(4):101004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.004>.
68. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, Ransom JL, Carlos RQ, Dimaguila MA, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *Journal of Pediatrics Pharmacology and Therapeutics*. 2012;17(3):252–262. DOI: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.3.252>.
69. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(2):276–282.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.002>.
70. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Lavizzari A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2025. *Neonatology*. 2026:1–26. DOI: <https://doi.org/10.1159/000551062>.
71. Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, Manley BJ. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(5):CD006405. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006405.pub4>.
72. Anne RP, Murki S. Noninvasive Respiratory Support in Neonates: A review of current evidence and practices. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021;88(7):670–678. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03755-z>.
73. Firestone K, Stein H. Optimizing synchronized non-invasive support: Clinical management guidelines for non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *Seminars in Perinatology*. 2025;49(5):152036. PMID: <https://pubmed.gov/40750184>.
74. Li Y, Zhu X, Li LJ, Chen L, Yang Q, Xu L, et al. Non-invasive high frequency oscillatory ventilation for primary respiratory support in extremely preterm infants: multicentre randomised controlled trial. *The BMJ*. 2025;391:e085569. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2025-085569>.

Информация об авторах

Сергей Юрьевич Фиголь ✉ — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Приморский краевой перинатальный центр, Владивосток, Россия; ассистент института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия.

E-mail: figolsergei@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7906-508X>

Татьяна Александровна Шуматова — доктор медицинских наук, профессор, директор института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия.

E-mail: shumatov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>

Алексей Валерьевич Мостовой — доктор медицинских наук, руководитель службы реанимации и интенсивной терапии, Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова, Москва, Россия; доцент кафедры неонатологии имени профессора В. В. Гаврюшова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: valmost@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-9683>

Анна Львовна Карпова — кандидат медицинских наук, заведующий неонатологическим стационаром, Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова, Москва, Россия; доцент кафедры неонатологии имени профессора В. В. Гаврюшова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия.

E-mail: anna1409@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>

Information about the authors

Sergei Y. Figol ✉ — Head of the Neonatal Intensive Care Department, Primorsky Krai Perinatal Center, Vladivostok, Russia; Assistant Professor of the Institute of the Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.

E-mail: figolsergei@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7906-508X>

Tatyana A. Shumatova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.

E-mail: shumatov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>

Aleksey V. Mostovoy — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Resuscitation and Intensive Care Service, City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow, Russia; Associate Professor of the Department of Neonatology named after Professor V. V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Assistant Professor of the Department of Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: valmost@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-9683>

Anna L. Karpova — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Neonatology Department, City Clinical Hospital No. 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow, Russia; Associate Professor of the Department of Neonatology named after Professor V. V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Assistant Professor of the Department of Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

E-mail: anna1409@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>

Рукопись получена: 16 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 21 апреля 2026. Принята к публикации: 22 мая 2026.

Received: 16 February 2026. Revised: 21 April 2026. Accepted: 22 May 2026.

УДК 340.6:631.4

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.89><https://elibrary.ru/LSOCMK>

Влияние типа почвенной среды на изменения тканей трупа: история научного поиска

Дмитрий Валерьевич Останин^{1✉}, Оксана Борисовна Долгова¹,
Ростислав Русланович Гарипов¹, Юлия Геннадьевна Якимова¹,
Ольга Анатольевна Некрасова², Антон Павлович Учаев²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет имени первого Президента Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

✉ ostanindmitry@mail.ru

Аннотация

Введение. Изучение посмертных изменений биологических объектов играет ключевую роль в установлении давности смерти, что важно для правоохранительных органов. Однако точный метод определения позднего посмертного интервала отсутствует, и эта проблема остается дискуссионной в судебной медицине. На процессы разложения влияет множество взаимосвязанных факторов: внешние (температура, влажность, биотические факторы) и внутренние (особенности микробиома организма). Научное и практическое значение имеет изучение преобразований в различных типах почв, поскольку почва — сложная гетерогенная система, чьи свойства определяют скорость и направленность деструкции тканей. Описание характеристик почвы места происшествия критически важно для оценки посмертного периода. Актуальность исследования обусловлена необходимостью совершенствования методов установления давности захоронений и наступления смерти при условии нахождения трупа различных почвенных средах. Существующие методики, основанные на описании классических трупных явлений, часто представляют большой диапазон показателей из-за недостаточного учета влияния почвенного субстрата.

Цель работы — провести комплексный историко-научный анализ и систематизацию современных данных о влиянии различных типов почвенной среды на характер и динамику преобразований тканей трупа, а также выявить актуальные проблемы исследований посмертных изменений тканей.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ публикаций в международных (PubMed, Scopus, Web of Science) и российских (eLibrary.ru, «КиберЛенинка») базах данных за период 1940–2025 гг. Включены оригинальные исследования, обзоры, метаанализы и монографии, посвященные посмертным изменениям в различных почвенных условиях.

Ключевые слова: судебная медицина, криминальные захоронения, деструкция биологических тканей, трупные явления, осмотр трупа на месте происшествия

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Влияние типа почвенной среды на изменения тканей трупа: история научного поиска / Д. В. Останин, О. Б. Долгова, Р. Р. Гарипов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 89–106. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.89>. EDN: <https://elibrary.ru/LSOCMK>.

The Influence of Soil Environment Type on Postmortem Tissue Changes: A History of Scientific Inquiry

Dmitry V. Ostanin ¹✉, Oksana B. Dolgova ¹, Rostislav R. Garipov ¹, Yulia G. Yakimova ¹, Olga A. Nekrasova ², Anton P. Uchaev ²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

✉ ostanindmitry@mail.ru

Abstract

Introduction. Accurate determination of the late postmortem interval remains a challenge in forensics. Decomposition is driven by complex factors, with soil type being particularly critical as it dictates the rate and nature of tissue degradation. This study highlights the need to refine postmortem interval estimation methods by better accounting for the specific soil environment, as current techniques often produce unreliable results due to insufficient consideration of the soil substrate.

The purpose of the work is to conduct a comprehensive historical and scientific analysis and systematization of current data on the impact of different soil environments on the nature and dynamics of postmortem tissue changes, as well as to identify current challenges in research on postmortem transformations of tissues.

Materials and methods. A systematic review of publications from international (PubMed, Scopus, Web of Science) and Russian (eLibrary.ru, CyberLeninka) databases covering the period from 1940 to 2025 was conducted. The analysis included original studies, reviews, meta-analyses, and monographs addressing postmortem changes in various soil conditions.

Keywords: forensic medicine, clandestine graves, biological tissue degradation, postmortem changes, crime scene body inspection

Funding. The authors declare the absence of external funding.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Ostanin DV, Dolgova OB, Garipov RR, Yakimova YG, Nekrasova OA, Uchaev AP. The influence of soil environment type on postmortem tissue changes: A history of scientific inquiry. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):89–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.89>. EDN: <https://elibrary.ru/LSOCMK>.

© Останин Д. В., Долгова О. Б., Гарипов Р. Р., Якимова Ю. Г., Некрасова О. А., Учаев А. П., 2026

© Ostanin D. V., Dolgova O. B., Garipov R. R., Yakimova Y. G., Nekrasova O. A., Uchaev A. P., 2026

Введение

Анализ процессов посмертного разложения биологических тканей представляют собой сложную междисциплинарную проблему, решение которой критически важно для повышения точности судебно-медицинских экспертиз, особенно при установлении давности наступления смерти (постмортального интервала). На сегодняшний день не существует однозначного и надежного метода для определения времени, прошедшего с момента смерти, и оценка позднего посмертного интервала остается одной из самых обсуждаемых тем в судебной медицине [1, 2]. Кроме того, в настоящее время актуальны экспертные ошибки при определении давности смерти, они требуют профилактики посредством разработки новых методов и алгоритмов исследований, поскольку от изначального осмотра трупа на месте происшествия с подробной фиксацией трупных явлений и последующего качественного выполнения экспертизы, объек-

тивности и обоснованности судебно-медицинских экспертных выводов зависит правильная квалификации преступных действий и в конечном итоге судебное решение [3–5].

Среди множества внешних факторов, влияющих на динамику разложения, — таких как температура, влажность и активность насекомых — почва выступает в качестве фундаментальной и постоянной микросреды, непосредственно контактирующей и взаимодействующей с останками [6–8]. Почва не является пассивной средой сохранения трупа, а представляет собой активную биогеохимическую систему, физическая структура, химический состав и биологическое сообщество которой в совокупности определяют направление, скорость и особенности деструкции тканей [9, 10]. Следовательно, изучение взаимодействий «труп — почва» эволюционировало в центральный фокус современной судебной медицины. Историческое развитие этого научного направления отражает постепенный сдвиг парадигмы от чисто описательных, наблюдательных методов к экспериментальным, доказательным исследованиям. Ранние этапы исследования поздних трупных изменений характеризовались эмпирическими обобщениями из судебной практики и археологических находок, где тип почвы отмечался как значимая, но плохо изученная переменная [11, 12]. Переломным моментом стало появление специальных исследований и создание экспериментальных станций («ферм тел»), позволивших впервые провести контролируемые лонгитюдные исследования разложения в разных почвенных субстратах. Этот переход позволил перейти от констатации корреляций к выявлению причинно-следственных связей между конкретными параметрами почвы (текстурой, рН¹, влажностью, редокс-потенциалом) и стадиями деструкции мягких тканей, скелетирования и последующего изменения костных останков.

Несмотря на прогресс, историческая траектория исследований выявляет ряд сохраняющихся проблем. Знания долгое время оставались фрагментированными между дисциплинами — судебной медициной, почвоведением, геологией, микробиологией, — что препятствовало созданию единой теоретической модели. Кроме того, исторические данные часто гетерогенны и плохо сопоставимы из-за отсутствия стандартизированных методик описания как почвенных условий, так и стадийности процессов. Пробелом остается отсутствие комплексного исторического синтеза, который бы проследил эволюцию идей, ключевые открытия и методологические микрореволюции в контексте почвенно-ориентированной теории изменений трупа. Такой анализ необходим для критической оценки современных моделей, выявления воспроизводимых закономерностей и определения наиболее перспективных векторов научных работ, имеющих практическое значение [13].

Цель работы — провести комплексное историко-аналитическое исследование научной литературы, посвященной анализу влияния различных типов почв на трансформацию тканей трупа. Поставлена задача систематизировать эволюцию методологических подходов, проследить формирование ключевых концепций и выявить устойчивые пробелы в исследованиях для построения целостной картины развития этого важного направления судебной медицины.

Материалы и методы

Анализ и систематизация публикаций в международных (PubMed, Scopus, Web of Science) и российских (eLibrary.ru, «КиберЛенинка») базах данных за период 1940–2025 гг. Включены оригинальные исследования, обзоры, метаанализы и монографии, посвященные посмертным изменениям в различных почвенных условиях. Выявлено 264 источника, из которых для дальнейшего анализа отобрано 65 наиболее релевантных публикаций.

¹ рН — водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii).

Результаты и обсуждение

Во многих традиционных культурах на протяжении истории человечества складывались уникальные и самобытные погребальные обряды, тесно переплетавшиеся с религиозными представлениями о загробном существовании. Эти верования напрямую определяли то, как люди обращались с телом усопшего, какие ритуалы проводились и каким образом изучалось тело умершего человека в контексте подготовки к путешествию в иной мир. Наглядной иллюстрацией этого являются погребальные традиции Древнего Египта, который является одной из наиболее изученных ранних цивилизаций. Благодаря археологическим находкам и письменным источникам нам известно, что уже в додинастический период существовала особая традиция захоронения. В то время умерших хоронили в неглубоких могилах, вырытых прямо в песке. Тело, помещенное в такой грунт, подвергалось непосредственному воздействию горячего и сухого воздуха, который к тому же был подвижным из-за ветров. Это природное явление приводило к быстрому обезвоживанию тканей и, как следствие, естественной мумификации. Этот процесс, подмеченный древними египтянами, сыграл ключевую роль в дальнейшем развитии и совершенствовании технологий бальзамирования, поскольку люди стремились воспроизвести и улучшить то, что создавала природа. Уже к концу додинастического периода, который датируется примерно 4500–3350 гг. до н.э., в Древнем Египте начали практиковать преднамеренное мумифицирование тел. Эта практика вводилась специально для того, чтобы предотвратить разложение плоти, что было продиктовано исключительно религиозными целями и верой в необходимость сохранения тела для вечной жизни души [14].

Подобные способы искусственного или естественного сохранения тел, будучи ценными для понимания религиозных верований и ритуальных практик, одновременно создавали значительные препятствия для изучения естественных процессов разрушения тканей трупов. Поскольку мумификация или иные методы консервации останавливали или кардинально видоизменяли нормальный ход разложения, исследователи лишались возможности проводить описания и накапливать объективные данные о том, как именно происходят деструктивные изменения в мягких тканях после смерти в естественных условиях. Это затрудняло развитие тафономии — науки о закономерностях захоронения и посмертных изменений. В то же время в других культурах по всему миру складывались свои уникальные погребальные традиции, которые, осознанно или случайно, также способствовали сохранению тела усопшего, хотя и преследовали иные, ритуальные цели. Ярким примером служит таштыкская культура, существовавшая на берегах Енисея со II в. до н.э. по V в. н.э. Археологами были зафиксированы особые традиции, сочетавшие в себе как мумификацию отдельных тел, так и обряд кремации, что указывает на сложные религиозные представления и вариативность погребальной практики у древних народов Сибири. Еще один примечательный пример обнаружен на территории современного Казахстана при исследовании памятников тасмолинской археологической культуры. Здесь ученые наткнулись на следы специфических манипуляций, направленных на защиту трупа от быстрых деструктивных изменений после погребения. В частности, зафиксированы случаи трепанации черепа, которая, по мнению исследователей, могла являться частью сложного ритуала, возможно, связанного с извлечением внутренних органов или иными действиями, призванными замедлить разложение и сохранить целостность тела умершего для загробной жизни [15].

С приходом христианства на посмертное исследование человеческого тела был наложен строжайший запрет [16]. В Европе, вплоть до окончания периода Средневековья, раз-

витие медицинской науки и, в частности, анатомии сталкивалось с серьезными трудностями, главной из которых была ограниченная возможность доступа к человеческим трупам для проведения вскрытий и исследований. Это было связано в первую очередь с доминировавшими в обществе религиозными запретами и этическими нормами, которые рассматривали человеческое тело как нечто священное и неприкосновенное даже после смерти. Подобные ограничения на долгие века затормозили непосредственное изучение анатомии человека, вынуждая ученых и врачей искать обходные пути. Показательно в этом отношении такого вынужденного подхода служит деятельность выдающегося античного врача Галена, чьи труды оставались авторитетными на протяжении более тысячи лет. Общеизвестно, что, не имея легальной возможности систематически препарировать человеческие тела, Гален проводил свои анатомические исследования на животных. Сначала он занимался изучением строения тела на трупах обезьян, которые считались наиболее близкими по анатомии к человеку. Однако впоследствии, руководствуясь, по-видимому, как этическими соображениями (поскольку обезьяны воспринимались как существа, более близкие к людям), так и практической доступностью материала, он переключился на препарирование свиней и других мелких млекопитающих. Затем Гален механически переносил знания и описания, полученные в ходе таких вскрытий, на представление о строении человеческого тела, будучи уверенным, что анатомия всех живых существ в целом одина или имеет лишь незначительные отличия. Это привело к тому, что в его трудах и, как следствие, во всей последующей средневековой медицине укоренилось множество ошибочных представлений об анатомии человека, основанных на строении животных, что в итоге затрудняло развитие правильных хирургических и лечебных практик вплоть до эпохи Возрождения, когда запреты на вскрытие начали постепенно ослабевать [17]. Таким образом, систематическое изучение и наблюдение за разложением трупов было больше редкостью, чем обыденной научной практикой.

Знаковым событием в изучении посмертных изменений стало первое упоминание «восковых трупов» (жировоска) сэром Т. Брауном в его дискурсе «Гидриотафия, захоронение в урнах» 1658 г., а первое их подробное описание появилось в сочинении Фуркруа и Турэ лишь в 1786 г., после того как они столкнулись с превращением трупов в жировоск при вскрытии могил на кладбище Невинных в Париже¹. В России становление научных подходов к исследованию посмертных изменений и влияния внешней среды на разложение тканей связано с именем выдающегося ученого И. В. Буяльского, который по праву считается основоположником отечественной судебной медицины. Уже в первой четверти XIX в., когда судебно-медицинская экспертиза только начинала формироваться как самостоятельная научная дисциплина, Буяльский заложил фундаментальные принципы, которыми врачи руководствуются до сих пор. В 1824 г. он опубликовал капитальный труд под названием «Руководство врачам к правильному осмотру мертвых человеческих тел». Эта работа стала настольной книгой для практикующих медиков, занимающихся освидетельствованием трупов. В своем руководстве Буяльский особое внимание уделял не только самой процедуре вскрытия, но и важности тщательного описания обстоятельств, сопутствовавших смерти. В частности, он подчеркивал критическую значимость фиксации условий внешней среды при описании места обнаружения тела, поскольку эти факторы напрямую влияют на скорость и характер посмертных процессов. Исследуя вопрос сохранности останков, Бу-

¹ Спиридонов В. А., Дургалян Т. М. Жировоск (адипоцир): краткий очерк истории изучения // Актуальные вопросы судебной медицины и проблемы токсикологии : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию судеб.-мед. службы Свердлов. обл. и 80-летию каф. судеб. медицины УГМУ / под ред. О. Б. Долговой, С. Л. Соколовой. 2015. С. 268–272. URL: <https://clck.ru/3RA9CR> (дата обращения: 29.12.2025).

яльский подробно остановился на тех условиях, которые могли «способствовать к сохранению или разрушению онаго», т. е. тела. К числу таких ключевых факторов внешней среды автор относил тип почвы (например, песчаная, глинистая, чернозем), в которой находилось тело, наличие или отсутствие контакта с водой (стоячей или проточной), а также время года и связанные с ним температурные колебания. Эти наблюдения стали первыми научно обоснованными рекомендациями в российской практике, позволяющими экспертам впоследствии точнее определять давность наступления смерти и отличать прижизненные повреждения от посмертных изменений, вызванных окружающей средой [18]. Еще в 1894 г. П. Меншин отмечал, что присутствие насекомых является ключевым фактором в процессе разложения трупа, причем каждая стадия этого процесса сопровождается специфическим комплексом видов [19].

Научный подход к изучению посмертных деструктивных процессов тканей начал формироваться в начале XX вв. с развитием почвоведения как самостоятельной дисциплины. Работы В. В. Докучаева и его последователей заложили основы понимания почвы как комплексной системы [20]. В 1920–1930-е гг. появляются первые экспериментальные работы, посвященные изучению разложения животных останков в различных почвенных условиях. Возник термин «тафономия» — наука, изучающая деструкцию биологических тканей вплоть до состояния окаменелости и ее взаимосвязь с внешними условиями; основоположником исследований стал русский палеонтолог И. А. Ефремов, использовавший этот термин для обозначения последовательности превращения живых объектов в часть литосферы, т. е. ископаемые¹.

В 1942–1946 гг. при участии профессора М. И. Райского, М. Я. Никитина, И. Ф. Огаркова были изучены образцы почв из братских могил жертв блокады Ленинграда, сделаны выводы о соответствии характеристик почв и посмертных изменений. Следует отметить, что это исследование ставило перед собой цель не изучить динамику посмертных изменений тканей, а обеспечить безопасность в местах массовых захоронений на городской территории. Авторы пришли к выводам, что при захоронении тел в возвышенной, хорошо аэрируемой, рыхлой почве, при низком стоянии грунтовых вод, отсутствии на телах одежды процессы гниения протекают с быстрой скоростью, сопоставимой с индивидуальными захоронениями в отведенных местах. Напротив, на низинных участках с высоким стоянием грунтовых вод, а также при захоронении в более глубоких горизонтах почвы указанные процессы протекают медленнее. В ходе наблюдений установлено, что характер разложения тканей трупов различался в первую очередь в зависимости от типа почвы, при этом, быстрее всего разложение происходило в сухом песчаном грунте².

В палеобиологии тафономия рассматривается как «изучение процессов сохранения и того, как они влияют на объект» (Беренсмайер и Кидвелл, 1985) [21]. В настоящее время суть тафономии определяется областью науки, в которой используются знания о видоизменении тканей живых объектов: в археологии Ренфрю и Бан в 1991 г. описали тафономию как «оценку того, что произошло с объектом или организмом в период между его захоронением и обнаружением»³. Согласно судебно-медицинскому определению, данному Хаглундом и Соргом (1997), судебная тафономия — это использование моделей биологических тка-

¹ Efremov I. A. Taphonomy: New Branch of Paleontology // Pan-American Geologist. 1940. Vol. 74. P. 81–93. URL: <https://clck.ru/3RAaGd> (date of access: 30.12.2025).

² Никитин М. Я. Интенсивность разложения трупов при погребении в братских и индивидуальных могилах // Гигиена и санитария. 1948. № 11. С. 16–18. URL: <https://clck.ru/3RAAwy> (дата обращения: 30.12.2025).

³ Renfrew C., Bahn P. Archaeology. Theories, Methods and Practice. London : Thames & Hudson Ltd, 1991. 544 p.

ней и внешней среды, подходов и методов анализа в судебно-медицинском контексте для оценки времени, прошедшего с момента смерти, восстановления обстоятельств, предшествовавших разложению, и отделения продуктов человеческой деятельности от продуктов, созданных биологическими, физическими, химическими и геологическими подсистемами Земли¹. Современные исследования в области тафономии человека в первую очередь относятся к судебной антропологии.

Тафономия — новая дисциплина, экспериментальные исследования в которой начались несколько десятков лет назад. Первая специализированная исследовательская площадка «ферма тел» создана в 1981 г. в Ноксвилле, в Университете Теннесси, антропологом, доктором У. Бэссом в целях всестороннего и последовательного изучения разложения тела человека, т. к. данные об изменении тканей в посмертном периоде опирались на эпизодические наблюдения археологов и судебно-медицинских экспертов. Нередко результаты исследований носили противоречивый характер, а оценка посмертного интервала при выраженных поздних изменениях была скорее предположительной, не подтвержденной систематизированными фактами². Ключевым вызовом в подходе к интерпретации посмертного интервала стала смена описательного подхода на экспериментальный. Признание тафономии человека в качестве легитимной научной области происходило медленно [22]. За последние полтора десятилетия количество исследовательских центров по всему миру выросло (достигает 12); они расположены в США, Канаде и Австралии. В центрах выполняются долгосрочные наблюдения за останками людей и животных в контролируемых условиях [23, 24].

В 1970–1980-е гг. формируется понимание комплексного характера влияния средовых факторов. Роль температуры в разложении биологических тканей многогранна, но в первую очередь подчиняется общему правилу Вант-Гоффа: скорость биохимических реакций регулируется температурой — как правило, она увеличивается в два-три раза при повышении температуры на каждые 10 °С³. Температура среды влияет также и на активность насекомых, увеличивая их численность, разнообразие и скорость развития, в то время как при температуре, близкой к 0 °С, личинки многих насекомых погибают [25, 26]. Для оценки действия температуры в течение периода времени оценивают накопленные телом «градусо-дни» (*англ.* accumulated degree days) — показатель рассчитывается путем суммирования среднесуточных температур, превышающих базовую температуру, за определенный период времени [27–29]. Одним из влияющих на деятельность насекомых факторов является влажность — активность разрушения тела насекомыми во влажной среде выше: установлено, что во время откладывания яиц мухи избегают высохших останков (согласно Кампобассо и др., 2001). Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между особенностями жизненного цикла (например, скоростью развития, продолжительностью личиночной стадии, размером личинок и сухой массой взрослых особей) и снижением уровня влажности пищи у взрослых особей мясной мухи [30, 31]. Влажность и содержание воды в почве также влияют на активность микроорганизмов, регулируя диффузию кислорода, питательных веществ

¹ Sorg M. H., Haglund W. D. Advancing Forensic Taphonomy: Purpose, Theory and Process // *Advances in Forensic Taphonomy. Method, Theory and Archaeological Perspectives* / Ed. by W. D. Haglund, M. H. Sorg. Boca Raton : CRC Press, 1997.

² *Taphonomy of Human Remains: Forensic Analysis of the Dead and the Depositional Environment* / Ed. by E. M. J. Schotsmans, N. M. Grant, S. L. Forbes. Chichester ; Hoboken : John Wiley & Sons, Inc., 2017. XXXI, 509 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118953358>.

³ Gill-King H. Chemical and Ultrastructural Aspects of Decomposition // *Forensic Taphonomy: The Postmortem Fate of Human Remains*. Boca Raton : CRC Press. P. 93–108.

и отходов в конкретной среде, следовательно, способствуя или препятствуя подвижности микроорганизмов. Сезонные изменения температуры, влажности и других климатических характеристик определяют разный темп и характер разложения в разное время года [32, 33].

Захоронения, в отличие от разложения на поверхности, препятствуют доступу позвоночных падальщиков и насекомых, а также смягчают перепады температур в зависимости от глубины, что замедляет процесс разложения [34]. Условия захоронения, в т. ч. глубина, структура и состав почвы, уровень рН, гидрология участка, биогеохимия/экология почвы и другие эдафические факторы, влияют на скорость и траекторию разложения [35]. Анаэробные условия и отсутствие кислорода способствуют разложению с помощью менее эффективных микроорганизмов и могут способствовать сохранению тканей за счет образования жировых отложений [36, 37]. Уровень рН почвы также может ограничивать активность микроорганизмов: более кислые почвы способствуют росту грибков, в то время как бактерии более активны в нейтральных или слабощелочных почвах¹. На скорость и характер разложения также влияет место захоронения. При меньших колебаниях температуры и ограниченном доступе насекомых и падальщиков к телам, разлагающимся в помещении, насекомые заселяют их с меньшей вероятностью, разнообразие насекомых отличается, а период высыхания тел становится более продолжительный [38]. Благодаря стабильной температуре насекомые могут оставаться на теле дольше, гнилостная эмфизема может сохраняться длительный период, особенно зимой, когда низкие температуры ограничивают активность бактерий [39].

Современный этап исследований характеризуется междисциплинарным подходом и использованием высокоточных аналитических методов. Развитие молекулярной биологии позволило изучать динамику микробных сообществ, ассоциированных с разложением и уточнять посмертный интервал на основе полученных данных [40]. С накоплением экспериментальных данных встал вопрос об их систематизации, превращении полученных сведений в практические рекомендации, учитывающие все возможные внешние условия, связанные с тканями трупа и окружающей его средой. Достичь точности выводов о давности смерти можно при количественном измерении исследуемых переменных и влияющих на их преобразование факторов, математическом описании их характеристик, определении погрешности и последующей проверке точности на независимых материалах [41]. Одним из современных инструментов, способствующих накоплению, обработке и преобразованию больших объемов экспериментальных данных, являются программы, использующие машинное обучение. В этих технологиях сложные модели и алгоритмы способны обучаться и выполнять когнитивные задачи, что позволяет получать конкретное решение, особенно в условиях неочевидности, при наличии многих факторов, влияющих на изменение объекта исследования [42].

С накоплением знаний о закономерностях разложения биологических объектов стало ясно, что с течением времени в процессе взаимодействия тела и среды преобразования происходят и в самой среде. Современные данные говорят о том, что первично после помещения тела в почву происходит ее стремительное и «разрушительное» обогащение питательными веществами, ведущее к нарушению экологии микроорганизмов и снижению биоразнообразия [43]. В различных типах почв около трупа изначально преобладает одна и та же микрофлора, преимущественно представленная бактериями групп *Actinobacteria*, *Gammaproteobac-*

¹ Forbes S. L., Carter D. O. Processes and Mechanisms of Death and Decomposition of Vertebrate Carrion // Carrion Ecology, Evolution, and Their Applications. Boca Raton : CRC Press, 2016. P. 13–30.

teria и *Bacilla*. Все эти группы микроорганизмов широко распространены как в кишечнике человека, так и на мухах-некрофагах, что оставляет открытым вопрос об их происхождении. В дальнейшем при нахождении останков в почве соотношение микроорганизмов будет зависеть от множества факторов, перечень которых в настоящее время постоянно уточняется. В целом с развитием гнилостных процессов происходит смена оппортунистических аэробных редуцентов на анаэробные микроорганизмы с уменьшением темпа их размножения. В ходе исследований установлена прямая корреляция между количеством γ -протеобактерий в почве и первоначальной массой трупа, а также между количеством осадков и количеством актинобактерий [44, 45]. Сам процесс разложения тела в почве оказывает влияние на ее состав в виде повышения значения рН, содержания азота и фосфора и приводит к формированию «острова разложения», что может использоваться для определения давности смерти [46]. Следует отметить, что кислые почвы (рН < 5,0) тормозят бактериальное разложение ввиду ингибирования многих ферментов микрофлоры, но могут способствовать химической деградации коллагена кожи, в то время как нейтральные и слабощелочные среды (рН 6,5–8,0) оптимальны для развития гнилостной микрофлоры. Влияние на микробиом и скорость разложения могут оказывать непосредственно физические условия грунта, о чем свидетельствуют результаты исследования Д. Картера (2010), который доказал, что основным физическим фактором, определяющим скорость разложения, является потенциал (или же давление) почвенной влаги — относительное уменьшение давления жидкости в почве по сравнению с чистой водой, потенциал которой равен 0. При помещении трупов грызунов вне зависимости от грунта скорость разложения тел была выше в условиях более низкого потенциала влаги, т.е. в более влажных условиях [47]. С. Фидлер и др. (англ. S. Fiedler et al.) при исследовании образцов почв из могил, в которых произошло образование жировоска, обнаружили, что эти почвы характеризовались меньшей объемной плотностью и рН, что привело к меньшей микробной биомассе в изучаемых образцах. Авторы исследования связали изменение характеристик почв с повышением уровня грунтовых вод [48].

Современная тафономия активно использует широкий спектр инструментальных методов исследования. Для оценки деструкции костной ткани, а также волокон коллагена и эластина применяются гистологический и гистохимический анализы. Ультраструктурные изменения, вызванные разложением, изучают с помощью сканирующей электронной микроскопии. Для исследования химических последствий распада, в частности липидного профиля и состава жировых отложений, используются инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой и газовая хроматография — масс-спектрометрия. Эти методы позволяют отслеживать посмертную динамику концентрации фосфатидилглицерина — ключевого компонента цитоплазматической мембраны. Анализ состава окружающей почвы включает в себя определение концентрации углерода методом каталитического окисления (сжигания), азота — методом хемилюминесцентного анализа, а также нитратов, аммиака и фосфатов — колориметрическим методом. Характеристика микробных сообществ, в т.ч. подсчет определенных микроорганизмов, проводится с помощью метагеномного анализа, секвенирования и количественной полимеразной цепной реакции. Отдельную важную группу составляют энтомологические исследования, поскольку видовой состав и обилие членистоногих на месте захоронения не только специфичны, но и напрямую влияют на характер посмертной деструкции останков.

Несмотря на стремительное развитие тафономии в последние десятилетия, на сегодняшний день имеется ряд вопросов, вызывающих дискуссии как в профессиональном су-

дебно-медицинском сообществе, так и среди ученых других научных направлений. Первый вопрос — юридический. В разных странах статус трупа имеет отличия, для использования мертвого тела в исследовательских целях необходимо наличие разных документов. Например, в России труп человека может быть использован для научных исследований только при его прижизненном согласии, либо если труп оказался не востребовавшимся — при этом родственники должны оформить письменный отказ; неопознанные же трупы запрещено передавать для научных целей до истечения срока не востребоваваемости в количестве 6 месяцев¹. В Великобритании тело человека традиционно не рассматривается как объект права собственности (*англ.* nullius in bonis). Однако судебная практика допускает, что отделенные части тела могут быть объектами права собственности, если они использованы для определенных целей (например, трансплантации, выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты или в качестве доказательства в суде). Это создает неоднозначность в правовом регулировании использования останков для тафономических исследований. Закон о человеческих тканях 2004 г. (*англ.* Human Tissue Act 2004) регулирует использование биоматериалов в медицинских и научных целях: для этого требуется согласие источника (прижизненное или посмертное, если оно было выражено) [49]. В Великобритании и Нидерландах создана инициативная группа UNDER² по экспериментальному изучению разложения на базе тафономического центра ARISTA³ и обмену полученными данными между исследовательскими учреждениями, образовательными организациями и полицейскими службами, объединившая 18 европейских организаций [50]. В связи с острой общественной полемикой тафономический центр в Великобритании создан не был, инициативная группа UNDER из британских и нидерландских ученых использует в качестве научной базы тафономический центр в Амстердаме. Аналогичная ситуация сложилась в Индии. В Нидерландах действует закон о погребении и кремации (*нидер.* Wet op de Lijkbezorging), который определяет три возможных способа законного направления трупа: захоронение, кремация и передача в дар науке (статьи 1 и 67). Для каждого из этих способов требуется специальный сертификат, выдаваемый местными властями после смерти человека. Для передачи тела в дар науке требуется сертификат на упокоение, условием получения которого является письменное заверенное согласие заинтересованного лица до его смерти. Также такой сертификат может быть получен по доверенности ближайшими родственниками, либо по доверенности от умершего человека. Однако, как показывает практика, большинство медицинских учебных заведений неохотно принимает такие пожертвования, поскольку нет четкой уверенности в желании донора. К тому же в каждом из восьми голландских университетов, в которых есть медицинские факультеты, действует собственная программа донорства органов (*англ.* body donation program). В рамках этих программ регистрируется от 2 000 до 6 000 человек, что гарантирует от 70 до 200 донорских тел в год, — это обеспечивает достаток объектов для обучения и ис-

¹ О погребении и похоронном деле : Федер. закон от 12 янв. 1996 г. № 8. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». URL: <https://clck.ru/3RAgfx> (дата обращения: 05.01.2026) ; Об утверждении Правил передачи не востребовавшегося тела, органов и тканей умершего человека для использования в медицинских, научных и учебных целях, а также использования не востребовавшегося тела, органов и тканей умершего человека в указанных целях : постановление Правительства РФ от 21 июня 2012 г. № 750. Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс». URL: <https://clck.ru/3RAGRd> (дата обращения: 05.01.2026).

² UNDER — Экспериментальное исследование разложения (Великобритания — Нидерланды) (*англ.* The United Kingdom-Netherlands Decomposition Experimental Research).

³ ARISTA — Амстердамская исследовательская инициатива по подповерхностной тафономии и антропологии (*англ.* Amsterdam Research Initiative for Sub-surface Taphonomy and Anthropology).

следований в последние десятилетия в исследовательских учреждениях в Нидерландах [51]. В большинстве штатов США, где созданы и активно развиваются «фермы тел», для передачи трупа для научных исследований необходимо прижизненное согласие. Для этой процедуры в научных организациях действуют программы Body Bequest (от *англ.* — завещание тела), пропагандирующие практику завещания тела для научных исследований. В Новой Зеландии действует закон о тканях человека, по которому согласие на передачу тела помимо самого донора должен дать еще и один из ближайших родственников; если согласие в силу отказа родственников или их отсутствия получить не удастся, тело для исследований не передается. Похожие правовые нормы действуют в Швейцарии — в федеральной конституции закреплено требование добровольного согласия на исследование после смерти, при этом личный интерес человека превалирует над общественной и научной пользой; однако, по мнению швейцарских исследователей, несмотря на юридические трудности, практика передачи тел науке широко распространена. Программы по завещанию тел учебным и исследовательским учреждениям в разных странах действуют схожим образом: человек, изъявивший желание, обращается в соответствующую научную организацию, оформляет согласие на передачу своего тела, в свою очередь, организация обследует человека на пригодность его тела для исследования, при положительном результате вносит подробные данные о нем в картотеку, уточняет адрес проживания, предоставляет вознаграждение и в случае смерти человека организует скорейшую доставку его тела в свой морг для дальнейшего использования в соответствии с юридическими и этическими нормами. Большинство отличий в подобных программах затрагивает лишь формы подачи согласия и вознаграждение лиц, которые могут распоряжаться телом.

Зарубежная практика передачи тел для исследований с юридической стороны значительно отличается от российской: во всех странах для передачи тела для исследований, в т. ч. тафономических, требуется строгое добровольное согласие человека при жизни. Разница между странами заключается в личностном интересе донора тела и в вопросах финансирования: широко распространенные за границей программы донорства тел и органов имеют большие фонды для вознаграждения желающих пожертвовать тело науке, тогда как в России отсутствие вознаграждения от принимающей тело организации закономерно снижает интерес к такой практике, включающей в себя, кроме прочего, оформление множества документов. Более того, фонды финансирования программ по донорству тел располагают средствами для организации транспортировки и хранения тел, создания картотеки; в свою очередь, отсутствие таких средств во многих организациях России создает дополнительные сложности для «принятия тела в дар», даже при наличии юридически оформленного согласия донора.

Вследствие сложности получения тел во многих странах для тафономических исследований ученые находят другие модельные объекты млекопитающих — за период с 2012 по 2016 г. в 35,3 % в качестве модели в тафономических исследованиях использовались крысы, а в 29,3 % — свиньи. Подобный подход связан среди прочего с этическим контекстом: захоронение мертвых животных и систематическое изучение трупа не рассматриваются как некорректное обращение в случае его захоронения и наблюдения за разложением [52]. Однако в сравнительных исследованиях активно обсуждается вопрос о реальной схожести процессов, происходящих с человеческим телом и телом животного, — животные намного реже страдают соматическими заболеваниями и вредными привычками, которые могут изменять особенности разложения: сахарным диабетом, почечной недостаточ-

стью, курением, ожирением и др. Животные имеют отличные от человека размеры и массу, рацион и анатомические особенности желудочно-кишечного тракта, что влияет на темп разложения; танатогенез в зависимости от причины смерти у модельных животных и людей отличается. Этические проблемы касаются и самих животных — в 69 % судебно-медицинских экспериментов животных убивают специально для опыта [53]. Исследование, проведенное в Австралийском тафономическом центре, расположенном на окраине Сиднея (Новый Южный Уэльс), выявило, что в условиях этой местности, где располагается центр при сравнении разложения трупов людей и свиней быстрее наступило скелетирование свиней, в то время как люди подвергались мумификации [54]. Ввиду разной толщины кожи и подкожной клетчатки свиней и людей выявлены отличия в теплоотдаче и разложении трупа между двумя видами [55]. В образцах почв, взятых из-под трупов людей и свиней, наблюдаются противоположные изменения химических характеристик, таких как pH, активность аммония и протеаз [56].

Для установления давности криминальных захоронений и давности наступления смерти одним из перспективных направлений является применение искусственного интеллекта. Использование нейросетевых алгоритмов позволяет повысить точность и объективность таких исследований, а также сократить время анализа сложных биологических и морфологических данных. Вместе с тем стремительное развитие этих методов обостряет вопросы конфиденциальности, защиты данных, алгоритмической предвзятости и надежности систем. Непрозрачность работы алгоритмов (проблема «черного ящика») требует обеспечения прозрачности и подотчетности для сохранения доверия к расследованиям [57, 58]. Ключевыми направлениями, нуждающимися в первоочередном внимании, остаются этические и правовые нормы, междисциплинарное взаимодействие, подготовка кадров, сохранность данных, стандартизация, контроль со стороны человека, влияние на общество и устойчивое развитие [59, 60].

Стоит учитывать, что случайная выборка трупов людей отличается от популяции по многим параметрам, включая возраст, наличие заболеваний и вредных привычек, которые влияют на темп и характер разложения и полученные в эксперименте данные не позволяют экстраполировать их на реальные ситуации. Используя трупы животными с однородными характеристиками, можно нивелировать влияние этого фактора на результат эксперимента. Учитывая многие обозначенные выше юридические проблемы получения человеческих тел для исследований, исследователи свиных моделей указывают, что эксперименты на свиньях имеют ряд преимуществ — воспроизводимы в большем количестве и связаны с меньшими затратами. Человеческие тела сложнее подбирать по характеристикам. Более того, для целей эксперимента допустимо оказывать внешнее воздействие на свиней для моделирования условий, например, использовать различную одежду и гробы, вводить свиньям определенные лекарственные препараты, гипотетически воздействующие на скорость и характер разложения, наносить экспериментальные повреждения, чего невозможно делать с людьми. Сравнительные исследования трупов свиней и людей показали, что фауна насекомых на них в значительной степени совпадает [61, 62].

Существует промежуточная позиция исследователей, которая говорит о том, что решение о модельном объекте необходимо принимать, анализируя цель, задачи, методы исследования. Например, при исследовании микробиома трупа не выявлено значительных различий между телами. Так, трупы мышей были полезны для демонстрации применения

микробиологических методов, трупы кроликов — в энтомологических исследованиях для оценки энтомофауны, первой заселяющей труп [63, 64]. Для изучения поздней энтомофауны сопоставим с человеком по объему объект — домашние свиньи [65]. При изучении теплообменных процессов можно использовать модельный объект, подходящий по массе и площади поверхности, не останавливаясь на подборе прочих характеристик. Использование в некоторых исследованиях в качестве модельных объектов трупов животных помогает с меньшими затратами формулировать гипотезы, которые в дальнейшем можно подтвердить или опровергнуть, используя малое количество тканей человека [66–68].

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует актуальность изучения закономерностей разложения человеческого тела, современные методы исследований и проблемы, связанные с тафономическими исследованиями. От эмпирических наблюдений прошлого научное сообщество перешло к попыткам создания сложных прогностических моделей, основанных на комплексном учете физико-химических и биологических параметров среды, а также характеристик трупа. Несмотря на стремительное развитие тафономии и внедрение современных методов в исследования, проблемы, связанные с юридическими и этическими сторонами изучения трупа, использованием животных в качестве модели тела человека, остаются нерешенными.

Учет внешних факторов, особенно характеристик почвенной среды, является необходимым условием повышения точности установления давности наступления смерти и реконструкции обстоятельств в судебно-медицинской практике, что будет повышать эффективность работы судебно-медицинской службы в целях принятия правомерных решений следствием и судом. Ключевой задачей в исследованиях процесса разложения является количественная оценка и учет всех источников изменчивости, существующих в этом процессе. Основой достоверных данных представляется мультидисциплинарный подход в тафономических исследованиях, представляющий возможность точного определения давности криминальных захоронений и наступления смерти.

Список источников | References

1. Franceschetti L, Amadasi A, Bugelli V, Bolsi G, Tsokos M. Estimation of late postmortem interval: Where do we stand? A literature review. *Biology*. 2023;12(6):783. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12060783>.
2. Lavrukova OS, Polyakov AY, Beraya RF. Modern ideas about the staging of decomposition and the possibilities of forensic medical reconstruction of the conditions of the post-mortem period. *Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine*. 2023;18(4):385–396. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.404>.
3. Dolgova OB, Romodanovsky PO. Historical prerequisites for the formation of a quality control system for forensic medical examinations. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):145–155. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-145-155>.
4. Ostanin DV, Dolgova OB, Nozhkina NV, Loktionov KP. The historical evolution of the legal regulation of the examination of a corpse at the scene. *Ural Medical Journal*. 2025;24(5):98–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.98>.
5. Ostanin DV, Dolgova OB, Nozhkina NV, Loktionov KP. The improvement of the activities of forensic experts during the examination of the crime scene based on digital technologies. *Ural Medical Journal*. 2025;24(6):19–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.6.19>.
6. Wescott DJ. Recent advances in forensic anthropology: Decomposition research. *Forensic Sciences Research*. 2018;3(4):327–342. DOI: <https://doi.org/10.1080/20961790.2018.1488571>.
7. Magni PA, Lawn Jessica, Guareschi EE. A practical review of adipocere: Key findings, case studies and operational considerations from crime scene to autopsy. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2021;78:102–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2020.102109>.

8. Lanzinger N, Verhoff MA, Birngruber CG, Lutz L. Factors influencing the progression of post-mortem changes between scene and autopsy. *Scientific Reports*. 2026;16(1):1950. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35786-x>.
9. Lavrukova OS, Lyabzina SN, Prikhodko AN, Sidorova NA, Basalaev KV. On the issue of studying decomposition of carcasses. *Journal of Biomedical Technologies*. 2016;(1):16–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15393/j6.art.2016.3482>.
10. Teo CH, Hing HL, Hamzah NH, Hamzah SPAA. The effect of different coverings on total body score development of buried carcasses. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2021;28 (4):103–112. DOI: <https://doi.org/10.21315/mjms2021.28.4.11>.
11. Nkhoma TB, Rakopoulou GD, Fortney SH, Wescott DJ, Spradley KM, Dadour IR. A synopsis of two decades of arthropod related research at the forensic anthropology research facility (FARF), Texas State University (TXST), San Marcos, Texas, USA. *Insects*. 2025;16(9):897. DOI: <https://doi.org/10.3390/insects16090897>.
12. Baldino G, Mondello C, Sapienza D, Stassi C, Asmundo A, Gualniera P, et al. Multidisciplinary forensic approach in “complex” bodies: Systematic review and procedural proposal. *Diagnostics*. 2023;13(2):310. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020310>.
13. Mustafina GR, Kuznetsov KO, Kosobutskaya SA, Sokolovskiy MA, Semenova AI, Korotun VN. Innovative strategies for estimating the postmortem interval in forensic practice: Multiomics, artificial intelligence, and hybrid models (a review). *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2025;11(3):276–288. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/fm16307>.
14. Kitova AO. Mummification in ancient Egypt: History of study and modern research methods. *Egypt and Neighbouring Countries*. 2016;(4):31–41. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YPLVFD>.
15. Kitov EP, Beisenov AZ. Skulls with trepanations from the early iron age mounds of Saryarka. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2015;(1):37–48. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TMEWTX>.
16. Petrov VI, Panteleeva NV. Forensic medicine: The history of its formation as an applied science in law enforcement practice. *Military Medicine*. 2020;(3):71–73. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/KSNQCW>.
17. Izutkin DA. The history of the formation of the foundations of scientific anatomy. *Medical Almanac*. 2017;47(2):38–41. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YQECKX>.
18. Pashinyan GA, Barinov EK, Romodanovsky PO. The role of I. V. Buyalsky in the development of forensic medicine in Russia. *Problems of Medical Expertise*. 2001;1(3–3):39–42. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ONJRIN>.
19. Baliso A, Heathfield LJ, Gibbon EV. Informing regional taphonomy research using retrospective forensic anthropology cases in the Western Cape, South Africa. *Science and Justice — Journal of the Forensic Science Society*. 2023;63(2):164–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2022.12.003>.
20. Klotzbach H, Krettek R, Bratzke H, Puschel K, Zehner R, Amendt J. The history of forensic entomology in German-speaking countries. *Forensic Science International*. 2004;144(2–3):259–263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.04.062>.
21. Behrensmeyer AK, Kidwell SM. Taphonomy’s contributions to paleobiology. *Paleobiology*. 1985;11(1):105–119. Available from: <https://clck.ru/3RABLE> (accessed 30 December 2025).
22. Aparin BP. V. V. Dokuchaev’s natural science paradigm. *Live and Bio-Abiotic Systems*. 2016;(16):1. EDN: <https://elibrary.ru/WZTKMV>.
23. Rudden S. Body farms: A field of opportunity. *COMPASS: The Student Anthropology Journal of Alberta*. 2023;3(2):119–132. DOI: <https://doi.org/10.29173/comp75>.
24. Byard RW. Body farms — characteristics and contributions. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. 2017;13(4):473–474. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-017-9912-3>.
25. Varlert V, Charles J, Forbes SL, Grabherr S. Revolution in death sciences: Body farms and taphonomics blooming. A review investigating the advantages, ethical and legal aspects in a Swiss context. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(5):1875–1895. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02272-6>.
26. Campobasso CP, Vella GD, Introna F. Factors affecting decomposition and diptera colonization. *Forensic Science International*. 2001;120(1–2):18–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(01\)00411-x](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(01)00411-x).
27. Wydra J, Smaga L, Matuszewski S. Interval estimation of thermal summation parameters in forensically important insects. *Scientific Reports*. 2025;15(1):36038. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19926-3>.
28. Metcalf JL, Xu ZZ, Weiss S, Lax S, Teuren WV, Hyde ER, et al. Microbial community assembly and metabolic function during mammalian corpse decomposition. *Science*. 2016;351(6269):158–162. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad2646>.
29. Connor M, Baigent C, Hansen ES. Measuring desiccation using qualitative changes: A step toward determining regional decomposition sequences. *Journal of Forensic Sciences*. 2019;64(4):1004–1011. DOI: <https://doi.org/10.1111/1556-4029.14003>.
30. Aitkenhead-Peterson JA, Owings CG, Alexander MB, Larison N, Bytheway JA. Mapping the lateral extent of human cadaver decomposition with soil chemistry. *Forensic Science International*. 2012;216(1–3):127–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.09.007>.

31. Megyesi MS, Nawrocki SP, Haskell NH. Using accumulated degree-days to estimate the postmortem interval from decomposed human remains. *Journal of Forensic Sciences*. 2005;50(3):618–626. DOI: <https://doi.org/10.1016/10.1520/JFS2004017>.
32. Bauer A, Bauer AM, Tomberlin JK. Impact of diet moisture on the development of the forensically important blow fly *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Diptera: Calliphoridae). *Forensic Science International*. 2020;312:110333. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110333>.
33. Strete G, Salcudean A, Cozma AA, Radu CC. Current understanding and future research direction for estimating the postmortem interval: A systematic review. *Diagnostics*. 2025;15(15):1954. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15151954>.
34. Carter DO, Orimoto A, Gutierrez CA, Ribereau-Gayon A, Pecsí EL, Perrault KA, et al. A synthesis of carcass decomposition studies conducted at a tropical (Aw) taphonomy facility: 2013–2022. *Forensic Science International. Synergy*. 2023;7:100–345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsisyn.2023.100345>.
35. Bachmann A, Simmons T. The influence of preburial insect access on the decomposition rate. *Journal of Forensic Sciences*. 2010;55(4):893–900. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01403.x>.
36. Troutman L, Moffatt C, Simmons T. A preliminary examination of differential decomposition patterns in mass graves. *Journal of Forensic Sciences*. 2014;59(3):621–626. DOI: <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12388>.
37. Carter DO, Yellowlees D, Tibbett M. Cadaver decomposition in terrestrial ecosystems. *Die Naturwissenschaften*. 2007;94(1):12–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00114-006-0159-1>.
38. Fiedler S, Graw M. Decomposition of buried corpses, with special reference to the formation of adipocere. *Die Naturwissenschaften*. 2003;90(7):291–300. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00114-003-0437-0>.
39. Anderson GS. Comparison of decomposition rates and faunal colonization of carrion in indoor and outdoor environments. *Journal of Forensic Sciences*. 2011;56(1):136–142. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01539.x>.
40. Ceciliason AS, Andersson MG, Anders L, Sandler H. Quantifying human decomposition in an indoor setting and implications for postmortem interval estimation. *Forensic Science International*. 2018;283:180–189. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.12.026>.
41. Hyde ER, Haarmann DP, Lynne AM, Bucheli SR, Petrosino JF. The living dead: Bacterial community structure of a cadaver at the onset and end of the bloat stage of decomposition. *PLoS One*. 2013;8(10):e77733. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077733>.
42. Miles KL, Finaughty DA, Gibbon VE. A review of experimental design in forensic taphonomy: Moving towards forensic realism. *Forensic Science Research*. 2020;5(4):249–259. DOI: <https://doi.org/10.1080/20961790.2020.1792631>.
43. Pecsí EL, Forbes S, Guillemette F. Organic matter composition as a driver of soil bacterial responses to pig carcass decomposition in a Canadian continental climate. *Journal of Geophysical Research: Biogeosciences*. 2024;129(12):e2024JG008355. DOI: <https://doi.org/10.1029/2024JG008355>.
44. Tkhakakhov AA. On the classification and terminology of cadaveric phenomena. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2021;7(4):45–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/fm413>.
45. Pittner S, Bugelli V, Benbow ME, Ehrenfellner B, Zissler A, Campobasso CP, et al. The applicability of forensic time since death estimation methods for buried bodies in advanced decomposition stages. *Public Library of Science One*. 2020;15(12):e0243395. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243395>.
46. Singh B, Minick KJ, Strickland MS, Wickings KG, Crippen TL, Tarone AM, et al. Temporal and spatial impact of human cadaver decomposition on soil bacterial and arthropod community structure and function. *Frontiers of Microbiology*. 2018;8:2616. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02616>.
47. Carter DO, Yellowlees D, Tibbett M. Moisture can be the dominant environmental parameter governing cadaver decomposition in soil. *Forensic Science International*. 2010;200(1–3):60–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.03.031>.
48. Fiedler S, Schnekenberger K, Graw M. Characterization of soils containing adipocere. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2004;47(4):561–568. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00244-004-3237-4>.
49. Trubina VA. Biological materials: Ownership issues. practice of foreign countries. *Legislation*. 2017;(5):80–86. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ZWLYCP>.
50. Brooks J, Jantzi A, Brown K, Birch W, Nijeholt LLA, Rogers C, et al. Establishing a Pan-European, multi-disciplinary taphonomic research infrastructure: The ‘UK-Netherlands decomposition experimental research (UNDER) Group’. *Science and Justice — Journal of the Forensic Science Society*. 2025;65(1):62–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2024.12.007>.
51. Oostra RJ, Gelderman T, Groen WJM, Uiterdijk HG, Cammeraat ELH, Krap T, et al. Amsterdam Research Initiative for Sub-surface Taphonomy and Anthropology (ARISTA) — a taphonomic research facility in the Netherlands for the study of human remains. *Forensic Science International*. 2020;317:110483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110483>.

52. Black S. Body farms. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. 2017;13(4):475–476. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-017-9917-y>.
53. Cattaneo C, Maderna E, Rendinelli A, Gibelli D. Animal experimentation in forensic sciences: How far have we come? *Forensic Science International*. 2015;254:29–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.06.024>.
54. Dawson BM, Barton PS, Wallman JF. Contrasting insect activity and decomposition of pigs and humans in an Australian environment: A preliminary study. *Forensic Science International*. 2020;316:110515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110515>.
55. Dawson BM, Wallman JF, Barton PS. How does mass loss compare with total body score when assessing decomposition of human and pig cadavers? *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. 2022;18(3):343–351. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-022-00481-65>.
56. DeBruyn JM, Hoeland KM, Taylor LS, Stevens JD, Moats MA, Bandopadhyay S, et al. Comparative decomposition of humans and pigs: Soil biogeochemistry, microbial activity and metabolomic profiles. *Frontiers of Microbiology*. 2021;11:608–856. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.608856>.
57. Tynan P. The integration and implications of artificial intelligence in forensic science. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. 2024;20(3):1103–1105. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-023-00772-6>.
58. Dolgova OB, Yakimova YG, Saylor PA, Kondrashov DL, Shabunina-Basok NR. Applications of neural networks in forensic medicine. *Ural Medical Journal*. 2025;24(6):120–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.6.120>.
59. Kokin AV. Forensic expertise in the era of the fourth industrial revolution (Industry 4.0). *Theory and Practice of Forensic Science*. 2021;16(2):29–36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30764/1819-2785-2021-2-29-36>.
60. Hmyz AI. Using the power of artificial intelligence in judicial expertise. *Bulletin of Economic Security*. 2022; (5):224–227. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2414-3995-2022-5-224-227>.
61. Schoenly KG, Haskell NH, Hall RD, Gbur JR. Comparative performance and complementarity of four sampling methods and arthropod preference tests from human and porcine remains at the forensic anthropology center in Knoxville, Tennessee. *Journal of Medical Entomology*. 2007;44(5):881–894. DOI: [https://doi.org/10.1603/0022-2585\(2007\)44\[881:cpacof\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1603/0022-2585(2007)44[881:cpacof]2.0.co;2).
62. Berhardt V, Schomerus C, Verhoff MA, Amendt J. Of pigs and men-comparing the development of *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae) on human and porcine tissue. *International Journal of Legal Medicine*. 2017;131(3):847–853. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1487-0>.
63. Pechal JL, Crippen TL, Benbow ME, Tarone AM, Tomberlin JK. The potential use of bacterial community succession in forensics as described by high throughput metagenomic sequencing. *International Journal of Legal Medicine*. 2014;128(1):193–205. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0872-1>.
64. Bray SK, Conlan XA, Harvey ML. Decomposition of partially submerged remains: A study on the reliability of insect colonisation for PMI/PMSI estimation. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*. 2024;21:532–538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-024-00871-y>.
65. Matuszewski S, Fraczak K, Konwerski S, Bajerlein D, Szpila K, Jarmusz M, et al. Effect of body mass and clothing on carrion entomofauna. *International Journal of Legal Medicine*. 2016;130(1):221–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1145-y>.
66. Matuszewski S, Hall MJR, Moreau G, Schoenly KG, Tarone AM, Villet MH. Pigs vs people: The use of pigs as analogues for humans in forensic entomology and taphonomy research. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(2):793–810. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02074-5>.
67. Dawson BM, Ueland M, Carter DO, McIntyre D, Barton PS. Bridging the gap between decomposition theory and forensic research on postmortem interval. *International Journal of Legal Medicine*. 2024;138(2):509–518. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-023-03060-8>.
68. Ikpa, J, Umana U, Timbuak J, Obun C, Ema E, Omuh M. The concept of forensic taphonomy: Understanding the postmortem processes of dead remains. *Journal of Experimental and Clinical Anatomy*. 2024;21(2):409–417. DOI: <https://doi.org/10.4314/jeca.v21i2.36>.

Информация об авторах

Дмитрий Валерьевич Останин ✉ — аспирант и ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ostanindmitry@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2314-1176>

Оксана Борисовна Долгова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: obdolgova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3709-1546>

Ростислав Русланович Гарипов — ординатор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lipidodon@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7835-6840>

Юлия Геннадьевна Якимова — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yakimova_juli@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7232-5473>

Ольга Анатольевна Некрасова — кандидат биологических наук, доцент, доцент департамента наук о Земле и космосе, институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: o_nekr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3260-6440>

Антон Павлович Учаев — кандидат биологических наук, доцент, доцент департамента наук о Земле и космосе, институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: Anton.Uchaev@urfu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7670-0084>

Information about the authors

Dmitry V. Ostanin ✉ — Postgraduate Student and Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ostanindmitry@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2314-1176>

Oksana B. Dolgova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: obdolgova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3709-1546>

Rostislav R. Garipov — Resident of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lipidodon@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7835-6840>

Yulia G. Yakimova — Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yakimova_juli@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7232-5473>

Olga A. Nekrasova — Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Associate Professor of Department of Earth and Space Sciences, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

E-mail: o_nekr@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3260-6440>

Anton P. Uchaev — Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Associate Professor of Department of Earth and Space Sciences, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

E-mail: Anton.Uchaev@urfu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7670-0084>

Рукопись получена: 26 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 25 марта 2026. Принята к публикации: 12 мая 2026.

Received: 26 February 2026. Revised: 25 March 2026. Accepted: 12 May 2026.

УДК 616.127-005.4-02:616.13-004.6:611.018.26

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.107><https://elibrary.ru/OIGGHV>

Современные представления о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца

Михаил Владимирович Осиков^{1,2✉}, Лидия Александровна Эфрос¹,
Сергей Михайлович Черепенин^{1,2}, Илья Владимирович Трушин^{1,2},
Юрий Иванович Агеев¹, Алексей Анатольевич Федосов³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

✉ prof.osikov@yandex.ru

Аннотация

Введение. Распространенность абдоминального ожирения и его ассоциация с ишемической болезнью сердца являются предпосылкой для изучения взаимосвязей на молекулярном уровне за счет секретируемых жировой тканью адипокинов.

Цель — провести критический анализ данных, представленных в доступных источниках, индексированных в базах данных (Российский индекс научного цитирования и PubMed) за период 2018–2026 гг., посвященных патогенетической взаимосвязи абдоминального ожирения и ишемической болезни сердца посредством эффектов адипокинов.

Результаты. Широкий спектр (более 600) адипокинов может быть дифференцирован в зависимости от их участия в атерогенезе как ключевом субстрате ишемической болезни сердца на про- и антиатерогенные и адипокины с неопределенной ролью. Механизмы действия адипокинов проатерогенного влияния (лептин, хемерин, резистин, липокалин-2, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IFN- γ , TNF- α и др.) включают в себя формирование хронического воспаления с активацией синтеза провоспалительных цитокинов, С-реактивный белок, окислительного стресса, дислипидемии, опосредованных дисфункцией эндотелия, гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса сосудистой стенки, избыточным образованием пенистых клеток. Роль адипокинов антиатерогенного действия (адипонектин, FGF-21, програнулин и др.) реализуется за счет изменения липидного профиля плазмы, противовоспалительных, антиоксидантных свойств. Адипокины с неопределенной ролью в атерогенезе (адипсин, IL-17, оментин и др.) являются объектом пристального изучения и уточнения их роли в патогенезе ишемической болезни сердца. Представленная информация расширяет имеющиеся сведения о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца, является предпосылкой для проведения дальнейших исследований и совершенствования диагностических, прогностических, терапевтических, профилактических синергичных стратегий у больных с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением в клинической практике, в т. ч. в контексте персонализированной биомолекулярной медицины, направленной на снижение глобального бремени атеросклероза.

Ключевые слова: адипокины, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, патогенез

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. М. В. Осиков — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимал участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Современные представления о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца/М. В. Осиков, Л. А. Эфрос, С. М. Черепенин [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 107–128. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.107>. EDN: <https://elibrary.ru/OIGGHV>.

Current Understanding of the Role of Adipokines in the Pathogenesis of Coronary Heart Disease

Mikhail V. Osikov^{1,2✉}, Lydia A. Efros¹, Sergey M. Cherepenin^{1,2}, Ilya V. Trushin^{1,2}, Yuri I. Ageev¹, Alexey A. Fedosov³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉ prof.osikov@yandex.ru

Abstract

Introduction. The prevalence of abdominal obesity and its association with coronary artery disease are prerequisites for studying the relationships at the molecular level due to adipokines secreted by adipose tissue.

Purpose is to conduct a critical analysis of the data presented in available sources indexed in the databases of the Russian Science Citation Index and PubMed for the period mainly 2018–2026, devoted to the pathogenetic relationship of abdominal obesity and coronary heart disease through the effects of adipokines.

Results. A wide range (over 600) of adipokines can be differentiated depending on their involvement in atherogenesis as a key substrate of coronary heart disease into pro- and antiatherogenic and adipokines with an uncertain role. The role of antiatherogenic adipokines is realized by changing the lipid profile of plasma, anti-inflammatory, antioxidant properties. Adipokines with an uncertain role in atherogenesis are the object of close study and clarification of their role in the pathogenesis of coronary heart disease. The presented information expands the available information on the role of adipokines in the pathogenesis of coronary heart disease, and is a prerequisite for further research and improvement of diagnostic, prognostic, therapeutic, and preventive synergistic strategies in patients with coronary heart disease and abdominal obesity in clinical practice, including in the context of personalized biomolecular medicine aimed at reducing the global burden of atherosclerosis.

Keywords: adipokines, obesity, atherosclerosis, coronary heart disease, pathogenesis

Funding. The authors declare the absence of external funding.

Conflict of interest. Mikhail V. Osikov is a editorial board member of the *Ural Medical Journal*; he did not participate in the review and peer-review of the material, as well as in the decision to publish it. The other authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest.

For citation: Osikov MV, Efros LA, Cherepenin SM, Trushin IV, Ageev YuI, Fedosov AA. Current understanding of the role of adipokines in the pathogenesis of coronary heart disease. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):107–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.107>. EDN: <https://elibrary.ru/OIGGHV>.

© Осиков М. В., Эфрос Л. А., Черепенин С. М., Трушин И. В., Агеев Ю. И., Федосов А. А., 2026

© Osikov M. V., Efros L. A., Cherepenin S. M., Trushin I. V., Ageev Yu. I., Fedosov A. A., 2026

Список сокращений

АО — абдоминальное ожирение

АФК — активные формы кислорода

ГМК — гладкомышечные клетки

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ЛПНП и ЛПВП — липопротеины низкой и высокой плотности соответственно

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; **цАМФ-ПКА** — циклический аденозинмонофосфат протеинкиназа А

1cSREBP-1c — стерол-регуляторного элемент-связывающего фактора транскрипции 1c (*англ.* sterol regulatory element-binding protein)

Akt — протеинкиназа В (*англ.* protein kinase B)

AMP- — активированная протеинкиназа (*англ.* AMP-activated protein kinase)

APN — аминопептидаза N (*англ.* aminopeptidase N)

apoE^{-/-} — аполипопротеин E (*англ.* apolipoprotein E)

BCAA — аминокислоты с разветвленной цепью (*англ.* branched-chain amino acids)

BMPs — костные морфогенетические белки (*англ.* bone morphogenetic proteins)

CCRL2 — хемокин-подобный рецептор с C-C мотивом 2 (*англ.* chemokine C-C motif receptor-like 2)

ChemR23 — рецептор хемерина 23 или хемокиноподобный рецептор (*англ.* chemokine-like receptor 1)

CMKLR1 — хемокин-подобный рецептор 1 (*англ.* chemokine-like receptor 1)

CTRP — белки семейства C1q/фактора некроза опухоли-родственные (*англ.* C1q/tumor necrosis factor-related proteins)

CXCL-16 — белок, опосредующий направленную миграцию иммунных клеток, принадлежащий к семейству CXC (*англ.* C-X-C motif chemokine ligand 16)

diHOMEs — дигидрокси-производные линолевой кислоты (*англ.* dihydroxy-octadecenoic acids)

eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота (*англ.* endothelial nitric oxide synthase)

ERK — внеклеточная киназа, регулируемая сигналом (*англ.* extracellular signal-regulated kinase)

FABP4 — белок, связывающий жирные кислоты 4 (*англ.* fatty acid-binding protein 4)

FAHFA — эфиры жирных кислот с гидроксигирными кислотами (*англ.* fatty acid esters of hydroxy fatty acids)

FGF-21 — фактор роста фибробластов 21 (*англ.* fibroblast growth factor 21)

GPR1 — G-белок-связанный рецептор 1 (*англ.* G protein-coupled receptor 1)

GSK3 β — гликогенсинтаза-киназа 3-бета (*англ.* glycogen synthase kinase 3 beta)

HUVEC — эндотелиальных клеток пупочной вены человека (*англ.* human umbilical vein endothelial cells)

ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1-го типа (*англ.* intercellular adhesion molecule 1)

IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 (*англ.* insulin-like growth factor 1)

IL — интерлейкин (*англ.* interleukin)

JAK — янус-киназа (*англ.* Janus kinase)

Ldlr^{-/-} — рецептор липопротеинов низкой плотности (*англ.* low-density lipoprotein receptor)

LXR- α — печеночный X-рецептор α (*англ.* liver X receptor α)

MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* mitogen-activated protein kinase)

MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* monocyte chemotactic protein 1)

miRNAs — микроРибонуклеиновые кислоты (*англ.* micro ribonucleic acids)

MMP — матриксная металлопротеиназа (*англ.* matrix metalloproteinase)

mTOR — механическая мишень рапамицина (*англ.* mammalian target of rapamycin)

NAD⁺ — никотинамидадениндинуклеотид (*англ.* nicotinamide adenine dinucleotide)

NAMPT — никотинамидфосфорибозилтрансфераза (*англ.* nicotinamide phosphoribosyltransferase)

NF- κ B — ядерный фактор κ B (*англ.* nuclear factor κ B)

NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (*англ.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NLRP3 — NOD-подобный рецептор семейства 3, содержащего пириновый домен (*англ.* nod-like receptor family pyrin domain containing 3)

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 (*англ.* plasminogen activator inhibitor 1)

PPAR — рецептор активации пролиферации пероксисом (*англ.* peroxisome proliferator-activated receptor)

RARRES2 — белок 2, реагирующий на ретиноевую кислоту (*англ.* retinoic acid receptor responder 2)

STAT — передатчик сигнала и активатор транскрипции (*англ.* signal transducer and activator of transcription)

TLR4 — толл-подобный рецептор 4 (*англ.* Toll-like receptor 4)

TNF- α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α)

VCAM-1 — молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа (*англ.* vascular cell adhesion molecule 1)

VEGF — вазоэндотелиальный фактор роста (*англ.* vascular endothelial growth factor)

Введение

Увеличение распространенности ожирения является актуальной медико-социальной проблемой преимущественно за счет ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и прежде всего с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС); ожирение рассматривается как ключевой фактор риска ССЗ¹. Распространенность ожирения среди взрослых во всем мире увеличивается: с 2000 г. в 1,5 раза, с 1990 г. в 2 раза; в настоящее время в мире живет более 1 млрд человек² с ожирением [1].

Взаимосвязи ожирения и ИБС сложны и недостаточно изучены на молекулярном уровне. Большое внимание уделяется концепции, согласно которой абдоминальное ожирение (АО) вызывает хроническую системную воспалительную реакцию. Изучение биомолекул, секретируемых клетками жировой ткани при АО (адипокинов), и их эффектов является важным направлением в современной медицине. Адипокины, являясь эндогенными биологически активными медиаторами, секретируемыми висцеральными адипоцитами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. Адипокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем, как в нормальных условиях, так и в ответ на патологические воздействия [2].

В настоящее время висцеральную жировую ткань рассматривают как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и ССЗ [3].

В условиях АО формируется дисфункция жировой ткани, когда увеличивается ее объем за счет увеличения размера и/или количества адипоцитов, наблюдается инфильтрация иммунными клетками, формируется воспаление, изменяется секреция адипокинов [4, 5]. Дисфункция жировой ткани при АО и др. нарушениях обмена веществ выступает ключевым механизмом в патогенезе ИБС [6, 7]. Риск атеросклероза увеличивается в 2–4 раза у пациентов с АО [8].

Известно, что морфологическим субстратом ИБС в подавляющем большинстве случаев выступает атеросклероз, который инициируется дисфункцией эндотелия, накоплением липопротеинов в субэндотелиальном пространстве артерий, что способствует миграции лейкоцитов, прежде всего моноцитов и лимфоцитов, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) с последующим локальным хроническим воспалением и признаками низкоинтенсивного воспаления на системном уровне [9, 10]. В свою очередь, АО, помимо

¹ World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva : World Health Organization, 2020. VIII, 77, [3] p. URL: <https://clck.su/CmHxD> (date of access: 22.01.2026).

² World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva : World Health Organization, 2021. X, 121, [1] p. URL: <https://clck.su/bszfu> (date of access: 22.01.2026).

накопления энергии, связано с формированием провоспалительного фенотипа, что проявляется повышением концентрации провоспалительных биомаркеров в крови из жировой ткани (CXCL-16, IL-6, TNF- α , MCP-1¹) и других тканей организма за счет активации внутриклеточных сигнальных путей, связанных с NF- κ B, MAPK² и др. [11]. На макрофаги в норме приходится менее 10 % клеток жировой ткани и более 50 % при ожирении, преимущественно M1 фенотипа [12]. При АО низкоинтенсивное системное воспаление приводит к гипоксии, фиброзу, реорганизации экстрацеллюлярного матрикса, изменению ангиогенеза и в итоге к органной дисфункции. Кроме того, принципиальным является при АО способ увеличения объема жировой ткани: при гипертрофии преимущественно увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, гиперплазии — противовоспалительных с соответствующими эффектами и последствиями [6, 13].

Понимание механизмов участия АО, дисфункции жировой ткани и адипокинов в инициации и прогрессировании ИБС позволит расширить круг мишеней для терапевтического и профилактического вмешательства, пересмотреть представления о диагностических и прогностических критериях этого заболевания. Ряд адипокинов, в частности адипонектин, рассматриваются как маркеры прогнозирования риска смертности, особенно у лиц с кардиометаболическими сопутствующими заболеваниями. В отличие от обычных маркеров, например, N-концевого про-B-типа натриуретического пептида, указывающего на гемодинамический стресс, или тропонинов, сигнализирующих о повреждении сердечной мышцы, адипонектин отражает более обширный спектр патологических процессов. Адипонектин выявляет метаболические нарушения, эндотелиальный стресс и хроническое воспаление, что позволяет идентифицировать фенотипы высокого риска, которые часто остаются незамеченными при использовании кардиоспецифических маркеров, особенно у пациентов с атеросклерозом. Это подчеркивает ценность адипонектина как экономически выгодного маркера для оценки рисков и разработки стратегий лечения, а также для распределения ресурсов в кардиологии [14].

Цель настоящей работы — провести критический анализ данных, представленных в доступных источниках, индексированных в базах данных Российского индекса научного цитирования и PubMed за период 2018–2026 гг., посвященных патогенетической взаимосвязи АО и ИБС посредством эффектов адипокинов.

Материалы и методы

Для проведения литературного обзора в базах данных (PubMed и Российский индекс научного цитирования) произведен поиск соответствующих исследований за 2018–2026 гг. по ключевым словам «адипокины, ожирение, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, патогенез». Исключены тезисы без полных текстов. Из каждого включенного исследования извлечена следующая информация: авторы, год публикации, область, план исследования. Стратегия поиска выявила 920 записей из PubMed и 23 из Российского индекса научного цитирования. После исключения дублирующих и нерелевантных записей для обзора проведен анализ 80 литературных источников.

¹ CXCL-16 — белок, опосредующий направленную миграцию иммунных клеток, принадлежащий к семейству CXC (*англ.* C-X-C motif chemokine ligand 16). IL — интерлейкин (*англ.* interleukin). TNF- α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α). MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (*англ.* monocyte chemoattractant protein 1).

² NF- κ B — ядерный фактор κ B (*англ.* nuclear factor κ B). MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (*англ.* mitogen-activated protein kinase).

Результаты и обсуждение

Общая характеристика адипокинов

Адипокины (адипоцитокины) — совокупность биологически активных веществ, преимущественно пептидной природы, включая гормоны, цитокины, факторы роста, хемокины, ферменты и др., синтезируются адипоцитами (основными клетками жировой ткани), клетками стромально-сосудистого комплекса (преадипоцитами, эндотелиальными и иммунными клетками, фибробластами), а также различными популяциями лейкоцитов [15].

К наиболее известным адипокинам относят лептин, адипонектин, резистин, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, VEGF, IGF-1¹, висфатин, адипсин, васпин, хемерин, програнулин, липокалин-2, аплеин, оментин, несфатин-1, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена 1 (*англ.* plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) и др. [3, 16, 17]. Преимущественные мишени адипокинов — это сами жировые клетки, иммунные клетки, остеобласты, нейроны, клетки сетчатки, β -клетки поджелудочной железы, гепатоциты, эндотелиоциты, кардиомиоциты, ГМК сосудов и др. (рис).

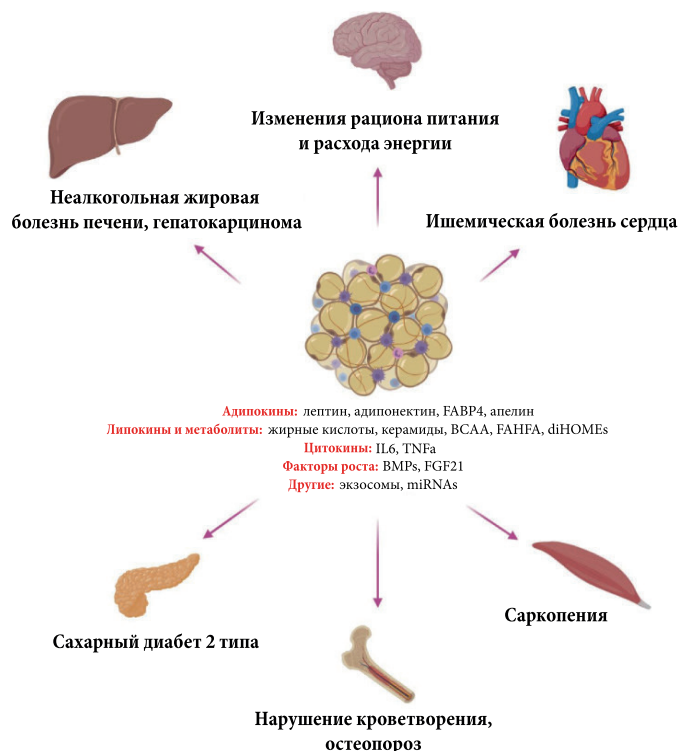


Рис. Адипокины и их эндокринные эффекты в организме при АО.

По Ф. Фаваретто и др. (*англ.* F. Favaretto et al., 2022) [17]:

FABP4 — белок, связывающий жирные кислоты 4 (*англ.* fatty acid-binding protein 4);
BCAA — аминокислоты с разветвленной цепью (*англ.* branched-chain amino acids);
FAHFA — эфиры жирных кислот с гидроксигирными кислотами (*англ.* fatty acid esters of hydroxy fatty acids); diHOMEs — дигидрокси-производные линолевой кислоты (*англ.* dihydroxy-octadecenoic acids); BMPs — костные морфогенетические белки (*англ.* bone morphogenetic proteins); miRNAs — микроРибонуклеиновые кислоты (*англ.* micro ribonucleic acids)

¹ VEGF — вазоэндотелиальный фактор роста (*англ.* vascular endothelial growth factor). IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 (*англ.* insulin-like growth factor 1).

Плейотропный характер действия адипокинов реализуется за счет про- и противовоспалительного, про- и антиапоптогенного, про- и антиоксидантного эффектов, активации и ингибиции пролиферации клеток и других механизмов. В контексте патогенеза ИБС целесообразно, принимая во внимание атеросклероз как ключевой субстрат этой патологии, выделить среди адипокинов три группы веществ: 1) проатерогенного действия; 2) антиатерогенного действия; 3) неопределенной роли в атерогенезе [7].

Адипокины проатерогенного действия

Лептин открыт в 1994 г., имеет молекулярную массу 16 кДа, состоит из 167 аминокислот. Синтезируется, помимо жировой ткани, скелетными мышцами, плацентой, слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, кардиомиоцитами и др. клетками. Регулирует энергетический гомеостаз и массу тела за счет ингибирования орексигенного и стимуляции анорексигенного пути, репродуктивную функцию, артериальное давление и др. [8, 18]. Секреция лептина подчиняется циркадному ритму, достигая пика ночью и уменьшаясь в течение дня, контролируется инсулином и глюкокортикоидами.

При АО, когда регистрируется высокая концентрация лептина в сыворотке, необходимо принимать во внимание, что лептин-резистентными являются гипоталамус, печень, поджелудочная железа и скелетные мышцы, но не стенка сосудов, миокард, иммунные клетки и тромбоциты [8]. Плейотропные эффекты лептина обусловлены экспрессией его рецепторов *LepR* (представлены длинной и короткой формами, в атерогенных эффектах задействована преимущественно длинная форма) в различных тканях, включая жировую, сердце, мышцы, легкие, кишечник, печень и гипоталамус [18]. После активации *LepR* внутриклеточные сигнальные пути включают JAK, MAPK, ERK и пути аденозин-5'-монофосфат-активированной протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназу, активатор транскрипции STAT¹ и др.

Существует корреляция между генетическими вариациями в гене *LEPR* и более высокой восприимчивостью к ССЗ [19]. Многочисленные данные свидетельствуют, что повышение концентрации лептина является фактором ускорения коронарного атерогенеза [7, 18–20]. Проатерогенные эффекты лептина обусловлены его участием в развитии дислипидемии, хронического воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, а его ключевыми мишенями выступают макрофаги, эндотелиоциты и ГМК сосуды.

Связываясь с рецепторами на моноцитах, лептин индуцирует их хемотаксис, активацию, трансформацию в макрофаги с последующей поляризацией до M1 фенотипа и дальнейшим превращением в пенные клетки [21]. В свою очередь, активированные макрофаги увеличивают секрецию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12 и TNF-α), которые повышают экспрессию лептина в жировой ткани, создавая петлю обратной связи и формируя порочный круг в атерогенезе. Установлена корреляция между концентрацией в крови лептина и IL-6. Эозинофилы и В-клетки под влиянием лептина также секретируют провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6). Лептин влияет на дифференцировку Т-клеток, повышая синтез цитокинов, инициирующих Th1- и Th17-зависимые пути и ингибирующих Th2- и Treg-зависимые пути [7].

Под влиянием лептина эндотелиоциты избыточно синтезируют провоспалительные медиаторы, включая MCP-1, С-реактивный белок (СРБ), TNF-α и IL-6, вазоконстриктор

¹ JAK — янус-киназа (англ. Janus kinase). ERK — внеклеточная киназа, регулируемая сигналом (англ. extracellular signal-regulated kinase). STAT — передатчик сигнала и активатор транскрипции (англ. signal transducer and activator of transcription).

эндотелин-1, PAI-1, увеличивают экспрессию тканевого фактора, молекул межклеточной адгезии 1-го типа (*англ.* intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток 1-го типа (*англ.* vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), рецептора VEGF [8, 22]. Повышение концентрации лептина ассоциировано со снижением эффектов оксида азота (II), нарушением сосудистого тонуса, проагрегантными и прокоагулянтными эффектами, тромбоцитозом, усилением образования супероксид-анион радикала и др. активных форм кислорода (АФК) [23]. IL-6 вызывает эндотелиальную дисфункцию, увеличивает адгезивный потенциал стенок кровеносных сосудов, повышая экспрессию ICAM-1 и др. адгезивных молекул, способствует образованию пенных клеток и нестабильных бляшек. Гиперлептинемия тесно ассоциирована с увеличением концентрации СРБ: провоспалительные цитокины стимулируют его синтез гепатоцитами, сам лептин — эндотелиоцитами. СРБ ингибирует регенерацию эндотелиальных клеток, связывается с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), повышая их доступность для макрофагов [24].

Лептин стимулирует пролиферацию ГМК сосудов за счет повышенной экспрессии циклина D1 и β -катенина, увеличивает миграцию ГМК, опосредованную матриксной металлопротеиназой 9 (*англ.* matrix metalloproteinase 9, MMP-9), пролиферацию и сократимость через Rho-киназа-зависимый путь [8, 24]. Под влиянием лептина в ГМК повышается синтез белков внеклеточного матрикса — MMP-2, MMP-9, коллагена I и IV, фибронектина и про-фиброгенных факторов, таких как трансформирующий фактор роста β (*англ.* transforming growth factor β) и фактор роста соединительной ткани, инициируется смена фенотипа атеросклеротических бляшек с высоким риском формирования нестабильных бляшек. Лептин через JAK2- и MAPK-зависимые пути повышает экспрессию в ГМК белка тромбоспондина-1 — важного посредника в атерогенных эффектах лептина: фенотипической перестройке ГМК, образовании пенных клеток [8, 25, 26].

Резистин — это богатый цистеином адипокин с массой около 12 кДа, состоящий из 108 аминокислотных остатков, синтезируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, а также моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами. Рецепторы для резистина неспецифичны, он может связываться на моноцитах с Toll-подобным рецептором-4 (*англ.* Toll-like receptor 4, TLR4), рецептором белка-1, связанным с аденилилциклазой, декорином и др. [27]. Показана сильная связь между повышенным уровнем резистина и высокой концентрацией СРБ, количеством и объемом тромбоцитов, сывороточным и тромбоцитарным P-селектином, фибриногеном в плазме, антигеном PAI-1, а также с худшими исходами у пациентов с ИБС [28]. Предполагают, что полиморфизм 420C/G гена резистина связан с высокой концентрацией резистина в крови и с более высоким риском сердечно-сосудистых событий [29]. Показана роль эндоканнабиноидной системы в реализации эффектов резистина, через каннабиноидный рецептор-1 резистин изменяет функцию макрофагов [30].

Проатерогенные эффекты резистина обусловлены несколькими механизмами. Связывание резистина с TLR4, приводит к активации ядерного фактора NF- κ B и синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1) [31]. Резистин увеличивает проницаемость эндотелиальных клеток коронарных артерий, вызывает вазоконстрикцию через увеличение экспрессии эндотелина-1, снижение эндотелиальной синтазы оксида азота (*англ.* endothelial nitric oxide synthase, eNOS) и синтеза оксида азота (II) в культуре эндотелиоцитов коронарных артерий, что в определенной мере обусловлено индукцией окислительного стресса: снижением митохондриального мембранного потенциала, активности каталазы и супероксиддисмутазы. Резистин повышает адгезивность эндотелиоцитов за счет

экспрессии адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1, а также синтез провоспалительных цитокинов [32]. Резистин увеличивает пролиферацию и гипертрофию ГМК в стенке коронарных сосудов, синтез эндотелина-1, VCAM-1 и MCP-1 гладкими миоцитами. Представлены данные о роли резистина в формировании дислипидемии и активации поглощения холестерина пенистыми клетками, особенно в условиях гипергликемии [33, 34]. Резистин способен трансформировать атеросклеротические бляшки в нестабильные, в т.ч. за счет инфильтрации их нейтрофилами.

Хемерин открыт в 2003 г. как белок с молекулярной массой около 16 кДа, состоящий из 143 аминокислот (продукт метаболизма пре- и прохемерина), кодируется геном белка 2, реагирующего на ретиноевую кислоту (*англ.* retinoic acid receptor responder 2, RARRES2), секретируется преимущественно пролиферирующими и дифференцирующимися адипоцитами и часто описывается как провоспалительный хемотаксический адипокин, наряду с участием в контроле метаболизма и канцерогенеза [15]. Показана экспрессия хемерина в макрофагах, ГМК сосудах, фибробластах, миокарде, легочной ткани и селезенке [35]. Концентрация хемерина в плазме увеличивается при АО и ассоциирована с ССЗ, включая ИБС и артериальную гипертензию [36]. Высокая концентрация хемерина в периаортальной и перикоронарной жировой ткани, а также в плазме, коррелируют с аортальным и коронарным атеросклерозом и вероятностью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [37]. Хемерин является независимыми предиктором сосудистого ремоделирования и прогрессирования атеросклероза. Связывается с тремя типами рецепторов преимущественно на адипоцитах: хемокин-подобным рецептором 1 (*англ.* chemokine-like receptor 1, CMKLR1), G-белок-связанным рецептором 1 (*англ.* G protein-coupled receptor 1, GPR1) и хемокин-подобным рецептором с C-C мотивом 2 (*англ.* chemokine C-C motif receptor-like 2, CCRL2), из которых основным является CMKLR1, также известный как рецептор хемерина 23 или хемокиноподобный рецептор (*англ.* chemokine-like receptor 1, ChemR23), который экспрессируется на многих клетках, включая дендритные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и др. Внутриклеточные сигнальные пути включают MAPK и АКТ (протеинкиназа B, *англ.* protein kinase B), одновременно активируется фосфорилирование NF-κB и ингибируется синтез циклического аденозинмонофосфата (*англ.* cyclic adenosine monophosphate, цАМФ). Показана способность хемерина активировать накопление липидов в субэндотелии и развитие нестабильных атеросклеротических бляшек [38]. Эффекты хемерина предполагают сложную, контекстно-зависимую роль при воспалении, зависят от состояния микросреды, доступности рецепторов, активности др. лигандов и сопряженных сигнальных путей на определенном этапе атерогенеза [39]. Так, активируя путь NF-κB, хемерин увеличивает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, вызывает активацию и дисфункцию эндотелиоцитов, усиливает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников с помощью MAPKp38, одновременно снижая их апоптоз [35, 37, 40]. Хемерин активирует β2-интегрины на моноцитах, облегчая их плотную адгезию к эндотелиальным клеткам, аккумуляцию, проникновение в субэндотелий и дальнейшую трансформацию в пенистые клетки [41]. В то же время он демонстрирует противовоспалительные свойства, активируя путь Akt/eNOS, который усиливает экспрессию eNOS и синтез оксида азота (II) и ингибирует TNF-α-индуцированную экспрессию VCAM-1, ICAM-1, E-селектин и адгезию моноцитов [15]. Хемерин стимулирует пролиферацию и миграцию ГМК сосудов посредством АФК-зависимого фосфорилирования сигнальных путей Akt и ERK. Вызывает вазоконстрикцию, взаимодействуя с рецепторами на ГМК, что снижает уровень цАМФ

и активирует сигнализацию ERK1/2 и генерацию АФК. Косвенно вазоконстрикция связана с активацией его метаболитом хемерин-9 симпатической нервной системы, особенно в условиях окислительного стресса [42]. Последний обусловлен активацией CMKLR1 в адипоцитах, увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и АФК [15]. Выявлена положительная связь между концентрацией в плазме хемерина и высокочувствительного СРБ, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, PAI-1, фактор фон Виллебранда, триглицеридов, а также резистина и лептина [35]. Хемерин, как и хемоаттрактант, в условиях дисфункции эндотелия вызывает миграцию клеток врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки, во внутрисосудистое пространство, что опосредовано его взаимодействием с рецептором CMKLR1 на различных иммунных клетках. Показано, что хемерин активирует нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, генерацию ими АФК, синтез провоспалительных цитокинов. Трансформация макрофагов M0 в макрофаги M1 сопровождается резким увеличением содержания в них мРНК хемерина, в то время как экспрессия хемерина в макрофагах M2 снижена [43]. Эти эффекты способны активировать сигнальные пути P13K/Akt и MAPK, что приводит к усилению воспалительных реакций и повышению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и их миграции в сосудистую стенку — одному из ключевых этапов формирования атеросклеротической бляшки. Однако некоторые исследования предполагают, что хемерин может также проявлять защитные свойства, включая стимуляцию синтеза оксида азота и улучшение состояния эндотелия [44]. Таким образом, роль хемерина в атерогенезе до конца не ясна.

Липокалин-2, или липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), — это гликопротеин массой 25 кДа, экспрессируемый в адипоцитах, нейтрофилах, остеобластах, нефроцитах, гепатоцитах и макрофагах, в первую очередь проявляющий антимикробные свойства, активирующий синтез провоспалительных цитокинов и регулирующий гомеостаз глюкозы, железа, дифференцировку и пролиферацию клеток, воспаление, фиброз [7, 44]. Первоначально NGAL выделен из специфических гранул нейтрофилов в местах инфекции и воспаления. Многочисленные исследования показали, что концентрация NGAL в сыворотке положительно коррелирует с тяжестью и летальностью при ИБС, факторами риска атеросклероза, что обусловлено его проатерогенными эффектами, а сам NGAL является чувствительным и специфическим биомаркером риска ИБС [45]. Проатерогенное действие NGAL реализуется через активацию воспаления, адгезию клеток к сосудистой стенке, образование пенистых клеток и нестабильных бляшек. Показано, что эффекты зависят от стадии атерогенеза и в большей степени реализуются на поздних этапах. NGAL усиливает синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и MCP-1 в активированных макрофагах и ГМК коронарных артерий [44, 46]. Образует комплекс с MMP-9, предотвращая ее деградацию, усиливает протеолитическую активность, тем самым участвуя в ремоделировании сосудов; комплекс NGAL/MMP9 обнаружен в атеросклеротических бляшках, особенно с гематомой и центральным некрозом [44, 46]. В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (англ. human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) NGAL стимулирует клеточную адгезию и увеличивает экспрессию генов ICAM-1, VCAM-1 и NF- κ B, вызывает активацию пролиферации эндотелиальных клеток и ГМК.

Провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , интерферон- γ). Адипоциты секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, участвующих в атерогенезе, которые экспрессируются и другими клетками (лейкоциты, макрофаги, эндотелиоциты,

тромбоциты, мастоциты, ГМК), формируя обширную цитокиновую сеть, регулирующую флогенные реакции, редокс-статус, гемостаз и гемореологию, пролиферацию, дифференцировку и гибель клеточных элементов атеросклеротической бляшки, липидный профиль плазмы [47, 48]. Большинство провоспалительных цитокинов в настоящее время рассматриваются не только в качестве прогностических маркеров, но и как терапевтическая цель при атеросклерозе [49]. ИЛ-6 — это циркулирующий цитокин, главным образом вырабатываемый активированными макрофагами и лимфоцитами. Увеличение его концентрации наблюдается при ожирении, и предполагается, что часть ИЛ-6 производится подкожной жировой тканью. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови связан с индексом массы тела и инсулинорезистентностью. При этом известно, что концентрация ИЛ-6 в плазме крови значительно увеличивается у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Исходя из этого можно предположить, что продукция ИЛ-6 и др. провоспалительных цитокинов может быть ключевым звеном в патогенезе ССЗ на фоне АО, в частности ИБС [50]. ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α участвуют в синтезе и секреции др. провоспалительных цитокинов, хемокинов, потенцируя тем самым исходные эффекты [51]. Общеизвестно, что ИЛ-6, ИЛ-8 выступают в роли хемоаттрактантов для лейкоцитов. Показана роль ИЛ-1 β , интерферона- γ , TNF- α в экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, в т. ч. ICAM-1, VCAM-1, а также на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах, обеспечивающая проникновение лейкоцитов в субэндотелий [52]. Такие цитокины, как ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-18 и др., активируют нейтрофилы, моноциты/макрофаги и эндотелиоциты, что приводит к повышению генерации АФК и азота. Тем самым они участвуют в формировании окислительного стресса, необходимого для трансформации липопротеинов, регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и поддержания других функций. ИЛ-1 β и другие провоспалительные цитокины угнетают синтез и эффекты противовоспалительных, например ИЛ-10. ИЛ-1 β стимулирует адгезию тромбоцитов к коллагену и тромбину.

Провоспалительные цитокины, особенно ИЛ-6, ИЛ-18, TNF- α , участвуют в регуляции липидного профиля плазмы. Так, ИЛ-6 повышает содержание триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП; ИЛ-18 — содержание общего холестерина, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности; ИЛ-1 β , TNF- α — увеличивают транзитоз ЛПНП через эндотелиальные клетки и внутрь макрофагов [53]. Провоспалительные цитокины участвуют в эволюции атеросклеротической бляшки: ИЛ-1 β , TNF- α увеличивают содержание пенистых клеток, активируют пролиферацию макрофагов и ГМК, стимулируют синтез коллагена в покрышке, ИЛ-6, ИЛ-18, напротив, активируют синтез MMP-9, что приводит к разрушению соединительно-тканного матрикса, истончению покрышки и формированию уязвимых, склонных к разрыву бляшек [54]. Эффекты провоспалительных цитокинов неоднозначны, определяются их концентрацией, синергизмом действия, этапом атерогенеза и др. факторами. Так, уровень ИЛ-1 β в сыворотке может служить биомаркером кальцификации бляшек и формирования плотной покрышки поздних стадиях атерогенеза, на ранних этапах — усилить разрушение соединительно-тканной матрицы [55].

Адипокины антиатерогенного действия

Адипонектин состоит из 244 аминокислот и кодируется геном *ADIPOQ* на хромосоме 3q27, имеет молекулярную массу 30 кДа, впервые был идентифицирован как адипокин, регулирующий липидный метаболизм и чувствительность к инсулину; кроме жировых клеток синтезируется эндотелиоцитами, кардиомиоцитами, ГМК; существует в нескольких изоформах: высокой, средней, низкой молекулярной массы и глобулярной, каждая

из которых обладает определенной биологической активностью, антиатерогенные свойства наиболее выражены у высокомолекулярной формы [6, 56, 57]. Защитные эффекты зависят от возраста или генетических особенностей и реализуются активацией рецепторов AdipoR1 и AdipoR2, АМР-активированной протеинкиназой (*англ.* AMP-activated protein kinase, AMP), MAPKp38 и рецептора активации пролиферации пероксисом α (*англ.* peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α).

У людей высокие концентрации адипонектина в плазме (норма от 2 до 20 мг/л) связаны с низким риском ИБС, в т. ч. инфаркта миокарда у мужчин [57]. Однако повышенный уровень адипонектина ассоциирован с неблагоприятными исходами, включая ухудшение прогноза у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью, что обозначают как «парадокс адипонектина» [58]. Это объясняется формированием резистентности к адипонектину, беременем сопутствующей патологии, снижением клиренса адипонектина в условиях поражения почек и печени при ССЗ и клинической гетерогенностью сердечной недостаточности: во многих исследованиях, посвященных смертности при сердечной недостаточности, пациентов со сниженной фракцией выброса и сохраненной фракцией выброса объединяли [59]. При застойной сердечной недостаточности высокий уровень адипонектина может быть обусловлен эффектами мозгового и предсердного натриуретического пептида, уровни которых повышаются, а также снижением экспрессии рецепторов адипонектина и формированием резистентности. Многочисленные исследования свидетельствуют о защитной роли адипонектина при атеросклерозе, однако точные молекулярные механизмы этого до конца не ясны. Уровень адипонектина положительно связан с концентрацией холестерина в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и отрицательно — с триглицеридами плазмы с толщиной интима-медиа артерий, что опосредовано регуляцией биогенеза ЛПВП через активацию сигнального пути PPAR γ и печеночного X-рецептор α (*англ.* liver X receptor α , LXR- α) в макрофагах, увеличение экспрессии липопротеиновой липазы и рецептора липопротеинов очень низкой плотности в скелетных мышцах [7, 56]. Адипонектин проявляет противовоспалительные свойства, его концентрация в сыворотке отрицательно коррелирует с маркерами воспаления, такими как СРБ и IL-6. Адипонектин опосредует трансформацию фенотипа макрофагов из провоспалительного M1 в противовоспалительный M2, подавляет фагоцитарную способность и экспрессию тканевого фактора макрофагами, снижает риск тромбоза, формирование пенистых клеток [56]. Адипонектин ингибирует NF- κ B, опосредованную Toll-подобными рецепторами, синтез TNF- α и др. провоспалительных цитокинов и повышает синтез противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-1RA [60]. Адипонектин снижает активность NADPH-оксидазы и продукцию АФК, увеличивает биодоступность и синтез оксида азота (II) через активацию eNOS, снижает экспрессию адгезивной молекулы VCAM-1, VEGF-опосредованную миграцию лейкоцитов и эндотелиоцитов через сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата протеинкиназы A (цАМФ-ПКА), что ослабляет прогрессирование атеросклероза [61]. Адипонектин ограничивает апоптоз кардиомиоцитов, блокируя сигнальный путь TLR4/NF- κ B при участии miR-711, а также ограничивает избыточную гипертрофию миокарда и кардиофиброз, индуцированные ангиотензином II, через пути протеинкиназы B (*англ.* protein kinase B, Akt); гликогенсинтазы-киназы 3 β (*англ.* glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β); β -катенин и Akt/механическую мишень рапамицина (*англ.* mammalian target of rapamycin, mTOR) [62].

Програнулин синтезируется, помимо адипоцитов, иммунными клетками, эпителиальными клетками, нейронами и хондроцитами, состоит из 593 аминокислот, имеет молеку-

лярную массу около 88 кДа [63]. Участие в атерогенезе реализуется за счет антифлогенных эффектов, воздействия на локальное и/или системное воспаление, хемотаксис ГМК сосудов и макрофагов за счет снижения экспрессии TNF- α , MCP-1, IL-1 β , а также молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, конкурентного связывания рецепторов TNFR, рассматривается как лиганд семейства TNF, образующий гетерогексамерный комплекс с тремя доменами связывания TNFR. Дефицит програнулина приводит к увеличению захвата холестерина макрофагами путем экзофагии и образованию пенистых клеток. Генетическая делеция програнулина на атерогенном фоне, например у мышей с нокаутированным геном рецептора ЛПНП (*англ.* low-density lipoprotein receptor, *Ldlr*^{-/-}), ускоряет атеросклероз, несмотря на благоприятный липидный профиль плазмы, подчеркивая важность эффектов програнулина [64, 65]. У пациентов с нелеченой семейной гиперхолестеринемией установлена связь между содержанием холестерина в составе липопротеинов плазмы и концентрацией програнулина [66]. Програнулин регулирует сосудистый тонус за счет повышения активности eNOS, активации синтеза оксида азота (II), контроля митофагии и активности митохондриального комплекса I [67]. Програнулин ограничивает тромбоз атеросклеротической бляшки за счет антиагрегантного и антикоагулянтного действия с заинтересованностью как внутреннего, так и внешнего пути каскада коагуляции, однако продукты протеолиза програнулина обладают провоспалительным действием, повышая экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 и TNF- α , что может иметь значение в проатерогенных эффектах [68].

Фактор роста фибробластов 21 (*англ.* fibroblast growth factor 21, FGF-21) синтезируется, кроме адипоцитов, гепатоцитами и скелетными мышцами. Антиатерогенное действие FGF-21 включает изменение липидного профиля плазмы с уменьшением концентрации триглицеридов, ЛПНП, увеличением ЛПВП, снижение образование пенистых клеток, активацию их гибели, антиапоптозное действие в отношении эндотелиоцитов, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты. FGF-21 снижает цитотоксические и проапоптозные эффекты перекиси водорода, его применение у мышей с нокаутированным геном аполипопротеин E (*англ.* apolipoprotein E, apoE^{-/-}) защищает от дислипидемии, снижает генерацию АФК и эндоплазматический стресс за счет подавления внутриклеточного пути NOD-подобного рецептора семейства 3, содержащего пиринный домен (*англ.* nod-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3). Кроме этого, FGF-21 увеличивает секрецию адипонектина, потенцируя его антиатерогенные эффекты [6].

FGF-21 оказывает выраженное влияние на липидный профиль крови через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, через активацию рецепторного комплекса FGFR1- β -Klotho. Это запускает внутриклеточные сигнальные пути (например, MAPKp38), регулирующие экспрессию генов липидного обмена. Во-вторых, через усиление окисления жирных кислот — повышает экспрессию ферментов β -окисления (например, карнитин-пальмитоилтрансферазу 1), активирует PPAR α . В-третьих, снижение липогенеза (подавляет синтез жирных кислот) за счет ингибирования стерол-регуляторного элемент-связывающего фактора транскрипции 1с (*англ.* sterol regulatory element-binding protein, 1cSREBP-1c), снижения активности ацетил-кофермента А-карбоксилазы. В-четвертых, участвует в модуляции жировой ткани за счет усиления термогенеза в бурой жировой ткани, повышения экспрессии разобщающего белка 1 (*англ.* uncoupling protein 1, UCP-1). В результате этих механизмов под действием FGF-21 наблюдается улучшение липопротеинового профиля (снижение уровня триглицеридов, ЛПНП и увеличение ЛПВП) [69].

Адипокины с неопределенной ролью в атерогенезе

Ряд адипокинов, включая адипсин, IL-17, оментин, костные морфогенетические белки (*англ.* bone morphogenetic proteins, BMP), васпин, участвуют в атерогенезе, однако сведения об этом ограничены, имеющихся данных недостаточно, чтобы однозначно проиллюстрировать их роль, т. к. ряд адипокинов демонстрирует противоречивые эффекты, которые могут зависеть от концентрации, типа клеток-мишеней, стадии заболевания и метаболического состояния организма.

Адипсин (фактор комплемента D) является первым веществом, выявленным из белой жировой ткани, определившим название для всех последующих: адипокины. Имеются данные о том, что концентрация в плазме адипсина положительно связана со смертностью и повторной госпитализацией при ИБС, увеличением толщины интима-медиа сонной артерии [70]. В качестве ключевых механизмов выступают активация комплемента и лейкоцитов (особенно Т-клеток и макрофагов), низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение дифференцировки и сократимости ГМК, потенцирование апоптоза кардиомиоцитов после инфаркта миокарда за счет активации фермента поли-аденозиндифосфат-рибозополимеразы-1 [71]. В экспериментальных условиях на нокаутированных по гену адипсина мышах не выявлено активации атерогенеза [72].

IL-17 выступает в роли как про-, так и антиатерогенного фактора в зависимости от экспериментальных условий и контекста. Представлены данные об активации под влиянием IL-17 моноцитов, синтеза хемокинов и провоспалительных цитокинов, дифференцировки макрофагов и одновременно перестройке Th1 в сторону противовоспалительного фенотипа. Неоднозначные эффекты IL-17 могут быть обусловлены его различными свойствами на разных стадиях атерогенеза, влиянием диеты и эпигенетических факторов в отношении экспрессии гена IL-17. Ряд исследований констатируют отсутствие значимых отличий концентрации в сыворотке IL-17 у больных с ИБС по сравнению со здоровыми лицами [73].

Висфатин, или никотинамидфосфорибозилтрансфераза (*англ.* nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT), также известный как фактор усиления колоний пре-B-клеток, является адипокином, преимущественно синтезируемым висцеральной жировой тканью.

С биохимической точки зрения NAMPT представляет собой фермент, участвующий в биосинтезе никотинамидадениндинуклеотида (*англ.* nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺), который играет ключевую роль в клеточном метаболизме и энергетическом обмене.

Экспериментальные исследования показали, что NAMPT может оказывать проатерогенные эффекты. Он способен стимулировать выработку провоспалительных цитокинов, усиливать экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками и способствовать пролиферации ГМК сосудов. Кроме того, повышенная экспрессия NAMPT обнаружена в нестабильных атеросклеротических бляшках и в макрофагах, содержащих липиды [74].

Тем не менее данные клинических исследований остаются противоречивыми. Некоторые работы демонстрируют связь между повышенным уровнем NAMPT и развитием метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и ССЗ. Однако в других исследованиях подобная корреляция не обнаружена.

Предполагается, что двойственная роль NAMPT может быть связана с различием между внутриклеточной и внеклеточной формами белка, а также с особенностями регуляции его экспрессии в различных тканях [75].

Оментин — это недавно открытый адипокин, экспрессируется преимущественно в висцеральной жировой ткани. Одни данные свидетельствуют о его способности ингибировать накопление в сосудистой стенке макрофагов, образование пенистых клеток, синтез провоспалительных цитокинов и изменять дифференцировку макрофагов в сторону M2 фенотипа, проявлять антиоксидантные и антиапоптотические свойства; другие — о корреляции высокой или, напротив, низкой концентрации оментина в сыворотке с риском ИБС [76].

Оментин-1 улучшает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует поглощение глюкозы и оказывает положительное влияние на функцию эндотелия. Экспериментальные исследования показали, что такой адипокин способен увеличивать синтез оксида азота через активацию сигнального пути Akt/eNOS, что способствует вазодилатации и улучшению сосудистой функции.

Кроме того, оментин-1 подавляет экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1 и ICAM-1), а также способствует поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип M2. Эти эффекты могут замедлять развитие атеросклеротических поражений сосудов.

Тем не менее клинические исследования дают противоречивые результаты. В некоторых работах снижение уровня оментина-1 в плазме крови ассоциируется с повышенным риском ИБС и атеросклероза. В то же время другие исследования показывают, что повышенная концентрация данного адипокина может быть связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ССЗ.

Подобные различия могут быть обусловлены этническими особенностями популяций, различиями в дизайне исследований и стадиями заболевания [75].

Оментин-1 первоначально был идентифицирован как растворимый лектин, связывающий галактофуранозу. Оментин-1 в большом количестве экспрессируется в висцеральном жире человека, и его циркулирующая концентрация снижена у лиц с ожирением. Более того, уровни оментина-1 в плазме отрицательно коррелируют с толщиной интимы-медии сонной артерии, установленным маркером раннего атеросклероза у здоровых мужчин и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Уровни оментина-1 отрицательно связаны с распространенностью и ангиографической тяжестью ИБС у пациентов с метаболическим синдромом. Кроме того, уровни оментина-1 в сыворотке ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, чем у лиц со стабильной стенокардией. Эти данные подтверждают полезность оментина-1 в качестве биомаркера ИБС [77].

Аспросин является недавно открытым адипокином, который секретируется белой жировой тканью в условиях энергетического дефицита [78]. Основной функцией аспросина является стимуляция высвобождения глюкозы из печени, что способствует поддержанию энергетического баланса организма [79]. В последние годы появились данные о возможной роли аспросина в регуляции воспалительных процессов и функции сосудистого эндотелия [79]. Однако исследования, посвященные его влиянию на развитие атеросклероза, остаются ограниченными.

Некоторые экспериментальные работы предполагают, что аспросин может участвовать в регуляции процессов воспаления и окислительного стресса в сосудистой стенке. Тем не менее на сегодняшний день недостаточно доказательств, позволяющих однозначно определить его роль в атерогенезе [80].

Белки семейства CTRP — семейство белков C1q/фактора некроза опухоли-родственные (*англ.* C1q/tumor necrosis factor-related proteins, CTRP) включает ряд адипокинов, струк-

турно сходных с адипонектином. Эти белки участвуют в регуляции метаболизма глюкозы, липидного обмена и воспалительных процессов. В 2004 г. описано высококонсервативное семейство паралогов аминопептидаз N (*англ.* aminopeptidase N, APN), обозначенное как белки, связанные с C1q/TNF. Каждый из 15 известных членов (CTRП1–CTRП15) состоит из 4 различных доменов, включающих N-концевой сигнальный пептид, короткий вариабельный домен, коллагеноподобный домен и C-концевой глобулярный домен, подобный C1q. Как CTRП, так и APN принадлежат к суперсемейству белков C1q/TNF. Исследованные на предмет структурного сходства с APN, члены семейства CTRП демонстрируют широкий спектр функций [77, 80].

Некоторые представители семейства CTRП, такие как CTRП1 и CTRП3, демонстрируют двойственные эффекты в отношении атеросклероза. В одних исследованиях показано, что они обладают противовоспалительными свойствами и улучшают функцию эндотелия, тогда как в других работах они ассоциируются с развитием воспаления и метаболических нарушений. Такая противоречивость результатов может быть обусловлена различиями в экспериментальных моделях, а также влиянием сопутствующих факторов, включая ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию.

Несмотря на значительное количество исследований, роль ряда адипокинов остается неоднозначной. К адипокинам с неопределенной или противоречивой ролью в атерогенезе относятся NAMPT, оментин-1, хемерин, аспросин и некоторые представители семейства CTRП.

Противоречивость результатов исследований может быть обусловлена различиями в экспериментальных моделях, особенностями популяций пациентов и стадиями заболевания [80].

Выводы

Таким образом, в контексте патогенеза атерогенных форм ИБС широкий спектр (более 600) адипокинов может быть дифференцирован в зависимости от их участия в атерогенезе на про- и антиатерогенные и адипокины с неопределенной ролью. Механизмы действия адипокинов проатерогенного влияния (лептин, хемерин, резистин, липокалин-2, IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8 IFN- γ , TNF- α и др.) включают: формирование хронического воспаления с активацией синтеза провоспалительных цитокинов, C-реактивного белка, окислительного стресса, дислипидемией, опосредованных дисфункцией эндотелия, ГМК и внеклеточного матрикса сосудистой стенки, избыточное образование пенистых клеток. Роль адипокинов антиатерогенного действия (адипонектин, FGF-21 и др.) реализуется за счет изменения липидного профиля плазмы (снижение концентрации в сыворотке холестерина в составе ЛПНП, триглицеридов и повышение холестерина в составе ЛПВП), противовоспалительных (снижение экспрессии MCP-1 в макрофагах и VEGF на эндотелиоцитах, снижение синтеза провоспалительных и увеличение синтеза противовоспалительных цитокинов), антиоксидантных свойств (снижение генерации АФК). Адипокины с неопределенной ролью в атерогенезе (адипсин, IL-17, оментин и др.) являются объектом пристального изучения и уточнения их роли в патогенезе ИБС. Большая часть рассмотренных адипокинов формирует адипокиновую сеть со сложными, зачастую неоднозначными взаимодействиями при АО и может рассматриваться в качестве биомаркеров в атерогенезе и ИБС. Представленная информация расширяет имеющиеся сведения о роли адипокинов в патогенезе ИБС, является предпосылкой для проведения дальнейших исследований и совершенствования диагностических, прогностических, тера-

певтических, профилактических синергичных стратегий у больных с ИБС и АО в клинической практике, в том числе в контексте персонализированной биомолекулярной медицины, направленной на снижение глобального бремени атеросклероза.

Список источников | References


1. Nowicka G. Obesity and obesity-related disorders-editorial. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7954. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25147954>.
2. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*. 2018;13(4):851–863. DOI: <https://10.5114/aoms.2016.58928>.
3. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, et al. Cardiovascular risk of adipokines: A review. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(6):2082–2095. DOI: <https://10.1177/0300060517706578>.
4. An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose tissue and metabolic health. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2023;47(5):595–611. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0011>.
5. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127:74–82. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI88883>.
6. Matar DB, Elahi MA, Sukkarieh H, Nassar WK, Aljada A. Unlocking the secrets: Adipose tissue dysfunction and atherosclerosis-mechanisms and innovative therapeutic approaches. *Atherosclerosis*. 2025;408:120424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120424>.
7. Jung HN, Jung CH. The role of anti-inflammatory adipokines in cardiometabolic disorders: Moving beyond adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13529. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22413529>.
8. Liu L, Shi Z, Ji X, Zhang W, Luan J, Zahr T, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(5):272. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04286-2>.
9. Raman P, Khanal S. Leptin in atherosclerosis: Focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5446. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>.
10. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on atherosclerosis: Lesson from the past and future research directions. *Journal Multidisciplinary Healthcare*. 2020;17:621–633. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S254016>.
11. Kotlyarov S. Involvement of lipids and lipid mediators in inflammation and atherogenesis. *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(15):2971–2991. DOI: <https://doi.org/10.2174/0109298673303369240312092913>.
12. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, Scheau C, Baz RO, Caruntu A, et al. The interplay between obesity and inflammation. *Life*. 2024;14(7):856. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14070856>.
13. Engin AB. Message transmission between adipocyte and macrophage in obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2024;1460:273–295. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_9.
14. Jia X, Lin H, Ding Y, Hu C, Wang S, Li M, et al. Phenotyping obesity through a two-dimensional tree structure reveals cardiometabolic heterogeneity. *Cell Reports Medicine*. 2025;6(11):102372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102372>.
15. Koshelskaya OA, Narizhnaya NV, Kologrivova IV, Suslova TE, Kravchenko ES, Kharitonova OA, et al. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;1(38):64–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74>.
16. McMillan R, Kirabo A. Chemerin as a mediator of hypertension and cardiometabolic diseases (a comprehensive review). *Current Hypertension Reports*. 2025;28(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-025-01354-3>.
17. Favaretto F, Bettini S, Busetto L, Milan G, Vettor R. Adipogenic progenitors in different organs: Pathophysiological implications. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2022;23(1):71–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09686-6>.
18. Lie L, Wang H, Hu J, Liu Z, Hu F. The role of novel adipokines and adipose-derived extracellular vesicles (ADEVs): Connections and interactions in liver diseases. *Biochemical Pharmacology*. 2024;222:116104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116104>.
19. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2338. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25042338>.
20. Roy P, Kant R, Kaur A, Kumar H, Kumar R. Leptin resistance and cardiometabolic disorders: Bridging molecular pathways, genetic variants, and therapeutic innovation. *Current Cardiology Reviews*. 2025;21(5):e1573403X356019. DOI: <https://doi.org/10.2174/011573403X356019250118170444>.

21. Misch M, Puthanveetil P. The head-to-toe hormone: Leptin as an extensive modulator of physiologic systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5439. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105439>.
22. Wang C, Chang L, Wang J, Xia L, Cao L, Wang W, et al. Leptin and risk factors for atherosclerosis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(46):e36076. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036076>.
23. Bruder A, Bruder-Nascimento T. Adipose tissue-derived adipokines in vascular physiology and pathophysiology: Insights and implications. *Comprehensive Physiology*. 2025;15(3):e70018. DOI: <https://doi.org/10.1002/cph4.70018>.
24. Odeberg J, Halling A, Ringborn M, Freitag M, Persson ML, Vaara I, et al. Markers of inflammation predicts long-term mortality in patients with acute coronary syndrome — a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25 (1):190. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04608-9>.
25. Vasamsetti SB, Natarajan N, Sadaf S, Florentin J, Dutta P. Regulation of cardiovascular health and disease by visceral adipose tissue-derived metabolic hormones. *The Journal of Physiology*. 2023;601(11):2099–2120. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP282728>.
26. Pan H, Lu X, Ye D, Feng Y, Wan J, Ye J. The molecular mechanism of thrombospondin family members in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;11:1337586. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1337586>.
27. Liu B, Yang H, Song YS, Sorenson CM, Sheibani N. Thrombospondin-1 in vascular development, vascular function, and vascular disease. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2024;155:32–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2023.07.011>.
28. Galley JC, Singh S, Awata WMC, Alves JV, Bruder-Nascimento T. Adipokines: Deciphering the cardiovascular signature of adipose tissue. *Biochemical Pharmacology*. 2022;206:115324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115324>.
29. Del Cristo Rodríguez Pérez M, González DA, Rodríguez IM, Coello SD, Fernández FJC, Díaz BB, et al. Resistin as a risk factor for all-cause (and cardiovascular) death in the general population. *Scientific Reports*. 2022;12(1):19627. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24039-2>.
30. Musialik K, Miller-Kasprzak E, Walczak M, Markuszewski L, Bogdański P. The association between serum resistin level, resistin (-420C/G) single nucleotide variant, and markers of endothelial dysfunction, including salt taste preference in hypertensive patients. *Nutrients*. 2022;14(9):1789. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14091789>.
31. Yang HM, Kim J, Kim BK, Seo HJ, Kim JY, Lee JE, et al. Resistin regulates inflammation and insulin resistance in humans via the endocannabinoid system. *Research*. 2024;7:0326. DOI: <https://doi.org/10.34133/research.0326>.
32. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, Anido-Varela L, Tarazón E, Roselló-Lletí E, et al. Adipokines and inflammation: Focus on cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7711. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>.
33. Datta S, Koka S, Boini KM. Understanding the role of adipokines in cardiometabolic dysfunction: A review of current knowledge. *Biomolecules*. 2025;15(5):612. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom15050612>.
34. Quispe R, Sweeney T, Martin SS, Jones SR, Allison MA, Budoff MJ, et al. Associations of adipokine levels with levels of remnant cholesterol: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(18):e030548. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030548>.
35. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2021;512:84–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.010>.
36. Imiela AM, Stepnicki J, Zawadzka PS, Bursa A, Pruszczyk P. Chemerin as a driver of cardiovascular diseases: New perspectives and future directions. *Biomedicines*. 2025;13(6):1481. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061481>.
37. Pischon T, Nimptsch K. Blood-based obesity biomarkers and their relevance for disease risk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2026;01:15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01229-2>.
38. Wang B, Kou W, Ji S, Shen R, Ji H, Zhuang J, et al. Prognostic value of plasma adipokine chemerin in patients with coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:968349. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.968349>.
39. Kurihara O, Kim HO, Russo M, Araki M, Nakajima A, Lee H, et al. Relation of low-density lipoprotein cholesterol level to plaque rupture. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:48–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.016>.
40. Mitsis A, Khattab E, Myrianthefs M, Tzikas S, Kadoglou NPE, Fragakis N, et al. Chemerin in the spotlight: Revealing its multifaceted role in acute myocardial infarction. *Biomedicines*. 2024;12(9):2133. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092133>.
41. Xie Y, Liu L. Role of Chemerin/ChemR23 axis as an emerging therapeutic perspective on obesity-related vascular dysfunction. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(1):141. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03220-7>.

42. Tang C, Chen G, Wu F, Cao Y, Yang F, You T, et al. Endothelial CCRL2 induced by disturbed flow promotes atherosclerosis via chemerin-dependent $\beta 2$ integrin activation in monocytes. *Cardiovascular Research*. 2023;119:1811–1824. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad085>.
43. Wabel EA, Krieger-Burke T, Watts SW. Vascular chemerin from PVAT contributes to norepinephrine and serotonin-induced vasoconstriction and vascular stiffness in a sex-dependent manner. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2024;327(6):H1577–H1589. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00475.2024>.
44. Ji Z-S, Jiang H, Xie Y, Wei QP, Yin XF, Ye JH, et al. Chemerin promotes the pathogenesis of preeclampsia by activating CMKLR1/p-Akt/CEBPa axis and inducing M1 macrophage polarization. *Cell Biology and Toxicology*. 2022;38(4):611–628. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09636-7>.
45. Yang HH, Wang X, Li S, Liu Y, Akbar R, Fan GC. Lipocalin family proteins and their diverse roles in cardiovascular disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023;244:108385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108385>.
46. Lin TY, Leu HB, Wu YW, Tseng WK, Lin TH, Yeh HI, et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels for cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention: A prospective longitudinal cohort study. *Biomarker Research*. 2025;13(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00737-7>.
47. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10470. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.
48. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1082. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021082>.
49. Garlanda C, Di Ceglie I, Jaillon S. IL-1 family cytokines in inflammation and immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. 2025;22(11):1345–1362. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01358-8>.
50. Garbuzova EV, Khudyakova AD, Alekseev S.E. Association of adipokines with coronary heart disease in young and middle-aged people. *Atherosclerosis*. 2023;19(4):444–456. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-2-444-456>.
51. Zheng JB, Li XY, Zhu JM, Liu C, Song XT, Wang B, et al. Engineered immune-driven theranostics for clinical cardiology. *Military Medical Research*. 2025;12(1):76. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00664-6>.
52. González L, Rivera K, Andia ME, Martínez Rodríguez G. The IL-1 family and its role in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):17. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms24010017>.
53. Chen S, Savas A, Atici A, Lee Y, Lane M, Aubuchon E, et al. Interleukin-1 signaling on vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis in a murine model of Kawasaki disease. *Journal of the American Heart Association*. 2025;14(11):e040687. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040687>.
54. Bolanle IO, de Liedekerke Beaufort GC, Weinberg PD. Transcytosis of LDL across arterial endothelium: Mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2025;45(4):468–480. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321549>.
55. Chiorescu RM, Mocan M, Inceu AI, Buda AP, Blendea D, Vlaicu SI. Vulnerable atherosclerotic plaque: Is there a molecular signature? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13638. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113638>.
56. Tall AR, Bornfeldt KE. Inflammasomes and atherosclerosis: A mixed picture. *Circulation Research*. 2023;132(11):1505–1520. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321637>.
57. Han W, Yang S, Xiao H, Wang M, Ye J, Cao L, et al. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15627. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415627>.
58. Aljafary MA, Al-Suhaimi EA. Adiponectin system (rescue hormone): The missing link between metabolic and cardiovascular diseases. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1430. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071430>.
59. Dikme R. Adiponectin paradox in coronary artery bypass graft patients: A comparative analysis of pericardial fluid and plasma levels. *Cureus*. 2025;17(10):e93766. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.93766>.
60. Beberashvili I, Cohen-Cesla T, Khatib A, Hamad RA, Azar A, Stav K, et al. Comorbidity burden may explain adiponectin's paradox as a marker of increased mortality risk in hemodialysis patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9087. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88558-0>.
61. Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, Adolph TE. Adipokines: Masterminds of metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2025;25(4):250–265. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01103-8>.
62. Zhou Y, Li H, Xia N. The interplay between adipose tissue and vasculature: Role of oxidative stress in obesity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:650214. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650214>.
63. Zuo Y, Xiao T, Qiu X, Liu Z, Zhang S, Zhou N. Adiponectin reduces apoptosis of diabetic cardiomyocytes by regulating miR-711/TLR4 axis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00904-y>.

64. Huang G, Jian J, Liu CJ. Progranulinopathy: A diverse realm of disorders linked to progranulin imbalances. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2024;76:142–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.11.001>.
65. Qiao G, Lu Y, Wu J, Ren C, Lin R, Zhang C. Progranulin's protective mechanisms and therapeutic potential in cardiovascular disease. *Cells*. 2025;14(11):762. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14110762>.
66. Nguyen AD, Nguyen TA, Singh RK, Eberle D, Zhang J, Abate JP, et al. Progranulin in the hematopoietic compartment protects mice from atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;277:145–154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.042>.
67. Nádró B, Lőrincz H, Juhász L, Szentpéteri A, Sztanek F, Varga É, et al. Determination of serum progranulin in patients with untreated familial hypercholesterolemia. *Biomedicines*. 2022;10(4):771. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040771>.
68. Bruder-Nascimento A, Awata WMC, Alves JV, Singh S, Costa RM, Bruder-Nascimento T. Progranulin maintains blood pressure and vascular tone dependent on Ephrina2 and sortilin1 receptors and endothelial nitric oxide synthase activation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(16):e030353. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030353>.
69. Szczepańska E, Gietka-Czernel M. FGF21: A novel regulator of glucose and lipid metabolism and whole-body energy balance. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(4):203–211. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1778-4159>.
70. Alyahya AM. The role of progranulin in ischemic heart disease and its related risk factors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;175:106215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106215>.
71. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, et al. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e013716. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013716>.
72. Hao S, Zhang J, Pei Y, Guo L, Liang Z. Complement factor D derived from epicardial adipose tissue participates in cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction by mediating PARP-1 activity. *Cellular Signaling*. 2023;101:110518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110518>.
73. Man W, Song X, Xiong Z, Gu J, Lin J, Gu X, et al. Exosomes derived from pericardial adipose tissues attenuate cardiac remodeling following myocardial infarction by adipsin-regulated iron homeostasis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1003282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1003282>.
74. Liu L, Chan M, Yu L, Wang W, Qiang L. Adipsin deficiency does not impact atherosclerosis development in Ldlr^{-/-} mice. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism*. 2021;320(1):E87–E92. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00440.2020>.
75. Laera N, Malerba P, Vacanti G, Nardin S, Pagnesi M, Nardin M. Impact of immunity on coronary artery disease: An updated pathogenic interplay and potential therapeutic strategies. *Life*. 2023;13(11):2128. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13112128>.
76. Ali S, Alam R, Ahsan H, Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2023;33:483–493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.11.023>.
77. Pedro WJS, Barbosa Júnior FV, Alves FNBR, Braga LV, Alves LR, Afonso JPR, et al. Role of adipokines chemerin, visfatin, and omentin in obesity and their inflammatory and metabolic implications. *Biomedicines*. 2025;13:2321. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13102321>.
78. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13:1101091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1101091>.
79. Mazur-Bialy AI. Asprosin enhances cytokine production by a co-culture of fully differentiated mature adipocytes and macrophages leading to the exacerbation of the condition typical of obesity-related inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5745. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065745>.
80. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL, et al. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2017;81(7):920–928. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0458>.

Информация об авторах

Михаил Владимирович Осиков  — доктор медицинских наук, профессор, профессор Российской академии наук, заведующий кафедрой патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; начальник отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия.

E-mail: prof.osikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Лидия Александровна Эфрос — доктор медицинский наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: LLA1905@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-0211>

Сергей Михайлович Черепенин — старший лаборант кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; заведующий отделением кардиологии № 1, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorche74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-2751>

Илья Владимирович Трушин — старший лаборант кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; врач-рентгенолог рентгеновского отделения № 2, Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия.

E-mail: truchin_iv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2724-3813>

Юрий Иванович Агеев — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorageev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9700-3886>

Алексей Анатольевич Федосов — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

E-mail: fedosov.76@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Information about the authors

Mikhail V. Osikov [✉] — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Head of the Research Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: prof.osikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Lydia A. Efros — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: LLA1905@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-0211>

Sergey M. Cherepenin — Senior Laboratory Technician of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Head of the Department of Cardiology No. 1, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorche74@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-2751>

Ilya V. Trushin — Senior Laboratory Technician of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Radiologist of the X-ray Department No. 2, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: truchin_iv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2724-3813>

Yuri I. Ageev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorageev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9700-3886>

Alexey A. Fedosov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

E-mail: fedosov.76@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2224-5175>

Рукопись получена: 27 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 12 мая 2026. Принята к публикации: 14 мая 2026.

Received: 27 February 2026. Revised: 12 May 2026. Accepted: 14 May 2026.

УДК 618.14-006.6:577.213./217-076

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.129><https://elibrary.ru/QPOONP>

Эволюция представлений о предраковых поражениях шейки матки и возможностях прогнозирования развития цервикальной карциномы: обзор литературы

Юрий Алексеевич Семёнов¹, Александр Глебович Сычугов²✉,
Евгений Леонидович Казачков^{3,4}, Ирина Валерьевна Бойко⁵,
Глеб Вячеславович Сычугов^{3,4}, Алексей Васильевич Шерстобитов²,
Элла Алексеевна Казачкова³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁴ Областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия

⁵ Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия

✉ sychugovsag@gmail.com

Аннотация

Введение. В этом обзоре представлен системный анализ эволюции взглядов на трактовку предраковых поражений шейки матки и методы прогнозирования риска развития цервикальной карциномы.

Материалы и методы. Прослежен исторический путь от ранних морфологических классификаций, основанных на принципе градации через формирование концепции дисплазии и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) к утверждению системы Bethesda, ориентированной на клинические проявления и тактику ведения пациенток.

Результаты. Особый акцент сделан на проблемах морфологической диагностики: низкая воспроизводимость диагнозов и высокий уровень спонтанной регрессии диктуют необходимость пересмотра традиционных представлений. Доказанная связь с персистирующей ВПЧ-инфекцией и развитием карциномы легла в основу новой биологической модели. В обзоре описаны ключевые пути вирусной трансформации, включая дегградацию белков p53 и pRb под действием онкопротеинов E6 и E7. Решением проблемы субъективности стала стратификация риска на базе молекулярных тестов. Проведена детальная оценка роли иммуногистохимии (p16, p16/Ki-67), генотипирования ВПЧ и маркеров метилирования ДНК (FAM 19A4, miR124-2) в современных схемах скрининговой диагностики.

Обсуждение. Затронуты перспективы изучения регуляторных РНК (miRNA, circRNA), применения искусственного интеллекта и формирования единых платформ для профилактики всей группы ВПЧ-зависимых заболеваний. Делается вывод о том, что эволюция представлений от описательной феноменологии к высокоточной, с оценкой риска малигнизации составляет научную основу для достижения цели глобальной элиминации рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, метилирование ДНК, биомаркеры, стратификация риска, микроРНК

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Ю. А. Семёнов — главный редактор «Уральского медицинского журнала»; Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Эволюция представлений о предраковых поражениях шейки матки и возможностях прогнозирования развития цервикальной карциномы: обзор литературы / Ю. А. Семёнов, А. Г. Сычугов, Е. Л. Казачков [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 129–147. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.129>. EDN: <https://elibrary.ru/QPOONP>.

Evolution of Concepts on Cervical Precancerous Lesions and Methods for Predicting Cervical Carcinoma Risk: A Literature Review

Yuri A. Semenov¹, Alexander G. Sychugov^{2✉}, Evgeny L. Kazachkov^{3,4}, Irina V. Boyko⁵, Gleb V. Sychugov^{3,4}, Alexey V. Sherstobitov², Ella A. Kazachkova³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Scientific Research Institute of Maternal and Infant Health, Ekaterinburg, Russia

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁴ Chelyabinsk Regional Pathology Bureau, Chelyabinsk, Russia

⁵ Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia

✉ sychugovsag@gmail.com

Abstract

Introduction. This review presents a systematic analysis of the evolution of views on the treatment of precancerous lesions of the cervix and methods for predicting the risk of developing cervical carcinoma.

Materials and methods. The historical path has been traced from the early morphological classifications based on the principle of gradation through the formation of the concept of dysplasia and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) to the approval of the Bethesda system focused on clinical manifestations and patient management tactics.

Results. Special emphasis is placed on the problems of morphological diagnostics: the low reproducibility of diagnoses, the high level of spontaneous regression call into question traditional fundamental concepts. The proven link with persistent HPV infection and the development of cancer formed the basis of a new biological model. The review describes the key pathways of viral transformation, including the degradation of p53 and pRb proteins under the action of oncoproteins E6 and E7. Objective risk stratification based on molecular tests has become the solution to the problem of subjectivity. We have evaluated in detail the role of immunohistochemistry (p16, p16/Ki-67), HPV genotyping and DNA methylation markers (FAM 19A4, miR124-2) in modern screening diagnostic schemes.

Discussion. The prospects of studying regulatory RNAs (miRNA, circRNA), the use of artificial intelligence and the formation of unified platforms for the prevention of the entire group of HPV-dependent diseases are discussed. It is concluded that the evolution of ideas from descriptive phenomenology to a highly accurate one, with an assessment of the risk of malignancy, forms the scientific basis for achieving the goal of global elimination of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, DNA methylation, biomarkers, risk stratification, microRNA

Funding. The authors declare that they received no external funding for this study.

Conflict of interest. Yuri A. Semenov is the editor-in-chief of the *Ural Medical Journal*; Evgeny L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova are members of the editorial board of the *Ural Medical Journal*; they did not participate in the review of the material or the decision to publish it. The remaining authors declare no obvious or potential conflict of interest.

For citation: Semenov YA, Sychugov AG, Kazachkov EL, Boyko IV, Sychugov GV, Sherstobitov AV, et al. Evolution of concepts on cervical precancerous lesions and methods for predicting cervical carcinoma risk: A literature review. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):129–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.129>. EDN: <https://elibrary.ru/QPOONP>.

© Семёнов Ю. А., Сычугов А. Г., Казачков Е. Л., Бойко И. В., Сычугов Г. В., Шерстобитов А. В., Казачкова Э. А., 2026

© Semenov Yu. A., Sychugov A. G., Kazachkov E. L., Boyko I. V., Sychugov G. V., Sherstobitov A. V., Kazachkova E. A., 2026

Список сокращений

ВПЧ — вирус папилломы человека

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО — злокачественные новообразования

ИИ — искусственный интеллект

РНК — рибонуклеиновая кислота

РШМ — рак шейки матки

CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*англ.* cervical intraepithelial neoplasia)

circRNA — кольцевые РНК (*англ.* circular RNA)

CSCs — раковые стволовые клетки (*англ.* cancer stem cells)

E6, E7 — онкопротеины вируса папилломы человека

hr-HPV — вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (*англ.* high-risk human papillomavirus)

Ki-67 — ядерный антиген пролиферирующих клеток

miRNA — микроРНК (*англ.* microRNA)

p16INK4a — ингибитор циклинзависимой киназы 4 (*англ.* inhibitor of cyclin-dependent kinase 4)

p53, pRb — белки-супрессоры опухолей

SIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (*англ.* squamous intraepithelial lesion): низкой и высокой степеней (*англ.* low-grade and high-grade) — LSIL & HSIL

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин во всем мире [1]. В последние десятилетия национальные системы здравоохранения прилагают усилия для профилактики заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) шейки матки. Однако уровень заболеваемости РШМ остается высоким во всем мире. При этом важным звеном в комплексе мер по снижению заболеваемости и смертности от ЗНО является раннее выявление предраковых состояний. Подходы к диагностике предрака шейки матки за последние годы изменились, т. к. специалисты получили понимание о роли в процессе канцерогенеза инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ).

С учетом публикации новых данных, полученных в ходе проведения научных исследований, возникает необходимость пересмотра алгоритмов диагностики предрака и РШМ. Гипердиагностика этих состояний может вести к необоснованному расширению медицинских вмешательств, а ложноотрицательные результаты диагностики — к появлению запущенных стадий ЗНО. По этой причине современный этап развития медицины в изучении предраковых состояний шейки матки можно охарактеризовать как поиск условной золотой середины между чувствительностью и специфичностью диагностических методов.

Традиционный цитологический скрининг обладает рядом ограничений, связанных с вариабельностью интерпретации клеточных изменений и низкой воспроизводимостью результатов. В связи с этим интеграция в диагностическую цепочку молекулярных методов становится не просто дополнением, а необходимым условием для повышения эффективности профилактических и лечебных программ. Переход от реактивной тактики лечения уже возникших заболеваний к активному управлению рисками требует глубокого понимания причинности в развитии РШМ, в частности биологии ВПЧ, и комплексного ответа организма хозяина на различных этапах канцерогенеза.

Целью обзора является системный анализ эволюции представлений о плоскоклеточном интраэпителиальном поражении шейки матки: от первых гистологических классификаций цервикального предрака до современных концепций молекулярной стратификации такой патологии по степени риска, определяющих персонализированную тактику ведения пациенток этого профиля и открывающих путь к эффективной профилактике РШМ.

История вопроса: становление морфологических классификаций и зарождение концепции предрака

Зарождение принципа градации опухолей

Принято считать, что системный подход к оценке ЗНО берет начало в работе А. К. Бродерса (*англ.* A. C. Broders) [2]. В 1920 г., проанализировав 537 случаев плоскоклеточного рака губы, автор предложил числовую градацию опухолей по четырем степеням (*англ.* grades 1–4) на основе процентного соотношения дифференцированных и недифференцированных клеток. Принцип градации опухолей явился первой попыткой объективной оценки биологического потенциала клеточных трансформаций, значение которого вскоре было признано в обзорных исследованиях [3]. А. К. Бродерс [2] заложил методологический фундамент для всех последующих классификаций в онкологии, а историческая роль этого исследователя, как пионера персонализированного подхода в онкологии, подчеркивается в современных историко-медицинских материалах [4].

Значение исследования А. К. Бродерса [2] трудно переоценить, т. к. именно оно впервые позволило клиницистам прогнозировать течение заболевания на основе особенностей микроскопической картины предрака. До внедрения принципа градации подход к лечению был преимущественно унифицированным, без учета агрессивности конкретной опухоли. Предложенная система стимулировала развитие патологической анатомии как дисциплины, способной предоставлять прогностически значимую информацию. Впоследствии этот принцип был адаптирован для множества других локализаций ЗНО и стал универсальным языком общения между патологами и онкологами. Однако применительно к шейке матки прямая экстраполяция принципов градации инвазивного рака на стратификацию предраковых изменений потребовала доработки, поскольку биологическое поведение интраэпителиальных поражений имеет свою специфику, отличающуюся от инвазивных форм карциномы.

Формирование терминологии для обозначения предраковых трансформаций, понятие о дисплазии шейки матки

Применение логики градации на степени к неинвазивным трансформациям эпителия стало следующим этапом преобразования представлений о предраковых поражениях.

Дж. У. Рейган, М. Дж. Хамоник (*англ.* J. W. Reagan, M. J. Hamonic) [5] в 1956 г. выделили в предопухолевых эпителиальных трансформациях понятие «дисплазия» и предложили ее трехступенную классификацию (легкую, умеренную и тяжелую) на основе нарастания клеточной атипии и нарушения стратификации эпителия. В это же время, практически параллельно, Л. Г. Косс, Г. Р. Дерфи (*англ.* L. G. Koss, G. R. Durfee) [6] дали детальное цитоморфологическое описание койлоцитарной атипии, продемонстрировав и охарактеризовав группы клеток в толще покровного эпителия экзоцервикса с перинуклеарным просветлением и неправильно сформированными ядрами.

В этой связи определенным интересом представляют ранние работы, связавшие койлоцитоз с вирусным канцерогенезом. Так, еще в 1935 г. П. Раус, Дж. У. Бирд (*англ.* P. Rous,

J. W. Beard) [7] в классическом эксперименте на кроликах продемонстрировали возможность прогрессии вирус-индуцированных папиллом в инвазивную карциному, заложив теоретическую основу для понимания аналогичного процесса у человека.

Концепция цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)

Важнейшей вехой в систематизации многочисленных разрозненных терминов, призванных обозначать предраковые трансформации цервикального эпителия, явилась работа Р. М. Ричарта (*англ.* R. M. Richart) [8], опубликованная в 1967 г. Он предложил рассматривать дисплазию и карциному *in situ* не как отдельные нозологические формы, а как стадии единого биологического процесса — цервикальной интраэпителиальной неоплазии (*англ.* cervical intraepithelial neoplasia, CIN) с градацией CIN 1, CIN 2 и CIN 3. Эта концепция, подчеркивающая постепенность неопластической трансформации, стала доминирующей гистопатологической парадигмой на десятилетия. Внедрение конизации шейки матки как диагностического и лечебного метода («золотой стандарт») подтвердило необходимость точной морфологической верификации, одновременно выявив расхождения между результатами цитологии, прицельной биопсии и окончательным гистологическим заключением [9, 10].

Система Bethesda: переход к цитологической терминологии, ориентированной на клиническую тактику

Кульминацией и одновременно итогом «морфологической эры» стала разработка системы Bethesda в 1988–1989 гг. [11]. Она кардинально реформировала цитологическую отчетность, отказавшись от числовой классификации Папаниколау в пользу термина «плоскосточное интраэпителиальное поражение» (*англ.* squamous intraepithelial lesion, SIL), разделенного на поражения низкой и высокой степеней (*англ.* low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL & HSIL). Ключевым философским сдвигом, отраженным в последующих разъяснениях [12], стал переход от детального описания морфологических нюансов CIN к функционально-прогностической стратификации, явно связавшей LSIL с ВПЧ-инфекцией и CIN 1, а HSIL — CIN 2/3 и повышенным риском опухолевой прогрессии.

Современные представления: биологическая гетерогенность CIN, роль ВПЧ и молекулярная революция в диагностике

Кризис морфологической парадигмы: проблема воспроизводимости и естественная история CIN

К началу 1990-х гг., когда классификация CIN получила повсеместное распространение, стал очевиден ее главный методологический изъян, а именно низкая воспроизводимость диагнозов. Это касалось прежде всего пограничной и клинически значимой категории CIN 2. Данные многоцентровых исследований, в которых участвовали группы патологов, подтвердили, что CIN 2 представляет собой нечеткую гетерогенную категорию, где уровень согласия между врачами-патологоанатомами остается крайне низким [13–15]. По данным метаанализа [16], объединившего сведения о более чем 36 000 пациентках: в течение 24 месяцев спонтанная регрессия наблюдается в 60 % случаев CIN 1 и в 55 % случаев CIN 2. В это же время риск трансформации таких поражений в инвазивный рак остается крайне низким — менее 0,5 % и 1,4 % соответственно. Приведенная статистика демонстрирует биологическую гетерогенность процессов, которые морфологически объединяются термином CIN. Кроме того, эти данные обозначают масштабы проблемы гипердиагностики и неиз-

бежного в таких случаях лечения изменений, склонных к самостоятельному регрессу, что ставит под вопрос оправданность применяемой тактики ведения таких пациенток.

Проблема гипердиагностики предраковых состояний представляется особенно актуальной в группе молодых женщин, т. к. в этом возрасте транзиторная ВПЧ-инфекция встречается наиболее часто. Морфологическая картина при таких инфекциях может имитировать признаки неоплазии, что при отсутствии дополнительных молекулярных тестов ведет к ошибочной верификации CIN 2. Ошибочная диагностика влечет за собой выполнение конизации шейки матки, что, в свою очередь, повышает риски акушерских осложнений в будущих беременностях, включая преждевременные роды и истмико-цервикальную недостаточность. В связи с этим снижение субъективности в диагностике является вопросом не только онкологической безопасности, но и репродуктивного здоровья популяции.

Утверждение ВПЧ-канцерогенеза как фундаментальной биологической модели

Параллельно произошла революция в понимании причинности РШМ. Накопленные эпидемиологические и молекулярно-биологические данные окончательно утвердили персистирующую инфекцию ВПЧ высокого онкогенного риска (*англ.* high-risk human papillomavirus, hr-HPV) в качестве необходимой и достаточной причины развития цервикальной карциномы. Эта модель стала общепринятой и вошла в фундаментальные руководства по патологии [17]. Были детально расшифрованы ключевые механизмы вирусного канцерогенеза: онкопротеин E6 инактивирует супрессор опухолей p53 (прежде всего через его убиквитин-опосредованную деградацию), что ведет к накоплению мутаций и уклонению от апоптоза.

Как известно, цервикальный канцерогенез включает связывание онкопротеина E7 с белком ретинобластомы (pRb) с последующей его деградацией, в результате чего ослабляется контроль над клеточным циклом и провоцируется малоконтролируемая пролиферация [18, 19]. При этом показано [20], что движущей силой этого процесса становится не просто наличие вируса, а персистенция его ДНК и непрерывная работа онкогенов E6/E7. Для завершения клеточной трансформации необходимо взаимодействие вирусных белков с онкогеном MYC организма хозяина. Кроме того, прогрессия CIN сопровождается характерными сдвигами экспрессии генов, отвечающих за апоптоз и пролиферацию [21, 22].

Примечательно, что интеграция вирусного генома на начальных этапах регистрируется редко, но на стадии карциномы она встречается практически повсеместно. При этом утрачивается ген E2, что обуславливает дегрануляцию онкогенов E6/E7 и усиление их потенциала. Вирусные белки также воздействуют на теломеразную активность, способствуя иммортализации клеточной линии. Дестабилизация генома инфицированной клетки создает условия для накопления дополнительных мутаций. Следовательно, ВПЧ-инфекция закладывает фундамент для малигнизации, но для реализации угрозы часто нужны обстоятельства и условия, необходимые и достаточные для последующих клеточных трансформаций. Это объясняет вариабельность сроков развития опухоли даже при одинаковых типах вируса.

Первые объективные биомаркеры: иммуногистохимия p16^{INK4a} (p16) и p16/Ki-67 (CIN-test)

Необходимость объективизации гистологического исследования и степени воспроизводимости результатов обусловила разработку объективных морфологических критериев, позволяющих оценить реальную биологическую сущность процесса. Важным этапом в этом стало внедрение в диагностику иммуногистохимического определения экспрессии

белка p16^{INK4a} (p16). Этот белок является ингибитором циклинзависимых киназ, а его гиперэкспрессия возникает как прямое следствие нарушения негативной обратной связи в сигнальном пути pRb/E2F, когда онкопротеин E7 ВПЧ инактивирует pRb [23]. Вследствие этого маркер p16 в настоящее время признан высокоспецифичным суррогатным индикатором онкогенной активности ВПЧ [24].

Применение комбинации двух ИГХ-маркеров p16 и Ki-67 (методом двойного окрашивания), позволяющей оценить онкогенную трансформацию (через p16) и клеточную пролиферативную активность (через Ki-67), что повысило точность дифференциации реактивных изменений LSIL от онкогенных поражений высокого риска (CIN 2,3/HSIL) при исследовании гистологических и цитологических микропрепаратов [23–25].

Результаты обследования крупных проспективных когорт свидетельствуют: двойная окраска p16/Ki-67 демонстрирует более высокую специфичность в сравнении с цитологией при исследовании ВПЧ-положительных материалов. Это дает возможность сократить число направлений на кольпоскопию, не снижая при этом чувствительность выявления CIN 2 и CIN 3 [26–28]. Также изучалась возможность анализа p16 в сыворотке крови в качестве потенциального неинвазивного теста [29].

Использование иммуногистохимии в повседневной практике патологоанатомов стало ключевым моментом, разграничившим этап субъективной морфологической оценки и период объективной молекулярной верификации цервикального предрака. Ранее диагностика базировалась на визуальном анализе ядерно-цитоплазматических соотношений и архитектоники ткани, однако современные технологии позволяют визуализировать конкретные молекулярные события внутри клетки. Подобный сдвиг трансформирует саму суть верификации диагноза: врач-исследователь фиксирует не просто наличие атипии, а документально подтвержденное нарушение клеточного цикла, вызванное вирусной активностью.

Кроме того, следует иметь в виду, что унификация подходов играет ключевую роль во многоцентровых исследованиях и скрининговых программах, в которых квалификация исполнителей может различаться. Применение двойного окрашивания помогает объективизировать морфологическое исследование. При этом снижается количество ложноположительных результатов, которые могут послужить причиной излишнего объема терапевтического вмешательства с применением деструктивных лечебных методов. Уменьшение случаев гипердиагностики позволяет избежать необоснованных деструктивных вмешательств у пациенток с преходящими изменениями, сохраняя анатомическую целостность органа и репродуктивный потенциал пациенток. В перспективном плане подобная тактика ведет к снижению акушерской патологии, обусловленной последствиями перенесенных хирургических вмешательств на шейке матки.

Таким образом, ИГХ-исследование экспрессии маркеров p16 и Ki-67 служит не просто диагностическим тестом, а инструментом управления качеством медицинской помощи. Дальнейшее совершенствование методов детекции, включая автоматизацию анализа изображений, позволит сделать эти технологии еще более доступными для лабораторий разного уровня оснащения.

Молекулярная риск-стратификация: ВПЧ-генотипирование и анализ метилирования ДНК

Настоящая смена парадигмы в скрининге и диагностике предраковых поражений шейки матки и малигнизации связана с переходом от опосредованной оценки к прямой моле-

¹ p16^{INK4a} — ингибитор циклинзависимой киназы 4 (*англ.* inhibitor of cyclin-dependent kinase 4).

кулярной стратификации абсолютного индивидуального риска развития CIN+. Этот подход строится на последовательном анализе, начиная с первичного скрининга с помощью тестирования на ДНК/РНК¹ hr-HPV, обладающего более выраженной чувствительностью по сравнению с цитологией [30].

Первичная стратификация риска осуществляется с помощью ВПЧ-генотипирования. Установлено, что риск прогрессии в CIN 3+ варьирует в очень широких пределах (в десятки раз) в зависимости от генотипа вируса. При этом наибольшую онкогенную потенцию несет HPV16, за которым с отрывом следуют другие типы ВПЧ [31, 32].

Вторичная стратификация риска основана на анализе метилирования ДНК. К ранним и устойчивым эпигенетическим событиям в процессе цервикального канцерогенеза относится гиперметилирование промоторных зон отдельных генов генома хозяина. Сегодня применительно к РШМ наиболее подробно изучены и прошли валидацию маркеры FAM19A4 и miR124-2 [33–35]. Масштабные популяционные разработки, в т. ч. проспективное исследование 2024 г. Л. Шрайберхубер и др. (*англ.* L. Schreiberhuber et al.) [36] и серия авторитетных метаанализов [37, 38], представили убедительные данные, доказывающие, что стратегия, объединяющая ВПЧ-генотипирование с оценкой метилирования ДНК, демонстрирует более высокую диагностическую точность по сравнению с цитологией. Такой подход позволяет безопасно уменьшить число необоснованных направлений на кольпоскопию на 25–30 %, при этом надежно выявляя клинически значимые предраковые поражения шейки матки [39].

Эта методика показывает высокую эффективность и при стратификации риска у пациенток с неопределенными цитологическими результатами, в частности при заключении атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (*англ.* atypical squamous cells of undetermined significance) [40]. Примечательно, что актуальные клинические рекомендации уже интегрировали принципы молекулярной стратификации в алгоритмы принятия врачебных решений. Например, выявление факторов высокого риска прогрессирования (метастатическое поражение лимфоузлов, инвазия в параметрий, опухолевые клетки по линиям резекции) служит основанием для назначения адъювантной терапии, тогда как при низком риске опухолевой прогрессии дополнительное лечение не показано [41]. Это свидетельствует о том, что смена парадигмы от качественной классификации CIN к риск-ориентированной модели уже находит практическое воплощение в клинической работе. Эффективность биомаркеров метилирования подтверждена и при ВПЧ-ассоциированных поражениях в других локализациях, например при орофарингеальном раке. В настоящее время в медицинских исследованиях проводится широкий поиск новых панелей маркеров метилирования для повышения точности скрининговых исследований ЗНО [42, 43].

Одни из главных преимуществ анализа метилирования — высокая стабильность его результатов и возможность автоматизации исследования, что приводит к минимальному влиянию человеческого фактора. Если в рутинном морфологическом исследовании результат во многом зависит от опыта морфолога и качества препарата, то молекулярные тесты воспроизводят результат с высокой точностью независимо от субъективной оценки и погрешностей на этапе подготовки образца. Это открывает возможность стандартизировать ведение пациенток в медицинских организациях разного уровня. Комбинирование нескольких маркеров метилирования в единой панели позволяет повысить чувствительность метода без потери специфичности, что важно для масштабных скрининговых программ.

¹ ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота. РНК — рибонуклеиновая кислота.

Молекулярные механизмы: роль микроРНК (miRNA) и кольцевых РНК (circRNA)

МикроРНК (*англ.* miRNA) представляют собой короткие некодирующие последовательности, критически важные для регуляции генов после транскрипции. Исследователями выявлены уникальные профили экспрессии miRNA, соответствующие разным стадиям развития РШМ, включая период инфекции и инвазивный рост [44–46]. Так, при инфицировании онкогенными типами ВПЧ наблюдается дерегуляция miR-9, miR-21, miR-27b, miR-34a [47]. В то же время молекулы miR-29b, miR-145, miR-205 связаны с прогрессией опухоли и высоким инвазивным потенциалом. В связи с этим их предлагают использовать как диагностические и прогностические маркеры для оценки рисков неблагоприятного течения предраковой патологии [48–50]. miR-29b вовлечена в регуляцию инвазии, ангиогенеза и способна модулировать ответ на радиотерапию [51, 52].

Онкопротеины ВПЧ также могут напрямую подавлять экспрессию определенных miRNA (в частности, miR-148a-3p, miR-190a-5p), способствуя канцерогенезу [53]. Некоторые miRNA, такие как miR-142-3p, напрямую влияют на жизнеспособность опухолевых клеток [54]. Изучается потенциал использования профилей miRNA из цервикагинальной жидкости и плазмы крови для неинвазивной диагностики цервикального предрака и РШМ [55].

Особое направление в изучении анализируемой проблемы — исследование кольцевых РНК (*англ.* circular RNA, circRNA). circRNA — стабильные молекулы с замкнутой ковалентной структурой, участвующие в сложных сетях конкурирующих эндогенных РНК и модулирующих экспрессию ключевых генов [56, 57]. Их диагностический и прогностический потенциал сегодня активно изучается [58, 59]. Исследования последних лет раскрывают сложные регуляторные сети, например, роль miR-200b/429 в патогенезе РШМ [60], а также роль ВПЧ-онкопротеинов в регуляции продукции и активности miRNA, таких как miR-142-5p, для ускользания от иммунного ответа [61]. Продолжается поиск новых мишеней, таких как miR-95-3p [62], а также изучение роли других факторов канцерогенеза, таких как АРОВЕСЗВ, в прогнозе течения РШМ [63].

Изучение некодирующих РНК открывает новые горизонты в понимании регуляции генной экспрессии при цервикальном канцерогенезе. Долгое время научный интерес концентрировался преимущественно на белковых продуктах экспрессии генов, однако накопленные данные смещают акцент на уровень РНК-взаимодействий. Именно в этой страте происходит тонкая регуляция клеточных процессов. Для практической медицины ключевым преимуществом miRNA и circRNA выступает их высокая стабильность в разнообразных биологических средах, что позиционирует их как перспективные мишени для неинвазивной диагностики. В отличие от ДНК, подверженной быстрому разрушению внеклеточными ферментами, молекулы miRNA и circRNA сохраняют структурную целостность в циркуляции внеклеточно. Это обеспечивает возможность динамического мониторинга патологических процессов в реальном времени, исключая необходимость многократных инвазивных заборов ткани. Особенную пользу такая возможность приносит при оценке эффекта терапевтических мероприятий на стадиях, когда морфологические изменения еще явно не визуализируются. При этом комбинирование нескольких маркеров в одном тесте способствует росту специфичности диагностики, сглаживая индивидуальные колебания исследуемых показателей.

В свою очередь, понимание патогенетических связей, посредством которых вирусные онкопротеины изменяют работу клеточных микроРНК, открывает пути для разработки целевой (таргетной) терапии. Восстановление нормального уровня экспрессии подавленных

опухолевых супрессоров или ингибирование онкогенных микроРНК может привести к созданию новых классов таргетных лекарственных препаратов. Исследования в этой области находятся на стыке фундаментальной молекулярной биологии и клинической медицины, обещающая трансформацию подходов к лечению не только РШМ, но и других вирус-ассоциированных ЗНО. Перспективность такого направления подтверждается растущим количеством публикаций и увеличением финансирования исследований в области некодирующих геномов.

Роль раковых стволовых клеток в опухолевой прогрессии и рецидивах

Важным концептуальным дополнением к пониманию прогрессии цервикального канцерогенеза является гипотеза раковых стволовых клеток (*англ.* cancer stem cells, CSCs). Согласно этой парадигме, небольшая субпопуляция клеток внутри опухоли обладает способностью к асимметричному делению, самообновлению и устойчивостью к химио- и лучевой терапии [64]. Зона плоско-столчатого соединения шейки матки, содержащая клетки со стволоподобными свойствами, рассматривается как вероятная ниша для возникновения цервикальных CSCs. Резистентность популяции CSCs обусловлена комплексом защитных механизмов: усиленной репарацией ДНК, работой транспортных систем (например, *ABCG2*, *MDR1*), активно выводящих препараты из клетки, а также запуском сигнальных каскадов, блокирующих апоптоз (WNT/β-катенин, PI3K/Akt, Notch). По этой причине стволовые клетки рассматриваются сегодня как наиболее перспективная мишень для разработки новых лечебных подходов. Гипотеза CSCs объясняет природу поздних рецидивов, наблюдаемых после клинически эффективного завершения терапии. Стандартные протоколы лечения обычно нацелены на подавление пролиферации опухолевых клеток, однако они часто неэффективны против фракции стволовых клеток, выведенной из активно пролиферирующего цикла. В результате даже при достижении клинической ремиссии в организме может сохраняться биологическая основа для продолженного опухолевого роста. Следовательно, выявление специфических маркеров определения упомянутой «дремлющей» субпопуляции клеток в исследуемых тканевых образцах становится одной из ключевых задач для современной онкогинекологии.

Изучение механизмов резистентности CSCs выявило необходимость пересмотра подходов к адъювантной терапии. В отличие от классических схем, ориентированных на циторедукцию, перспективные стратегии должны основываться на принудительной дифференцировке стволовых клеток либо дестабилизации их микроокружения. Изоляция стволовых клеток от стромальной поддержки и сигнальных путей способна повысить их чувствительность к стандартным терапевтическим воздействиям. Отдельного внимания заслуживает зона плоско-столчатого соединения, рассматриваемая как вероятная ниша для CSCs, что обуславливает необходимость прицельного забора тканевого материала для морфологического исследования именно из этой области при проведении кольпоскопии. Недоучет наличия описанных фракций стволовых клеток с их биологическими особенностями может привести к отсутствию результатов лечения. Именно поэтому включение этих принципов в клинические рекомендации критически важно для улучшения прогноза течения заболеваний и эффективности терапии.

Перспективы интеграции высокоточной диагностики и искусственного интеллекта (ИИ)

Качественно новый уровень профилактики РШМ основан на современном этапе накапливающихся знаний о молекулярных маркерах риска прогрессирования предрака шейки матки. Текущая научно-практическая модель курации таких состояний опирается на оцен-

ку индивидуального молекулярного риска малигнизации и создает условия для перехода к формированию целостной системы профилактики цервикальной карциномы.

Комплексные алгоритмы на основе многоуровневых данных и динамического прогнозирования

Принято считать, что логичным развитием станет создание интегрированных платформ, комбинирующих данные различных молекулярных уровней, таких как статус и генотип ВПЧ, профили метилирования нескольких генов, экспрессионные сигнатуры miRNA и, возможно, данные о соматических мутациях. Обработка этих многомерных данных с помощью алгоритмов ИИ и машинного обучения позволит рассчитывать интегральный индекс индивидуального риска прогрессирования цервикального предрака в РШМ высокой точности [65]. При этом важным направлением сегодня становится разработка моделей динамического прогнозирования риска, которые учитывают изменения биомаркеров у одной и той же женщины с течением времени, что позволяет формировать интервалы скрининга, оптимизированные под текущую клиническую ситуацию [66].

Внедрение таких систем позволит перейти от статических рекомендаций по интервалам скрининга к динамическому мониторингу, основанному на индивидуальной траектории риска. Алгоритмы машинного обучения способны выявлять скрытые закономерности в больших массивах данных, которые не очевидны для естественного интеллектуального анализа. Это включает в себя учет не только молекулярных параметров, но и анамнеза, возраста, иммунного статуса, клиники и предыдущих результатов тестирования. Персонализация интервалов наблюдения поможет снизить нагрузку на систему здравоохранения за счет их увеличения для женщин низкого риска и концентрации ресурсов на пациентках с высокой вероятностью опухолевой прогрессии. Технологическая готовность таких платформ постоянно растет, и вопрос их внедрения упирается преимущественно в экономическое обоснование и нормативное регулирование.

Автоматизация, доступность и ИИ в визуальной диагностике

Будущее скрининга базируется на высокоавтоматизированных молекулярных тестах, которые могут выполняться на самозабираемых образцах, что критически важно для преодоления социокультурных и географических барьеров [67]. Параллельно революционные изменения происходят в области визуальной диагностики. Алгоритмы ИИ для анализа цифровых изображений при кольпоскопии и гистологических изменениях демонстрируют точность, сопоставимую с экспертами, в обнаружении и классификации предраковых поражений [68, 69].

Универсальные молекулярные платформы для всех HPV-ассоциированных раков

Важнейшей перспективой развития учения о цервикальном карциногенезе является расширение применения валидированных биомаркеров (в первую очередь, метилирования FAM19A4/miR124-2) за пределы шейки матки. Доказанная эффективность этих маркеров при орофарингеальном раке [42] открывает путь к созданию единой скрининговой и диагностической платформы для всего спектра заболеваний, ассоциированных с ВПЧ.

Разработку универсальных диагностических платформ рассматривают сегодня как шаг к серьезным организационно-экономическим последствиям. Создание изолированных тестов для каждой конкретной локализации опухоли сопряжено с высокими затратами ресурсов, необходимых для валидации, процедуры регистрации и последующего внедрения в клиническую практику. В то же время унификация методологических подходов, ба-

зирующаяся на общности молекулярных механизмов канцерогенеза, открывает большие диагностические возможности, которые ведут к уменьшению стоимости единичного исследования, критически значимому для системы общественного здравоохранения, где высокотехнологичная помощь нередко ограничена бюджетными рамками. Кроме того, единая диагностическая платформа способствует оптимизации логистики и упрощает подготовку кадров, поскольку методика анализа данных остается сопоставимой вне зависимости от вида биологического материала. Биологическая целесообразность описанного подхода подтверждается тем, что онкогенные типы ВПЧ реализуют трансформацию клеток через схожие молекулярные пути, независимо от тканевой принадлежности очага поражения.

В связи с этим эпигенетические изменения, характерные для РШМ, с высокой вероятностью будут воспроизводиться и при других локализациях. Это позволяет экстраполировать данные клинических исследований, полученные на больших когортах пациенток с цервикальной патологией, на другие группы больных. В перспективе это может привести к созданию комплексных скрининговых программ, охватывающих группы риска по всем ВПЧ-ассоциированным заболеваниям одновременно. Такой подход соответствует современным тенденциям персонализированной медицины, где фокус смещается с лечения органа на лечение пациента с учетом его индивидуального молекулярного профиля и рисков.

Жидкостная биопсия, новые терапевтические мишени и химиопрофилактика

Исследования в области неинвазивной диагностики (жидкостной биопсии) фокусируются на выявлении циркулирующей опухолевой ДНК, внеклеточных везикул и miRNA в плазме крови или цервикагинальной жидкости для динамического мониторинга риска [55, 70]. Исследование молекулярных механизмов, регулируемых miRNA и circRNA, ведет к определению новых связей в сигнальных путях цервикального канцерогенеза. Выявленные взаимосвязи могут служить не только маркерами морфогенеза рака, но и новыми терапевтическими мишенями для разработки препаратов таргетной химиотерапии, направленной на торможение или остановку механизмов канцерогенеза [71, 72].

Стабильность молекул miRNA в биологических жидкостях организма делает их удобными для использования при неинвазивном мониторинге исследуемых заболеваний. Анализ профилей miRNA, которые секретируются ВПЧ-инфицированными клетками, коррелирует с активностью вирусных онкогенов (E6/E7). Такие данные могут служить основной для «жидкостной биопсии», позволяющей динамически оценивать риск опухолевой прогрессии [73]. Разработка стандартизированных панелей на базе ПЦР-детекции miRNA может обеспечить высокую эффективность метода, что сделает его доступным для массового скрининга.

Использование технологии жидкостной биопсии изменяет взаимодействие врача и пациента при скрининге. Отсутствие инвазивного забора ткани потенциально повышает приверженность пациенток к профилактическим осмотрам. Дискомфорт пациента при обследовании — значимый фактор неэффективности профилактических программ, ведь страх перед процедурой часто удерживает пациента от визита к врачу. Доступный неинвазивный метод забора материала для молекулярного анализа открывает возможности для охвата труднодоступных групп: жительниц отдаленных районов и социально уязвимых слоев.

Динамический мониторинг с помощью метода жидкостной биопсии позволяет оценивать ответ на терапию в режиме реального времени, что затруднено при традиционных

морфологических методах. Снижение уровня циркулирующих маркеров свидетельствуют об эффективности терапии задолго до клинически определяемых признаков регрессии патологического процесса. Рост анализируемых показателей сигнализирует о резистентности или раннем рецидиве и позволяет скорректировать тактику ведения. Широкое внедрение таких методов в повседневную практику потребует разработки алгоритмов интерпретации полученных данных и референсных значений. Не исключено, что в будущем контроль заболевания станет непрерывным процессом на основе регулярного качественного анализа биологических жидкостей. Это обеспечит своевременность помощи и минимальную инвазивность манипуляций.

Интеграция с глобальной стратегией элиминации РШМ Всемирной организации здравоохранения

Высокоточная диагностика предраковых поражений цервикальной карциномы приобретает максимальную эффективность лишь в сочетании с первичной профилактикой. Вакцинация против ВПЧ выступает фундаментальным звеном, снижая циркуляцию онкогенных типов вируса в популяции, что, в свою очередь, повышает прогностическую ценность скрининговых тестов. Данные ВПЧ-генотипирования станут важнейшим инструментом мониторинга эффективности программ вакцинации на популяционном уровне, позволяя отслеживать изменение циркуляции вакцинных и невакцинных онкогенных типов вируса [32, 74].

Таким образом, формируется целостная экосистема профилактики: массовая вакцинация → высокоточный молекулярный скрининг, выявляющий женщин с резидуальным риском → таргетное лечение выявленных предраковых цервикальных поражений. Именно такой комплексный подход, основанный на глубоком понимании индивидуальной биологии заболевания, использующий последние достижения молекулярной медицины и цифровых технологий, является необходимым условием для практической реализации амбициозной цели Всемирной организации здравоохранения по элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения.

Эффективность первичной профилактики напрямую зависит от охвата вакцинацией: при целевом показателе Всемирной организации здравоохранения 90 % в Российской Федерации программы иммунизации реализуются лишь в 27 регионах, что составляет около 10 % целевой популяции [75]. Расширение национального календаря прививок является необходимым условием для достижения стратегии элиминации РШМ.

Синергия между вакцинацией и скринингом является ключевым элементом стратегии элиминации РШМ. Вакцинация снижает общую вирусную нагрузку в популяции, что потенциально может повысить положительную прогностическую ценность скрининговых тестов за счет снижения числа ложноположительных результатов, связанных с транзиторными инфекциями. Важно помнить, что доступные на сегодня вакцины не обеспечивают защиту от всех известных онкогенных типов вируса. Следовательно, отказываться от скрининга нельзя даже в отношении вакцинированных групп населения. Регулярный мониторинг распределения вирусных типов в популяции позволит актуализировать состав вакцин и диагностических панелей.

Конечная стратегическая задача — выстроить непрерывный цикл профилактических мер. В этой модели каждый элемент поддерживает эффективность остальных, что в итоге приведет к стойкому снижению заболеваемости в масштабе нескольких поколений женщин.

Заключение

Трансформация взглядов на предраковые процессы шейки матки служит наглядной иллюстрацией развития современной медицины. Наблюдается последовательный переход от чисто описательной феноменологии к этиологически обоснованным моделям и, наконец, функционально-прогностическим концепциям персонализированного подхода.

Низкая воспроизводимость морфологических классификаций CIN, сопряженная с углублением знаний о биологической гетерогенности поражений, потребовала пересмотра самих целей диагностического поиска. Вместо фиксации степени дисплазии приоритетом стала количественная оценка персонального риска прогрессии цервикального предрака до CIN 3. Подтвержденное преимущество комплексных алгоритмов (ВПЧ-тестирование, генотипирование, метилирование ДНК хозяина) перед традиционной цитологией обозначает рубеж в развитии цервикального скрининга. Исследование регуляторных механизмов более глубокого уровня (miRNA, circRNA) не просто проясняет детали канцерогенеза, но и формирует базу для новых биомаркеров и мишеней терапии. Перспективы развития учения о предраке и РШМ связаны с синтезом многоуровневых молекулярных данных посредством ИИ, автоматизацией и унификацией платформ для всех ВПЧ-ассоциированных патологий. Подобный сдвиг от универсальных схем к прецизионному управлению рисками создает фундамент для реализации глобальной цели — элиминации РШМ как угрозы здоровью женщин.

В завершение важно подчеркнуть, что научные успехи не снимают задачи по оптимизации организационной структуры скрининговых программ. Высокие технологии останутся невыполнимыми без гарантии их доступности для различных социальных групп и роста медицинской грамотности населения. Внедрение инноваций в практику требует обновления образовательных стандартов для специалистов и просветительской работы с пациентами. Реализация потенциала современных методов возможна лишь в сочетании передовой науки, грамотного управления здравоохранением и социальной ответственности. Научный поиск в области предраковых состояний шейки матки и цервикальном канцерогенезе еще далек от завершения.

Список источников | References

1. Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Current Problems in Cancer*. 2018;42(5):457–465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003>.
2. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty-seven cases. *Journal of the American Medical Association*. 1920;74(10):656–664. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1920.02620100016007>.
3. Stein JJ. The study of cancer. *The American Journal of Surgery*. 1935;30(3):515–521. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(35\)91092-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(35)91092-3).
4. Wright JR Jr. Albert C. Broders, tumor grading, and the origin of the long road to personalized cancer care. *Cancer Medicine*. 2020;9(13):4490–4494. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.3112>.
5. Reagan JW, Hamonic MJ. Dysplasia of the uterine cervix. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1956;63(6):1236–1244. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1956.tb32133.x>.
6. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1956;63(6):1245–1261. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1956.tb32134.x>.
7. Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *The Journal of Experimental Medicine*. 1935;62(4):523–548. DOI: <https://doi.org/10.1084/JEM.62.4.523>.
8. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1967;10:748. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003081-196712000-00002>.
9. Carter B, Cuyler K, Thomas WL, Creadick R, Alter R. The methods of management of carcinoma in situ of the cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1952;64(4):833–849. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)38799-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)38799-3).

10. Chao S, McCaffrey RM, Todd WD, Moore JG. Conization in evaluation and management of cervical neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1969;103(4):574–584. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)31860-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)31860-3).
11. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *Journal of the American Medical Association*. 1989;262(7):931–934. PMID: <https://pubmed.gov/2754794>.
12. Kurman RJ, Malkasian GD Jr, Sedlis A, Solomon D. From Papanicolaou to Bethesda: The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstetrics and Gynecology*. 1991;77(5):779–782. PMID: <https://pubmed.gov/1849626>.
13. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, et al. Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Intra- and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology*. 1990;16(4):371–376. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1990.tb01141.x>.
14. Creagh T, Bridger JE, Kupek E, Fish DE, Martin-Bates E, Wilkins MJ. Pathologist variation in reporting cervical borderline epithelial abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Clinical Pathology*. 1995;48(1):59–60. DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.48.1.59>.
15. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN Diagnoses among different pathologists: Data from histology reviews from a multicenter randomized study. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(1):125–132. DOI: <https://doi.org/10.1309/AJCPBRK7D1YUWFP>.
16. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2021;25(3):221–231. DOI: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604>.
17. Kumar V, Bauer C, Stewart JH 4th. TIME is ticking for cervical cancer. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):941. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12070941>.
18. Buitrago-Pérez A, Garaulet G, Vázquez-Carballo A, Paramio JM, García-Escudero R. Molecular signature of HPV-induced carcinogenesis: pRb, p53 and gene expression profiling. *Current Genomics*. 2009;10(1):26–34. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920209787581235>.
19. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Science*. 2007;98(10):1505–1511. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00546.x>.
20. Jabbar SF, Abrams L, Glick A, Lambert PF. Persistence of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer requires the continuous expression of the human papillomavirus type 16 E7 oncogene. *Cancer Research*. 2009;69(10):4407–4414. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0023>.
21. Narisawa-Saito M, Inagawa Y, Yoshimatsu Y, Haga K, Tanaka K, Egawa N, et al. A critical role of MYC for transformation of human cells by HPV16 E6E7 and oncogenic HRAS. *Carcinogenesis*. 2012;33(4):910–917. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs104>.
22. Pinion SB, Kennedy JH, Miller RW, MacLean AB. Oncogene expression in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer of cervix. *The Lancet*. 1991;337(8757):1579. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92518-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92518-7).
23. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(3):147–172. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21139>.
24. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(15):4154–4162. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0270>.
25. Pirtea L, Secosan C, Margan M, Moleriu L, Balint O, Grigoras D, et al. p16/Ki-67 dual staining has a better accuracy than human papillomavirus (HPV) testing in women with abnormal cytology under 30 years old. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019;19(4):336–341. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3560>.
26. White C, Bakhiet S, Bates M, Keegan H, Pilkington L, Ruttle C, et al. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: A 2-year prospective study. *Cytopathology*. 2016;27(4):269–276. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12317>.
27. Luttmmer R, Dijkstra MG, Snijders PJ, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology for detecting cervical (pre)cancer in a HPV-positive gynecologic outpatient population. *Modern Pathology*. 2016;29(8):870–878. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.80>.
28. Yu L, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *Journal of Cancer*. 2019;10(12):2654–2660. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.32743>.
29. Mao C, Balasubramanian A, Yu M, Kiviat N, Ridder R, Reichert A, et al. Evaluation of a new p16 (INK4A) ELISA test and a high-risk HPV DNA test for cervical cancer screening: Results from proof-of-concept study. *International Journal of Cancer*. 2007;120(11):2435–2438. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.22612>.

30. Song F, Yan P, Huang X, Wang C, Du H, Qu X et al. Roles of extended human papillomavirus genotyping and multiple infections in early detection of cervical precancer and cancer and HPV vaccination. *BMC Cancer*. 2022;22(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09126-3>.
31. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16086. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
32. Ito K, Kimura R, Konishi H, Ozawa N, Yaegashi N, Ohashi Y, et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(2):138–144. DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz161>.
33. Nedjai B, Reuter C, Ahmad A, Banwait R, Warman R, Carton J, et al. Molecular progression to cervical precancer, epigenetic switch or sequential model? *International Journal of Cancer*. 2018;143(7):1720–1730. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31549>.
34. Kaliff M, Lillsunde Larsson G, Helenius G, Karlsson MG, Bergengren L. Full genotyping and FAM19A4/miR124-2 methylation analysis in high-risk human papillomavirus-positive samples from women over 30 years participating in cervical cancer screening in Örebro, Sweden. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274825. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274825>.
35. Salta S, Lobo J, Magalhães B, Henrique R, Jerónimo C. DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epigenetics*. 2023;15(1):125. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01537-2>.
36. Schreiberhuber L, Barrett JE, Wang J, Redl E, Herzog C, Vavourakis CD, et al. Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nature Medicine*. 2024;30(8):2251–2257. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03014-6>.
37. Dick S, Vink FJ, Heideman DAM, Lissenberg-Witte BI, Meijer CJLM, Berkhof J. Risk-stratification of HPV-positive women with low-grade cytology by FAM19A4/miR124-2 methylation and HPV genotyping. *British Journal of Cancer*. 2022;126(2):259–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01614-4>.
38. Peronace C, Cione E, Abrego-Guandique DM, Fazio M, Panduri G, Caroleo MC, et al. FAM19A4 and hsa-miR124-2 Double methylation as screening for ASC-H- and CIN1 HPV-positive women. *Pathogens*. 2024;13(4):312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens13040312>.
39. Xia W, Wang J, Yang X, Sha Y, Hou F, Li J, et al. DNA methylation triage of human papillomavirus-positive atypical squamous cells of undetermined significance in cervical cancer screening. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2026;46(1):2623828. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2026.2623828>.
40. Cheng X, Chai R, Zhang T, Chen Y, Fan F, Ye Y, et al. A novel methylation-detection panel for HPV associated high-grade squamous intraepithelial lesion and cervical cancer screening. *Scientific Reports*. 2024;14(1):25556. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75047-3>.
41. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. INTERLACE investigators. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): An international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2024;404(10462):1525–1535. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01438-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01438-7).
42. Donà MG, Giuliani E, Laquintana V, Covelto R, Pellini R, Moretto S, et al. FAM19A4 and miR124-2 methylation status in human papillomavirus-driven and human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Infectious Agents and Cancer*. 2025;20(1):71. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-025-00697-5>.
43. Kniazeva M, Zabegina L, Shalaev A, Smirnova O, Lavrinovich O, Berlev I, Malek A. NOVAprep-miR-Cervix: New method for evaluation of cervical dysplasia severity based on analysis of six miRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9114. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119114>.
44. Suvanasuthi R, Therasakvichya S, Kanchanapiboon P, Promptmas C, Chimnaronk S. Analysis of precancerous lesion-related microRNAs for early diagnosis of cervical cancer in the Thai population. *Scientific Reports*. 2025;15(1):142. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84080-1>.
45. Liu SS, Chan KKL, Chu DKH, Wei TN, Lau LSK, Ngu SF et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Molecular Oncology*. 2018;12(12):2009–2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383>.
46. Faizullin LZ, Karnaukhov VN, Bairamova GR, Chernova VF, Mzarelua GM, Chausov AA, et al. Expression of mir-29b in cervical epithelium in cervical intraepithelial neoplasias. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2):87–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.87-90>.
47. Liu M, Wang W, Chen H, Lu Y, Yuan D, Deng Y, et al. miR-9, miR-21, miR-27b, and miR-34a expression in HPV16/58/52-infected cervical cancer. *BioMed Research International*. 2020;2020:2474235. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2474235>.
48. Yu F, Liu J, Dong W, Xie J, Zhao X. The diagnostic value of miR-145 and miR-205 in patients with cervical cancer. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(3):1825–1832. PMID: <https://pubmed.gov/33841707>.

49. Li Y, Zhang Z, Xiao Z, Lin Y, Luo T, Zhou Q, et al. Chemotherapy-mediated miR-29b expression inhibits the invasion and angiogenesis of cervical cancer. *Oncotarget*. 2017;8(9):14655–14665. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14738>.
50. Liu D, Liu C, Wang X, Ingvarsson S, Chen H. MicroRNA-451 suppresses tumor cell growth by down-regulating IL6R gene expression. *Cancer Epidemiology*. 2014;38(1):85–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.12.005>.
51. Szekeczés T, Galamb Á, Varga N, Benczik M, Kocsis A, Schlachter K, et al. Increased miR-20b level in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology Oncology Research*. 2020;26(4):2633–2640. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00852-w>.
52. Zhang T, Xue X, Peng H. Therapeutic delivery of miR-29b enhances radiosensitivity in cervical cancer. *Molecular Therapy*. 2019;27(6):1183–1194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.03.020>.
53. Han MS, Lee JM, Kim SN, Kim JH, Kim HS. Human papillomavirus 16 oncoproteins downregulate the expression of miR-148a-3p, miR-190a-5p, and miR-199b-5p in cervical cancer. *BioMed Research International*. 2018;2018:1942867. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1942867>.
54. Dong H, Song J. miR-142-3p reduces the viability of human cervical cancer cells by negatively regulating the cytoplasmic localization of HMGB1. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(3):212. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9644>.
55. Calfa S, de Freitas AJA, Causin RL, Hirai W, Possati-Resende JC, Dos Reis R, et al. Exploring shared microRNA profiles in liquid-based cytology and plasma as biomarkers of high-grade intraepithelial lesions. *Scientific Reports*. 2025;16(1):828. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30514-3>.
56. Heydarnia E, Dorostgou Z, Hedayati N, Mousavi V, Yahyazadeh S, Alimohammadi M, et al. Circular RNAs and cervical cancer: Fiends or foes? A landscape on circRNA-mediated regulation of key signaling pathways involved in the onset and progression of HPV-related cervical neoplasms. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01494-0>.
57. Lou S, Yang W, Zhao Q, Ouyang Y, Cao L, Lin C. Identification of circRNA-mediated competing endogenous RNA network involved in the development of cervical cancer. *Molecular and Cellular Probes*. 2024;78:101984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2024.101984>.
58. Du J, Tan T, Yu Y, Wang H. The mechanism of ECT1/E6E7 cervical intraepithelial neoplasia cells regulated by *Acinetobacter lwoffii* through circ-LDHA/HMGB1. *BMC Microbiology*. 2025;25(1):326. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-025-04043-y>.
59. Xu Y, Li C, Cheng L, Wang S, Wu Y, Li S, et al. Prognostic and diagnostic value of circRNA expression in cervical cancer: A meta analysis. *Frontiers in Oncology*. 2025;14:1488040. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1488040>.
60. Chauhan P, Pramodh S, Hussain A, ElSORI D, LakhnPal S, Kumar R, et al. Understanding the role of miRNAs in cervical cancer pathogenesis and therapeutic responses. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024;12:1397945. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1397945>.
61. Shukla V, Mallya S, Adiga D, Sriharikrishna S, Chakrabarty S, Kabekkodu SP. Bioinformatic analysis of miR-200b/429 and hub gene network in cervical cancer. *Biochemical Genetics*. 2023;61(5):1898–1916. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10356-2>.
62. Ling J, Sun Q, Tian Q, Shi H, Yang H, Ren J. Human papillomavirus 16 E6/E7 contributes to immune escape and progression of cervical cancer by regulating miR-142-5p/PD-L1 axis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2022;731:109449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109449>.
63. Feng S, Lu Y, Sun L, Hao S, Liu Z, Yang F, et al. MiR-95-3p acts as a prognostic marker and promotes cervical cancer progression by targeting VCAM1. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(21):1171. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-5184>.
64. Naumova LA, Starodumova VA. Modern concepts in cervical carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):145–155. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-145-155>.
65. Roy S, Roy A, Clarke MA, Gradissimo A, Burk RD, Wentzensen N, et al. Dynamic risk prediction for cervical precancer screening with continuous and binary longitudinal biomarkers. *The Annals of Applied Statistics*. 2024;18(1):246–265. DOI: <https://doi.org/10.1214/23-aoas1788>.
66. Williams J, Kostjuk M, Biron VL. Molecular detection methods in HPV-related cancers. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:864820. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864820>.
67. Mathivanan SK, Francis D, Srinivasan S, Khatavkar V, P K, Shah MA. Enhancing cervical cancer detection and robust classification through a fusion of deep learning models. *Scientific Reports*. 2024;14(1):10812. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61063-w>.
68. Mascarenhas M, Martins M, Barroso L, Spindler L, Fathallah N, Manzione T, et al. Automated detection and classification of cervical and anal squamous cancer precursors using deep learning and multidevice colposcopy. *Scientific Reports*. 2025;15(1):33068. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14514-x>.
69. Zeng K, Zheng W, Mo X, Liu F, Li M, Liu Z, et al. Dysregulated microRNAs involved in the progression of cervical neoplasm. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;292(4):905–913. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3702-5>.

70. Wilting SM, Snijders PJ, Verlaat W, Jaspers A, van de Wiel MA, van Wieringen WN, et al. Altered microRNA expression associated with chromosomal changes contributes to cervical carcinogenesis. *Oncogene*. 2013;32(1):106–116. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.20>.
71. Wan G, Xie W, Liu Z, Xu W, Lao Y, Huang N, et al. Hypoxia-induced MIR155 is a potent autophagy inducer by targeting multiple players in the MTOR pathway. *Autophagy*. 2014;10(1):70–79. DOI: <https://doi.org/10.4161/autophagy.26534>.
72. Wang Y, Chen A, Zheng C, Zhao L. miR-92a promotes cervical cancer cell proliferation, invasion, and migration by directly targeting PIK3R1. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(8):e23903. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23893>.
73. Arkhangelskaya PA, Bakhidze EV, Berlev IV, Samsonov RB, Ivanov MK, Malek AV. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: Molecular aspects and prospects of clinical application. *Siberian Journal of Oncology*. 2016;15(4):88–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97>.
74. Zhang SQ, Zhang J, Yu Y, Yu MM, Wei J, Tang YH. APOBEC3B expression has prognostic significance in cervical cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2023;16(3):48–56. PMID: <https://pubmed.gov/37033395>.
75. Shmakova NA, Chistyakova GN, Kononova IN, Remizova II, Grishkina AA. High-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: Relevance of the problem, search for prospects (literature review). *Problems of Reproduction*. 2021;27(1):33–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20212701133>.

Информация об авторах

Юрий Алексеевич Семёнов — доктор медицинских наук, доцент, ректор, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: u-sirius@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>

Александр Глебович Сычугов ✉ — заведующий лабораторией патоморфологии и цитодиагностики, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sychugovsag@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-9259>

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; патологоанатом, патологоанатомическое отделение № 2, Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ирина Валерьевна Бойко — кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-диагностическим отделением, Областной перинатальный центр, Челябинск, Россия.

E-mail: Irina_boiko_70@mail.ru

Глеб Вячеславович Сычугов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; заместитель главного врача, Челябинское областное патологоанатомическое бюро, Челябинск, Россия.

E-mail: docsgv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>

Алексей Васильевич Шерстобитов — исполняющий обязанности директора, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия.

E-mail: arno1980@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3556-9764>

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Information about the authors

Yuri A. Semenov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Rector, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: u-sirius@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7981>

Alexander G. Sychugov ✉ — Head of the Laboratory of Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Research Institute of Maternity and Infant Care, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sychugovsag@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-9259>

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Pathologist, Pathology Department No. 2, Chelyabinsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

Irina V. Boyko — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Consultative and Diagnostic Department, Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: Irina_boiko_70@mail.ru

Gleb V. Sychugov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Deputy Chief Physician, Chelyabinsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: docsgv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>

Alexey V. Sherstobitov — Acting Director, Ural Research Institute of Maternity and Infant Care, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: arno1980@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3556-9764>

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

Рукопись получена: 24 марта 2026. Одобрена после рецензирования: 17 апреля 2026. Принята к публикации: 14 мая 2026.

Received: 24 March 2026. Revised: 17 April 2026. Accepted: 14 May 2026.

УДК 575.1:612.017+616.1-008.6

<https://doi.org/10.52420/umj.25.3.148>

<https://elibrary.ru/STLYYY>



Циркадная система, ожирение и сердце: молекулярные основы патогенетического взаимодействия

Галина Андреевна Василькова¹, Иван Михайлович Петров¹,
Татьяна Николаевна Василькова¹✉, София Александровна Недбайло¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ vasilkova@tyumsmu.ru

Аннотация

Введение. Современные исследования все больше свидетельствуют о том, что нарушения сна и циркадных ритмов являются факторами риска развития кардиометаболических заболеваний и вегетативных расстройств. Индивидуальные особенности, питание, сменный график работы, сопутствующие заболевания являются источником нарушений циркадных ритмов (десинхронозов). Хронический десинхроноз способствует дерегуляции артериального давления, повышению уровня глюкозы, изменениям липидного профиля, а также развитию ожирения. Особое значение в этом процессе принадлежит изучению полиморфизмов так называемых часовых генов — *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* и *CRY*, — которые определяют чувствительность организма к внешним факторам, нарушающим суточные ритмы. Понимание процессов циркадной регуляции на молекулярном, физиологическом и генетическом уровнях открывает новые возможности для разработки современных стратегий для профилактики и лечения.

Цель работы — проанализировать молекулярные механизмы, физиологические основы, а также генетические полиморфизмы циркадных ритмов и их взаимосвязь с кардиометаболическими нарушениями; выявить перспективы будущих исследований в области интеграции хронобиологического подхода.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск литературы в электронных базах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru. Анализировались оригинальные статьи и обзоры за период 2018–2026 гг., а также основополагающие работы более раннего периода. Поиск осуществлялся по ключевым словам.

Ключевые слова: циркадные ритмы, часовые гены, гены циркадных ритмов, хрономедицина, хронобиология, актиметрия, актиграфия, ожирение, сердечная недостаточность

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Циркадная система, ожирение и сердце: молекулярные основы патогенетического взаимодействия / Г. А. Василькова, И. М. Петров, Т. Н. Василькова, С. А. Недбайло // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 3. С. 148–164. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.148>. EDN: <https://elibrary.ru/STLYYY>.

Circadian System, Obesity and the Heart: Molecular Basis of Pathogenetic Interaction

Galina A. Vasilkova¹, Ivan M. Petrov¹, Tatyana N. Vasilkova¹✉, Sofya A. Nedbaylo¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉ vasilkova@tyumsmu.ru

Abstract

Introduction. Current research increasingly indicates that sleep and circadian rhythm disturbances are risk factors for the development of cardiometabolic diseases and autonomic disorders. Individual characteristics, nutrition, shift work, and concomitant diseases are sources of circadian rhythm disruption (desynchronization). Chronic desyn-

chronosis contributes to dysregulation of blood pressure, elevated glucose levels, alterations in lipid profile, as well as the development of obesity. Of particular importance in this process is the study of polymorphisms of the so-called clock genes — *CLOCK*, *BMAL1*, *PER*, and *CRY* — which determine the organism's sensitivity to external factors that disrupt circadian rhythms. Understanding the processes of circadian regulation at the molecular, physiological, and genetic levels opens up new possibilities for the development of modern strategies for prevention and treatment.

Aim is to analyze the molecular mechanisms, physiological foundations, and key genetic polymorphisms of circadian rhythms, as well as their relationship with cardiometabolic disorders; to identify future research perspectives in the integration of the chronobiological approach.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, and eLibrary.ru. Original articles and reviews published between 2018 and 2026 were analyzed, along with seminal works from earlier periods. The search was performed using relevant keywords.

Keywords: circadian rhythms, clock genes, circadian clock genes, chronomedicine, chronobiology, actimetry, actigraphy, obesity, heart failure

Funding. The authors declare the absence of external funding.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Vasilkova GA, Petrov IM, Vasilkova TN, Nedbaylo SA. Circadian system, obesity and the heart: Molecular basis of pathogenetic interaction. *Ural Medical Journal*. 2026;25(3):148–164. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.3.148>. EDN: <https://elibrary.ru/STLYYY>.

© Василькова Г. А., Петров И. М., Василькова Т. Н., Недбайло С. А., 2026

© Vasilkova G. A., Petrov I. M., Vasilkova T. N., Nedbaylo S. A., 2026

Список сокращений

АД — артериальное давление

СД2 — сахарный диабет 2-го типа

ИМ — инфаркт миокарда

СХЯ — супрахиазматическое ядро

ЧСС — частота сердечных сокращений

ACACA — ген ацетил-коэнзим А (КоА)-карбоксилазы α (*англ.* acetyl coenzyme A (CoA) carboxylase, ACC)

BMAL1 — ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводов 1 (*англ.* brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator-like (ARNTL) 1); в некоторых источниках *ARNTL*

CLOCK — ген нарушения циркадных локомоторных выходных циклов (*англ.* circadian locomotor output cycles kaput)

CRY — гены циркадных регуляторов криптохрома (*англ.* cryptochrome circadian regulators)

EDN1 — ген эндотелина 1 (*англ.* endothelin 1, ET-1)

FASN — ген синтазы жирных кислот (*англ.* fatty acid synthase, FAS)

G6PC1 — ген каталитической субъединицы глюкозо-6-фосфатазы 1-го типа (*англ.* glucose-6-phosphatase (G6Pase) catalytic subunit 1)

IL6 — ген интерлейкина 6 (*англ.* interleukin 6, IL-6)

MTNR1B — ген рецептора мелатонина 1B (*англ.* melatonin receptor 1B)

NFKB1 — ген субъединицы 1 ядерного фактора κB (*англ.* nuclear factor κB (NF-κB) subunit 1)

NOS3 — ген синтазы оксида азота 3 (*англ.* nitric oxide synthase 3), также известной как эндотелиальная синтаза оксида азота (*англ.* endothelial nitric oxide synthase, eNOS)

PCK1 — ген фосфоенолпируваткарбоксикиназы 1 (*англ.* phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) 1)

PER — гены циркадных регуляторов периода (*англ.* period circadian regulators)

ROR — ретиноид-связанные орфанные рецепторы (*англ.* retinoic acid-related orphan receptors)

SERPINE1 — ген члена 1 семейства серпинов E (*англ.* serpin family E member 1), также известного как ингибитор активатора плазминогена 1 (*англ.* plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)

SLC2A2 — ген члена 2 семейства транспортеров растворенных веществ (*англ.* solute carrier family 2 member 2), также известного как глюкозный транспортер 2 (*англ.* glucose transporter 2, GLUT2)

SNP — однонуклеотидные полиморфизмы (*англ.* single nucleotide polymorphisms)

SREBF1 — ген транскрипционного фактора 1 (белка 1), связывающего регуляторный элемент стерола (*англ.* sterol regulatory element binding transcription factor 1 (protein 1, SREBP1))

TNF — ген фактора некроза опухоли (*англ.* tumor necrosis factor, TNF)

Введение

Циркадные (циркадианные или суточные) ритмы представляют собой эндогенные биологические колебания с периодом около 24 часов, которые регулируют широкий спектр физиологических процессов — от циклов сна и бодрствования до гормональной секреции, метаболизма, когнитивных функций и сердечно-сосудистой активности [1, 2]. Эволюционное происхождение этого механизма прослеживается у разнообразных организмов (начиная с бактерий и простейших и заканчивая млекопитающими) и связано с необходимостью адаптации к циклическим изменениям внешней среды. Термин происходит от латинских *circa* («около») и *dies* («день») и был впервые предложен Ф. Хальбергом (*англ.* F. Halberg) для описания околосуточных колебаний биологических процессов, связанных с вращением Земли и сменой дня и ночи [3].

С молекулярной точки зрения циркадная система организована в виде транскрипционно-трансляционных петель обратной связи. Ключевую роль в них играют гены-активаторы (*CLOCK*, *BMAL1*) и гены-репрессоры (*PER*, *CRY*¹), экспрессирующиеся практически в каждой клетке организма. Благодаря автономности этих петель циркадная система сохраняет 24-часовую ритмичность даже при отсутствии внешних световых сигналов — в условиях постоянной темноты [1, 4]. Однако в реальных условиях существования человека автономная система постоянно испытывает воздействие десинхронизирующих факторов. Как следствие, нарушения циркадных ритмов и расстройств сна представляют собой одну из наиболее распространенных и при этом недооцененных проблем современного здравоохранения. Согласно систематическому обзору А. В. Бенджафилда и др. (*англ.* A. V. Benjafield et al.), глобальная распространенность инсомнии среди взрослого населения составляет 16,2%, при этом тяжелые формы инсомнии выявляются у 7,9% взрослых людей во всем мире [5]. Клиническая значимость этих нарушений обусловлена тем, что именно циркадные ритмы являются фундаментальными регуляторами сердечно-сосудистых, метаболических и нейроэндокринных функций, в частности частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и вегетативного тонуса. Нерегулярный режим сна и бодрствования, ночной образ жизни, нерациональное питание, стресс и другие внешние факторы, а также внутренние (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) могут приводить к десинхронизации, ухудшению ночного восстановления, дневной сонливости и повышению риска развития сердечно-сосудистых катастроф [6, 7]. Современные данные свидетельствуют, что циркадные дисфункции способны инициировать патологические каскады. В первую очередь недостаток и нарушения сна влияют на когнитивные и поведенческие функции, страдает память, концентрация внимания, появляется эмоциональная лабильность. В связи с этим нарушения циркадных

¹ *CLOCK* — ген нарушения циркадных локомоторных выходных циклов (*англ.* circadian locomotor output cycles kaput). *BMAL1* — ген мозгового и мышечного аналога ядерного транслокатора ариловых углеводородов 1 (*англ.* brain and muscle aryl hydrocarbon nuclear translocator-like (ARNTL) 1); в некоторых источниках *ARNTL*. *PER* — гены циркадных регуляторов периода (*англ.* period circadian regulators). *CRY* — гены циркадных регуляторов криптохрома (*англ.* cryptochrome circadian regulators).

ритмов целесообразно рассматривать не только как фактор риска, но и как самостоятельный патогенетический механизм развития кардиометаболических, церебральных и психических заболеваний. Изучение биологических часов с помощью носимых устройств — актиметров (портативных датчиков, регистрирующих двигательную активность и косвенно оценивающих циркадные ритмы сна и бодрствования), — а также анализ генетических маркеров помогут в разработке персонализированного подхода к профилактике и лечению.

Таким образом, современные данные демонстрируют, что десинхронизация циркадной системы неразрывно связана с широким спектром патологических состояний. Долгое время знания оставались теоретическими, однако в последнее десятилетие сформировались три прикладных направления хрономедицины — хронотерапия, хрононутрициология и хронопрофилактика, — каждое из которых предлагает конкретные инструменты для коррекции циркадных нарушений на индивидуальном и популяционном уровнях. Особую актуальность в последнее время приобретает хронотерапия — назначение приема препаратов в определенное время суток с учетом биологических ритмов органов-мишеней. Наряду с хронотерапией активно развивается и хрононутрициология. Ограничение временного окна для еды (без изменения общего калоража) способствует снижению массы тела, улучшению инсулиновой чувствительности и нормализации липидного профиля. Завершает этот ряд хронопрофилактика. Ее основные инструменты — световая гигиена (яркая освещенность днем и ограничение синего спектра за 2–3 часа до сна), стабилизация режима сна и учет индивидуального хронотипа при организации учебной и трудовой деятельности. В совокупности эти меры позволяют снизить частоту сердечно-сосудистых событий.

Целью работы является анализ и систематизация данных о молекулярных и физиологических механизмах регуляции циркадных ритмов, а также взаимодействии центральных и периферических осцилляторов и их влиянии на сердечно-сосудистую систему и метаболические нарушения. Особое внимание уделяется прикладным аспектам хрономедицины — возможности использования хронотерапии, хрононутрициологии и хронопрофилактики для снижения риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также перспективам внедрения персонализированных подходов на основе данных носимых устройств и генетического профилирования.

Материалы и методы

Настоящий обзор литературы проведен в соответствии с принципами систематического поиска и анализа научных публикаций. Критериями включения служили оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы в рецензируемых журналах, исключались тезисы. Поиск осуществлялся в электронных базах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru за период с 2018 по 2025 г. включительно. Целью поиска было выявление работ, посвященных изучению циркадных ритмов: молекулярно-генетической регуляции хроноритмов, физиологических реакций, влиянию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на циркадные ритмы, а также нарушениям, связанным с десинхронизацией, и их влиянию на органы и системы. Использовались следующие ключевые слова на русском и английском языках: циркадный ритм, гены циркадных ритмов, сосудистые заболевания, хронотерапия, хрономедицина, хронобиология, актиметрия, однонуклеотидные полиморфизмы часовых генов (*англ.* circadian rhythm, circadian rhythm genes, vascular diseases, chronotherapy, chronomedicine, chronobiology, actimetry, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of clock genes).

Результаты и обсуждение

Центральные и периферические осцилляторы

Циркадная система состоит из иерархической цепи, способной регулировать широкий спектр физиологических и поведенческих функций — цикл сна и бодрствования, секрецию гормонов, обмен веществ и иммунные реакции, — помогая адаптировать внутреннюю среду к внешним сигналам [8, 9]. Внешними синхронизаторами (*нем.* Zeitgeber) циркадных ритмов являются смена дня и ночи, а также прием пищи, физическая активность [10]. Свет, попадающий на сетчатку глаза, преобразуется в сигнал, который по ретиногипоталамическому тракту передается в супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, выполняющего функцию главного регулятора биоритмов [4, 11]. Фотоны света воспринимаются меланопсиновыми ганглиозными клетками сетчатки, которые, в отличие от палочек и колбочек, не участвуют в формировании зрительного образа, но обладают высокой чувствительностью к синему спектру (480 нм). Именно эти клетки передают сигнал через ретиногипоталамический тракт непосредственно к нейронам СХЯ. Центральные часы (в виде СХЯ гипоталамуса) имеют связь через субпаравентрикулярную зону с центральными симпатическими и парасимпатическими ядрами и регулируют циркадные ритмы с помощью вегетативной нервной системы и нейрогуморальных факторов (мелатонина, кортизола). Симпатические сигналы преобразуются в гормональные, действуя на периферические часы. Главным гуморальным модулятором является эпифиз, синтезирующий мелатонин. В идеальных условиях иерархическая система работает согласованно: утренний свет через СХЯ запускает выброс кортизола и подавляет секрецию мелатонина, физическая активность и приемы пищи подстраивают периферические часы. Последние регулируют временные процессы в клетках различных тканей, включая кардиомиоциты (вариабельность АД в течение суток), эндотелиоциты (суточные колебания сосудистого тонуса), гепатоциты (циркадную экспрессию генов метаболизма глюкозы и липидов), клетки поджелудочной железы (динамику секреции инсулина) и др. [10].

Молекулярные механизмы

В основе транскрипционно-трансляционных петель обратной связи лежит экспрессия молекулярных компонентов (генов-активаторов и репрессоров). Выделяют две транскрипционные петли: основную и вспомогательную [12]. Также выделяют гены, кодирующие протеинкиназы, участвующие в цикле регуляции циркадных ритмов. Различают несколько изоформ кazeинкиназ (*англ.* casein kinase 1) — дельта (δ) и эпсилон (ϵ), — регулирующих стабильность белковых компонентов. В начале цикла основной петли *CLOCK* и *BMAL1* связываются с E-бокс-элементами в промоторных областях генов *PER1*, *PER2*, *PER3* и *CRY1*, *CRY2*. E-бокс-последовательность представляет собой гексануклеотид, узнаваемый промоторами *CLOCK:BMAL1*. Транскрипционный фактор, обогащенный основными аминокислотами, имеющий на конце N-область, связываясь с E-бокс-последовательностью гена-мишени, запускает транскрипцию. Транскрипция *PER* и *CRY* начинается через 1–2 часа после связывания, достигая пика через 4–6 часов. По мере накопления белков-димеров, продуктов транскрипции *CRY* и *PER*, и их транслокации из цитоплазмы в ядро, активность димера *CLOCK:BMAL1* подавляется. Уровни экспрессии белков *CRY* и *PER* определяются комплексами убиквитинлигазы E3 [13]. Также выделяют дополнительные ядерные рецепторные белки ROR¹ (участвуют в метаболических процессах), гены белков REV-ERBa и REV-ERB β (член суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-регулируемых факторов транскрипции),

¹ ROR — ретиноид-связанные орфанные рецепторы (*англ.* retinoic acid-related orphan receptors).

образующие отдельные дополнительные петли регуляции генов CLOCK:BMAL1 [14]. REV-ERBa и REV-ERB β подавляют транскрипцию *BMAL1*, тогда как ROR активируют ее, образуя дополнительные стабилизирующие петли обратной связи [15]. Таким образом, в начале цикла обратной связи определенные факторы транскрипции стимулируют транскрипцию генов, которые кодируют ингибирующие компоненты системы. В течение суток концентрация ингибирующих компонентов возрастает в цитоплазме, затем проникает в ядро, подавляя функцию транскрипции. После их разрушения факторы транскрипции снова активируются, запуская цикл заново, соответствующий 24-часовому циркадному ритму. Регулируя экспрессию различных компонентов циркадной регуляции, часы могут контролировать передачу клеточного сигнала, транскрипцию, трансляцию, метаболизм и ионный гомеостаз [13, 14]. По данным исследований, циркадные ритмы регулируют до 16% транскриптома [16]. Среди циркадно-регулируемых генов — ключевые участники метаболизма глюкозы (GLUT2, кодируемый геном *SLC2A2*; G6Pase — *G6PC1*; PEPCK — *PCK1*), липидного обмена (SREBP1c, кодируемый геном *SREBF1*; FAS — *FASN*; ACC — *ACACA*), воспалительных реакций (IL-6, кодируемый геном *IL6*; TNF — *TNF*; NF- κ B — *NFKB1*) и сосудистого тонуса (eNOS, кодируемый геном *NOS3*; ET-1 — *EDN1*; PAI-1 — *SERPINE1*)¹. Периферические осцилляторы работают автономно в тканях и органах организма: печень, сердце, кишечник, мышцы, жировая ткань, надпочечники, легкие. Согласованная работа циркадной системы важна для поддержания гомеостаза, тогда как нарушение работы внутренних часов в отдельно взятом органе способно вызвать десинхронизацию ритмов на уровне всего организма и тем самым внести вклад в развитие различных заболеваний. Эти гипотезы были неоднократно подтверждены в исследованиях на грызунах и все чаще подтверждаются в исследованиях на людях [17, 18].

Циркадная регуляция сердечно-сосудистой системы

Как уже было описано выше, любая клетка, в т. ч. органов сердечно-сосудистой системы, имеет свой внутренний биологический ритм. Физиологическая функция также будет тесно связана с циркадной регуляцией. Согласно метаанализам, нарушения циркадных ритмов ассоциированы с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда (ИМ) и аритмии, на 40–63% (диапазон обусловлен популяцией и дизайном исследования) [19, 20]. Систематический обзор и метаанализ М. К. Даса и др. (англ. M. K. Das et al.), включающий в себя 34 доклинических исследования, подтвердил, что десинхронизация циркадных ритмов приводит к патологическому ремоделированию миокарда: увеличение отношения массы левого желудочка к массе тела и увеличение размера кардиомиоцитов. Эти структурные изменения сопровождаются повышением натрий-

¹ *SLC2A2* — ген члена 2 семейства транспортеров растворенных веществ (англ. solute carrier family 2 member 2), также известного как глюкозный транспортер 2 (англ. glucose transporter 2, GLUT2). *G6PC1* — ген каталитической субъединицы глюкозо-6-фосфатазы 1-го типа (англ. glucose-6-phosphatase (G6Pase) catalytic subunit 1). *PCK1* — ген фосфоенолпируваткарбоксикиназы 1 (англ. phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) 1). *SREBF1* — ген транскрипционного фактора 1 (белка 1), связывающего регуляторный элемент стерола (англ. sterol regulatory element binding transcription factor 1 (protein 1, SREBP1)). *FASN* — ген синтазы жирных кислот (англ. fatty acid synthase, FAS). *ACACA* — ген ацетил-коэнзим А (КоА)-карбоксилазы α (англ. acetyl coenzyme A (CoA) carboxylase, ACC). *IL6* — ген интерлейкина 6 (англ. interleukin 6, IL-6). *TNF* — ген фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor). *NFKB1* — ген субъединицы 1 ядерного фактора κ B (англ. nuclear factor κ B (NF- κ B) subunit 1). *NOS3* — ген синтазы оксида азота 3 (англ. nitric oxide synthase 3), также известной как эндотелиальная синтаза оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS). *EDN1* — ген эндотелина 1 (англ. endothelin 1, ET-1). *SERPINE1* — ген члена 1 семейства серпинов E (англ. serpin family E member 1), также известного как ингибитор активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1).

уретического пептида и профибротических маркеров, что указывает на формирование неблагоприятного сердечного ремоделирования [20]. Утренняя активация вегетативной и эндокринной систем, обусловленная выработкой кортизола и норадреналина, повышает симпатический тонус, ЧСС и АД [21]. Особенно часто нарушения циркадных ритмов встречаются у людей, работающих в ночное время или с частыми перелетами со сменой часовых поясов [22]. Цз. Чжан и др. (англ. J. Zhang et al.) отмечают, что пик случаев ИМ приходится на период с 06:00 до 12:00, что совпадает с временем повышенной активности симпатической системы, а также в период с 18:00 до полуночи, что говорит о бимодальном характере распределения риска [23, 24]. Ряд исследований, изучающих принудительную десинхронизацию, отделяющую поведенческие циклы от эндогенных, подтверждает, что циркадные ритмы способны регулировать форму волны на электрокардиографии, вариабельность сердечного ритма. Впервые феномен суточной вариабельности описан в 1978 г.: самая низкая частота пульса наблюдается во время сна, высокая — во время бодрствования [25]. Нарушение синхронизации центральных и периферических часов под действием внешних стимулов может вносить вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо описанных электрофизиологических эффектов десинхроноз ассоциирован с системным воспалением и нейроэндокринной дерегуляцией, которые создают благоприятный фон для атерогенеза, прогрессирования сердечной недостаточности и увеличения частоты жизнеугрожающих аритмий.

Циркадная регуляция и влияние на метаболизм

Секреция гормонов и нейромедиаторов также подвержена суточным колебаниям [26]. Секреция мелатонина эпифизом характеризуется строгой циркадной зависимостью и регулируется степенью освещенности: низкий дневной уровень сменяется ночным подъемом, инициирующим и поддерживающим сон [27, 28]. Мелатонин передает информацию о продолжительности ночи в мозг и другие органы, обладает антиоксидантным, противовоспалительным и симпатолитическим действием, влияет на гуморальную систему и метаболические процессы [29]. Основная функция мелатонина реализуется через его связь с мембранными рецепторами 1-го и 2-го типов, связанных с G-белком. Таким образом, искусственное освещение в ночное время может приводить к нарушениям сна, т.к. синтез мелатонина будет подавлен. Данные лонгитюдных исследований подтверждают высокую стабильность этого ритма — коэффициент внутриклассовой корреляции для времени наступления вечернего пика мелатонина (англ. dim light melatonin onset) у молодых лиц составляет 0,85 на протяжении 100 суток [28]. В ночные часы повышенный уровень мелатонина ассоциирован с преобладанием парасимпатического тонуса и вазодилатацией. Напротив, утренняя активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы, проявляющаяся пиком кортизола (~550 нмоль/л слюны после пробуждения) и катехоламинов, вызывает тахикардию и рост АД. К полуночи концентрация кортизола снижается ниже 100 нмоль/л, что обеспечивает нормальное засыпание [30]. Э. Гроссман и др. (англ. E. Grossman et al.) показали, что применение мелатонина эффективно снижает ночные показатели АД у пациентов с ночной гипертензией, что указывает на его кардиопротективный потенциал [31]. Дополнительные клинические данные свидетельствуют, что мелатонин также уменьшает маркеры окислительного стресса у пациентов с метаболическим синдромом [32]. Молекулярной основой описанных гормональных и вегетативных ритмов служат транскрипционно-трансляционные петли с участием генов *CRY1*, *CRY2*, *CLOCK* и *BMAL1*. Экспериментальные модели с нокаутом этих генов позволяют оценить

их вклад в регуляцию метаболических процессов. В исследованиях на мышах с дефицитом генов *CRY1*, *CRY2* показано снижение парасимпатической регуляции, что приводило к повышению активности симпатической нервной системы. У экспериментальных животных наблюдалась повышенная секреция инсулина, уменьшение жирового слоя и повышенный расход энергии, что может свидетельствовать о взаимосвязи между нарушениями циркадных ритмов, вегетативным дисбалансом и развитием метаболических нарушений.

Примечательно, что фенотипы мышей с дефицитом разных часовых генов различаются. Делеции в основных циркадных генах *CLOCK*, *BMAL1*, напротив, приводили к снижению толерантности к глюкозе и также сопровождались повышенной секрецией инсулина [33, 34]. Это указывает на дифференцированную роль компонентов циркадной системы в регуляции углеводного и энергетического обмена. Помимо генетических факторов, на циркадную систему влияют метаболиты. В частности, изменение концентрации глюкозы и полиаминов модулирует активность часовых генов [35]. Например, в исследовании на мышах показано, что возрастное снижение уровня полиаминов приводит к удлинению циркадного периода [36]. Это открывает перспективы нутритивной коррекции циркадных нарушений. Помимо возрастных изменений метаболитов ключевым фактором, связывающим циркадную дисфункцию и метаболические расстройства, является характер самого цикла «сон — бодрствование». Циркадные ритмы также играют роль в регуляции расхода энергии и термогенеза, влияя на массу тела и скорость метаболизма. Циркадные ритмы регулируют ритмическую экспрессию генов, участвующих в работе митохондрий, окислительном фосфорилировании и термогенных процессах [37]. Нарушение цикла сна и бодрствования может быть причиной развития ожирения, как и ожирение может служить предпосылкой к развитию циркадных нарушений. Ряд исследований показал, что недостаток сна и некачественный сон могут приводить к нейроэндокринным нарушениям: повышению уровня грелина и снижению синтеза лептина, что стимулирует аппетит и способствует набору массы тела [38, 39]. Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что недостаток сна ассоциирован с 38 %-м повышением риска развития ожирения, а циркадная десинхронизация (например, у ночных сменных работников) является самостоятельным фактором риска метаболических нарушений [40]. Аналогичным образом нарушается нормальный синтез пролактина, что способствует патологическому липогенезу в печени и приводит к стеатозу [41].

Генетические полиморфизмы

Результаты полногеномных исследований ассоциаций (*англ.* genome-wide association studies) и направленных генетических исследований убедительно свидетельствуют, что одонуклеотидные полиморфизмы (*англ.* single nucleotide polymorphisms, SNP) в генах циркадной системы не только модулируют экспрессию часовых генов, но и ассоциированы с риском развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [42]. В литературе представлен ряд исследований, посвященных изучению полиморфизмов часовых генов, влияющих на развитие метаболического синдрома [43, 44]. В частности, в метаанализе 2025 г., охватившего 535 063 участника, описаны ассоциации полиморфизмов генов *CRY2*, *MTNR1B*¹, *CLOCK* и *PER3*, связанные с риском сахарного диабета 2-го типа (СД2) и нарушением углеводного обмена. Однако авторы указывают на ограничения и необходимость проведения рандомизированных и лонгитюдных исследований для поиска статистически значимых ассоциаций [44].

¹ *MTNR1B* — ген рецептора мелатонина 1В (*англ.* melatonin receptor 1B).

Особого внимания заслуживает полиморфизм *CLOCK* rs1801260. Этот вариант гена *CLOCK* (A>G) исследовался в различных популяциях в контексте метаболических нарушений. В работе М. Францаго и др. (англ. M. Franzago et al.) с участием 163 нормовесных и 128 беременных с ожирением показано, что гаплотипы rs1801260-A, rs4864548-A и rs3736544-G ассоциированы с повышенным риском избыточной массы тела и ожирения [45]. Кроме того, у носителей этих гаплотипов наблюдались изменения липидных параметров в 3-м триместре беременности. В то же время систематический обзор и метаанализ И. Шкрлец и др. (англ. I. Škrlec et al.), включающий в себя 13 исследований с 17 381 участником, не выявил ассоциации *CLOCK* rs1801260 с риском метаболического синдрома в общей популяции, что может свидетельствовать о популяционной специфичности эффекта и модифицирующем влиянии факторов образа жизни (режим питания, освещенность, физическая активность) [46]. Эти данные подчеркивают необходимость учитывать этническую принадлежность и средовые воздействия при интерпретации результатов генетических исследований.

Еще более убедительные данные накоплены в отношении полиморфизма rs10830963 (C>G), расположенного в интроне гена рецептора мелатонина *MTNR1B*. Этот полиморфизм привлекает особое внимание, поскольку мелатониновые рецепторы экспрессируются в β -клетках поджелудочной железы и модулируют секрецию инсулина. Метаанализ Я.-я. Ли и др. (англ. Y.-y. Li et al.), объединивший данные 7 исследований с общим числом участников 13 752 человека (из них 6 576 с СД2 и 7 176 контролей), подтвердил ассоциацию G-аллеля rs10830963 с повышенным риском СД2 [47].

Также в литературе встречаются данные, полученные при изучении комбинированного эффекта этих двух полиморфизмов. В исследовании Д. Г. Губина и др., проведенном с участием 64 жителей Арктики, оценивалась связь фазового угла физической активности относительно синего света с липидным профилем в зависимости от генотипов *CLOCK* rs1801260 и *MTNR1B* rs10830963. Множественный регрессионный анализ с поправкой на фотопериод, возраст и пол показал, что указанный показатель (фазовый угол) является предиктором уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности только у носителей комбинации TT/CC генотипов ($p < 0,0001$). При этом такая комбинация демонстрировала наиболее сильную корреляцию с общим холестерином ($r = -0,684$, объясненная дисперсия 47 %) и холестерином липопротеинов низкой плотности ($r = -0,623$, объясненная дисперсия 39 %) [48]. Эти результаты указывают на то, что генетический профиль модулирует чувствительность циркадной системы к световым сигналам, что особенно актуально в условиях экстремальных фотопериодов (полярный день, полярная ночь).

Обнаружено, что два функциональных гаплотипа в промоторе *BMAL1* — rs11022775 и rs7950226 — изменяют его экспрессию и, следовательно, транскрипционную регуляцию смежных участков, связанных с этиологией гипертонии и СД2 у человека [46, 49, 50]. SNP *CRY1* и *CRY2* связаны с регуляцией уровня триглицеридов в печени, поэтому могут быть ассоциированы с артериальной гипертонией и компонентами метаболического синдрома [51, 52]. Полиморфизмы *PER3*, гаплотипы rs707467, rs228697 и rs2797685, в свою очередь, связаны с СД2 и ожирением [52, 53].

Наряду с полиморфизмами, повышающими риск, существуют варианты, снижающие предрасположенность к кардиометаболическим нарушениям. SNP *CLOCK* rs4580704 связан со снижением риска развития СД2, уменьшением массы тела, снижением вероятности гипергликемии, а также уменьшением воспалительных процессов и дислипидемии [53]. Новые данные подтверждают, что циркадные гены участвуют в патогенезе ИМ через регуляцию ме-

таболизма, окислительного стресса и воспалительных реакций, что открывает перспективы разработки терапевтических стратегий, нацеленных на часовые гены [54]. В исследовании хорватских ученых с участием 431 пациента, перенесшего ИМ 1-го и 2-го типов, показана связь ИМ с полиморфизмами генов *CLOCK* (rs6811520 и rs13124436) и *BMAL1* (rs37389327 и rs12363415). При этом вариант *BMAL1* rs3789327 ассоциирован с СД2, а полиморфизмы *CLOCK* rs13124436 и rs6811520 — гипертонией, СД2 и уровнем систолического АД [55].

Хронотерапия

Термин «хронотерапия» объединяет подходы, использующие знания о биологических ритмах для оптимизации времени фармакологического вмешательства [56]. Основой этого направления служит синхронизация введения лекарственных средств с эндогенными циркадными колебаниями физиологических процессов, что позволяет максимизировать терапевтическую эффективность и минимизировать нежелательные побочные эффекты. Доклинические исследования показывают, что регулярные физические упражнения, режим питания и, как следствие, предсказуемые колебания внутренней температуры тела могут усиливать периферические циркадные ритмы и восстанавливать ритмическую экспрессию генов во многих тканях [57, 58]. Многие патофизиологические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и являющиеся мишенями для лекарственных препаратов, подвержены суточным колебаниям (например, ЧСС, АД, активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, миграция лейкоцитов в артерии и функция тромбоцитов) [59]. Более того, циркадные ритмы играют ключевую роль в регуляции сосудистого метаболизма, включая метаболизм липидов, глюкозы и аминокислот — фундаментальных процессов, определяющих функцию эндотелия, воспалительный ответ и оксидативный стресс в сосудистой стенке [60]. Хронотерапия, а именно прием лекарств в соответствии с биологическими ритмами, показала свою эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Десинхронизация ритмов, например у работников сменного труда или носителей мутаций в часовых генах, повышает риск развития гипертонии, атеросклероза и микроциркуляторных нарушений. Антигипертензивные средства, статины и противодиабетические препараты могут быть более эффективными, если принимать их в соответствии с циркадными ритмами организма. Прием антигипертензивных препаратов перед сном вечером позволяет лучше контролировать ночное АД и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [61–63].

Благодаря достижениям в области носимых устройств и мониторингу циркадных ритмов в режиме реального времени врачи могут подбирать время приема лекарств, корректировать образ жизни и поведение пациентов в соответствии с их циркадными ритмами и биологическими часами [64, 65]. Современные актиметры и умные часы позволяют неинвазивно оценивать суточные паттерны двигательной активности, ЧСС и температуру периферических тканей, а затем с помощью биоматематических моделей прогнозировать индивидуальное время наступления дим-светового мелатонинового максимума (*англ.* dim light melatonin onset) — «золотого стандарта» определения циркадной фазы. Эти данные открывают перспективы для широкого внедрения персонализированной хрономедицины не только в кардиологии, но и других областях.

Хронопрофилактика

Полученные данные открывают новые перспективы для реализации программ активного долголетия, где приоритет смещается от терапии уже имеющихся заболеваний к прогнозированию индивидуальных рисков и их немедикаментозной коррекции на доклиническом этапе [63, 64]. Относительно предикции необходимо отметить, что циркадный профиль человека,

а именно хронотип, данные актиметрии, полиморфизмы часовых генов, можно использовать при оценке биологического возраста и темпа старения [65, 66]. Например, снижение амплитуды суточных колебаний температуры и мелатонина, а также выраженная фрагментация сна (по актиметрии индекс ≥ 25 баллов) сегодня рассматриваются как ранние признаки ускоренного старения; по некоторым данным, они появляются за 5–7 лет до клинически явной саркопении, когнитивных нарушений или метаболического синдрома [12, 67, 68].

С точки зрения профилактики индивидуальная коррекция циркадных нарушений может стать инструментом увеличения продолжительности жизни [69]. В литературе описывают хронобиологические подходы, которые показали свою эффективность:

- 1) хрононутрициология — ограничение окна приема пищи 10–12 часами и отказ от еды после 20:00, по данным метаанализов, снижает риск инсулинорезистентности примерно на 36 % [70, 71];
- 2) управление светом — утром пациентам с поздним хронотипом полезна фототерапия (10 000 люкс, 30 минут), а вечером стоит минимизировать синий спектр с помощью фильтров или режима ночного освещения на экранах; это помогает синхронизировать работу СХЯ [72, 73];
- 3) правильно подобранная физическая активность — аэробные упражнения лучше выполнять в индивидуальное «циркадное окно», для большинства людей это утренние часы (7:00–9:00); такой режим дает максимальный кардиопротективный эффект и замедляет возрастное снижение вариабельности сердечного ритма [74, 75].

Разработка и внедрение хронобиологического скрининга в диспансеризацию людей старше 45 лет, а также в корпоративные программы для работников сменного труда позволит уменьшить частоту сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также продлить период активной продолжительной жизни [76, 77]. Цифровые платформы для сбора данных с носимых устройств (актиметрия, пульс, температура, физическая активность) в сочетании с алгоритмами машинного обучения открывают перспективы для внедрения персонализированных рекомендаций по сну, питанию и двигательной активности.

Отдельного внимания заслуживает световая гигиена как инструмент профилактики десинхронозов. Нарушение естественного светового режима — недостаток яркого света днем и, наоборот, избыток освещения, особенно в синем спектре, в вечерние и ночные часы — один из самых мощных экзогенных десинхронизаторов. С практической точки зрения это означает, что даже без лекарств можно заметно улучшить циркадную функцию, если соблюдать несколько правил. В дневное время желательно находиться при естественном или достаточно ярком искусственном освещении (не менее 1 000–2 500 люкс), особенно в первой половине дня — это помогает задать правильный ритм центральному пейсмейкеру. За 2–3 часа до сна стоит, наоборот, снижать уровень освещенности и по возможности исключать коротковолновый синий свет (длина волны 450–480 нм), например с помощью режима «ночное освещение» на экранах, специальных очков с желтыми фильтрами или использования теплого приглушенного света. Эти меры особенно важны для людей, уже находящихся в группе риска: работников сменного труда, пожилых пациентов (у которых амплитуда циркадных колебаний снижена), а также лиц с поздним хронотипом, склонных к так называемому хроническому социальному джетлагу. Регулярное соблюдение световой гигиены не только улучшает качество сна, но и способствует стабилизации периферических осцилляторов в печени, жировой ткани, поджелудочной железе и сердечно-сосудистой системе, снижая тем самым риск метаболических и кардиальных осложнений десинхроноза [78].

Заключение

Циркадная система — сложная иерархическая структура, в которой СХЯ гипоталамуса выполняет функцию центрального пейсмейкера, координирующего работу множества периферических осцилляторов, расположенных в головном мозге, сердце, кишечнике, печени, жировой ткани, надпочечниках, легких, поджелудочной железе, скелетных мышцах. К числу наиболее клинически значимых экзогенных десинхронизаторов относятся нерегулярный световой режим (особенно воздействие синего спектра в вечерние часы), искусственное освещение в ночное время, сменный график работы, частые и быстрые перелеты через несколько часовых поясов (джетлаг), а также нестабильный режим питания и социальной активности. Эндогенными модуляторами ритма выступают возрастные изменения (снижение амплитуды циркадных колебаний у пожилых людей), генетические полиморфизмы часовых генов и сопутствующие соматические заболевания. Молекулярной основой этой системы служат транскрипционно-трансляционные петли обратной связи с участием ключевых генов *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* и *CRY*, обеспечивающие 24-часовую ритмичность практически во всех клетках организма.

Проведенный анализ литературы подтверждает, что нарушения циркадных ритмов (десинхроноз) вносят вклад в патогенез различных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых и метаболических. В частности, сдвиги ритма ассоциированы с повышением риска ИМ, изменением вариабельности сердечного ритма, а также развитием ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии.

Генетические полиморфизмы часовых генов статистически значимо ассоциированы с риском развития метаболического синдрома, СД2 и артериальной гипертензии, однако клиническая значимость данных ассоциаций зависит от популяции, что требует осторожной интерпретации при экстраполяции результатов в клиническую практику. Это открывает перспективы для использования отдельных SNP в качестве прогностических биомаркеров. Например, наличие SNP rs11120913 в локусе гена *PER2* коррелирует с более ранней манифестацией артериальной гипертензии у лиц европейского происхождения. В то же время вариант rs228716 в гене *CRY1* преимущественно ассоциирован с фенотипом ожирения в азиатских когортах. В настоящее время имеющихся данных недостаточно для формирования универсальной панели SNP, применимой ко всем расово-этническим группам. В связи с этим необходимым условием дальнейших исследований является проведение полногеномных поисков ассоциаций (*англ.* genome-wide association studies) со строгой географической стратификацией выборок.

Клиническая значимость полученных данных определяется принципиальной возможностью перехода от универсальных терапевтических алгоритмов к персонализированным стратегиям профилактики и лечения кардиометаболических заболеваний, учитывающим индивидуальные хронобиологические характеристики пациента, среди которых можно выделить три основные группы:

- 1) хронотип — фенотипическая принадлежность к утреннему, промежуточному или вечернему типу («жаворонок», «голубь», «сова»), детерминирующая суточную динамику физиологической активности, включая пики АД, частоты пульса и температуры тела;
- 2) генетический профиль — набор SNP в генах центральных осцилляторов, прежде всего *CLOCK*, *BMAL1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1* и *CRY2*, которые модулируют фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, а также индивидуальную резистентность к десинхронизирующим воздействиям;

- 3) актиметрические параметры — количественные показатели, регистрируемые портативным актиметром в течение нескольких суток: характер циркадного паттерна двигательной активности (мезор, амплитуда, акрофаза), латентность наступления сна, время окончательного пробуждения, а также индекс фрагментации сна, отражающий степень дезорганизации циркадного ритма в ночной период.

Интеграция этих параметров позволяет не только стратифицировать риск развития артериальной гипертензии, СД2 и ожирения на ранних этапах, но и выбрать оптимальное временное окно для терапевтических вмешательств.

Ограничениями настоящего обзора являются преобладание экспериментальных работ на грызунах и недостаток крупных проспективных исследований на людях с длительным наблюдением. Большая часть доступных работ также не учитывает половые различия в работе циркадной системы (у женщин преобладает тенденция к утреннему хронотипу), а также влияние беременности, менструального цикла, менопаузы на амплитуду циркадных колебаний. Требуется дальнейшие клинические испытания, оценивающие эффективность хрономодулирующих вмешательств у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями.

Список источников | References

1. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: Mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4061. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>.
2. Campbell-Galland A, Bafna A, Jagannath A. The molecular circadian clock: From fundamental mechanisms to therapeutic promise in neurological disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2025;224:115653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2025.115653>.
3. Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Internationale Zeitschrift für Vitaminforschung. Beiheft*. 1959;10:225–296. (In Germ.). PMID: <https://pubmed.gov/14398945>.
4. Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7:41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>.
5. Benjafield AV, Sert Kuniyoshi FH, Malhotra A, Martin JL, Morin CM, Maurer LF, et al. Estimation of the global prevalence and burden of insomnia: A systematic literature review-based analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2025;82:102121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2025.102121>.
6. Sumová A, Sládek M. Circadian disruption as a risk factor for development of cardiovascular and metabolic disorders — from animal models to human population. *Physiological Research*. 2024;73(1):S321–S334. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.935304>.
7. van Es VAA, van Leunen MMCJ, de Lathauwer ILJ, Verstaepen CCAG, Tio RA, Spee RF, et al. Predicting acute decompensated heart failure using circadian markers from heart rate time series. *ESC Heart Failure*. 2025;12(6):4095–4107. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.15395>.
8. Pérez-Villa A, Echeverría-Garcés G, Ramos-Medina MJ, Prathap L, Martínez-López M, Ramírez-Sánchez D, et al. Integrated multi-omics analysis reveals the molecular interplay between circadian clocks and cancer pathogenesis. *Scientific Reports*. 2023;13:14198. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39401-1>.
9. Bautista J, Ojeda-Mosquera S, Ordóñez-Lozada D, López-Cortés A. Peripheral clocks and systemic zeitgeber interactions: From molecular mechanisms to circadian precision medicine. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;16:1606242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1606242>.
10. Lecour S, Du Pré BC, Bøtker HE, Brundel BJM, Daiber A, Davidson SM, et al. Circadian rhythms in ischaemic heart disease: Key aspects for preclinical and translational research: Position paper of the ESC working group on cellular biology of the heart. *Cardiovascular Research*. 2022;118(12):2566–2581. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab293>.
11. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(R2):R128–R138. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx240>.
12. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Medicine*. 2019;11:82. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0704-0>.

13. Yoo SH, Mohawk JA, Slepka SM, Shan Y, Huh SK, Hong HK, et al. Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. *Cell*. 2013;152(5):1091–1105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.055>.
14. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience*. 2012;35:445–462. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>.
15. Vieira E, Merino B, Quesada I. Role of the clock gene *Rev-erba* in metabolism and in the endocrine pancreas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(S1):106–114. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12522>.
16. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(45):16219–16224. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1408886111>.
17. Finger AM, Dibner C, Kramer A. Coupled network of the circadian clocks: A driving force of rhythmic physiology. *FEBS Letters*. 202;594(17):2734–2769. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13898>.
18. Grosjean E, Simonneaux V, Challet E. Reciprocal interactions between circadian clocks, food intake, and energy metabolism. *Biology*. 2023;12(4):539. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12040539>.
19. Crnko S, Du Pre BC, Sluijter JPG, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16:437–447. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0167-4>.
20. Das MK, De Ryck E, Jorgensen IL, Zienoldiny-Narui S, Erdem JS. Circadian rhythm disruption in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of mechanistic evidence from animal models. *BMC Medicine*. 2026;24:73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04572-3>.
21. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019;30(10):767–779. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.008>.
22. Kabir MR, Hasan ABMK, Hasan MK, Chakraborty SR, Rahman MM. Circadian variation in stroke: A hospital-based study. *International Journal of Advanced Medicine*. 2019;6(4):1236–1240. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20193277>.
23. Zhang JH, Chatham JC, Young ME. Circadian regulation of cardiac physiology: Rhythms that keep the heart beating. *Annual Review of Physiology*. 2020;82:79–101. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114349>.
24. Fournier S, Taffe P, Radovanovic D, von Eckardstein A, Muller O, Stauffer JC, et al. Myocardial infarct size and mortality depend on the time of day—a large multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119157. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119157>.
25. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *The Lancet*. 1978;311(8068):795–797. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92998-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92998-7).
26. Walker WH, Hecmarie MF, Becker-Krail O, Fonken LK, Nelson RJ. Biological clocks and immune function. In: Konsman JP, Reyes TM (eds.). *Neuroendocrine-Immune System Interactions. Masterclass in Neuroendocrinology, vol. 13*. Cham: Springer; 2023. P. 249–278. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-21358-8_11.
27. Lin J, Kuang H, Jiang J, Zhou H, Peng L, Yan X, et al. Circadian rhythms in cardiovascular function: implications for cardiac diseases and therapeutic opportunities. *Medical Science Monitor*. 2023;29:e942215. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.942215>.
28. Ma Y, Chang MC, Litrownik D, Wayne PM, Yeh GY. Day-night patterns in heart rate variability and complexity: Differences with age and cardiopulmonary disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2023;19(5):873–882. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.10434>.
29. Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: A review. *Journal of Pineal Research*. 2016;61(2):127–137. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12348>.
30. McHill AW, Sano A, Hilditch CJ, Barger LK, Czeisler CA, Picard R, et al. Robust stability of melatonin circadian phase, sleep metrics, and chronotype across months in young adults living in real-world settings. *Journal of Pineal Research*. 2021;70(3):e12720. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12720>.
31. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(10):898–902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.002>.
32. Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin: New insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020;12:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00537-z>.
33. Ikeda H, Yong Q, Kurose T, Todo T, Mizunoya W, Fushiki T, et al. Clock gene defect disrupts light-dependency of autonomic nerve activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;364(3):457–463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.058>.
34. Khaper N, Bailey CDC, Ghugre NR, Reitz CJ, Awosanmi Z, Waines R, et al. Implications of disturbances in circadian rhythms for cardiovascular health: A new frontier in free radical biology. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;119:85–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.006>.

35. Sakamoto A, Terui Y, Uemura T, Igarashi K, Kashiwagi K. Translational regulation of clock genes BMAL1 and REV-ERBa by polyamines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1307. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031307>.
36. Zwihaft Z, Aviram R, Shalev M, Rouso-Noori L, Kraut-Cohen J, Golik M, et al. Circadian clock control by polyamine levels through a mechanism that declines with age. *Cell Metabolism*. 2015;22(5):874–885. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.011>.
37. Singh RB, Cornelissen G, Mojto V, Fatima G, Wichansawakun S, Singh M, et al. Effects of circadian restricted feeding on parameters of metabolic syndrome among healthy subjects. *Chronobiology International*. 2020;37(3):395–402. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1701817>.
38. Mosavat M, Mirsanjari M, Arabiat D, Smyth A, Whitehead L. The role of sleep curtailment on leptin levels in obesity and diabetes mellitus. *Obesity Facts*. 2021;14(2):214–221. DOI: <https://doi.org/10.1159/000514095>.
39. Papatrifiantayllou E, Efthymiou D, Zoumbaneas E, Popescu CA, Vassilopoulou E. Sleep deprivation: Effects on weight loss and weight loss maintenance. *Nutrients*. 2022;14(8):1549. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14081549>.
40. Chaput JP, McHill AW, Cox RC, Broussard JL, Dutil C, da Costa BGG, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19(2):82–97. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00747-7>.
41. Zhang PZ, Shi YH, Guo YX, Li YY, Yin HL, Wu TY, et al. Social jetlag elicits fatty liver via perturbed circulating prolactin rhythm-mediated circadian remodeling of hepatic lipid metabolism. *Military Medical Research*. 2025;12(1):29 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00609-z>.
42. Janoski JR, Aiello I, Lundberg CW, Finkelstein CV. Circadian clock gene polymorphisms implicated in human pathologies. *Trends in Genetics*. 2024;40(10):834–852. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2024.05.006>.
43. Halder SK, Melkani GC. The interplay of genetic predisposition, circadian misalignment, and metabolic regulation in obesity. *Current Obesity Reports*. 2025;14:21 DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00613-3>.
44. Joshi D, Pigeyre M, Ali MU, de Mutsert R, Rutters F, Campbell D, et al. The association between clock gene polymorphisms and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2025;19(7):103284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2025.103284>.
45. Franzago M, Borrelli P, Cavallo P, Di Tizio L, Gazzolo D, Di Nicola M, et al. Circadian gene variants: Effects in overweight and obese pregnant women. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3838. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25073838>.
46. Škrlec I, Talapko J, Džijan S, Cesar V, Lazić N, Lepeduš H. The association between circadian clock gene polymorphisms and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Biology*. 2021;11(1):20. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology1101020>.
47. Li Y, Wang H, Zhang YY. Melatonin receptor 1B gene rs10830963 C/G polymorphism associated with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 13,752 participants. *Heliyon*. 2022;8(11):e11786. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11786>.
48. Gubin DG, Kolomeychuk SN, Petrov IM, Markov AA, Petrova YA, Voronin KA, et al. Polymorphisms CLOCK rs1801260 and MTNR1B rs10830963 modulate the relationship between cholesterol and circadian rhythms in Arctic residents. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2025;180(12):762–768. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NYRAGH>.
49. Guan D, Lazar MA. Interconnections between circadian clocks and metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(15):e148278. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI148278>.
50. Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(36):14412–14417. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0703247104>.
51. Tangestani H, Emamat H, Yekaninejad MS, Keshavarz SA, Mirzaei K. Variants in circadian rhythm gene cry1 interacts with healthy dietary pattern for serum leptin levels: A cross-sectional study. *Clinical Nutrition Research*. 2021;10(1):48–58. DOI: <https://doi.org/10.7762/cnr.2021.10.1.48>.
52. Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1, CRY2 and PRKCDBP genetic variants in metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2015;38:186–192. DOI: <https://doi.org/10.1038/hr.2014.157>.
53. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MA, et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: Dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0327-8>.
54. Karthikeyan R, Marimuthu G, Sooriyakumar M, BaHammam A, Spence D, Pandi-Perumal S, et al. Per3 length polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2014;18(3):145–149. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0049>.
55. Škrlec I, Milić J, Steiner R. The impact of the circadian genes CLOCK and ARNTL on myocardial infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):484. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020484>.

56. Azevedo PG, Miranda LR, Nicolau ES, Alves RB, Bicalho MAC, Couto PP, et al. Genetic association of the PERIOD3 (PER3) Clock gene with extreme obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021;15(4):334–338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.06.006>.
57. Huang MW, Jia KN, Yan XX. Mechanism and therapeutic strategies of myocardial infarction based on circadian rhythm genes. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*. 2025;45(12):1671–1678. Available from: <https://clck.su/nivMg> (accessed 20 April 2026).
58. Ruben MD, Wu G, Smith DF, Schmidt RE, Francey LJ, Lee YY, et al. A database of tissue-specific rhythmically expressed human genes has potential applications in circadian medicine. *Science Translational Medicine*. 2018;10(458):eaat8806. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8806>.
59. Sato S, Dyar KA, Treebak JT, Jepsen SL, Ehrlich AM, Ashcroft SP, et al. Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis. *Cell Metabolism*. 2022;34(2):329–345.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.016>.
60. Wang F, Yao P, Yu H, Gan L, Cao Y. Circadian regulation of vascular function: Metabolism as a link from molecular mechanisms to clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2026;1872(1):168048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.168048>.
61. Miyake T, Inoue Y, Shao X, Seta T, Aoki Y, Nguyen Pham KT, et al. Minimal upstream open reading frame of Per2 mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm. *Cell Reports*. 2023;42(3):112157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112157>.
62. Gentile F, Emdin M, Passino C, Montuoro S, Tognini P, Floras JS, et al. The chronobiology of human heart failure: Clinical implications and therapeutic opportunities. *Heart Failure Reviews*. 2025;30:103–116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10447-1>.
63. Garrison SR, Youngson ERE, Perry DA, Campbell FN, Korownyk CS, Green LA, et al. Bedtime vs morning antihypertensive medications in frail older adults: The BedMed-Frail randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2025;8(5):e2513812. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.13812>.
64. de Assis LVM, Kramer A. Circadian de (regulation) in physiology: Implications for disease and treatment. *Genes & Development*. 2024;38(21–24):933–951. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.352180.124>.
65. Franken P, Dijk DJ. Sleep and circadian rhythmicity as entangled processes serving homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2024;25:43–59. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00764-z>.
66. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>.
67. Cohen AR, Marsiske MM, Smith GE. Neuropsychology of aging. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;167:149–180. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>.
68. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2133–2141. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI46043>.
69. Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*. 2022;185(9):1455–1470. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.002>.
70. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annual Review of Nutrition*. 2019;39:291–315. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124320>.
71. Chang Y, Du T, Zhuang X, Ma G. Time-restricted eating improves health because of energy deficit and circadian rhythm: A systematic review and meta-analysis. *iScience*. 2024;27(2):109000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109000>.
72. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*. 2019;23(3):147–156. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>.
73. Zee PC, Badr MS, Kushida C, Mullington JM, Pack AI, Parthasarathy S, et al. Strategic opportunities in sleep and circadian research: Report of the Joint Task Force of the Sleep Research Society and American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2014;37(2):219–227. DOI: <https://doi.org/10.5665/SLEEP.3384>.
74. Schroeder AM, Colwell CS. How to fix a broken clock. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34(11):605–619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.09.002>.
75. Brito LC, Marin TC, Azevêdo L, Rosa-Silva JM, Shea SA, Thosar SS. Chronobiology of exercise: Evaluating the best time to exercise for greater cardiovascular and metabolic benefits. *Comprehensive Physiology*. 2022;12(3):3621–3639. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2022.tb00225.x>.
76. Wang D, Ruan W, Chen Z, Peng Y, Li W. Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(12):1293–1302. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487318783892>.
77. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016;355:I5210. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5210>.
78. Gubin DG, Poluektov MG. Light hygiene, biological rhythms and sleep disorders. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(33):6–12. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MUTDXT>.

Информация об авторах

Галина Андреевна Василькова — ассистент кафедры факультетской терапии, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: galya.vasilkova.94@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0992-1372>

Иван Михайлович Петров — доктор медицинских наук, доцент, ректор, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: petrov@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>

Татьяна Николаевна Василькова ✉ — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по образовательной деятельности, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: vasilkova@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4753-6630>

София Александровна Недбайло — ассистент кафедры факультетской терапии, клинический ординатор, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

E-mail: snedbaylo4@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9574-0649>

Information about the authors

Galina A. Vasilkova — Assistant of the Department of Faculty Therapy, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: galya.vasilkova.94@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0992-1372>

Ivan M. Petrov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Rector, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: petrov@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>

Tatiana N. Vasilkova ✉ — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Academic Affairs, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: vasilkova@tyumsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4753-6630>

Sofia A. Nedbaylo — Assistant of the Department of Faculty Therapy, Clinical Resident, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

E-mail: snedbaylo4@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9574-0649>

Рукопись получена: 29 апреля 2026. Одобрена после рецензирования: 28 мая 2026. Принята к публикации: 10 июня 2026.

Received: 29 April 2026. Revised: 28 May 2026. Accepted: 10 June 2026.

УМЖ

UMJ