

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№2
—
2026



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
(Реестровая запись:
серия ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

Журнал включен
Высшей аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук

Журнал входит
в Единый государственный перечень
научных изданий – «Белый список»

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:
432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:
Е.П. Мамаева

Адрес издателя:
432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, д. 42

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:
432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, д. 42

Подписано в печать 19.06.2026
Дата выхода в свет 30.06.2026

Формат 60×84 1/8
Усл. печ. л. 19,4. Тираж 500 экз.
Заказ № 31 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

2026

Главный редактор – В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
В.М. Баранов (Москва, Россия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
С.Е. Каторкин (Самара, Россия)
В.К. Лядов (Москва, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Ю.Д. Удалов (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Л.А. Балыкова (Саранск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
Е.Р. Бойко (Сыктывкар, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
В.Е. Загайнов (Нижний Новгород, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2026

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФС77-77594, December 31, 2019

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian Federa-
tion in the list of Russian reviewed scientific jour-
nals, in which major scientific results of theses for
academic degrees of doctor and candidate
of science have to be published**

**The journal is peer-reviewed, is included
in the "white list" of the scientific journals**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editorial office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
Naberezhnaya reki Sviyagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva

Publishing office:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ul'yankovsk,
L. Tolstoy St., 42

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ul'yankovskaya oblast', Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 19.06.2026
Date of the press 30.06.2026

Format 60×84 1/8
Print. page 19,4. Circulation is 500 copies
Order No. 31 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2
2026

Editor-in-chief – V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
V.M. Baranov (Moscow, Russia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
S.E. Katorkin (Samara, Russia)
V.K. Lyadov (Moscow, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
Yu.D. Udalov (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
L.A. Balykova (Saransk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia)
E.R. Boyko (Syktyvkar, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
V.E. Zagaynov (Nizhniy Novgorod, Russia)
S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Барышников И.А., Сычев П.В., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Шайдиярова Е.Л. Белостоцкий А.В. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ.....	6
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	26
Климов Д.С., Маслова Н.Н., Малахова Ю.А. ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ И ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ, РАБОТАЮЩИХ С ВРЕДНЫМИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫМИ ФАКТОРАМИ	26
Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Севрюкова В.Н., Суворова Г.Н., Ваньков В.А. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОННОГО ГЛОМУСА ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ СТЕНОЗОМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ	35
Машин В.В., Белова Н.В., Айзатуллин И.Ф., Киселева А.А., Белов Д.В., Абдрахманова А.М. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	46
Иевлев Е.Н. ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАССА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	58
Денисова А.Ю., Мензоров М.В., Керимова С.Ф., Мензоров В.М., Салимзянова Е.С. СВЯЗЬ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19).....	77
Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А. СВЯЗЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЕГО РАЗВИТИЯ	92
Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А. РОЛЬ ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	111
Лядов В.К., Болдырева Т.С., Скляр И.А., Схляхов Д.А., Ерыгин Д.В. ГАСТРОЭНТЕРОСТОМИЯ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ СТЕНОЗЕ ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ	121
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	131
Мухаммадиева Г.Ф., Кудояров Э.Р., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА: ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	131
Соловьев Г.С., Матвиенко В.В., Мартиросян М.Э., Рашевских О.В., Немцова И.В. УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДОВОМУ СТРЕССУ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТРАНСМИССИОННОЙ И СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ.....	143
Рябова Ю.В., Дюдьбин О.В., Хмель А.О., Смолянкин Д.А., Базекин Г.В., Каримов Д.О. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ У САМОК КРЫС ПРИ ОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МИКРОЧАСТИЦ ПОЛИСТИРОЛА	156

CONTENTS

REVIEWS6

- Baryshnikov I.A., Sychev P.V., Mayakova E.V., Kaydash Yu.A., Shaydiyarova E.L. Belostotskiy A.V.**
RADIATION THERAPY AS A POTENTIAL APPROACH TO ENHANCING THE EFFICACY
OF TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT
PROSTATE CANCER.....6

CLINICAL MEDICINE26

- Klimov D.S., Maslova N.N., Malakhova Yu.A.**
ANXIETY DISORDERS IN PATIENTS WITH MIGRAINE AND TENSION-TYPE
HEADACHE EXPOSED TO OCCUPATIONAL HAZARDS.....26

- Ganina E.S., Grigorieva Yu.V., Sevryukova V.N., Suvorova G.N., Vankov V.A.**
MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE CAROTID BODY IN ELDERLY PATIENTS
WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS.....35

- Mashin V.V., Belova N.V., Ayzatullin I.F., Kiseleva A.A., Belov D.V., Abdrakhmanova A.M.**
ASSESSMENT OF VERTICALIZATION EFFICACY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE
PATIENTS WITH CONCOMITANT CEREBRAL VENOUS INSUFFICIENCY46

- Ievlev E.N.**
DYNAMICS OF LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL
DISEASE DEPENDING ON THE CLASS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS58

- Denisova A.Yu., Menzorov M.V., Kerimova S.F., Menzorov V.M., Salimzyanova E.S.**
ASSOCIATION BETWEEN ACUTE KIDNEY INJURY AND IN-HOSPITAL MORTALITY
IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND COVID-1977

- Serdyuk I.L., Valeeva A.R., Petrov S.V., Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A.**
CORRELATION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS AND CLINICAL AND LABORATORY
PARAMETERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS AT DIFFERENT STAGES OF ITS DEVELOPMENT92

- Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A.**
THE ROLE OF MELATONIN DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC
INFERTILITY IN WOMEN OF ADVANCED MATERNAL AGE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY111

- Lyadov V.K., Boldyreva T.S., Sklyar I.A., Skhalyakhov D.A., Erygin D.V.**
GASTROENTEROSTOMY FOR GASTRIC OUTLET OBSTRUCTION IN PATIENTS
AWAITING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY121

BIOLOGICAL SCIENCES131

- Mukhammadieva G.F., Kudoyarov E.R., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A.,
Smolyankin D.A., Karimov D.O.**
THE IMPACT OF CHRONIC STRESS ON THE NEPHROTOXIC EFFECT
OF PARACETAMOL: HISTOMORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ANALYSIS131

- Solov'ev G.S., Matvienko V.V., Martirosyan M.E., Rashevskikh O.V., Nemtsova I.V.**
ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIUM
DURING ADAPTATION TO COLD STRESS: A TRANSMISSION AND SCANNING
ELECTRON MICROSCOPY STUDY143

- Ryabova Yu.V., Dyud'bin O.V., Khmel' A.O., Smolyankin D.A., Bazekin G.V., Karimov D.O.**
CYTOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID
IN FEMALE RATS DURING ACUTE EXPOSURE TO POLYSTYRENE MICROPARTICLES.....156

ОБЗОРЫ

УДК 615.849.12+616.65-006

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-6-25

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ

И.А. Барышников, П.В. Сычев, Е.В. Маякова, Ю.А. Кайдаш,
Е.Л. Шайдиярова, А.В. Белостоцкий

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии»
Федерального медико-биологического агентства, г. Димитровград, Россия

Комбинированное применение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и таргетной радионуклидной терапии (тРНТ) рассматривается как перспективная стратегия преодоления резистентности и повышения эффективности лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ).

Цель. Анализ и синтез современных доклинических и клинических данных, обосновывающих потенциальный синергизм комбинации ДЛТ (включая фотонную и протонную терапию) и PSMA-направленной тРНТ.

Материалы и методы. Данный обзор выполнен в соответствии с ключевыми принципами руководства PRISMA для обеспечения прозрачности и воспроизводимости процесса поиска и отбора литературы. Поиск релевантных публикаций проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и eLibrary.ru и охватывал период с января 2000 г. по май 2024 г.

Результаты. На основе проведенного поиска в базах данных (PRISMA-подход) проанализированы радиобиологические механизмы взаимодействия, включая модуляцию экспрессии PSMA под воздействием облучения, принцип пространственного сотрудничества и вопросы суммарной дозиметрии. Подробно рассмотрен положительный опыт применения комбинированных режимов при других нозологиях (гепатоцеллюлярная карцинома, лимфомы, нейроэндокринные опухоли), который служит концептуальной основой для разработки протоколов при РПЖ.

Выводы. Несмотря на ограниченность прямых клинических исследований при РПЖ накопленные доклинические и косвенные клинические данные убедительно свидетельствуют о необходимости и обоснованности проведения контролируемых пилотных исследований I/II фазы для оценки безопасности, определения оптимальных режимов и дозиметрических моделей, а также выявления предикторов ответа на комбинированную терапию.

Ключевые слова: таргетная радионуклидная терапия, рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак простаты, [177]Lu-PSMA-617, дистанционная лучевая терапия, комбинированное лечение, радиобиология, дозиметрия.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в онкоурологии, занимая ведущие позиции в структуре заболе-

ваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них у мужчин во всем мире [1]. Особую сложность представляет лечение метастатического кастрационно-рези-

стентного РПЖ (МКРРПЖ), характеризующегося прогрессированием на фоне кастрационного уровня тестостерона и ограниченным арсеналом эффективных терапевтических опций [2]. Внедрение таргетной радионуклидной терапии (тРНТ), направленной на простат-специфический мембранный антиген (PSMA), стало настоящим прорывом последнего десятилетия. Крупные рандомизированные исследования, такие как VISION и TheraP, доказали приемлемый профиль безопасности препарата $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$, а также значимое улучшение выживаемости при его применении по сравнению со стандартной терапией у пациентов с прогрессирующим МКРРПЖ [3, 4]. PSMA представляет собой трансмембранный гликопротеин, значительно сверхэкспрессированный в аденокарциноме предстательной железы, особенно при кастрационно-резистентных и метастатических формах, что делает его идеальной мишенью для терапистики [5, 6].

Однако несмотря на впечатляющие результаты у значительной части пациентов развивается первичная или вторичная резистентность к тРНТ [7]. В этой связи актуальным направлением современных исследований является поиск стратегий сенсibilизации опухоли и преодоления резистентности, в частности за счет комбинации тРНТ с другими методами лечения. Одной из наиболее патогенетически обоснованных и технически осуществимых стратегий представляется комбинация тРНТ с методами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [8]. Теоретическое обоснование такого подхода многогранно и включает:

1) принцип пространственного взаимодействия, при котором ДЛТ обеспечивает локальный контроль над доминирующими, в т.ч. симптоматическими, метастатическими очагами, а тРНТ воздействует на диссеминированные микрометастазы [9, 10];

2) возможность радиационно-индуцированной модуляции экспрессии PSMA, потенциально увеличивающей захват лекарственного радиофармпрепарата (РФЛП) в облученной ткани [11];

3) синергия на уровне повреждения ДНК и преодоления резистентности благодаря потенцирующим механизмам действия различных видов ионизирующего излучения [12].

Несмотря на рациональные предпосылки область комбинированного применения ДЛТ и PSMA-тРНТ при РПЖ остается слабо изученной. Отсутствуют стандартизированные протоколы, учитывающие суммарную лучевую нагрузку, оптимальную последовательность и интервалы между видами лечения, а также критерии отбора пациентов [13, 14].

Цель исследования. Критический анализ и синтез современных доклинических и клинических научных данных о комбинации ДЛТ и тРНТ при МКРРПЖ, оценка радиобиологических и дозиметрических основ, а также формулировка перспективных направлений дальнейших исследований.

Материалы и методы. Данный обзор был выполнен в соответствии с ключевыми принципами руководства PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для обеспечения прозрачности и воспроизводимости процесса поиска и отбора литературы [15]. Поиск релевантных публикаций проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и eLibrary.ru и охватывал период с января 2000 г. по май 2024 г. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации на русском и английском языках: «рак предстательной железы», «метастатический кастрационно-резистентный рак простаты», «таргетная радионуклидная терапия», «радиолигандная терапия», «PSMA», « $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ », «дистанционная лучевая терапия (ДЛТ)», «внешнее облучение», «протонная терапия», «стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT)», «комбинированная терапия», «синергизм», «радиобиология», «дозиметрия», «prostate cancer», «metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)», «targeted radionuclide therapy», «radioligand therapy», «PSMA», « $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ », «external beam radiation therapy (EBRT)», «proton therapy», «stereotactic body radiotherapy (SBRT)», «combination therapy», «synergism», «radiobiology», «dosimetry».

Критерии включения: оригинальные экспериментальные (*in vitro*, *in vivo*) и клинические исследования (все фазы, серии случаев), систематические обзоры и метаанализы, посвященные комбинированному применению ДЛТ и

тРНТ (в первую очередь PSMA-направленной) при РПЖ; фундаментальные работы по радиобиологии комбинированного облучения; исследования по дозиметрии и планированию комбинированного лечения; значимые публикации, описывающие опыт комбинаций ДЛТ и радионуклидной терапии при других солидных опухолях (например, при нейроэндокринных опухолях, лимфомах, гепатоцеллюлярной карциноме), релевантные для переноса концепций на РПЖ.

Критерии исключения: публикации, не имеющие прямого отношения к теме обзора; тезисы конференций без последующей полнотекстовой публикации; статьи на языках, отличных от русского и английского; дублирующие публикации.

Первоначальный поиск по комбинациям ключевых слов выявил 487 записей. После удаления 75 дубликатов осталось 412 записей

для скрининга по заголовкам и аннотациям. На этом этапе было исключено 274 записи, не соответствующие критериям включения. Далее были оценены полные тексты оставшихся 138 статей. В результате 60 публикаций были исключены по причине нерелевантности содержания, недостаточного методологического качества или недоступности полного текста. Таким образом, для качественного синтеза было отобрано 78 публикаций. Дополнительный поиск по спискам литературы данных статей не выявил новых значимых источников, не обнаруженных при первичном поиске. Публикации были систематизированы по тематическим блокам: радиобиологические основы, доклинические исследования, клинический опыт при других нозологиях, данные по РПЖ, дозиметрия и безопасность. Весь процесс отбора отражен на рис. 1.

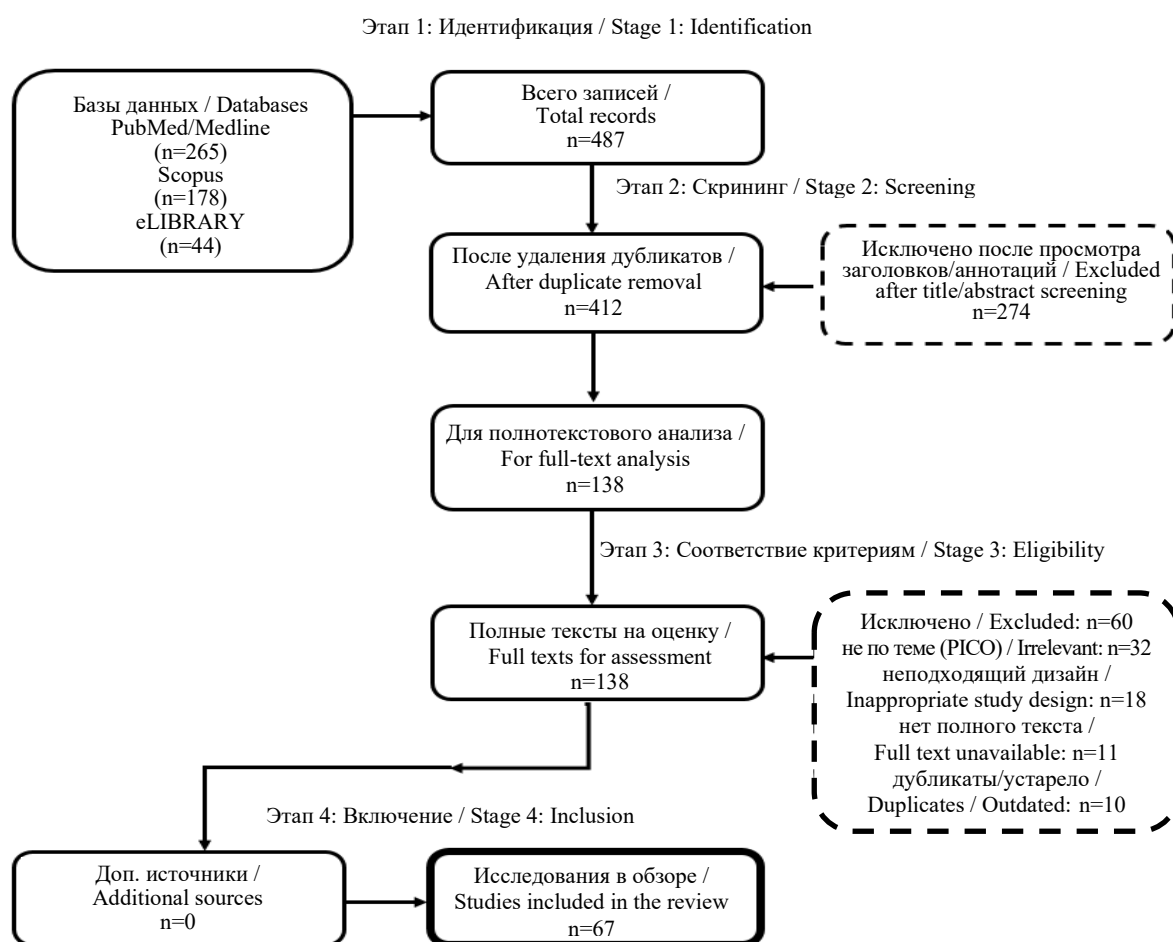


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований (PRISMA 2020)

Fig. 1. Study selection flow chart (PRISMA 2020)

Результаты и обсуждение. Радиобиологические основы и гипотетические механизмы синергизма ДЛТ и тРНТ. Лечебный эффект как ДЛТ, так и тРНТ в конечном итоге опосредован индукцией ионизирующим излучением сложных ведущих к гибели клетки повреждений ДНК [16]. Однако фундаментальные различия в физических и временных параметрах облучения создают уникальный потенциал для комплементарного и синергического взаимодействия [8, 17].

1. Пространственное взаимодействие. Эта классическая концепция, первоначально описанная для комбинации ДЛТ и химиотерапии, в полной мере применима и к комбинации с тРНТ [9]. ДЛТ, особенно в режимах гиподифракционирования или стереотаксической техники (SBRT), позволяет подвести аблятивную дозу к ограниченному числу макроскопических, часто симптоматических или резистентных, метастатических очагов («олигопрогрессирование»), обеспечивая быстрый локальный контроль, уменьшение объема опухоли («дебалкинг») и потенциальное устранение клонов, устойчивых к системной терапии [18, 19]. В то же время тРНТ действует как системная терапия, воздействуя на диссеминированные, в т.ч. субклинические и не визуализируемые стандартными методами, метастазы по всему телу, а также на остаточные опухолевые клетки в микроокружении облученного очага [10, 20]. Таким образом, два метода перекрывают различные «ниши» в гетерогенном опухолевом пуле, что теоретически должно повышать эффективность контроля над болезнью в целом.

2. Модуляция экспрессии мишени (PSMA). Одним из наиболее интригующих аспектов является потенциальная способность ионизирующего излучения модулировать экспрессию PSMA на опухолевых клетках. Доклинические исследования *in vitro* демонстрируют, что облучение может влиять на уровень экспрессии PSMA. В работе, проведенной на клеточной линии LNCaP, через 4 ч после облучения дозой 2–8 Гр наблюдалось повышение уровня экспрессии PSMA примерно на 18 % и значительное увеличение уровня мРНК (до 2,6 раза) по сравнению с контролем с последующим снижением к 24 ч [11]. Это

временное «окно» повышенной экспрессии создает теоретическую возможность для синергизма: предварительное облучение очага ДЛТ может повысить плотность мишени и, следовательно, захват и поглощенную дозу от последующего введения $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$. Однако этот феномен требует дальнейшей валидации на различных моделях и изучения его клинической значимости, так как динамика экспрессии может быть нелинейной и зависеть от дозы, линии клеток и времени оценки [21].

3. Воздействие на микросреду опухоли, ангиогенез и иммунный ответ. ДЛТ способна изменять перфузию и проницаемость сосудов опухоли, что может влиять на доставку и распределение системно вводимого РФЛП [22]. Кроме того, облучение в субаблятивных дозах может индуцировать экспрессию молекул адгезии и хемокинов, потенциально облегчая экстравазацию лимфоцитов и иммунных клеток, хотя применительно к тРНТ этот аспект изучен слабо [23]. Развивается гипотеза о способности ДЛТ, особенно SBRT, индуцировать абскопал-эффект (слово «abscopal» не имеет прямого устоявшегося перевода, но описывает явление «вне очага облучения» (вне зоны лечения), а сам «абскопальный эффект» – это уменьшение опухоли вдалеке от облученной области, вызванное иммунным ответом организма; по сути, это «находящийся на расстоянии» от облучаемого объема), который потенциально может синергировать с иммуномодулирующими эффектами радионуклидной терапии, однако это направление находится в зачаточном состоянии [24, 25].

4. Синхронизация клеточного цикла и ингибирование репарации ДНК. Фракционированное облучение способно синхронизировать популяцию опухолевых клеток в наиболее радиочувствительные фазы клеточного цикла (G2/M) [26]. Если системно распределенный РФЛП, такой как $[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA-617}$, доставляет низкоэнергетическое бета-излучение в течение нескольких дней, оно может «заставить» большую долю клеток в сенсibilизированном состоянии, потенциально увеличивая летальный эффект. Кроме того, повреждения ДНК, индуцированные одним типом излучения, могут делать клетку более уязвимой к

воздействию другого, отягощая нагрузку на системы репарации [27].

Доклинические (экспериментальные) доказательства эффективности и безопасности комбинации. Доклинические исследования на животных моделях являются важнейшим этапом, демонстрирующим принципиальную возможность, оптимальные параметры и профиль безопасности комбинированного подхода до его перевода в клинику:

1. Исследование на модели PSMA-экспрессирующих ксенотрансплантатов. Знаковое пилотное исследование было выполнено в Институте Пауля Шеррера, где интегрированы возможности центра протонной терапии и радиофармацевтических исследований [11]. С помощью мышинных моделей ксенотрансплантатов опухолей, экспрессирующих PSMA (линия PC-3 PIP) или фолатный рецептор (FR), сравнивали эффекты изолированной протонной терапии (ПТ), изолированной тРНТ ($[^{177}\text{Lu-PSMA-617}]$ или $[^{177}\text{Lu-фолат}]$) и их комбинации. Ключевым результатом стал тот факт, что при подведении равных доз к опухоли комбинированное лечение приводило к аддитивному или проявляло тенденцию к синергетическому торможению роста опухоли по сравнению с монотерапией. Методологически важным было использование доклинической позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для визуализации активации ткани после протонного облучения, что подтвердило высокую точность подведения дозы и совпадение зоны облучения с областью последующего воздействия РФЛП [11]. Эта работа предоставила доказательство концепции комбинации высокоточной ДЛТ и системной тРНТ.

2. Исследование модуляции PSMA и фармакокинетики *in vivo*. Müller C.B. et al. в эксперименте непосредственно оценивали влияние предварительного облучения на биораспределение и эффективность $[^{177}\text{Lu-PSMA-617}]$ [11]. На мышинной модели с ксенотрансплантатом LNCaP однократное облучение дозой 2 Гр с введением через 4 ч РФЛП привело к увеличению поглощенной опухолью дозы на 14 %. Группа мышей, получавшая такую комбинированную терапию, продемонстрировала

значительное улучшение контроля над ростом опухоли и увеличение медианы выживаемости по сравнению с группами монотерапии ($p < 0,0001$). Эти данные служат прямым экспериментальным подтверждением гипотезы о модуляции экспрессии PSMA и ее терапевтической пользе.

3. Исследования с другими радионуклидами и векторами. Доклиническая разработка новых PSMA-лигандов с улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, с альбуминсвязывающим доменом для продления времени циркуляции) также включает оценку их комбинации с ДЛТ [27, 28]. Кроме того, изучаются комбинации ДЛТ с альфа-эмиттерами, направленными на PSMA (например, $[^{225}\text{Ac}]$), что представляет отдельный интерес ввиду высокой линейной передачи энергии и иного радиобиологического профиля [29, 30].

Клинический опыт комбинированного применения ДЛТ и радионуклидной терапии при других онкологических заболеваниях. Опыт успешного и безопасного комбинирования ДЛТ с различными формами радионуклидной терапии при других нозологиях служит важным концептуальным и практическим фундаментом для разработки подобных подходов при РПЖ:

1. Нейроэндокринные опухоли (НЭО). Пептид-рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) с $[^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}]$ стала стандартом лечения прогрессирующих соматостатин-рецептор-позитивных НЭО после демонстрации ее эффективности в исследовании NETTER-1 [31]. Накоплен значительный опыт сочетания ПРРТ с ДЛТ (чаще всего SBRT) для локального контроля симптоматических или резистентных метастатических очагов (например, в костях или печени), что позволяет достичь хорошего паллиативного эффекта при управляемой токсичности [32, 33]. Европейские рекомендации признают обоснованность такого комбинированного подхода в отдельных клинических ситуациях [34, 35].

2. Лимфомы. Радиоиммунотерапия $[^{90}\text{Y-ибритумомаб}]$ тиуксетаном исторически использовалась при В-клеточных лимфомах. Исследование, в котором пациентам с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой

проводили ДЛТ на объемные («bulky») очаги с последующей радиоиммунотерапией, показало медиану выживаемости без прогрессирования 17,5 мес., что было более благоприятным по сравнению с историческим контролем [36]. Этот подход является классической иллюстрацией принципа «дебалкинга» ДЛТ для повышения эффективности последующей системной радионуклидной терапии.

3. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Комбинация селективной внутренней лучевой терапии (SIRT, радиоэмболизация) микросферами с ^{90}Y и ДЛТ (внешней или SBRT) активно изучается у пациентов с нерезектабельным первичным или метастатическим раком печени [37, 38]. Эти исследования имеют особое значение для дозиметрии, так как в них были предложены и апробированы методы суммарного планирования дозы с использованием концепции биологически эффективной дозы (BED), интегрирующей вклад от SIRT и ДЛТ [39, 40]. Это доказывает техническую возможность создания унифицированных дозиметрических моделей для разнородных видов облучения.

4. Остеосаркома и костные метастазы. В серии случаев у пациентов с метастатической остеосаркомой была показана безопасность и потенциальная эффективность сочетания альфа-эмиттера ^{223}Ra с SBRT на остеобластические метастазы [40]. Это особенно релевантно для РПЖ из-за высокой частоты костных метастазов, вследствие чего ^{223}Ra широко используется для лечения симптоматических костных метастазов при МКРПЖ [41].

Накопленный опыт свидетельствует о том, что комбинированные режимы ДЛТ и радионуклидной терапии технически выполнимы, могут быть безопасными при тщательном планировании и демонстрируют признаки повышенной эффективности в рамках концепции пространственного взаимодействия.

Комбинация ДЛТ и PSMA-тРНТ непосредственно при раке предстательной железы. Прямые клинические данные о комбинации ДЛТ и PSMA-тРНТ при РПЖ ограничены, однако эта область быстро развивается.

1. Аналитические и концептуальные работы. В недавнем подробном обзоре Arbuznikova et al. был проведен комплексный анализ доклинических моделей и первых клинических наборок, сформулированы основные задачи (дозиметрия, токсичность, последовательность) и перспективы комбинации ДЛТ и ^{177}Lu -PSMA-617 [42], а также ранние клинические данные исследований других центров [43–45]. Авторы подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода и проведения пилотных исследований.

2. Роль ДЛТ в эру тРНТ: лечение олигопрогрессии. Все более распространенной клинической практикой становится применение метастаз-направленной терапии (metastasis-directed therapy, MDT), в частности SBRT, у пациентов с МКРПЖ, получающих тРНТ, но имеющих ограниченное число прогрессирующих очагов (олигопрогрессирование) [46]. Некоторые рандомизированные исследования доказали пользу SBRT при олигометастатическом РПЖ, что может отсрочить необходимость смены системной терапии [18, 19]. Хотя эти исследования специфично не фокусировались на комбинации с тРНТ, такая тактика де-факто представляет ее клиническую реализацию и отражает принцип пространственного взаимодействия: системная тРНТ контролирует множественные метастазы, а ДЛТ (SBRT) saniрует резистентные клоны в отдельных очагах.

3. Терапия первичной опухоли и комбинированные режимы. Активно обсуждается роль облучения первичной опухоли (первичного очага в простате) у пациентов с олигометастатическим заболеванием на фоне системной терапии, а также новые гормональные агенты [47]. Логичным продолжением этой концепции является изучение комбинации радикальной ДЛТ на первичную опухоль (и/или тазовые лимфоузлы) с последующей или сопутствующей тРНТ для воздействия на отдаленные микрометастазы. Пока такие протоколы носят экспериментальный характер [48–50].

4. Комбинация с другими системными агентами. Современное лечение МКРПЖ ча-

сто включает последовательное или комбинированное применение тРНТ, новых гормональных препаратов (абиратерон, энзалутамид, апалутамид) и химиотерапии [51, 52]. Определение оптимального места ДЛТ в этих сложных схемах лечения представляет собой отдельную исследовательскую задачу. Предварительные данные свидетельствуют о безопасности комбинации тРНТ с некоторыми из этих агентов [53, 54].

Критические аспекты дозиметрии, планирования и радиационной безопасности.

1. Проблема суммарной дозиметрии. Главным методологическим барьером является отсутствие стандартизированной системы, способной корректно суммировать биологический эффект от высокомогущного кратковременного внешнего облучения (ДЛТ) и низкомогущного пролонгированного внутреннего (тРНТ) [13, 55]. Физическая доза сама по себе не является адекватным дескриптором. Для решения этой проблемы применяются радиобиологические модели, основанные на линейно-квадратичной модели и концепции биологически эффективной дозы (BED), которые учитывают мощность дозы и способность к репарации [26, 40]. Разрабатываются методы гибридного планирования, интегрирующие полученную в ходе ДЛТ и тРНТ дозу, чтобы создать суммарную карту распределения дозы в органах-мишенях и органах риска [13, 39].

2. Токсичность и органы риска. Критически важным является контроль кумулятивной дозы облучения критических органов, толерантность которых может быть превышена. Для [177]Lu-PSMA-617 основными органами риска являются слюнные железы, почки и красный костный мозг [56, 57]. ДЛТ, особенно при облучении таза или костей позвоночника, вносит дополнительный вклад в дозу облучения же структур, а также мочевого пузыря и прямой кишки [58]. Поэтому этап планирования должен быть направлен на минимизацию перекрытия зон высокодозного облучения от обеих модальностей. Опыт комбинаций при других нозологиях показывает, что при тщательном планировании серьезная токсичность (гематологическая, нефротоксичность, ксеростомия) может быть предотвращена [40, 59].

3. Оптимизация последовательности и интервалов. Неизвестным остается оптимальный временной интервал между процедурами. Доклинические данные о временном «окне» повышенной экспрессии PSMA [11] предполагают потенциальную пользу короткого интервала (часы-дни) между ДЛТ и введением РФЛП. Однако с практической и логистической точки зрения, а также для минимизации риска острой токсичности предпочтительнее может быть более длинный интервал или даже проведение тРНТ первым циклом. Этот вопрос требует изучения в клинических исследованиях.

Современные тенденции и будущие направления.

1. Проведение пилотных клинических исследований I/II фазы. Насущной необходимостью является инициация контролируемых исследований, направленных на первичную оценку безопасности (определение DLT – dose limiting toxicity, MTD – maximum tolerated dose) комбинированных режимов. Такие исследования должны включать тщательную проспективную дозиметрию как ДЛТ, так и тРНТ с суммарной оценкой нагрузки на органы риска [14, 42].

2. Разработка и валидация интегральных дозиметрических платформ. Необходима стандартизация методологии суммарного дозиметрического планирования. Это требует сотрудничества медицинских физиков, специалистов по ядерной медицине и радиоонкологов для создания общепринятых протоколов и программного обеспечения [13, 60, 61].

3. Поиск предикторов ответа и биомаркеров. Важным направлением является идентификация факторов, позволяющих прогнозировать, какие пациенты получают максимальную пользу от комбинации. Потенциальными биомаркерами могут служить уровень экспрессии PSMA на ПЭТ/КТ (SUV), наличие специфических мутаций (например, в генах репарации ДНК – BRCA, ATM), характер распределения метастазов (олиго- vs полиметастатическое) и динамика ПСА/циркулирующей опухолевой ДНК [62, 63].

4. Изучение новых форм ДЛТ и тРНТ. Многообещающим представляется исследование комбинаций с перспективными видами

ДЛТ: протонной терапией (как в работе Müller et al. [11]), FLASH-терапией, а также с новыми РФЛП, включая альфа-эмиттеры ([225]Ac-PSMA) [31, 64–66].

5. Интеграция с иммунотерапией. С учетом растущего интереса к иммунотерапии РПЖ и иммуногенным эффектам облучения отдельного внимания заслуживает трехкомпонентная комбинация ДЛТ + тРНТ + иммунный контрольный ингибитор, хотя такая стратегия будет сопряжена с повышенным риском токсичности и требует крайне осторожного изучения [23, 67].

Заключение. Комбинация дистанционной лучевой и таргетной PSMA-радионуклидной терапии представляет собой научно обоснованный и многообещающий терапевтический подход для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Ее потенциал базируется на прочном фундаменте радиобиологических принципов (пространственное взаимодействие, модуляция мишени), положительных результатах доклинических исследований и успешном опыте применения аналогичных комбинаций при других онкологических заболеваниях.

Накопленные доклинические данные (*in vitro*, *in vivo*) демонстрируют не только техническую осуществимость комбинации, но и признаки аддитивного или синергетического противоопухолевого эффекта, что является веским основанием для перевода этого подхода в плоскость клинических исследований.

В отличие от доклинического этапа, прямой клинический опыт применения комбина-

ции ДЛТ и [177]Lu-PSMA-617 при РПЖ остается крайне ограниченным. Имеющиеся данные в основном представлены концептуальными работами, обзорами и отдельными клиническими наблюдениями в рамках лечения олигопрогрессии, что не позволяет в настоящее время делать окончательные выводы об эффективности подобного лечения, оптимальных режимах дозирования и последовательности воздействия.

Ключевыми проблемами, требующими решения до широкого внедрения, являются:

а) разработка и валидация методов интегрального дозиметрического планирования, позволяющих оценить суммарную биологически эффективную дозу от двух разнородных видов облучения;

б) определение профиля безопасности и максимально переносимых доз в рамках пилотных исследований;

в) оптимизация временных интервалов и последовательности применения модальностей;

г) идентификация клинических, молекулярных и визуализационных предикторов ответа для селекции пациентов-кандидатов.

Таким образом, область комбинированного применения ДЛТ и тРНТ при мКРРПЖ находится на активной стадии концептуального и раннего клинического развития. Для полного раскрытия терапевтического потенциала необходимы скоординированные, междисциплинарные (физика, урология) исследовательские усилия, направленные на проведение хорошо спланированных пилотных и последующих рандомизированных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Белостоцкий А.В., Маякова Е.В.

Литературный поиск, обработка материала: Сычев П.В., Кайдаш Ю.А.,

Барышников И.А., Шайдиярова Е.Л.

Анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста: Барышников И.А.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

2. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (11): 1180–1192. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
3. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J. VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385 (12): 1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
4. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Ng S., Francis R.J., Gedye C., Rutherford N.K., Weickhardt A., Scott A.M., Lee S.T., Kwan E.M., Azad A.A., Ramdave S., Redfern A.D., Macdonald W., Guminski A., Hsiao E., Chua W., Lin P., Zhang A.Y., McJannett M.M., Stockler M.R., Violet J.A., Williams S.G., Martin A.J., Davis I.D. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10276): 797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
5. Wright G.L. Jr, Haley C., Beckett M.L., Schellhammer P.F. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995; 1 (1): 18–28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-y.
6. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–85.
7. Feurecker B., Tauber R., Knorr K., Heck M., Beheshti A., Seidl C., Bruchertseifer F., Pickhard A., Gafita A., Kratochwil C., Retz M., Gschwend J.E., Weber W.A., D'Alessandria C., Morgenstern A., Eiber M. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 2021; 79 (3): 343–350. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.013.
8. Abbott E.M., Falzone N., Lenzo N., Vallis K.A. Combining External Beam Radiation and Radionuclide Therapies: Rationale, Radiobiology, Results and Roadblocks. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021; 33 (11): 735–743. DOI: 10.1016/j.clon.2021.09.004.
9. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5 (1): 85–91. DOI: 10.1016/0360-3016(79)90044-0.
10. Brunner T.B. The rationale of combined radiotherapy and chemotherapy – Joint action of Castor and Pollux. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30 (4): 515–528. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.07.002.
11. Müller C., De Prado Leal M., Dominietto M.D., Umbricht C.A., Safai S., Perrin R.L., Egloff M., Bernhard P., van der Meulen N.P., Weber D.C., Schibli R., Lomax A.J. Combination of Proton Therapy and Radionuclide Therapy in Mice: Preclinical Pilot Study at the Paul Scherrer Institute. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (9): 450. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090450.
12. Pawlik T.M., Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59 (4): 928–942. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005.
13. Cremonesi M., Ferrari M., Botta F., Guerriero F., Garibaldi C., Bodei L., De Cicco C., Grana C.M., Pedrolì G., Orecchia R. Planning combined treatments of external beam radiation therapy and molecular radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014; 29 (6): 227–237. DOI: 10.1089/cbr.2014.1607.
14. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19 (9): 589–608. DOI: 10.1038/s41573-020-0073-9.
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
16. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologist. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
17. Gill M.R., Falzone N., Du Y., Vallis K.A. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.

18. De Bleser E., Jereczek-Fossa B.A., Pasquier D., Zilli T., Van As N., Siva S., Fodor A., Dirix P., Gomez-Iturriaga A., Trippa F., Detti B., Ingrosso G., Triggiani L., Bruni A., Alongi F., Reynders D., De Meerleer G., Surgo A., Loukili K., Miralbell R., Silva P., Chander S., Di Muzio N.G., Maranzano E., Franco-lini G., Lancia A., Tree A., Deantoni C.L., Ponti E., Marvaso G., Goetghebeur E., Ost P. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol.* 2019; 76 (6): 732–739. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.009.
19. Ost P., Reynders D., Decaestecker K., Fonteyne V., Lumen N., De Bruycker A., Lambert B., Delrue L., Bultijnck R., Claeys T., Goetghebeur E., Villeirs G., De Man K., Ameye F., Billiet I., Joniau S., Vanhaverbeke F., De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (5): 446–453. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853
20. Kraeber-Bodéré F., Rousseau C., Bodet-Milin C., Mathieu C., Guérard F., Frampas E. Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (2): 3932–3954. DOI: 10.3390/ijms16023932.
21. Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P., Calais J., Hofman M.S., Maurer T., Schwarzenboeck S.M., Kratochwil C., Herrmann K., Giesel F.L. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* 2017; 58 (2): 67S–76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
22. Song C.W., Lee Y.J., Griffin R.J., Park I., Koonce N.A., Hui S., Kim M.S., Dusenbery K.E., Sperduto P.W., Cho L.C. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93 (1): 166–172. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.016.
23. Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14 (6): 365–379. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
24. Formenti S.C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (7): 718–726. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70082-8.
25. Lee H.J. Jr., Zeng J., Rengan R. Proton beam therapy and immunotherapy: an emerging partnership for immune activation in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7 (2): 180–188. DOI: 10.21037/tlcr.2018.03.28.
26. Dale R.G. Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol.* 1996; 41 (10): 1871–1884. DOI: 10.1088/0031-9155/41/10/001.
27. Benešová M., Umbricht C.A., Schibli R., Müller C. Albumin-Binding PSMA Ligands: Optimization of the Tissue Distribution Profile. *Mol Pharm.* 2018; 15 (3): 934–946. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00877.
28. Umbricht C.A., Benešová M., Schibli R., Müller C. Preclinical Development of Novel PSMA-Targeting Radioligands: Modulation of Albumin-Binding Properties To Improve Prostate Cancer Therapy. *Mol Pharm.* 2018; 15 (6): 2297–2306. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152.
29. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017; 58 (10): 1624–1631. DOI: 10.2967/jnumed.117.191395.
30. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O., Reyneke F., Lawal I., Lengana T., Davis C., Mahapane J., Corbett C., Vorster M., Morgenstern A. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (1): 129–138. DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0.
31. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mittra E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Caplin M., Lebtahi R., Hobday T., Delpassand E., Van Cutsem E., Benson A., Srirajaskanthan R., Pavel M., Mora J., Berlin J., Grande E., Reed N., Seregini E., Öberg K., Lopera Sierra M., Santoro P., Thevenet T., Erion J.L., Ruzniewski P., Kwekkeboom D., Krenning E. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376 (2): 125–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.

32. Kreissl M.C., Hänscheid H., Löhr M., Verburg F.A., Schiller M., Lassmann M., Reiners C., Samnick S.S., Buck A.K., Flentje M., Sweeney R.A. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 99. DOI: 10.1186/1748-717X-7-99.
33. Van der Zwan W.A., Brabander T., Kam B.L.R., Teunissen J.J.M., Feelders R.A., Hofland J., Krenning E.P., de Herder W.W. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA,Tyr3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (3): 704–717. DOI: 10.1007/s00259-018-4158-1.
34. Hicks R.J., Kwekkeboom D.J., Krenning E., Bodei L., Grozinsky-Glasberg S., Arnold R., Borbath I., Cwikla J., Toumpanakis C., Kaltsas G., Davies P., Hörsch D., Tiensuu Janson E., Ramage J., Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017; 105 (3): 295–309. DOI: 10.1159/000475526.
35. Bodei L., Mueller-Brand J., Baum R.P., Pavel M.E., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J., Zaknun J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 (5): 800–816. DOI: 10.1007/s00259-012-2330-6.
36. Burdick M.J., Neumann D., Pohlman B., Reddy C.A., Tendulkar R.D., Macklis R. External beam radiotherapy followed by 90Y ibritumomab tiuxetan in relapsed or refractory bulky follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (4): 1124–1130. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.030.
37. Biederman D.M., Titano J.J., Korff R.A., Fischman A.M., Patel R.S., Nowakowski F.S., Lookstein R.A., Kim E. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018; 29 (1): 30.e2–37.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.026.
38. Wang T.H., Huang P.I., Hu Y.W., Lin K.H., Liu C.S., Lin Y.Y., Liu C.A., Tseng H.S., Liu Y.M., Lee R.C. Combined Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy and external beam radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: From clinical aspects to dosimetry. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190098. DOI: 10.1371/journal.pone.0190098.
39. Strigari L., Konijnenberg M., Chiesa C., Bardies M., Du Y., Gleisner K.S., Lassmann M., Flux G. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (10): 1976–1988. DOI: 10.1007/s00259-014-2824-5.
40. Anderson P.M., Scott J., Parsai S., Zahler S., Worley S., Shrikanthan S., Subbiah V., Murphy E. 223-Radium for metastatic osteosarcoma: combination therapy with other agents and external beam radiotherapy. *ESMO Open.* 2020; 5 (2): e000635. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000635.
41. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O., ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369 (3): 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
42. Arbuznikova D., Klotsoytra A., Uhlmann L., Domogalla L.C., Steinacker N., Mix M., Niedermann G., Spohn S.K.B., Freitag M.T., Grosu A.L., Meyer P.T., Gratzke C., Eder M., Zamboglou C., Eder A.C. Exploring the role of combined external beam radiotherapy and targeted radioligand therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 for prostate cancer – from bench to bedside. *Theranostics.* 2024; 14 (6): 2560–2572. DOI: 10.7150/thno.93249.
43. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M., Benešová M., Bronzel M., Afshar-Oromieh A., Mier W., Eder M., Kopka K., Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016; 57 (8): 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
44. Rahbar K., Ahmadzadehfard H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M., Baum R.P., Kulikarni H.R., Schmidt M., Drzezga A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Böge-

- mann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017; 58 (1): 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
45. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C., Singh A., Wirtz M., Wiessalla S., Schottelius M., Mueller D., Klette I., Wester H.J. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med.* 2016; 57 (7): 1006–1013. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.
46. Phillips R., Shi W.Y., Deek M., Radwan N., Lim S.J., Antonarakis E.S., Rowe S.P., Ross A.E., Gorin M.A., Deville C., Greco S.C., Wang H., Denmeade S.R., Paller C.J., Dipasquale S., DeWeese T.L., Song D.Y., Wang H., Carducci M.A., Pienta K.J., Pomper M.G., Dicker A.P., Eisenberger M.A., Alizadeh A.A., Diehn M., Tran P.T. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (5): 650–659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
47. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R., Major P.P., Heney N.M., Grignon D.J., Sartor O., Patel M.P., Bahary J.P., Zietman A.L., Pisansky T.M., Zeitzer K.L., Lawton C.A., Feng F.Y., Lovett R.D., Balogh A.G., Souhami L., Rosenthal S.A., Kerlin K.J., Dignam J.J., Pugh S.L., Sandler H.M., NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376 (5): 417–428. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529.
48. Ahmadzadehfard H., Rahbar K., Kürpig S., Bögemann M., Claesener M., Eppard E., Gärtner F., Rogenhofer S., Schäfers M., Essler M. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res.* 2015; 5 (1): 114. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2.
49. Heck M.M., Retz M., D'Alessandria C., Rauscher I., Scheidhauer K., Maurer T., Storz E., Janssen F., Schottelius M., Wester H.J., Gschwend J.E., Schwaiger M., Tauber R., Eiber M. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol.* 2016; 196 (2): 382–391. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.
50. Kulkarni H.R., Singh A., Schuchardt C., Niepsch K., Sayeg M., Leshch Y., Wester H.J., Baum R.P. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med.* 2016; 57 (3): 97S–104S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170167.
51. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A.A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., Rooney B., Lopez-Gitlitz A., Small E.J. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79 (1): 150–158. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
52. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (4): 352–360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174.
53. Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M., Vallabhajosula S., Christos P., Akhtar N.H., Osborne J., Goldsmith S.J., Larson S., Taskar N.P., Scher H.I., Bander N.H., Nanus D.M. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (18): 5182–5191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
54. Batra J.S., Niaz M.J., Whang Y.E., Sheikh A., Thomas C., Christos P., Vallabhajosula S., Jhanwar Y.S., Molina A.M., Nanus D.M., Osborne J.R., Bander N.H., Tagawa S.T. Phase I trial of docetaxel plus lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (177Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020; 38 (11): 848.e9–848.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.028.
55. Jackson P., Hofman M., McIntosh L., Buteau J.P., Ravi Kumar A. Radiation Dosimetry in 177Lu-PSMA-617 Therapy. *Semin Nucl Med.* 2022; 52 (2): 243–254. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.003.
56. Violet J., Jackson P., Ferdinandus J., Sandhu S., Akhurst T., Iravani A., Kong G., Kumar A.R., Thang S.P., Eu P., Scalzo M., Murphy D., Williams S., Hicks R.J., Hofman M.S. Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and

- Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med.* 2019; 60 (4): 517–523. DOI: 10.2967/jnumed.118.219352.
57. Yadav M.P., Ballal S., Bal C., Sahoo R.K., Damle N.A., Tripathi M., Seth A. Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2020; 45 (1): 19–31. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002833.
58. Gay H.A., Barthold H.J., O'Meara E., Bosch W.R., El Naqa I., Al-Lozi R., Rosenthal S.A., Lawton C., Lee W.R., Sandler H., Zietman A., Myerson R., Dawson L.A., Willett C., Kachnic L.A., Jhingran A., Portelance L., Ryu J., Small W.Jr., Gaffney D., Viswanathan A.N., Michalski J.M. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83 (3): e353–e362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
59. Lambert B., Cybulla M., Weiner S.M., Van De Wiele C., Ham H., Dierckx R.A., Otte A. Renal toxicity after radionuclide therapy. *Radiat Res.* 2004; 161 (5): 607–611. DOI: 10.1667/rr3105.
60. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., Khoo V., Birtle A., Bloomfield D., Graham J., Kirkbride P., Logue J., Malik Z., Money-Kyrle J., O'Sullivan J.M., Panades M., Parker C., Patterson H., Scrase C., Staffurth J., Stockdale A., Tremlett J., Bidmead M., Mayles H., Naismith O., South C., Gao A., Cruickshank C., Hassan S., Pugh J., Griffin C., Hall E., CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 1047–1060. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
61. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., Thellenberg-Karlsson C., Hoyer M., Lagerlund M., Kindblom J., Ginman C., Johansson B., Björnlinger K., Seke M., Agrup M., Fransson P., Tavelin B., Norman D., Zackrisson B., Anderson H., Kjellén E., Franzén L., Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10196): 385–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
62. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G., Bolton D., Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70 (6): 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
63. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., Tang C., Vela I., Thomas P., Rutherford N., Martin J.M., Frydenberg M., Shakher R., Wong L.M., Taubman K., Ting Lee S., Hsiao E., Roach P., Nottage M., Kirkwood I., Hayne D., Link E., Marusic P., Matera A., Herschtal A., Iravani A., Hicks R.J., Williams S., Murphy D.G., proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020; 395 (10231): 1208–1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
64. Mishra M.V., Aggarwal S., Bentzen S.M., Knight N., Mehta M.P., Regine W.F. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.045.
65. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., Stubbs J.B., Mier W., Hadaschik B., Joyal J., Kopka K., Debus J., Babich J.W., Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/(131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (7): 1280–1292. DOI: 10.1007/s00259-014-2713-y.
66. Bruchertseifer F., Kellerbauer A., Malmbeck R., Morgenstern A. Targeted alpha therapy with bismuth-213 and actinium-225: Meeting future demand. *J Label Compd Radiopharm.* 2019; 62: 794–802. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3792>.
67. Aggarwal R., Starzinski S., de Kouchkovsky I., Koshkin V., Bose R., Chou J., Desai A., Kwon D., Kaushal S., Trihy L., Rastogi M., Ippisch R., Aslam M., Friedlander T., Feng F., Oh D., Cheung A., Small E., Evans M., Fong L., Hope T.A. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (11): 1266–1276. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00451-5.

Авторский коллектив

Барышников Иван Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: baryshnikov@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>.

Сычев Петр Владимирович – врач-радиолог, начальник Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: sychevpetr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>.

Маякова Елена Викторовна – заместитель генерального директора по медицинской части – главный врач, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: mayakovaev@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>.

Кайдаш Юлия Александровна – врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной терапии Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: kajdashja@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9957-1871>.

Шайдиярова Екатерина Леонтьевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии Центра ядерной медицины, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: shajdiyarovael@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6325-378X>.

Белостоцкий Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России. 433510, Россия, Ульяновская область, г. Димитровград, ул. Курчатова, 5в; e-mail: vmp@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-3182>.

Образец цитирования

Барышников И.А., Сычев П.В., Маякова Е.В., Кайдаш Ю.А., Шайдиярова Е.Л. Белостоцкий А.В. Лучевая терапия как возможный метод повышения эффективности таргетной радионуклидной терапии при раке предстательной железы с множественным метастатическим поражением. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 6–25. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-6-25.

RADIATION THERAPY AS A POTENTIAL APPROACH TO ENHANCING THE EFFICACY OF TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

**I.A. Baryshnikov, P.V. Sychev, E.V. Mayakova, Yu.A. Kaydash,
E.L. Shaydiyarova, A.V. Belostotskiy**

Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology,
Federal Medical and Biological Agency, Dimitrovgrad, Russia

The combined use of external beam radiotherapy (EBRT) and targeted radionuclide therapy (tRNT) is considered a promising strategy to overcome resistance and enhance treatment efficacy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Objective. The aim of the study is to analyze and synthesize current preclinical and clinical data justifying the potential synergism of combining EBRT (including photon and proton therapy) with PSMA-targeted tRNT

Materials and methods. This review was performed in accordance with the key principles of the PRISMA guideline to ensure transparency and reproducibility of the literature search and selection process. Search for relevant publications was carried out in electronic databases PubMed/MEDLINE, Scopus and eLibrary.ru and covered the period from January 2000 to May 2024.

Results. Based on a comprehensive database search (PRISMA approach), the authors analyzed radiobiological mechanisms of interaction, including radiation-induced modulation of PSMA expression, the principle of spatial cooperation, and cumulative dosimetry issues. Furthermore, successful experiences with combination regimens in other malignancies (hepatocellular carcinoma, lymphomas, and neuroendocrine tumors) were reviewed in detail, serving as a conceptual framework for developing prostate cancer protocols. *Conclusion.* Despite the limited number of direct clinical trials in prostate cancer, the accumulated preclinical and indirect clinical evidence strongly demonstrates the necessity and rationale for conducting controlled pilot Phase I/II trials to evaluate safety, determine optimal regimens and dosimetry models, and identify predictors of response to the combination therapy.

Key words: targeted radionuclide therapy, prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, [177]Lu-PSMA-617, external beam radiation therapy, combination therapy, radiobiology, dosimetry.

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

Author contributions

Research concept and design: Belostotskiy A.V., Mayakova E.V.

Literature search, data processing: Sychev P.V., Kaydash Yu.A., Baryshnikov I.A., Shaydiyeva E.L.

Data analysis and interpretation, text writing and editing: Baryshnikov I.A.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65 (11): 1180–1192. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
3. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S.T., Nordquist L.T., Vaishampayan N., El-Haddad G., Park C.H., Beer T.M., Armour A., Pérez-Contreras W.J., DeSilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R.A., Morris M.J., Krause B.J. VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385 (12): 1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
4. Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S., Iravani A., Joshua A.M., Goh J.C., Pattison D.A., Tan T.H., Kirkwood I.D., Ng S., Francis R.J., Gedye C., Rutherford N.K., Weickhardt A., Scott A.M., Lee S.T., Kwan E.M., Azad A.A., Ramdave S., Redfern A.D., Macdonald W., Guminski A., Hsiao E., Chua W., Lin P., Zhang A.Y., McJannett M.M., Stockler M.R., Violet J.A., Williams S.G., Martin A.J., Davis I.D. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10276): 797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
5. Wright G.L. Jr, Haley C., Beckett M.L., Schellhammer P.F. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995; 1 (1): 18–28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-y.
6. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3 (1): 81–85.
7. Feurecker B., Tauber R., Knorr K., Heck M., Beheshti A., Seidl C., Bruchertseifer F., Pickhard A., Gafita A., Kratochwil C., Retz M., Gschwend J.E., Weber W.A., D'Alessandria C., Morgenstern A., Eiber M. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 2021; 79 (3): 343–350. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.013.

8. Abbott E.M., Falzone N., Lenzo N., Vallis K.A. Combining External Beam Radiation and Radionuclide Therapies: Rationale, Radiobiology, Results and Roadblocks. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021; 33 (11): 735–743. DOI: 10.1016/j.clon.2021.09.004.
9. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979; 5 (1): 85–91. DOI: 10.1016/0360-3016(79)90044-0.
10. Brunner T.B. The rationale of combined radiotherapy and chemotherapy – Joint action of Castor and Pollux. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30 (4): 515–528. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.07.002.
11. Müller C., De Prado Leal M., Dominietto M.D., Umbricht C.A., Safai S., Perrin R.L., Egloff M., Bernhardt P., van der Meulen N.P., Weber D.C., Schibli R., Lomax A.J. Combination of Proton Therapy and Radionuclide Therapy in Mice: Preclinical Pilot Study at the Paul Scherrer Institute. *Pharmaceutics*. 2019; 11 (9): 450. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090450.
12. Pawlik T.M., Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59 (4): 928–942. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.005.
13. Cremonesi M., Ferrari M., Botta F., Guerriero F., Garibaldi C., Bodei L., De Cicco C., Grana C.M., Pedrolì G., Orecchia R. Planning combined treatments of external beam radiation therapy and molecular radiotherapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014; 29 (6): 227–237. DOI: 10.1089/cbr.2014.1607.
14. Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19 (9): 589–608. DOI: 10.1038/s41573-020-0073-9.
15. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
16. Hall E.J., Giaccia A.J. *Radiobiology for the Radiologist*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
17. Gill M.R., Falzone N., Du Y., Vallis K.A. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (7): e414–e423. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
18. De Bleser E., Jereczek-Fossa B.A., Pasquier D., Zilli T., Van As N., Siva S., Fodor A., Dirix P., Gomez-Iturriga A., Trippa F., Detti B., Ingrosso G., Triggiani L., Bruni A., Alongi F., Reynders D., De Meerleer G., Surgo A., Loukili K., Miralbell R., Silva P., Chander S., Di Muzio N.G., Maranzano E., Franco-olini G., Lancia A., Tree A., Deantoni C.L., Ponti E., Marvaso G., Goetghebeur E., Ost P. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol*. 2019; 76 (6): 732–739. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.009.
19. Ost P., Reynders D., Decaestecker K., Fonteyne V., Lumen N., De Bruycker A., Lambert B., Delrue L., Bultijnck R., Claeys T., Goetghebeur E., Villeirs G., De Man K., Ameye F., Billiet I., Joniau S., Vanhaverbeke F., De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (5): 446–453. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853.
20. Kraeber-Bodéré F., Rousseau C., Bodet-Milin C., Mathieu C., Guérard F., Frampas E. Tumor Immunotargeting Using Innovative Radionuclides. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16 (2): 3932–3954. DOI: 10.3390/ijms16023932.
21. Eiber M., Fendler W.P., Rowe S.P., Calais J., Hofman M.S., Maurer T., Schwarzenboeck S.M., Krawtowchil C., Herrmann K., Giesel F.L. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med*. 2017; 58 (2): 67S–76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.
22. Song C.W., Lee Y.J., Griffin R.J., Park I., Koonce N.A., Hui S., Kim M.S., Dusenbery K.E., Spurduto P.W., Cho L.C. Indirect Tumor Cell Death After High-Dose Hypofractionated Irradiation: Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Radiation Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93 (1): 166–172. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.016.
23. Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (6): 365–379. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
24. Formenti S.C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (7): 718–726. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70082-8.

25. Lee H.J. Jr., Zeng J., Rengan R. Proton beam therapy and immunotherapy: an emerging partnership for immune activation in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7 (2): 180–188. DOI: 10.21037/tlcr.2018.03.28.
26. Dale R.G. Dose-rate effects in targeted radiotherapy. *Phys Med Biol.* 1996; 41 (10): 1871–1884. DOI: 10.1088/0031-9155/41/10/001.
27. Benešová M., Umbricht C.A., Schibli R., Müller C. Albumin-Binding PSMA Ligands: Optimization of the Tissue Distribution Profile. *Mol Pharm.* 2018; 15 (3): 934–946. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00877.
28. Umbricht C.A., Benešová M., Schibli R., Müller C. Preclinical Development of Novel PSMA-Targeting Radioligands: Modulation of Albumin-Binding Properties To Improve Prostate Cancer Therapy. *Mol Pharm.* 2018; 15 (6): 2297–2306. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00152.
29. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., Bronzel M., Apostolidis C., Weichert W., Haberkorn U., Giesel F.L., Morgenstern A. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med.* 2017; 58 (10): 1624–1631. DOI: 10.2967/jnumed.117.191395.
30. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O., Reyneke F., Lawal I., Lengana T., Davis C., Mahapane J., Corbett C., Vorster M., Morgenstern A. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (1): 129–138. DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0.
31. Strosberg J., El-Haddad G., Wolin E., Hendifar A., Yao J., Chasen B., Mittra E., Kunz P.L., Kulke M.H., Jacene H., Bushnell D., O'Dorisio T.M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Caplin M., Lebtahi R., Hobday T., Delpassand E., Van Cutsem E., Benson A., Srirajaskanthan R., Pavel M., Mora J., Berlin J., Grande E., Reed N., Seregini E., Öberg K., Lopera Sierra M., Santoro P., Thevenet T., Erion J.L., Ruzsniowski P., Kwekkeboom D., Krenning E. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Mid-gut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376 (2): 125–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
32. Kreissl M.C., Hänscheid H., Löhr M., Verburg F.A., Schiller M., Lassmann M., Reiners C., Samnick S.S., Buck A.K., Flentje M., Sweeney R.A. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 99. DOI: 10.1186/1748-717X-7-99.
33. Van der Zwan W.A., Brabander T., Kam B.L.R., Teunissen J.J.M., Feelders R.A., Hofland J., Krenning E.P., de Herder W.W. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [^{177}Lu -DOTA,Tyr3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (3): 704–717. DOI: 10.1007/s00259-018-4158-1.
34. Hicks R.J., Kwekkeboom D.J., Krenning E., Bodei L., Grozinsky-Glasberg S., Arnold R., Borbath I., Cwikla J., Toumpanakis C., Kaltsas G., Davies P., Hörsch D., Tiensuu Janson E., Ramage J., Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017; 105 (3): 295–309. DOI: 10.1159/000475526.
35. Bodei L., Mueller-Brand J., Baum R.P., Pavel M.E., Hörsch D., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M., Howe J.R., Cremonesi M., Kwekkeboom D.J., Zaknun J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 (5): 800–816. DOI: 10.1007/s00259-012-2330-6.
36. Burdick M.J., Neumann D., Pohlman B., Reddy C.A., Tendulkar R.D., Macklis R. External beam radiotherapy followed by ^{90}Y ibritumomab tiuxetan in relapsed or refractory bulky follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (4): 1124–1130. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.030.
37. Biederman D.M., Titano J.J., Korff R.A., Fischman A.M., Patel R.S., Nowakowski F.S., Lookstein R.A., Kim E. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018; 29 (1): 30.e2–37.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.026.
38. Wang T.H., Huang P.I., Hu Y.W., Lin K.H., Liu C.S., Lin Y.Y., Liu C.A., Tseng H.S., Liu Y.M., Lee R.C. Combined Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy and external beam radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: From clinical aspects to dosimetry. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190098. DOI: 10.1371/journal.pone.0190098.
39. Strigari L., Konijnenberg M., Chiesa C., Bardies M., Du Y., Gleisner K.S., Lassmann M., Flux G. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (10): 1976–1988. DOI: 10.1007/s00259-014-2824-5.

40. Anderson P.M., Scott J., Parsai S., Zahler S., Worley S., Shrikanthan S., Subbiah V., Murphy E. 223-Radium for metastatic osteosarcoma: combination therapy with other agents and external beam radiotherapy. *ESMO Open*. 2020; 5 (2): e000635. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000635.
41. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fosså S.D., Chodacki A., Wiechno P., Logue J., Seke M., Widmark A., Johannessen D.C., Hoskin P., Bottomley D., James N.D., Solberg A., Syndikus I., Kliment J., Wedel S., Boehmer S., Dall'Oglio M., Franzén L., Coleman R., Vogelzang N.J., O'Bryan-Tear C.G., Staudacher K., Garcia-Vargas J., Shan M., Bruland Ø.S., Sartor O., ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369 (3): 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
42. Arbuznikova D., Klotsoytra A., Uhlmann L., Domogalla L.C., Steinacker N., Mix M., Niedermann G., Spohn S.K.B., Freitag M.T., Grosu A.L., Meyer P.T., Gratzke C., Eder M., Zamboglou C., Eder A.C. Exploring the role of combined external beam radiotherapy and targeted radioligand therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 for prostate cancer - from bench to bedside. *Theranostics*. 2024; 14 (6): 2560–2572. DOI: 10.7150/thno.93249.
43. Kratochwil C., Giesel F.L., Stefanova M., Benešová M., Bronzel M., Afshar-Oromieh A., Mier W., Eder M., Kopka K., Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016; 57 (8): 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
44. Rahbar K., Ahmadzadehfar H., Kratochwil C., Haberkorn U., Schäfers M., Essler M., Baum R.P., Kulkarni H.R., Schmidt M., Drzezga A., Bartenstein P., Pfestroff A., Luster M., Lützen U., Marx M., Prasad V., Brenner W., Heinzel A., Mottaghy F.M., Ruf J., Meyer P.T., Heuschkel M., Eveslage M., Bögemann M., Fendler W.P., Krause B.J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2017; 58 (1): 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
45. Baum R.P., Kulkarni H.R., Schuchardt C., Singh A., Wirtz M., Wiessalla S., Schottelius M., Mueller D., Klette I., Wester H.J. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016; 57 (7): 1006–1013. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.
46. Phillips R., Shi W.Y., Deek M., Radwan N., Lim S.J., Antonarakis E.S., Rowe S.P., Ross A.E., Gorin M.A., Deville C., Greco S.C., Wang H., Denmeade S.R., Paller C.J., Dipasquale S., DeWeese T.L., Song D.Y., Wang H., Carducci M.A., Pienta K.J., Pomper M.G., Dicker A.P., Eisenberger M.A., Alizadeh A.A., Diehn M., Tran P.T. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (5): 650–659. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147.
47. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R., Major P.P., Heney N.M., Grignon D.J., Sartor O., Patel M.P., Bahary J.P., Zietman A.L., Pisansky T.M., Zeitzer K.L., Lawton C.A., Feng F.Y., Lovett R.D., Balogh A.G., Souhami L., Rosenthal S.A., Kerlin K.J., Dignam J.J., Pugh S.L., Sandler H.M., NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376 (5): 417–428. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529.
48. Ahmadzadehfar H., Rahbar K., Kürpig S., Bögemann M., Claesener M., Eppard E., Gärtner F., Rogenhofer S., Schäfers M., Essler M. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. 2015; 5 (1): 114. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2.
49. Heck M.M., Retz M., D'Alessandria C., Rauscher I., Scheidhauer K., Maurer T., Storz E., Janssen F., Schottelius M., Wester H.J., Gschwend J.E., Schwaiger M., Tauber R., Eiber M. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2016; 196 (2): 382–391. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.
50. Kulkarni H.R., Singh A., Schuchardt C., Niepsch K., Sayeg M., Leshch Y., Wester H.J., Baum R.P. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med*. 2016; 57 (3): 97S–104S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170167.
51. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A.A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., Rooney B., Lopez-

- Gitlitz A., Small E.J. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021; 79 (1): 150–158. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
52. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (4): 352–360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174.
 53. Tagawa S.T., Milowsky M.I., Morris M., Vallabhajosula S., Christos P., Akhtar N.H., Osborne J., Goldsmith S.J., Larson S., Taskar N.P., Scher H.I., Bander N.H., Nanus D.M. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (18): 5182–5191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
 54. Batra J.S., Niaz M.J., Whang Y.E., Sheikh A., Thomas C., Christos P., Vallabhajosula S., Jhanwar Y.S., Molina A.M., Nanus D.M., Osborne J.R., Bander N.H., Tagawa S.T. Phase I trial of docetaxel plus lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (177Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020; 38 (11): 848.e9–848.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.028.
 55. Jackson P., Hofman M., McIntosh L., Buteau J.P., Ravi Kumar A. Radiation Dosimetry in 177Lu-PSMA-617 Therapy. *Semin Nucl Med.* 2022; 52 (2): 243–254. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.11.003.
 56. Violet J., Jackson P., Ferdinandus J., Sandhu S., Akhurst T., Iravani A., Kong G., Kumar A.R., Thang S.P., Eu P., Scalzo M., Murphy D., Williams S., Hicks R.J., Hofman M.S. Dosimetry of 177Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med.* 2019; 60 (4): 517–523. DOI: 10.2967/jnumed.118.219352.
 57. Yadav M.P., Ballal S., Bal C., Sahoo R.K., Damle N.A., Tripathi M., Seth A. Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med.* 2020; 45 (1): 19–31. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002833.
 58. Gay H.A., Barthold H.J., O'Meara E., Bosch W.R., El Naqa I., Al-Lozi R., Rosenthal S.A., Lawton C., Lee W.R., Sandler H., Zietman A., Myerson R., Dawson L.A., Willett C., Kachnic L.A., Jhingran A., Portelance L., Ryu J., Small W.Jr., Gaffney D., Viswanathan A.N., Michalski J.M. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83 (3): e353–e362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
 59. Lambert B., Cybulla M., Weiner S.M., Van De Wiele C., Ham H., Dierckx R.A., Otte A. Renal toxicity after radionuclide therapy. *Radiat Res.* 2004; 161 (5): 607–611. DOI: 10.1667/rr3105.
 60. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., Khoo V., Birtle A., Bloomfield D., Graham J., Kirkbride P., Logue J., Malik Z., Money-Kyrle J., O'Sullivan J.M., Panades M., Parker C., Patterson H., Scrase C., Staffurth J., Stockdale A., Tremlett J., Bidmead M., Mayles H., Naismith O., South C., Gao A., Cruickshank C., Hassan S., Pugh J., Griffin C., Hall E., CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 1047–1060. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
 61. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., Thellenberg-Karlsson C., Hoyer M., Lagerlund M., Kindblom J., Ginman C., Johansson B., Björnlinder K., Seke M., Agrup M., Fransson P., Tavelin B., Norman D., Zackrisson B., Anderson H., Kjellén E., Franzén L., Nilsson P. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10196): 385–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
 62. Perera M., Papa N., Christidis D., Wetherell D., Hofman M.S., Murphy D.G., Bolton D., Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70 (6): 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
 63. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J., Tang C., Vela I., Thomas P., Rutherford N., Martin J.M., Frydenberg M., Shakher R., Wong L.M., Taubman K., Ting Lee S., Hsiao E., Roach P., Nottage M., Kirkwood I., Hayne D., Link E., Marusic P., Matera A., Herschtal A., Iravani A., Hicks R.J., Williams S., Murphy D.G., proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in pa-

- tients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020; 395 (10231): 1208–1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
64. Mishra M.V., Aggarwal S., Bentzen S.M., Knight N., Mehta M.P., Regine W.F. Establishing Evidence-Based Indications for Proton Therapy: An Overview of Current Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 97 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.045.
65. Zechmann C.M., Afshar-Oromieh A., Armor T., Stubbs J.B., Mier W., Hadaschik B., Joyal J., Kopka K., Debus J., Babich J.W., Haberkorn U. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41 (7): 1280–1292. DOI: 10.1007/s00259-014-2713-y.
66. Bruchertseifer F., Kellerbauer A., Malmbeck R., Morgenstern A. Targeted alpha therapy with bismuth-213 and actinium-225: Meeting future demand. *J Label Compd Radiopharm*. 2019; 62: 794–802. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3792>.
67. Aggarwal R., Starzinski S., de Kouchkovsky I., Koshkin V., Bose R., Chou J., Desai A., Kwon D., Kaushal S., Trihy L., Rastogi M., Ippisch R., Aslam M., Friedlander T., Feng F., Oh D., Cheung A., Small E., Evans M., Fong L., Hope T.A. Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (11): 1266–1276. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00451-5.

Received September 15, 2025; accepted January 22, 2026.

Information about the authors

Baryshnikov Ivan Anatol'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Radiologist, Head of the Radionuclide Diagnostics Department, Nuclear Medicine Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: baryshnikovia@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>.

Sychev Petr Vladimirovich, Radiologist, Head of the Nuclear Medicine Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: sychevpetr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>.

Mayakova Elena Viktorovna, Deputy Director General for Medical Affairs, Chief Physician, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: mayakovaev@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>.

Kaydash Yuliya Aleksandrovna, Radiologist, Head of the Radionuclide Therapy Department, Nuclear Medicine Center, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: kajdashja@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9957-1871>.

Shaydiyarova Ekaterina Leont'evna, Radiologist, Department of Radionuclide Therapy, Center for Nuclear Medicine, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Ulyanovsk region, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: shajdiyarovael@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6325-378X>.

Belostotskiy Andrey Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director General, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 433510, Russia, Dimitrovgrad, Kurchatov St., 5v; e-mail: vmp@fnkcio.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-3182>.

For citation

Baryshnikov I.A., Sychev P.V., Mayakova E.V., Kaydash Yu.A., Shaydiyarova E.L. Belostotskiy A.V. Luchevaya terapiya kak vozmozhnyy metod povysheniya effektivnosti targetnoy radionuklidnoy terapii pri rake predstatelnoy zhelezy s mnozhestvennym metastaticheskim porazheniem [Radiation therapy as a potential approach to enhancing the efficacy of targeted radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 6–25. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-6-25 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.8-009.7-039.13

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-26-34

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ И ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ, РАБОТАЮЩИХ С ВРЕДНЫМИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫМИ ФАКТОРАМИ

Д.С. Климов, Н.Н. Маслова, Ю.А. Малахова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия

Головные боли (ГБ), а точнее мигрень и головная боль напряжения, являются одними из самых распространенных состояний, которые могут существенно ухудшить качество жизни пациента, а также имеют значительный социально-экономический эффект.

Цель. Анализ выраженности тревожных расстройств у пациентов с мигренью и головной болью напряжения, которые осуществляют работу с вредными производственными факторами.

Материалы и методы. Обследована группа сотрудников Смоленской атомной электростанции (САЭС) с подтвержденными диагнозами «мигрень» и «головная боль напряжения» (ГБН). Оценка эмоциональной сферы осуществлялась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Также были изучены результаты специальной оценки условий труда. Данные были проанализированы с использованием SPSS версии 6.0 (IBM, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты. Обнаружено, что уровень тревоги был статистически выше у пациентов с мигренью и ГБН, работающих с вредными производственными факторами, по сравнению с теми, кто трудился в нормальных условиях.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, головная боль напряжения, тревога, депрессия, производственные факторы.

Введение. Головная боль (ГБ) является актуальной проблемой общественного здравоохранения [1]. Это состояние существенно влияет на качество жизни людей, приводит к потере трудоспособности и способствует росту числа лет, прожитых с инвалидностью. Согласно данным Global Burden of Disease ГБ является одним из основных факторов, вносящих свой вклад в глобальное бремя заболеваний, связанных с нетрудоспособностью [2–6]. Однако несмотря на хорошо задокументированные последствия ГБ проблемы недостаточной диагностики и неэффективного лечения остаются широко распространенными.

В то время как страны с высоким уровнем дохода благодаря развитой инфраструктуре и

высокому уровню здравоохранения все чаще демонстрируют стабильные или снижающиеся показатели распространенности ГБ [7–9], в регионах с низким и средним уровнями дохода наблюдается рост заболеваемости данной патологией, что связано с увеличением численности населения, урбанизацией и низкими диагностическими возможностями [10–11].

Недавние исследования показали повышенную частоту встречаемости мигрени и головной боли напряжения (ГБН) среди профессий, связанных с такими вредными производственными факторами, как повышенный уровень шума, физические нагрузки, высокие или низкие температуры, вибрация. Свой вклад вносят также малоподвижный образ жизни,

сменный график работы, повышенные умственные нагрузки и стресс [12–14]. Кроме того, у пациентов с мигренью риск развития тревожных расстройств в 3 раза выше, чем в нормальной популяции, а у пациентов с тревожными нарушениями мигрень встречается 3 раза чаще [15–19]. При ГБН распространенность тревоги и депрессии также выше, чем у людей без ГБ [6].

Цель исследования. Провести анализ выраженности тревожных расстройств у пациентов с мигренью и головной болью напряжения, которые осуществляют работу с вредными производственными факторами.

Материалы и методы. В период прохождения ежегодного периодического медицинского осмотра было обследовано 96 сотрудников Смоленской атомной электростанции (САЭС) с подтвержденными диагнозами «мигрень» и «головная боль напряжения». Исследование проводилось на базе центра промышленной медицины ФГБУЗ МСЧ № 135 ФМБА России г. Десногорска и было одобрено этическим комитетом ФГБОУВО СГМУ Минздрава России. От всех участников получено информированное добровольное письменное согласие.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие диагноза «мигрень» или «ГБН», установленного согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (ICHD-3), и вредных и (или) опасных производственных факторов, идентифицированных в ходе специальной оценки условий труда.

В исследование не включались пациенты со вторичной головной болью, хроническими цереброваскулярными заболеваниями (хронической ишемией головного мозга, последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), а также больные, имеющие сосудистые факторы риска (артериальную гипертензию II и III степеней, сахарный диабет, ожирение).

Участники были разделены на группы в зависимости от типа первичных форм головной боли:

1-я группа – 63 пациента с эпизодической формой мигрени без ауры (ЭМБА);

2-я группа – 18 пациентов с эпизодической формой мигрени с аурой (ЭМА);

3-я группа – 15 пациентов с нечастой головной болью напряжения (ЭГБН).

Были сформированы 2 группы контроля: лица с мигренью (группа 1) и ГБН (группа 2), работающие в нормальных условиях труда, сопоставимые по полу и возрасту.

Уровень тревоги и депрессии определялся с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Она состоит из двух подшкал (одна для оценки тревоги, вторая – депрессии), включающих по семь вопросов. Каждый пункт предполагает четыре ответа: от нуля (без симптомов) до трех баллов (максимальные симптомы). Порогом для обеих подшкал являются 8 баллов. Набранные 8–10 баллов указывают на легкую степень тревоги или депрессии, 11–14 – на умеренный уровень, а 15–21 – на сильную тревогу или депрессию.

Был проведен анализ отчета о специальной оценке условий труда – документа, который обобщает информацию о состоянии условий труда на предприятии или в организации и включает в себя данные о факторах, влияющих на трудовую деятельность работников.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программного обеспечения SPSS версии 6.0 (IBM, Чикаго, Иллинойс, США). Данные представлены как среднее значение, медиана, стандартное отклонение, частота и процентное соотношение. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни (U-тест) или критерий Фишера в зависимости от ситуации. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В общей структуре непрофессиональных заболеваний сотрудников Смоленской атомной электростанции доля первичных форм головной боли составила 8,59 %; их распространенность – 10,1 %.

Критериям включения в исследование соответствовали 96 пациентов в возрасте 37–64 лет ($46,38 \pm 6,13$ года): 84 женщины и 12 мужчин.

Распределение по половому признаку показало, что головные боли чаще встречались у женщин (87,5 % против 12,5 %, $p<0,05$).

Преобладающей формой ГБ у сотрудников САЭС была эпизодическая мигрень без ауры ($p<0,05$). Отметим, что у женщин наиболее часто встречалась именно она ($p<0,05$), тогда как у мужчин различий по этому признаку выявлено не было. Нам были выявлены статистические различия по возрасту дебюта и длительности анамнеза головных болей между пациентами с мигренью и ГБН ($p<0,05$): у первых отмечен более ранний возраст дебюта и, как след-

ствие, более длительный анамнез ГБ. Участники исследования с ЭМБА чаще имели наследственную предрасположенность к мигрени ($p<0,05$). Статистически значимой разницы по возрасту, индексу массы тела, уровню артериального давления получено не было.

При анализе набранных по госпитальной шкале тревоги и депрессии баллов достоверных статистических различий между тремя группами выявлено не было ($p>0,05$). У 36 участников исследования были выявлены признаки повышенного уровня тревоги и у 6 пациентов – повышенного уровня депрессии (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Госпитальная шкала тревоги и депрессии у сотрудников с вредными производственными факторами

The Hospital Anxiety and Depression Scale in employees exposed to occupational hazards

Уровень Level	Количество пациентов, чел. Number of patients, n	ЭМБА EMwA	ЭМА ЕМА	ЭГБН ITTH	p
Оценка тревоги, баллов, M±SD Anxiety score, M±SD					
Отсутствует (0–7 баллов) Normal (0–7 points)	60	4,39±2,38	3,00±2,59	1,00±0,00	$p^{1-2}=0,446$ $p^{1-3}=0,226$ $p^{2-3}=0,203$
Субклинически выраженная (8–10 баллов) Subclinical (8–10 points)	19	9,00±1,41	8,50±0,70	8,00±0,00	$p^{1-2}=0,698$ $p^{1-3}=0,423$ $p^{2-3}=0,423$
Клинически выраженная (>11 баллов) Clinical (>11 points)	17	11,50±0,71	12,00±0,00	12,50±0,71	$p^{1-2}=0,667$ $p^{1-3}=0,667$ $p^{2-3}=0,293$
Оценка депрессии, баллов, M±SD Depression score, M±SD					
Отсутствует (0–7 баллов) Normal (0–7 points)	90	2,48±1,80	2,75±2,49	5,20±1,66	$p^{1-2}=0,538$ $p^{1-3}=0,075$ $p^{2-3}=0,061$
Субклинически выраженная (8–10 баллов) Subclinical (8–10 points)	3	-	3	-	-
Клинически выраженная (>11 баллов) Clinical (>11 points)	3	-	3	-	-

Примечание. ЭМБА – эпизодическая форма мигрени без ауры; ЭМА – эпизодическая форма мигрени с аурой; ЭГБН – нечастая головная боль напряжения; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – достоверность различий между пациентами с ЭМБА и ЭМА, ЭМБА и ЭГБН, ЭМА и ЭГБН соответственно. Далее обозначения те же.

Note. EMwA – episodic migraine without aura; EMA – episodic migraine with aura; ITTH – infrequent tension-type headache; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – the differences are significance for patients with EMwA and EMA, EMwA and ITTH, EMA and ITTH, respectively. Hereinafter, designations are the same.

Группа пациентов с ЭМбА значимо чаще ($p<0,05$) работала с вредными факторами труда в виде ионизирующего излучения (4.1) и шума (4.4). Дополнительная оценка таких

факторов, как параметры нагревающего микроклимата (4.8) и тяжесть трудового процесса (5.1), не показала достоверных различий между пациентами трех групп (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Вредные производственные факторы Смоленской атомной электростанции

Occupational hazards at the Smolensk Nuclear Power Plant

Вредный производственный фактор Occupational hazard	ЭМбА, n=63 EMwA, n=63	ЭМА, n=18 EMA, n=18	ЭГБН, n=15 ITTH, n=15	p
Ионизирующее излучение (4.1), n (%) Ionizing radiation (4.1), n (%)	48 (76,19)	9 (50,0)	6 (40,0)	$p^{1-2}=0,033$ $p^{1-3}=0,007$ $p^{2-3}=0,572$
Шум (4.4), n (%) Noise (4.4), n (%)	27 (42,86)	3 (16,66)	3 (20,0)	$p^{1-2}=0,044$ $p^{1-3}=0,104$ $p^{2-3}=0,808$
Параметры нагревающего микроклимата (температура, индекс тепловой нагрузки среды, влажность, тепловое излучение) (4.8), n (%) Heating microclimate parameters (temperature, wet-bulb globe temperature index, humidity, thermal radiation) (4.8) n, %	3 (4,76)	3 (16,66)	0 (0)	$p^{1-2}=0,091$
Тяжесть трудового процесса (5.1), n (%) Physical workload (5.1), n (%)	3 (4,76)	3 (16,66)	0 (0)	$p^{1-2}=0,091$

Пациенты с мигренью и ГБН крайне восприимчивы к тревожным расстройствам, о чем свидетельствуют ранее проведенные исследова-

ния [20]. Нами был проведен анализ выраженности тревоги и депрессии у пациентов с ГБ в зависимости от условий труда (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Госпитальная шкала тревоги и депрессии в зависимости от условий труда, баллов

Hospital Anxiety and Depression Scale scores by working conditions, points

Госпитальная шкала тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale	Контрольная группа 1 Control group 1	Контрольная группа 2 Control group 2	ЭМбА EMwA	ЭМА EMA	ЭГБН ITTH
Количество пациентов, n Number of patients, n	20	15	63	18	15
Среднее значение Mean	3,65	4,27	5,29	6,50	8,40
Медиана Median	3,50	4,00	6,00	7,00	8,00
Стандартная ошибка среднего значения Standard error of the mean	0,58	0,49	0,39	0,98	1,13
Стандартное отклонение Standard deviation	2,58	1,91	3,16	4,19	4,37

Дисперсия Dispersion	6,66	3,64	9,98	17,56	19,11
Минимум Minimum	0	2	0	0	1
Максимум Maximum	11	8	12	12	13
Диапазон Range	11	6	12	12	12
p	$p^{K1-3} < 0,05 / p^{C1-3}$ $p^{K1-4} < 0,05 / p^{C1-4}$ $p^{K2-5} < 0,05 / p^{C2-5}$				

Примечание. p^{K1-3} , p^{K1-4} , p^{K2-5} – достоверность различий между контрольными группами 1 (K1) и 2 (K2) и сотрудниками, работающими с вредными производственными факторами с ЭМБА, ЭМА и ЭГБН соответственно.

Note. p^{C1-3} , p^{C1-4} , p^{C2-5} – statistical significance of differences between Control Groups 1 (C1) and 2 (C2), and employees exposed to occupational hazards with EMwA, EMA, and ITTH, respectively.

Показано, что уровень тревоги у страдающих мигренью и ГБН был статистически значимо выше ($p < 0,05$) при работе с вредными производственными факторами по сравнению с теми, кто трудился в нормальных условиях. Полученные данные не отличаются от результатов исследования R. Kumar et al. (the Development and Impact of Anxiety With Migraines), в котором была продемонстрирована положительная связь между тревогой и мигренью [21]. Стоит отметить, что в работе K.Y. Kim (occupational Factors Associated With Workers' Depression, Anxiety, and General Fatigue) подтверждается наличие повышенного уровня тревоги у работников ответственных отраслей производства [21].

Заключение. Вредные производственные факторы у сотрудников САЭС с диагнозом «мигрень» или «ГБН» могут выступать дополнительным триггером развития или усугубления течения тревожных расстройств. Связь между тревожными расстройствами и головными болями, по-видимому, двунаправленная, так как повторяющиеся головные боли приводят к тревоге и депрессии и наоборот. В свете полученных данных становится очевидной необходимость проведения скрининга на наличие тревожных расстройств у пациентов с мигренью и ГБН, работающих с вредными производственными факторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Климов Д.С., Маслова Н.Н., Малахова Ю.А.
 Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Климов Д.С., Маслова Н.Н., Малахова Ю.А.
 Статистическая обработка данных: Климов Д.С., Маслова Н.Н.
 Анализ и интерпретация данных: Климов Д.С., Маслова Н.Н.
 Написание и редактирование текста: Климов Д.С., Маслова Н.Н.

Литература

1. Менг А.А. Общая характеристика первичных головных болей. Академический журнал Западной Сибири. 2024; 2 (103): 42–49.
2. GBD 2020 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2019; 396 (10258): 1204–1222.

3. *Lanteri-Minet M.* Update of French migraine epidemiology: A narrative review. *Rev Neurol (Paris)*. 2025; 181 (1–2): 114–123.
4. *Steiner T.J.* Migraine-attributed burden, impact and disability, and migraine-impacted quality of life: expert consensus on definitions from a Delphi process. *Cephalalgia*. 2022; 42 (13): 1387–1396.
5. *Takeshima T.* Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature. *J Headache Pain*. 2019; 20: 111.
6. *Xu R.* An analysis of the burden of migraine and tension-type headache across the global, China, the United States, India and Japan. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*. 2025; 6: 1539344.
7. *Ashina M.* Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1505–1518.
8. *Ashina M.* Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1485–1495.
9. *Ashina M.* Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1496–1504.
10. *Bloudek L.M.* Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012; 13: 361.
11. *Katsarava Z.* Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain*. 2018; 19: 10.
12. *Мингазова Э.Н.* Охрана здоровья работающего населения с позиций промышленной и восстановительной медицины. *Вестник «Биомедицина и социология»*. 2023; 3 (8): 42–47.
13. *Lin K.C.* Association between stress at work and primary headache among nursing staff in Taiwan. *Headache*. 2007; 47 (4): 576–584.
14. *Vgontzas A.* Baseline sleep quality, stress, and depressive symptoms, and subsequent headache occurrence in a six-week prospective cohort study of patients with episodic migraine. *Headache*. 2021; 61 (5): 727–733.
15. *Головачева В.А.* Психические расстройства, социальные и демографические характеристики пациентов с хронической и эпизодической мигренью *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 1: 94–101.
16. *Качетова Е.Н.* Стресс и тревога при хронической головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2018; 2 (56): 38–39.
17. *Медведева Л.А.* Влияние тревоги и депрессии на выраженность болевого синдрома у пациентов с хроническими головными болями. *Российский журнал боли*. 2017; 1 (52): 24.
18. *Романова А.В.* Тревожно-депрессивное состояние пациентов с хроническими головными болями напряжения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2020; 1 (10): 26–27.
19. *Kurth T.* Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016; 353: 2610.
20. *Kitamura E.* Molecular and Cellular Neurobiology of Spreading Depolarization/Depression and Migraine: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25 (20): 11163.
21. *Kumar R.* The Development and Impact of Anxiety With Migraines: A Narrative Review. *Cureus*. 2022; 14 (6): 26419.
22. *Kim K.Y.* Occupational Factors Associated With Workers' Depression, Anxiety, and General Fatigue. *J Occup Environ Med*. 2023; 65 (12): 771–775.

Поступила в редакцию 13.01.2026; принята 25.01.2026.

Авторский коллектив

Климов Дмитрий Сергеевич – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: klimov_dms2020@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-6234>.

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: maslovasm@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>.

Малахова Юлия Александровна – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; e-mail: volynkina.yuliya1995@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7460-5809>.

Образец цитирования

Климов Д.С., Маслова Н.Н., Малахова Ю.А. Тревожные расстройства у пациентов с мигренью и головной болью напряжения, работающих с вредными производственными факторами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 26–34. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-26-34.

ANXIETY DISORDERS IN PATIENTS WITH MIGRAINE AND TENSION-TYPE HEADACHE EXPOSED TO OCCUPATIONAL HAZARDS

D.S. Klimov, N.N. Maslova, Yu.A. Malakhova

Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia

Headaches (specifically migraine and tension-type headache) are among the most prevalent conditions that can significantly impair a patient's quality of life and have a substantial socio-economic impact.

Objective. The aim of the study is to analyze the severity of anxiety disorders in patients with migraine and tension-type headache exposed to occupational hazards.

Materials and Methods. The authors examined a group of employees from the Smolensk Nuclear Power Plant (SNPP) with confirmed diagnoses of migraine and tension-type headache (TTH). Emotional status was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The authors also analyzed the results of special assessment of working conditions. The data were analyzed using SPSS version 6.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Results. Anxiety levels were statistically higher in migraine and tension-type headache patients exposed to occupational hazards compared to those working under normal conditions.

Key words: headache; migraine; tension-type headache; anxiety; depression; occupational hazards.

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

Author contributions

Research concept and design: Klimov D.S., Maslova N.N., Malakhova Yu.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Klimov D.S.,

Maslova N.N., Malakhova Yu.A.

Statistical data processing: Klimov D.S., Maslova N.N.

Data analysis and interpretation: Klimov D.S., Maslova N.N.

Text writing and editing: Klimov D.S., Maslova N.N.

References

1. Meng A.A. Obshchaya kharakteristika pervichnykh glavnykh boleyn [General characteristics of primary headaches]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2024; 2 (103): 42–49 (in Russian).
2. GBD 2020 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2019; 396 (10258): 1204–1222.
3. Lanteri-Minet M. Update of French migraine epidemiology: A narrative review. *Rev Neurol (Paris)*. 2025; 181 (1–2): 114–123.

4. Steiner T.J. Migraine-attributed burden, impact and disability, and migraine-impacted quality of life: expert consensus on definitions from a Delphi process. *Cephalalgia*. 2022; 42 (13): 1387–1396.
5. Takeshima T. Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature. *J Headache Pain*. 2019; 20: 111.
6. Xu R. An analysis of the burden of migraine and tension-type headache across the global, China, the United States, India and Japan. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*. 2025; 6: 1539344.
7. Ashina M. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1505–1518.
8. Ashina M. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1485–1495.
9. Ashina M. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021; 397 (10283): 1496–1504.
10. Bloudek L.M. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012; 13: 361.
11. Katsarava Z. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain*. 2018; 19: 10.
12. Mingazova E.N. Okhrana zdorov'ya rabotayushchego naseleniya s pozitsiy promyshlennoy i vosstanovitel'noy meditsiny [Prevention of diseases of the working population from the position of industrial and restorative medicine]. *Vestnik «Biomeditsina i sotsiologiya»*. 2023; 3 (8): 42–47 (in Russian).
13. Lin K.C. Association between stress at work and primary headache among nursing staff in Taiwan. *Headache*. 2007; 47 (4): 576–584.
14. Vgontzas A. Baseline sleep quality, stress, and depressive symptoms, and subsequent headache occurrence in a six-week prospective cohort study of patients with episodic migraine. *Headache*. 2021; 61 (5): 727–733.
15. Golovacheva V.A. Psikhicheskie rasstroystva, sotsial'nye i demograficheskie kharakteristiki patsientov s khronicheskoy i epizodicheskoy migren'yu [Mental disorders, social and demographic characteristics of patients with chronic and episodic migraine]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2024; 1: 94–101 (in Russian).
16. Kachetova E.N. Stress i trevoga pri khronicheskoy glavnoy boli napryazheniya [Stress and anxiety in chronic tension headaches]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2018; 2 (56): 38–39 (in Russian).
17. Medvedeva L.A. Vliyanie trevogi i depressii na vyrazhennost' bolevoogo sindroma u patsientov s khronicheskimi glavnyimi bol'yami [Effect of anxiety and depression on pain syndrome severity in patients with chronic headaches]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017; 1 (52): 24 (in Russian).
18. Romanova A.V. Trevozhno-depressivnoe sostoyanie patsientov s khronicheskimi glavnyimi bol'yami napryazheniya [Anxiety and depression in patients with chronic tension-type headaches]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2020; 1 (10): 26–27 (in Russian).
19. Kurth T. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016; 353: 2610.
20. Kitamura E. Molecular and Cellular Neurobiology of Spreading Depolarization/Depression and Migraine: A Narrative Review. *International journal of molecular sciences*. 2024; 25 (20): 11163.
21. Kumar R. The Development and Impact of Anxiety With Migraines: A Narrative Review. *Cureus*. 2022; 14 (6): 26419.
22. Kim K.Y. Occupational Factors Associated With Workers' Depression, Anxiety, and General Fatigue. *J Occup Environ Med*. 2023; 65 (12): 771–775.

Received January 13, 2026; accepted January 25, 2026.

Information about the authors

Klimov Dmitriy Sergeevich, Teaching Assistant, Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: klimov_dms2020@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2756-6234>.

Maslova Natal'ya Nikolaevna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019,

Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: maslovasm@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>.

Malakhova Yuliya Aleksandrovna, Teaching Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russia, Smolensk, Krupskaya St., 28; e-mail: volynkina.yuliya1995@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7460-5809>.

For citation

Klimov D.S., Maslova N.N., Malakhova Yu.A. Trevozhnye rasstroystva u patsientov s migren'yu i golovnoy bol'yu napryazheniya, rabotayushchikh s vrednymi proizvodstvennymi faktorami [Anxiety disorders in patients with migraine and tension-type headache exposed to occupational hazards]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 2: 26–34. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-26-34 (in Russian).

УДК 611.839.1

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-35-45

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОННОГО ГЛОМУСА ЛЮДЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ СТЕНОЗОМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Е.С. Ганина, Ю.В. Григорьева, В.Н. Севрюкова, Г.Н. Суворова, В.А. Ваньков

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

За последние 10 лет значительно расширились знания о нейрохимии и физиологии сонного гломуса (СГ), особенно в контексте его участия в регуляции процесса дыхания и уровня артериального давления. Однако данные о гистоструктурных изменениях СГ у людей старших возрастных групп с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии остаются недостаточными.

Цель – анализ морфометрических показателей СГ у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и стенозом внутренней сонной артерии (70–90 %).

Материалы и методы. Объектом стали препараты СГ, полученные в ходе каротидной эндартерэктомии у 34 пациентов (13 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 54 до 83 лет. Гистологические препараты окрашивались по Массону. Тканевый состав и площадь среза СГ оценивались с помощью программы ImageJ (версия 1.53). Осуществлялся подсчет количества долек в органе, измерялась площадь долек, структурно-функциональных единиц, соединительной ткани СГ, нервных пучков и сосудов вне долек органа. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе The jamovi project (2024; Version 2.5). Проводился расчет описательных статистик с дальнейшим применением критериев Манна – Уитни или Стьюдента, корреляционные связи фиксировались с помощью матрицы Спирмена.

Результаты. Изучение морфометрических показателей гистоструктурных составляющих СГ продемонстрировало отсутствие полового диморфизма и возрастных изменений у пациентов с АГ. Также были выявлены скоординированный рост и структурная интегрированность СГ: изменение его размера связано с пропорциональным и скоординированным преобразованием как элементов паренхимы, так и стромальных составляющих. При этом была выявлена высокая индивидуальная вариабельность строения органа, которую необходимо учитывать в последующих исследованиях.

Ключевые слова: сонный гломус, артериальная гипертензия, гистоморфометрия, эндартерэктомия.

Введение. Стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) – одно из проявлений локального или генерализованного атеросклероза. Морфологическим субстратом патологических изменений при данном заболевании служат белково-липидные комплексы, которые откладываются в интима артерии и провоцируют разрастание соединительной ткани. Последнее сопровождается прогрессивным сужением просвета сосуда вплоть до 100 % окклюзии. Стеноз ВСА часто носит двусторонний характер, его распространенность составляет 15–79 % [1]. Спектр клинических проявлений стеноза ВСА вариабелен и на-

прямую зависит от степени стеноза и вызванного им падения объемного кровотока. Гемодинамически значимыми стенозами внутренних сонных артерий являются стенозы более 70 % по диаметру при отсутствии осложнений и стенозы более 50 % по диаметру при наличии у пациента перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки [2].

Течение стеноза внутренней сонной артерии часто сопровождается артериальной гипертензией. По данным второго популяционного исследования (ЭССЕ-2), проведенного в России, распространенность артериальной ги-

пертензии составляет 44,2 % [3]. Этот показатель имеет прямую возрастную зависимость: среди лиц старше 80 лет частота заболеваемости составляет более 80 % [4]. Коморбидность вышеперечисленных патологических состояний часто требует от врачей персонифицированного подхода, который позволяет определиться с тактикой лечения и прогнозом течения заболеваний.

На сегодняшний день во всем мире самым широко используемым способом лечения стенозов любых периферических артерий является их стентирование. Когда оно невозможно, пациенту предлагают хирургическую операцию на открытых сосудах.

Золотым стандартом лечения пациентов со стенозом внутренней сонной артерии является каротидная эндартерэктомия [5]. Она предназначена для коррекции гемодинамических нарушений путем удаления атеросклеротических бляшек из стенки внутренней сонной артерии.

Выполнение открытой каротидной эндартерэктомии вскрыло ряд проблем, одной из которых явилась необходимость принятия кардиохирургом решения в пользу сохранения или удаления такого органа, как сонный гломус (СГ) [6, 7].

Сонный гломус – парный орган, залегающий в обильно васкуляризированной рыхлой соединительной ткани, чаще всего в основании бифуркации общей сонной артерии [8, 9]. Он является частью параганглионарной системы (мозговое вещество надпочечника, орган Цукеркандля и др.), осуществляет артериальную хеморецепцию и барорецепцию [10, 11], инициирует активацию симпатической нервной системы [12, 13]. В настоящий момент накоплено достаточно много информации о вариабельности макростроения СГ, особенностях его клеточного состава и функционирования. Анализ литературных данных показал, что за последние десять лет стали появляться работы по изучению структурных изменений данного органа при разного рода заболеваниях. Так, появились работы, показывающие сущность морфологических изменений СГ при бронхиальной астме [14, 15] и хронической обструктивной болезни легких [16,

17]. Опубликованы данные, показывающие достоверные различия морфометрических показателей гломусной паренхимы при синдроме внезапной детской смерти [18]. Однако несмотря на все достижения современной морфологической науки до настоящего времени имеется большой дефицит достоверно обоснованных данных о возрастных особенностях строения сонного гломуса, его реактивных изменениях в ответ на развитие патологических процессов, которые как прямую, так и опосредованно влияют на содержание кислорода в крови и артериальное давление. Таким патологическим состоянием является гемодинамически значимый стеноз ВСА, часто сопровождающийся артериальной гипертензией и вызывающий ишемию мозга.

Цель исследования. Изучение морфометрических показателей сонного гломуса у людей пожилого возраста с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись СГ людей пожилого возраста с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии (70–90 %) и артериальной гипертензией 2–3 степени. Препараты СГ были получены в ходе проведения каротидной эндартерэктомии у 13 женщин в возрасте от 59 до 77 лет и 21 мужчины в возрасте от 54 до 83 лет. Оперативное вмешательство проводилось на базе отделения сосудистой хирургии № 2 Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Операционный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина с указанием ориентиров расположения: собственной гломической артерии на нижнем полюсе органа, а также мест прилегания наружной и внутренней сонных артерий. Далее он подвергался стандартной обработке в патологоанатомическом отделении Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с заливкой в парафин Histomix фирмы Bio Optica. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивались по Массону. Выбор метода окрашивания срезов продиктован его избирательностью и наглядностью визуализации структур паренхимы и стромы СГ.

Полученные препараты исследовали с помощью светового микроскопа Leica (Германия), фотофиксацию осуществляли фотоаппаратом Canon 550D. Для оценки тканевого состава и площади среза СГ использовали программу ImageJ (версия 1.53). Производили подсчет количества долек в каждом органе. Измеряли площадь среза каждой дольки и структурно-функциональных единиц (СФЕ) внутри дольки. Вне долек оценивали площадь соединительной ткани СГ, нервных стволиков и сосудов. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе The jamovi pro-

ject (2024; Version 2.5). Проводился расчет описательных статистик с дальнейшим применением критериев Манна – Уитни или Стьюдента, корреляционные связи фиксировались с помощью матрицы Спирмена.

Результаты и обсуждение. Гистологическое исследование препаратов СГ показало, что это паренхиматозный дольчатый орган, имеющий собственную соединительнотканную капсулу. СФЕ – гломерулы, формирующие дольки органа, – хорошо визуализировались, представляя собой округлые скопления клеток первого и второго типов (рис. 1).

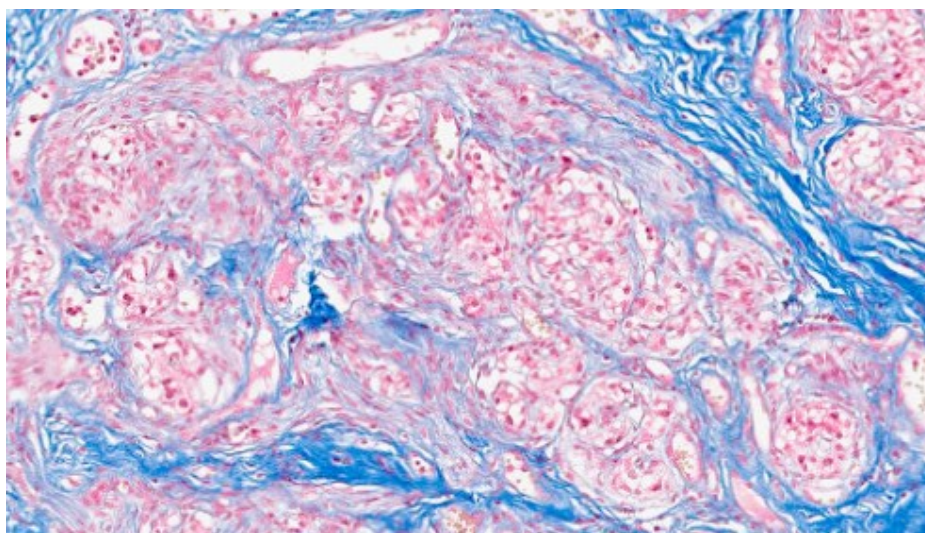


Рис. 1. Участок сонного гломуса пациента М., 72 года, с визуализируемыми гломерулами. Окраска по Массону. Ув. $\times 200$

Fig. 1. A section of the carotid glomus with visualized glomeruli. Patient M., 72 years old. Masson staining. Magnification $\times 200$

Установлено, что вне зависимости от пола пациента основную площадь среза СГ занимает внедольковая соединительная ткань – 59,99 % (≈ 19 тыс. мкм^2), затем следует паренхима – 30,62 % (≈ 10 тыс. мкм^2). На площадь нервных структур и сосудов вне долек органа приходится 3,38 % и 6,01 % соответственно.

Средняя площадь среза СГ как мужчин, так и у женщин составляет примерно 31–32 тыс. мкм^2 , в органе визуализируется 4–5 долек. Однако обращает на себя внимание очень большой разброс данных: среднее отклонение по указанным параметрам сопоставимо со средним значением, особенно в группе мужчин. По этой же причине являющиеся наиболее

заметными различия по показателю числа долек (3,81 у мужчин против 5,08 у женщин) не достигают статистической значимости ($p=0,071$). Полученные данные могут указывать на высокую межиндивидуальную вариабельность строения сонного гломуса.

Анализ описательных статистик (табл. 1) позволяет сделать вывод об отсутствии значимых различий между группами мужчин и женщин по всем измеренным морфометрическим параметрам ($p>0,05$).

Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи между структурными компонентами СГ (табл. 2).

Таблица 1
Table 1

Описательные статистики

Descriptive statistics

Статистический показатель Statistical measure	Пол Gender	Возраст, лет Age	Площадь среза, мкм ² Cross-sectional area, μm ²	Количество долек, абс. Number of lobules, abs.	Сумма площадей долек, мкм ² Total lobule area, μm ²	Площадь гломерулы, мкм ² Glomerular area, μm ²	Площадь сосудов вне долек, мкм ² Area of extralobular vessels, μm ²	Площадь нервной ткани вне долек, мкм ² Extralobular nerve tissue area, μm ²	Площадь соединительной ткани вне долек, мкм ² Extralobular connective tissue area, μm ²
Среднее Mean	М M	68,5	31686	3,82	9518	31,8	1740	1014	19161
	Ж F	69,6	32352	5,08	10839	33,7	2043	864	18606
Медиана Median	М M	71,0	27713	4,00	7969	29,9	1222	736	17280
	Ж F	68,0	35929	4,50	10946	33,3	2215	908	16785
Стандартное отклонение Standard deviation	М M	7,07	20021	1,94	8116	10,3	1453	804	13264
	Ж F	5,78	14987	1,98	6529	11,5	1230	398	10853
Минимум Minimum	М M	54	7021	1	642	14,1	181	290	4075
	Ж F	59	8789	2	2415	19,6	480	330	5296
Максимум Maximum	М M	83	69092	8	28465	54,7	5999	3241	52039
	Ж F	77	58286	8	26388	56,7	3618	1472	41319
Шapiro – Уилк, р Shapiro-Wilk, p	М M	0,242	0,075	0,020	0,016	0,801	<0,001	<0,001	0,044
	Ж F	0,393	0,571	0,215	0,277	0,455	0,054	0,400	0,554
25-й процентиль p25	М M	63,5	11742	3,00	2774	24,1	842	423	6848
	Ж F	66,5	19334	4,00	7220	23,3	865	532	10125
50-й процентиль p50	М M	71,0	27713	4,00	7969	29,9	1222	736	17280
	Ж F	68,0	35929	4,50	10946	33,3	2215	908	16785
75-й процентиль p75	М M	73,0	47924	4,00	13247	38,5	2078	1253	28373
	Ж F	74,5	40852	7,00	13221	39,2	3189	1106	25517

Таблица 2
Table 2Корреляционная матрица
Correlation matrix

Показатель	Статистический показатель Statistical measure	Возраст, лет Age	Площадь среза, мкм ² Cross-sectional area, μm^2	Количество долек, абс. Number of lobules, abs.	Сумма площадей долек, мкм ² Total lobule area, μm^2	Площадь гломерулы, мкм ² Glomerular area, μm^2	Площадь сосудов вне долек, мкм ² Area of extralobular vessels, μm^2	Площадь нервной ткани вне долек, мкм ² Extralobular nerve tissue area, μm^2	Площадь соединительной ткани вне долек, мкм ² Extralobular connective tissue area, μm^2
Площадь среза, мкм ² Section area, μm^2	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	0,002	-						
	p	0,993	-						
Количество долек, абс. Number of lobules, abs.	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	0,080	0,431*	-					
	p	0,653	0,011	-					
Сумма площадей долек, мкм ² Total lobule area, μm^2	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	-0,096	0,846***	0,463**	-				
	p	0,588	<0,001	0,006	-				
Площадь гломерулы, мкм ² Glomerular area, μm^2	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	0,108	0,582***	0,326	0,567***	-			
	p	0,541	<0,001	0,060	<0,001	-			
Площадь сосудов вне долек, мкм ² Area of extralobular vessels, μm^2	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	-0,063	0,806***	0,365*	0,643***	0,418*	-		
	p	0,723	<0,001	0,034	<0,001	0,014	-		
Площадь нервной ткани вне долек, мкм ² Extralobular nerve tissue area, μm^2	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	-0,048	0,710***	0,167	0,582***	0,355*	0,676***	-	
	p	0,786	<0,001	0,344	<0,001	0,040	<0,001	-	
Площадь соединительной ткани вне долек, мкм ²	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	0,071	0,926***	0,364*	0,639***	0,511**	0,785***	0,669***	-

Extralobular connective tissue area, μm^2	p	0,691	<0,001	0,034	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	-
Пол Gender	Спирмен ρ (rho) Spearman's rho	0,104	0,019	0,318	0,163	0,063	0,119	0,031	0,025
	p	0,559	0,916	0,067	0,357	0,724	0,502	0,860	0,888

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Note. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Площадь среза СГ демонстрирует сильнейшую положительную корреляцию практически со всеми остальными показателями: площадью соединительной ткани, сосудов вне долек, СФЕ. Важно отметить, что была обнаружена практически идеальная прямая зависимость между площадью среза и площадью соединительной ткани ($\rho = 0,926$). Это указывает на практически идеальную прямую зависимость роста стромы от общего размера образца при АГ: чем больше размер образца, тем больше в нем соединительнотканной стромы. Также общая площадь среза СГ имеет сильнейшие связи с площадью сосудов вне долек ($\rho = 0,806$), суммой площадей долек ($\rho = 0,846$) и площадью нервной ткани ($\rho = 0,710$). Это свидетельствует о том, что увеличение общего размера СГ при АГ носит скоординированный, системный характер, а также указывает на то, что даже при данном заболевании васкуляризация и иннервация органа пропорциональны его размеру.

Однако наличие сильных положительных корреляционных связей площади среза органа с суммой площадей долек ($\rho = 0,846$), площадью СФЕ ($\rho = 0,582$), а также количеством долек ($\rho = 0,431$) не только наглядно демонстрирует зависимость размера органа от стромального компонента, но и визуализирует возможность роста органа при АГ за счет увеличения объема функциональной паренхимы, что подтверждается сильной корреляцией между суммой площадей долек и площадью СФЕ ($\rho = 0,567$). То есть увеличение объема функциональной ткани осуществляется как за счет роста числа долек или их площади, так и за счет увеличения размера самих СФЕ внутри них.

Обращает на себя внимание согласованность компонентов стромы органа. Мощные корреляционные связи между площадью соединительной ткани и площадью сосудов ($\rho = 0,785$), а также нервной составляющей ($\rho = 0,669$) представляют строму органа не просто как фоновую ткань, а как высокоорганизованную и интегрированную систему, в которой развитие компонентов тесно сопряжено. Полученные морфометрические данные являются прямым свидетельством того, что СГ функционирует не просто как скопление независимых клеток, а как высоко интегрированная функциональная единица. Результаты отлично вписываются в концепцию аллометрии – скоординированного роста частей организма относительно друг друга и целого [19, 20]. В нашем случае мы наблюдаем это на органном уровне.

Стоит отметить факт отсутствия значимых корреляций по параметрам пола и возраста, что подтверждает данные описательных статистик.

Совокупность полученных результатов позволяет предположить относительное постоянство изменений структурных пропорций СГ при АГ в исследуемом возрастном диапазоне (54–83 года). Этот факт интересно рассматривать в свете уже существующих работ, которые зачастую описывают возрастные инволютивные изменения в хеморецепторных органах, фиброз или же уменьшение числа клеток паренхимы [21, 22]. Можно предположить, что выявленная нами высокая индивидуальная вариабельность «маскирует» возможные слабовыраженные возрастные или половые тенденции. С другой стороны, наши данные согласуются с представлением о том,

что морфологические компоненты СГ при АГ остаются относительно стабильными в процентном соотношении, что способно регулировать его хеморецепторную функцию [22].

Заключение. Строение СГ человека представляет собой один из самых малоизученных разделов современной морфологии. С учетом постоянно растущего числа людей с артериальной гипертензией клиническая значимость понимания индивидуальных, половых и возрастных особенностей СГ не поддается сомнению.

Изученные морфометрические показатели гистоструктурных составляющих дан-

ного органа демонстрируют отсутствие полового диморфизма и возрастных изменений в выборке пациентов с АГ. Также были выявлены скоординированный рост и структурная интегрированность СГ: изменение его размера связано с пропорциональным и скоординированным преобразованием как элементов паренхимы, так и стромальных составляющих. При этом выявлена высокая индивидуальная вариабельность строения органа, которую необходимо учитывать в последующих исследованиях и клинической практике.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Севрюкова В.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ганина Е.С.,

Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Ваньков В.А.

Написание и редактирование текста: Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Севрюкова В.Н.,

Суворова Г.Н., Ваньков В.А.

Литература

1. Иоскевич Н.Н., Ильина С.Н., Завадский П.С. Атеросклеротические окклюзионно-стенотические поражения сонных артерий: этиопатогенез ишемических расстройств, клиника и диагностика. Журнал ГрГМУ. 2006; 4 (16): 32–36. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ateroskleroticheskie-okklyuzionno-stenoticheskie-porazheniya-sonnyh-arteriy-etiotopogenez-ishemicheskikh-rastroystv-klinika-i> (дата обращения: 29.10.2025).
2. Костенко О.В. Стенозы сонных артерий: диагностика и тактика ведения. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014; 13 (4): 54–57 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/stenozy-sonnyh-arteriy-diagnostika-i-taktika-vedeniya> (дата обращения: 29.10.2025).
3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. Артериальная гипертензия. 2022; 28 (5): 482–491. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491.
4. Попов В.В., Новикова И.А., Трохова М.В. Особенности полиморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (4): 39–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3940.
5. Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Черных К.П., Джанелидзе М.О., Багдавадзе Г.Ш., Артюхов С.В., Чикин А.Е., Линец Ю.П. Методы каротидной эндалтерэктомии. Российский кардиологический журнал. 2021; 26 (9): 44–45. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4445.
6. Казанцев А.Н., Хубулава Г.Г., Кравчук В.Н., Ерофеев А.А., Черных К.П. Эволюция каротидной эндалтерэктомии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24 (4): 22–32. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-22-32.
7. Яриков А.В., Фраерман А.П., Смирнов П.В., Леонов В.А., Мухин А.С., Клецкин А.Э., Волошин В.Н., Лютиков В.Г., Айвазян С.А., Кузьминых Д.Г., Тарасов И.А., Калинин А.А., Ошурков П.А., Далибалдян В.А., Лукьянчиков В.А. Осложнения каротидной эндалтерэктомии. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2022; 1 (30): 43–57 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-karotidnoy-endarterektomii> (дата обращения: 29.10.2025).
8. Fan D., Luster S., Eid I.G. A multidisciplinary approach to carotid body tumors surgical management. J Surg Case Rep. 2020; 20 (3): rjaa030. DOI: 10.1093/jscr/rjaa030.

9. *Forbes J., Menezes R.G.* Anatomy, Head and Neck: Carotid Bodies. StatPearls Publishing LLC; 2024. 127.
10. *López-Barneo J.* Oxygen sensing and stem cell activation in the hypoxic carotid body. *Cell Tissue Res.* 2018; 372 (2): 417–425. DOI: 10.1007/s00441-017-2783-9.
11. *Iturriaga R., Alcayaga J., Chapleau M.W., Somers V.K.* Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2021; 101 (3): 1177–1235. DOI: 10.1152/physrev.00039.2019.
12. *Ortega-Sáenz P., López-Barneo J.* Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020; 82: 127–149. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114427.
13. *López-Barneo J.* Neurobiology of the carotid body. *Handb Clin Neurol.* 2022; 188: 73–102. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00010-2.
14. *Reznikov L.R.* PKCε sensing in the carotid body – a new target for asthma? *J Physiol.* 2021; 599 (4): 1007–1008. DOI: 10.1113/JP281080.
15. *Kamra K., Xia Z., Zucker I.H., Schultz H., Wang H.J.* Chemoreflex function in pulmonary diseases – A review. *J Physiol.* 2025; 603 (16): 4461–4482. DOI: 10.1113/JP286655.
16. *Csizmadia S., Fodor G.H., Palkó A., Vörös E.* Size of the Carotid Body in Patients with Cardiovascular and Respiratory Diseases Measured by Computed Tomography Angiography: A Case-Control Study. *Radiol Res Pract.* 2021; 2021: 9499420. DOI: 10.1155/2021/9499420.
17. *Oliveira D.M., Ribeiro I.C., Cesar T.S., Freitas T.O., Aranda L.C.* Turnaround in the history of carotid chemoreflex contribution to cardiorespiratory control in COPD: what are the upcoming chapters? *J Physiol.* 2018; 596 (22): 5301–5302. DOI: 10.1113/JP276986.
18. *Porzionato A., Macchi V., Stecco C., De Caro R.* The carotid body in Sudden Infant Death Syndrome. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 185 (1): 194–201. DOI: 10.1016/j.resp.2012.05.013.
19. *Packard G.C.* What is complex allometry? *Biol Open.* 2023; 12 (12): bio060148. DOI: 10.1242/bio.060148.
20. *Pélabon C., Firmat C., Bolstad G.H., Voje K.L., Houle D., Cassara J., Rouzic A.L., Hansen, T.F.* Evolution of morphological allometry. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1320: 58–75. DOI: 10.1111/nyas.12470.
21. *Arias-Stella J., Bustos F.* Chronic hypoxia and chemodectomas in bovines at high altitudes. *Arch Pathol Lab Med.* 1976; 100 (12): 636–639.
22. *Heath D., Edwards C., Harris P.* Post-mortem size and structure of the human carotid body. *Thorax.* 1970; 25 (2): 129–140. DOI: 10.1136/thx.25.2.129.

Поступила в редакцию 12.11.2025; принята 04.02.2026.

Авторский коллектив

Ганина Елена Сергеевна – директор учебно-исследовательской лаборатории «Морфология», аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: e.s.ganina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9417>.

Григорьева Юлия Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: yu.v.grigoreva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-1003>.

Севрюкова Виктория Николаевна – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения РХМДиЛ КФХ Клиник СамГМУ, аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: vika_s24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2907-5885>.

Суворова Галина Николаевна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: gsuvmmed@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0462-1344>.

Ваньков Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации. 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: vva_samara@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-5621>.

Образец цитирования

Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Севрюкова В.Н., Суворова Г.Н., Ваньков В.А. Морфометрические показатели сонного гломуса людей старших возрастных групп с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 35–45. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-35-45.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE CAROTID BODY IN ELDERLY PATIENTS WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS

E.S. Ganina, Yu.V. Grigor'eva, V.N. Sevryukova, G.N. Suvorova, V.A. Van'kov

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

Over the past decade, knowledge regarding the neurochemistry and physiology of the carotid body (CB) has expanded significantly, particularly concerning its role in respiration and blood pressure regulation. However, data on CB histostructural changes in older individuals with hemodynamically significant internal carotid artery stenosis remain insufficient. However, data on the histostructural changes of the CB in elderly individuals with hemodynamically significant internal carotid artery stenosis remain insufficient. The aim of the study is to analyze the CB morphometric parameters in elderly patients with arterial hypertension and 70–90 % internal carotid artery stenosis.

Materials and Methods. The study examined CB specimen obtained during carotid endarterectomy from 34 patients (13 females and 21 males) aged 54–83. Tissue specimen were stained using Masson's trichrome staining. CB tissue composition and cross-sectional area were assessed using ImageJ software (version 1.53). The number of lobules per organ was counted; additionally, the areas of lobules, structural and functional units, CB connective tissue, nerve bundles, and extravascular vessels were measured. Statistical data processing was performed using The jamovi project (2024; Version 2.5). Descriptive statistics were calculated using the Mann – Whitney or Student's t-tests; correlations were determined using the Spearman's rank correlation matrix.

Results. Morphometric analysis of the CB histostructural components revealed no sexual dimorphism or age-related changes in patients with arterial hypertension. CB coordinated growth and structural integration were also revealed: changes in organ size were associated with proportional and synchronized transformation of both parenchymal elements and stromal components. High individual variability in organ morphology was also revealed, which should be taken into account in subsequent studies.

Key words: carotid body, arterial hypertension, histomorphometry, endarterectomy.

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

Author contributions

Research concept and design: Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Sevryukova V.N.

Literature search, participation in the study, and data processing: Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Suvorova G.N., Vankov V.A.

Text writing and editing: Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Sevryukova V.N., Suvorova G.N., Van'kov V.A.

References

1. Ioskevich N.N., Ilina S.N., Zavadskiy P.Ch. Ateroskleroticheskie okklyuzionno-stenoticheskie porazheniya sonnykh arteriy: etiopatogenez ishemicheskikh rasstroystv, klinika i diagnostika [Atherosclerotic occlusive-stenotic lesions of the carotid arteries: etiopathogenesis of ischemic disorders, clinical features and diagnostics]. *Zhurnal GrGMU*. 2006; 4 (16): 32–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ateroskleroticheskie>

- okklyuzionno-stenoticheskie-porazheniya-sonnykh-arteriy-etiotopogenez-ishemicheskikh-rasstroystv-klinika-i (accessed: October 29, 2025) (in Russian).
2. Kostenko O.V. Stenozy sonnykh arteriy: diagnostika i taktika vedeniya [Stenosis of the carotid arteries: diagnostics and management tactics]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2014; 13 (4): 54–57 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/stenozy-sonnykh-arteriy-diagnostika-i-taktika-vedeniya> (accessed: October 29, 2025) (in Russian).
 3. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Maksimov S.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Populyatsionnye aspekty terapii arterial'noy gipertenzii. Fokus na fiksirovannye kombinatsii [Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2022; 28 (5): 482–491. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491 (in Russian).
 4. Popov V.V., Novikova I.A., Trokhova M.V. Osobennosti polimorbidnoy patologii u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noy gipertenziey [Features of multimorbidity in elderly and senile people with hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021; 26 (4): 39–40. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3940 (in Russian).
 5. Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Chernykh K.P., Dzhanlidze M.O., Bagdavadze G.Sh., Artyukhov S.V., Chikin A.E., Linets Yu.P. Metody karotidnoy endarterektomii [Methods of carotid endarterectomy]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021; 26 (9): 44–45. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4445 (in Russian).
 6. Kazantsev A.N., Khubulava G.G., Kravchuk V.N., Yerofeev A.A., Chernykh K.P. Evolyutsiya karotidnoy endarterektomii [Evolution of carotid endarterectomy]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020; 24 (4): 22–32. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-22-32 (in Russian).
 7. Yarikov A.V., Fraerman A.P., Smirnov P.V., Leonov V.A., Mukhin A.S., Kletskin A.E., Voloshin V.N., Lyutikov V.G., Ayvaz'yan S.A., Kuz'minykh D.G., Tarasov I.A., Kalinkin A.A., Oshurkov P.A., Dalibaldyan V.A., Luk'yanchikov V.A. Oslozhneniya karotidnoy endarterektomii [Complications of carotid endarterectomy]. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii*. 2022; 1 (30): 43–57 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-karotidnoy-endarterektomii> (accessed: October 29, 2025) (in Russian).
 8. Fan D., Luster S., Eid I.G. A multidisciplinary approach to carotid body tumors surgical management. *J Surg Case Rep*. 2020; 20 (3): rjaa030. DOI: 10.1093/jscr/rjaa030.
 9. Forbes J., Menezes R.G. *Anatomy, Head and Neck: Carotid Bodies*. StatPearls Publishing LLC; 2024. 127.
 10. López-Barneo J. Oxygen sensing and stem cell activation in the hypoxic carotid body. *Cell Tissue Res*. 2018; 372 (2): 417–425. DOI: 10.1007/s00441-017-2783-9.
 11. Iturriaga R., Alcayaga J., Chapleau M.W., Somers V.K. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2021; 101 (3): 1177–1235. DOI: 10.1152/physrev.00039.2019.
 12. Ortega-Sáenz P., López-Barneo J. Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82: 127–149. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114427.
 13. López-Barneo J. Neurobiology of the carotid body. *Handb Clin Neurol*. 2022; 188: 73–102. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00010-2.
 14. Reznikov L.R. PKCε sensing in the carotid body – a new target for asthma? *J Physiol*. 2021; 599 (4): 1007–1008. DOI: 10.1113/JP281080.
 15. Kamra K., Xia Z., Zucker I.H., Schultz H., Wang H.J. Chemoreflex function in pulmonary diseases – A review. *J Physiol*. 2025; 603 (16): 4461–4482. DOI: 10.1113/JP286655.
 16. Csizmadia S., Fodor G.H., Palkó A., Vörös E. Size of the Carotid Body in Patients with Cardiovascular and Respiratory Diseases Measured by Computed Tomography Angiography: A Case-Control Study. *Radiol Res Pract*. 2021; 2021: 9499420. DOI: 10.1155/2021/9499420.
 17. Oliveira D.M., Ribeiro I.C., Cesar T.S., Freitas T.O., Aranda L.C. Turnaround in the history of carotid chemoreflex contribution to cardiorespiratory control in COPD: what are the upcoming chapters? *J Physiol*. 2018; 596 (22): 5301–5302. DOI: 10.1113/JP276986.
 18. Porzionato A., Macchi V., Stecco C., De Caro R. The carotid body in Sudden Infant Death Syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 185 (1): 194–201. DOI: 10.1016/j.resp.2012.05.013.

19. Packard G.C. What is complex allometry? *Biol Open*. 2023; 12 (12): bio060148. DOI: 10.1242/bio.060148.
20. Pélabon C., Firmat C., Bolstad G.H., Voje K.L., Houle D., Cassara J., Rouzic A.L., Hansen, T.F. Evolution of morphological allometry. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1320: 58–75. DOI: 10.1111/nyas.12470.
21. Arias-Stella J., Bustos F. Chronic hypoxia and chemodectomas in bovines at high altitudes. *Arch Pathol Lab Med*. 1976; 100 (12): 636–639.
22. Heath D., Edwards C., Harris P. Post-mortem size and structure of the human carotid body. *Thorax*. 1970; 25 (2): 129–140. DOI: 10.1136/thx.25.2.129.

Received November 12, 2025; accepted February 04, 2026.

Information about the authors

Ganina Elena Sergeevna, Director, Morphology Research Laboratory, Postgraduate Student, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: e.s.ganina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9417>.

Grigor'eva Yuliya Vladimirovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: yu.v.grigoreva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-1003>.

Sevryukova Viktoriya Nikolaevna, Interventional Radiologist, Department of X-ray surgical diagnostic and treatment methods, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: vika_s24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2907-5885>.

Suvorova Galina Nikolaevna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: gsuvmed@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0462-1344>.

Van'kov Vladimir Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: vva_samara@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-5621>.

For citation

Ganina E.S., Grigorieva Yu.V., Sevryukova V.N., Suvorova G.N., Vankov V.A. Morfometricheskie pokazateli sonnogo glomusa lyudey starshikh vozrastnykh grupp s gemodinamicheski znachimym stenozom vnutrenney sonnoy arterii [Morphometric Parameters of the Carotid Body in Elderly Patients with Hemodynamically Significant Internal Carotid Artery Stenosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 2: 35–45. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-35-45 (in Russian).

УДК 616.8-085:616.12-005.4-08

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-46-57

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.В. Машин¹, Н.В. Белова^{1, 2}, И.Ф. Айзатуллин³,
А.А. Киселева¹, Д.В. Белов¹, А.М. Абдрахманова¹

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² ФГБНУ РЦНН, г. Москва, Россия;

³ ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного
врача России В.А. Егорова», г. Ульяновск, Россия

Цель. Оценка эффективности комплекса реабилитационных мероприятий, включающего вертикализацию и назначение полипептидов коры головного мозга скота, направленного на преодоление развития кардиальной формы автономной невропатии у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в остром периоде и сопутствующей церебральной венозной недостаточностью (ЦВН).

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов (54 мужчины, 36 женщин) с полушарным ИИ. Пациенты первой группы (n=30) на фоне базисной терапии в процессе ранней вертикализации получали один курс полипептидов коры головного мозга скота (20 мг в сутки внутримышечно в течение 10 дней), пациенты второй группы (n=30) получали только базисную терапию в процессе ранней вертикализации, пациенты третьей группы (n=30) – только базисную терапию без вертикализации. Также каждая группа была разделена на подгруппы: больные с клиническими проявлениями ЦВН и без таковых. Для объективизации тяжести состояния использовали шкалы NIHSS, MMSE и МОСА-тест. Для изучения кардиоваскулярной функции у больных до и после лечения через 10–14 дней проводились проба с изометрической нагрузкой, проба Вальсальвы, тест, основанный на изменении ЧСС при медленном глубоком дыхании. Клиника ЦВН оценивалась по наличию характерных симптомов конституциональной венозной недостаточности.

Результаты. Наиболее полный регресс неврологического дефицита, улучшение когнитивных функций, нормализация показателей автономной регуляции в остром периоде ИИ при наличии клиники ЦВН наблюдались в группе пациентов, получавших полипептиды коры головного мозга скота на фоне ранней вертикализации.

Выводы. Прием пациентами с ИИ полипептидов коры головного мозга скота в сочетании с ранней вертикализацией является целесообразным. Лечение следует проводить по схеме: 2 курса внутримышечных инъекций препарата в дозе 20 мг (10+10) в течение 10 сут ИИ с перерывом в 10 сут.

Ключевые слова: полипептиды коры головного мозга скота, ишемический инсульт, лечение инсульта, цитопротекция, ранняя вертикализация, церебральная венозная недостаточность.

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения. Несмотря на развитие системы оказания помощи лишь около 20 % пациентов возвращаются к трудовой деятельности, причем полностью восстанавливают функциональные возможности не более 8 % больных. В связи с этим возрастает значимость методов ранней медицинской реабилитации, способных улучшить функциональные исходы ИИ [1].

Эффективность ранних реабилитационных мероприятий подтверждена экспериментальными и клиническими данными, указывающими

на высокую пластичность мозга в первые недели заболевания. Одним из ключевых компонентов ранней реабилитации является вертикализация, позволяющая предотвратить нарушения венозного и артериального кровообращения, связанные с длительной иммобилизацией [2–4].

Однако вертикализация нередко осложняется развитием ортостатической гипотензии и проявлениями автономной невропатии. Важную роль в этом процессе играет церебральная венозная недостаточность (ЦВН), усугубляющая нарушения вегетативной регуляции [5–8].

Одновременно обсуждается роль цитопротекции при ИИ. Согласно действующим клиническим рекомендациям полипептиды коры головного мозга скота могут использоваться для ускорения восстановления неврологических функций у пациентов с ИИ [3]. Эффективность применения полипептидов коры головного мозга скота была изучена нами при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения в предыдущих работах [9–15]. В настоящее время проводится достаточно много исследований, в которых изучаются особенности ортостатических и вегетативных нарушений в острой стадии ИИ, предлагаются методы реабилитации, включая раннюю вертикализацию [16]. Однако в них недостаточно внимания уделяется технологиям минимизации побочных эффектов, возникающих при ранней вертикализации пациентов. В связи с чем актуальным является дальнейшее изучение клинической эффективности применения вертикализации в раннем восстановительном периоде в процессе комплексной терапии церебрального инсульта, включающей цитопротекцию полипептидами коры головного мозга скота, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования. Оценка эффективности комплекса реабилитационных мероприятий, включающего вертикализацию и назначение полипептидов коры головного мозга скота, направленного на преодоление развития кардиальной формы автономной невропатии у больных с ИИ в остром периоде и сопутствующей ЦВН.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов (54 мужчины, 36 женщин) с полушарным ИИ в возрасте от 31 до 75 лет, поступивших в первичное сосудистое отделение в первые 24 ч от начала развития заболевания, верифицированного клинически и методом компьютерной томографии головного мозга.

Выполнялись объективизация выраженности очагового неврологического дефицита и оценка динамики клинических проявлений с использованием шкалы тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Когнитивные функции анализировались с помощью краткой шкалы психического статуса MMSE (Mini-mental State Examination) и Монреальской шкалы

оценки когнитивных функций (МОСА-тест). Исследование проводилось до и после лечения.

Определение кардиальной формы автономной невропатии и оценка результатов лечения осуществлялись с использованием тестов, предложенных D.J. Ewing et al. [17].

Первый тест заключался в измерении артериального давления (АД) при изометрической нагрузке. С помощью динамометра определялась максимальная сила в одной руке. Через 3 мин больной сжимал динамометр с силой, составляющей 30 % от максимальной. Далее вычислялась разница между диастолическим АД (ДАД) до изометрической нагрузки и на 3-й мин сжатия динамометра. Нормальной считалась реакция при повышении ДАД более чем на 15 мм рт. ст. Рост на 11–15 мм рт. ст. расценивался как пограничная реакция, менее чем на 10 мм рт. ст. – как патологическая, свидетельствующая об эфферентной симпатической недостаточности. Второй тест заключался в измерении ЧСС в пробе Вальсальвы. Дыхание производилось в мундштук, соединенный с манометром; давление поддерживалось на уровне 40 мм рт. ст. в течение 15 с. Одновременно регистрировалось ЧСС при помощи ЭКГ. Коэффициент Вальсальвы рассчитывался как отношение удлинненного интервала R-R в первые 20 с после пробы к укороченному интервалу R-R во время пробы. В норме его значения составляют 1,21 и более; при пограничном состоянии находятся в диапазоне от 1,11 до 1,2; значения, равные 1,1 и менее, свидетельствуют о нарушении парасимпатической регуляции ритма сердца. Третий тест основывался на изменении ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 дыхательных движений в одну минуту). Разница между минимальной и максимальной ЧСС на всей пленке ЭКГ во время дыхательного теста (1500/R-R мм) в 10 ударов и менее говорила о нарушении парасимпатической иннервации сердца.

Клиника ЦВН оценивалась по наличию характерных симптомов конституциональной венозной недостаточности (термин и критерии его применения предложены профессором И.Д. Стулиным [18]).

Критериями исключения из исследования являлись регресс неврологической симптоматики до включения в исследование, геморраги-

ческий характер инсульта, вертебрально-базилярный инсульт, тяжелый инсульт (NIHSS $\geq$ 25), гемодинамически значимые стенозы и окклюзии церебральных артерий, психические заболевания, туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе, тяжелые и декомпенсированные заболевания легких, печени и почек, сердечно-сосудистой системы, аутоиммунные, онкологические заболевания, беременность и период лактации.

Обследование пациентов проводилось в течение острого периода ИИ в несколько этапов: в острой фазе инсульта (1–3-й день пребывания в стационаре, скрининг) и на 10–14-й день лечения.

Участники были распределены по 3 группам: пациенты первой группы (n=30) на фоне базисной терапии в процессе ранней вертикализации получали один курс полипептидов коры головного мозга скота по 20 мг/сут внутримышечно в течение 10 дней, пациенты второй группы (n=30) получали только базисную терапию в процессе ранней вертикализации, пациенты третьей группы (n=30) – только базисную терапию без вертикализации.

Каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия клиники ЦВН.

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований, принятой Всемирной медицинской ассоциацией, и утверждено локальным этическим комитетом (протокол № 7 от 20 ноября 2018 г.).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ StatSoft Statistica STATISTICA 10 (2010/RU). При парном сравнении групп пациентов применялись непараметрические критерии Mann – Whitney U-test и Wilcoxon Signed Ranks Test. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей (Me [25p; 75p]). Порог статистической значимости (p) устанавливали на уровне 0,05.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что на момент включения в исследование пациенты в группах были сопоставимы по степени неврологического дефицита, тяжести когнитивных нарушений, проявлениям автономной невропатии и клинике ЦВН (p>0,05). Выбывших из исследования не было, нежелательных явлений не зарегистрировано.

Динамика неврологического дефицита. По завершении лечения положительная динамика была зафиксирована во всех трех группах (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Выраженность очагового неврологического дефицита по шкале NIHSS, баллов (Me [25p; 75p])
Severity of focal neurological deficit, NIHSS score, points (Me [25th percentile; 75th percentile])

Группа Group	С ЦВН With CVI		Без ЦВН Without CVI	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
1-я группа Group 1	10 [6; 12]	3 [3; 7] * ^	7 [5; 9]	2 [2;3] * + ^
2-я группа Group 2	7 [5; 9]	5 [5; 6] * ^	8 [5; 8]	5 [4; 6] * #
3-я группа Group 3	11 [9; 13]	10 [9; 11] # +	7 [6; 10]	7 [4; 10] #

Примечание. Здесь и далее: * – статистически значимые различия показателя до и после лечения; # – статистически значимые различия по сравнению с 1-й группой после лечения; + – статистически значимые различия по сравнению со 2-й группой после лечения; ^ – статистически значимые различия по сравнению с 3-й группой после лечения.

Note. Hereinafter: * – p<0.05 – statistically significant differences in the parameter before and after treatment; # – statistically significant differences compared with group 1 after treatment; + – statistically significant differences compared with group 2 after treatment; ^ – statistically significant differences compared with group 3 after treatment.

В 1-й группе выявлена статистически значимая разница между пациентами с ЦВН и без ЦВН ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженном эффекте комплексного лечения в подгруппе с ЦВН.

Динамика когнитивных функций. Оценка когнитивных нарушений по шкале MMSE и

результатам MoCA-теста до и после лечения выявила статистически значимые изменения во всех трех группах (табл. 2). Наиболее существенное улучшение когнитивных функций отмечено в 1-й группе у пациентов без ЦВН.

Таблица 2
Table 2

Динамика когнитивных нарушений, баллов (Me [25p; 75p])

Dynamics of cognitive impairment, points (Me [25th percentile; 75th percentile])

Показатель Parameter	Группа Group	С ЦВН With CVI		Без ЦВН Without CVI	
		До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
MMSE	1-я группа Group 1	17 [15; 18]	24 [23; 25] * + ^	20 [17; 22]	27 [27; 27,5] * ^
	2-я группа Group 2	21 [20; 22]	23 [23; 25] * #	22 [18; 22]	25 [24; 27] * ^
	3-я группа Group 3	16 [15; 16]	17 [17; 18] * #	18 [15; 21]	20 [17; 23] * # +
МОСА	1-я группа Group 1	16 [12; 18]	24 [23; 27] * + ^	20 [18; 22]	27 [26; 28] * ^
	2-я группа Group 2	20 [18; 22]	23 [23; 25] * #	20 [18; 23]	25 [25; 27] *
	3-я группа Group 3	15 [13; 18]	18 [15; 21] * #	15 [13; 18]	18 [16; 22] * #

Динамика проявления кардиальной автономной невропатии. Исходно у всех обследованных пациентов, независимо от наличия

ЦВН, была выявлена дисфункция парасимпатического контроля ритма сердца и эфферентная симпатическая недостаточность (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Динамика показателей ДАД при изометрической нагрузке, мм рт. ст. (Me [25p; 75p])

Changes in DBP during isometric exercise, mmHg (Me [25th percentile; 75th percentile])

Группа Group	С ЦВН With CVI		Без ЦВН Without CVI	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
1-я группа Group 1	0 [0; 5]	10 [10; 10] *	0 [0; 5]	15 [10; 15] *
2-я группа Group 2	0 [0; 5]	10 [10; 10] ^	0 [0; 5]	10 [10; 10] * ^
3-я группа Group 3	0 [0; 0]	0 [0; 0] # +	2,5 [0; 5]	0 [0; 5] # +

Статистически значимое улучшение после лечения зафиксировано у пациентов 1-й группы как с ЦВН, так и без нее, а также во 2-й группе, однако только у больных без ЦВН.

Проба Вальсальвы, проводимая у пациентов в первые сутки заболевания, выявила нарушение парасимпатической регуляции ритма сердца у пациентов всех трех групп как с ЦВН, так и без таковой (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Динамика изменения коэффициента Вальсальвы (Me [25p; 75p])
Changes in Valsalva ratio (Me [25th percentile; 75th percentile])

Группа Group	С ЦВН With CVI		Без ЦВН Without CVI	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
1-я группа Group 1	1,09 [1,06; 1,13]	1,24 [1,21; 1,30] * ^	1,13 [1,11; 1,16]	1,38 [1,25; 1,52] * ^
2-я группа Group 2	1,16 [1,12; 1,16]	1,22 [1,21; 1,23] * ^	1,11 [1,08; 1,11]	1,26 [1,22; 1,27] * ^
3-я группа Group 3	1,10 [1,09; 1,11]	1,13 [1,06; 1,15] # +	1,13 [1,10; 1,16]	1,13 [1,05; 1,18] # +

При повторных тестах после проведенного лечения наблюдалась положительная динамика у пациентов первых двух групп как с ЦВН, так и без нее ($p < 0,05$), в то время как у пациентов третьей группы данный показатель демонстрировал наименьшую динамику и статистически значимо не изменялся независимо от наличия или отсутствия ЦВН.

Тест с медленным глубоким дыханием также проводился пациентам в первые сутки заболевания и в процессе лечения (табл. 5). Наблюдаемые в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе до терапии отсутствовали во всех трех группах, что говорит о недостаточности парасимпатической иннервации сердца.

Таблица 5
Table 5

Динамика изменения ЧСС при пробе с медленным глубоким дыханием, уд./мин (Me [25p; 75p])

Changes in HR during deep breathing test, bpm (Me [25th percentile; 75th percentile])

Группа Group	С ЦВН With CVI		Без ЦВН Without CVI	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
1-я группа Group 1	5 [4; 7]	12 [12; 14] * ^	7 [5; 8]	14 [11; 15] * ^
2-я группа Group 2	8 [8; 9]	11 [10; 11] ^	6 [5; 7]	12 [11; 12] * ^
3-я группа Group 3	5 [3; 5]	3 [3; 7] # +	7 [5; 9]	7 [5; 8] # +

После лечения у первых двух групп пациентов наблюдалась положительная динамика

в независимости от наличия ЦВН. Но наиболее существенная положительная динамика

наблюдалась у пациентов первой группы без ЦВН.

Отметим, что у пациентов без вертикализации отсутствовала динамика в процессе лечения и сохранялись косвенные признаки кардиальной формы автономной невропатии независимо от наличия или отсутствия ЦВН.

Обсуждение. Гиподинамия в остром периоде инсульта вызывает кардиоваскулярные нарушения, приводящие к ортостатической недостаточности, которая является результатом вегетативной дисавтономии, т.е. нарушения экстракардиальной иннервации [16]. Вегетативную дисрегуляцию усугубляет церебральная венозная недостаточность [19].

Единственным способом преодоления иммобилизационного синдрома считается вертикализация пациента. Однако ранняя вертикализация, к сожалению, часто ограничивается из-за возникновения ортостатической гипотензии и обморока [3, 7, 16, 20].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности комплекса реабилитационных мероприятий, включающего вертикализацию и назначение полипептидов коры головного мозга скота, направленного на преодоление развития кардиальной формы автономной невропатии у больных в остром периоде ИИ с сопутствующей ЦВН.

Проводимые реабилитационные мероприятия считаются эффективными, если у пациентов на 21-е сут ИИ сумма баллов по шкале NIHSS составляет не более 4. В нашем исследовании в процессе терапии наблюдался регресс неврологической симптоматики во всех группах. Но только в 1-й группе, получавшей препарат полипептидов коры головного мозга скота на фоне вертикализации, уже через 10–14 дней сумма баллов по шкале NIHSS достигла 3. Наилучший результат при этом был получен в подгруппе с ЦВН.

Положительная динамика коснулась не только очаговой неврологической симптоматики, но и глобальных функций мозга.

Экспресс-оценка когнитивных функций показала более быстрый регресс функциональных и когнитивных нарушений у пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы.

Таким образом, ранняя вертикализация позволяет увеличить подвижность мышц, активизировать работу и улучшить иннервацию опорно-двигательного аппарата, усилить венозный отток из полости черепа. В свою очередь повышение мобильности пациента создает условия для участия в повседневной жизни и восстановления когнитивных функций.

Патогенетически ортостатическая недостаточность связана с кардиоваскулярными нарушениями [16, 20]. Универсальным методом оценки вегетативной функции сердечно-сосудистой системы являются кардиоваскулярные тесты (КВТ). С их помощью можно получить информацию о вегетативном обеспечении деятельности организма, что является показателем функции надсегментарного отдела вегетативной нервной системы. КВТ были предложены D.J. Ewing в 1975 г. и одобрены на конференции в Сан-Антонио (1992) как стандартные диагностические критерии кардиальной формы автономной невропатии [17].

В нашем исследовании при ИИ были выявлены несомненные признаки кардиальной автономной невропатии. Проба с изометрической нагрузкой показала наличие эфферентной симпатической недостаточности, проба Вальсальвы и тест, основанный на изменении ЧСС при медленном глубоком дыхании, выявили нарушение парасимпатической регуляции ритма сердца.

Установлено, что только в 1-й группе была достигнута нормализация показателей КВТ независимо от наличия или отсутствия ЦВН, что подтверждает высокую эффективность комбинации цитопротекции и ранней вертикализации в коррекции автономной невропатии.

Заключение. Таким образом, цитопротекция полипептидами коры головного мозга скота в сочетании с ранней вертикализацией значительно повышает эффективность реабилитационных мероприятий в остром периоде ишемического инсульта, что проявляется более выраженным регрессом неврологического дефицита, улучшением когнитивных функций, особенно у пациентов с сопутствующей ЦВН.

ЦВН представляет собойотягчающий фактор для нормализации кардиальной автономной невропатии, что необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий.

Целесообразным является применение у пациентов с ишемическим инсультом полипептидов коры головного мозга скота в сочетании с ранней вертикализацией.

Лечение следует проводить по следующей схеме: 2 курса внутримышечных инъекций препарата по 20 мг (10+10) в течение 10 сут ИИ с перерывом в 10 сут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Машин В.В., Белова Н.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Айзатуллин И.Ф.,

Киселева А.А., Белов Д.В., Абдрахманова А.М.

Статистическая обработка данных: Айзатуллин И.Ф., Белов Д.В.

Анализ и интерпретация данных: Машин В.В., Белова Н.В., Айзатуллин И.Ф.

Написание и редактирование текста: Айзатуллин И.Ф., Машин В.В., Белова Н.В.,

Киселева А.А.

Литература

1. Валеева К.Г., Данилова Т.В., Хасанова Д.Р. Гиполипидемическая терапия как ключевая стратегия вторичной профилактики ишемического инсульта: вопросы потребности и приверженности лечению. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025; 9 (11): 774–781. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-11-1.
2. Нувахова М.Б. Реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями после инсульта в позднем восстановительном периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021; 121 (8-2): 76–85. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108276>.
3. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ; 2022.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцов В.И., ред. Неврология: национальное руководство: в 2 т. Т. 1. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 880.
5. Lynch E., Hillier S., Cadilhac D. When should physical rehabilitation commence after stroke: a systematic review. Int J Stroke. 2014; 9 (4): 468–478. DOI: 10.1111/ijss.12262.
6. Wang Huiyuan, Shen Panpan, Yu Xinyue, Shang Yafei, Xu Jie, Chen Xinyi, Tan Mingming, Lin Longting, Parsons Mark, Zhang Sheng, Geng Yu. Asymmetric deep cerebral venous filling predicts poor outcome of acute basilar artery occlusion after endovascular treatment. CNS Neurosci Ther. 2024; 30 (4): e14513. DOI: 10.1111/cns.1451.
7. Иванова Г.Е., ред. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. Клинические рекомендации. 2014. 64.
8. Watanabe Shinichi, Yamauchi Wataru, Shoka Katsuma, Kawashima Asahi, Sawamura Shogo, Kanamori Kousuke, Furukawa Tetsuya, Naito Yuji, Takeshita Naoki, Utiyama Keita, Imai Rtota, Kiritani Kanari, Hashimoto Naoyuki, Tanaka Hideaki, Mitani Yushi, Kitano Takayuki, Hori Daisuke, Hayashi Tatsuya, Tsujimoto Kenji, Morita Yasunari. Balancing Rehabilitation Dose in Acute Stroke Decision-Making and Global Assessment (The BRIDGE Study). Journal of Clinical Medicine. 2025; 14: 6786. DOI: 10.3390/jcm14196786.
9. Машин В.В., Белова Л.А., Чапанова О.И., Хуснуллина А.Ф., Манасян А.М. Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (9): 49–52.
10. Белова Л.А., Машин В.В., Прошин А.Н., Абрамова В.В. Влияние терапии кортексином на вероятность развития СПОН при ишемическом инсульте. Фарматека. 2015; 7: 45–50.
11. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Прошин А.Н., Овсянникова А.Н. Влияние кортексина на качество жизни в раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Клиническая медицина. 2016; 94 (2): 138–143.

12. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Прошин А.Н., Овсянникова А.Н. Динамика когнитивных нарушений у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах на фоне низкодозной нейропротекции препаратом кортексин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 8 (2): 40–43.
13. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Прошин А.Н., Овсянникова А.Н. Эффективность кортексина в остром и восстановительном периодах полушарного инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 10: 38–42. DOI: 10.17116/jnevro201611610138-42.
14. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Слостен Е.В., Белов Д.В. Эффективность кортексина в остром периоде полушарного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 7: 30–34.
15. Машин В.В., Котова Е.Ю., Белова Л.А., Долгова Д.Р., Сухих С.С. Нейропротективная терапия дисциркуляторной энцефалопатии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 3: 28–39. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-3-28-39.
16. Хасанова Д.Р., Магсумова Р.Л., Данилова Т.В. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал. Consilium Medicum. 2020; 22 (2): 13–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200030.
17. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985; 8: 491–498.
18. Стулин И.Д. (ред.), Синкин М.В., Солонский Д.С., Мусин Р.С., Мнушкин А.О., Кащеев А.В., Шибалев А.Л., Знайко Г.Г. Диагностика смерти мозга: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 112.
19. Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 47–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-47-60.
20. Белкин А.А., Алашеев А.М., Белкин В.А. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 7–40. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40.

Поступила в редакцию 25.01.2026; принята 23.04.2026.

Авторский коллектив

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, директор Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Белова Наталья Вячеславовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог, врач функциональной диагностики Центра заболеваний периферической нервной системы, ФГБНУ РЦНН. 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: belovanv22@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>.

Айзатуллин Ильдар Фарисович – врач-невролог, ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова». 432008, Россия, г. Ульяновск, ул. Лихачева, 12; e-mail: ildar_90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-7001>.

Киселева Ангелина Андреевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: angelinakiseleva@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-2919>.

Белов Дмитрий Вячеславович – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Абдрахманова Алина Марселевна – студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: abdrahmanovvva78@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1142-746>.

Образец цитирования

Машин В.В., Белова Н.В., Айзатуллин И.Ф., Киселева А.А., Белов Д.В., Абдрахманова А.М. Оценка эффективности вертикализации у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде и сопутствующей церебральной венозной недостаточностью. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 46–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-46-57.

ASSESSMENT OF VERTICALIZATION EFFICACY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH CONCOMITANT CEREBRAL VENOUS INSUFFICIENCY

V.V. Mashin ¹, N.V. Belova ^{1,2}, I.F. Ayzatullin ³, A.A. Kiseleva ¹,
D.V. Belov ¹, A.M. Abdrakhmanova ¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Research Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia;

³ Central Clinical Medical and Sanitary Unit Named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov, Ulyanovsk, Russia

Objective. The aim of the study is to evaluate the efficacy of a rehabilitation program incorporating verticalization and bovine brain cortex polypeptides, aimed at preventing the development of cardiac autonomic neuropathy in patients with acute ischemic stroke and concomitant cerebral venous insufficiency.

Materials and Methods. A total of 90 patients (54 men and 36 women) with hemispheric ischemic stroke were examined. The patients were divided into three groups. Group 1 patients (n=30) received a single course of bovine brain cortex polypeptides (20 mg intramuscularly once daily for 10 days) on the background of standard background therapy during early verticalization. Group 2 patients (n=30) received background therapy during early verticalization only. Group 3 patients (n=30) received background therapy alone without verticalization. Moreover, each group was subdivided into subgroups of patients with and without clinical manifestations of cerebral venous insufficiency. The NIHSS, MMSE, and MoCA scores were used to objectively assess the severity of the condition. Cardiovascular function was evaluated before and 10–14 days after treatment using an isometric exercise test, the Valsalva maneuver, and a timed deep breathing heart rate variability test. The clinical manifestations of cerebral venous insufficiency were assessed based on characteristic symptoms of constitutional venous insufficiency.

Results. In the acute period of ischemic stroke, patients with clinical manifestations of cerebral venous insufficiency who received bovine brain cortex polypeptides combined with early verticalization demonstrated the most complete regression of neurological deficits, improvement in cognitive functions, and normalization of autonomic regulation parameters.

Conclusion. The administration of bovine brain cortex polypeptides combined with early verticalization is justified in patients with ischemic stroke. Treatment should follow a regimen of two courses of intramuscular injections at a dose of 20 mg daily for 10 days during the acute phase of ischemic stroke, separated by a 10-day interval (10 days of treatment + 10 days off).

Key words: bovine brain cortex polypeptides; ischemic stroke; stroke treatment; cytoprotection; early verticalization; cerebral venous insufficiency.

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

Author contributions

Research concept and design: Mashin V.V., Belova N.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Ayzatullin I.F.,

Kiseleva A.A., Belov D.V., Abdrakhmanova A.M.

Statistical data processing: Ayzatullin I.F., Belov D.V.

Data analysis and interpretation: Mashin V.V., Belova N.V., Ayzatullin I.F.

Text writing and editing: Ayzatullin I.F., Mashin V.V., Belova N.V., Kiseleva A.A.

References

1. Valeeva K.G., Danilova T.V., Khasanova D.R. Gipolipidemicheskaya terapiya kak klyuchevaya strategiya vtorichnoy profilaktiki ishemicheskogo insul'ta: voprosy potrebnosti i priverzhennosti lecheniyu [Lipid-lowering therapy as a key strategy for secondary ischemic stroke prevention: issues of medical need and treatment adherence]. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie*. 2025; 9 (11): 774–781. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-11-1 (in Russian).
2. Nuvakhova M.B. Reabilitatsiya patsientov s kognitivnymi narusheniyami posle insul'ta v pozdnem vosstanovitel'nom periode [Rehabilitation of patients with cognitive impairment after stroke during the late recovery period]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2021; 121 (8-2): 76–85. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108276> (in Russian).
3. *Ishemicheskii insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh* [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults]. Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow: Minzdrav RF; 2021-2022-2023 (in Russian).
4. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsov V.I., red. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo: v 2 t.* [Neurology: National Guidelines: in 2 volumes]. T. 1. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 880 (in Russian).
5. Lynch E, Hillier S, Cadilhac D. When should physical rehabilitation commence after stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2014; 9 (4): 468–478. DOI: 10.1111/ijss.12262.
6. Wang Huiyuan, Shen Panpan, Yu Xinyue, Shang Yafei, Xu Jie, Chen Xinyi, Tan Mingming, Lin Longting, Parsons Mark, Zhang Sheng, Geng Yu. Asymmetric deep cerebral venous filling predicts poor outcome of acute basilar artery occlusion after endovascular treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2024; 30 (4): e14513. DOI: 10.1111/cns.1451.
7. Ivanova G.E., red. *Vertikalizatsiya patsientov v protsesse reabilitatsii* [Verticalization of patients in the rehabilitation process]. Klinicheskie rekomendatsii. 2014. 64 (in Russian).
8. Watanabe Shinichi, Yamauchi Wataru, Shoka Katsuma, Kawashima Asahi, Sawamura Shogo, Kanamori Kousuke, Furukawa Tetsuya, Naito Yuji, Takeshita Naoki, Utiyama Keita, Imai Rota, Kiritani Kanari, Hashimoto Naoyuki, Tanaka Hideaki, Mitani Yushi, Kitano Takayuki, Hori Daisuke, Hayashi Tatsuya, Tsujimoto Kenji, Morita Yasunari. Balancing Rehabilitation Dose in Acute Stroke Decision-Making and Global Assessment (The BRIDGE Study). *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14: 6786. DOI: 10.3390/jcm14196786.
9. Mashin V.V., Belova L.A., Chaplanova O.I., Khusnullina A.F., Manasyan A.M. Otkrytoe klinicheskoe issledovanie preparata korteksin pri distsirkulyatornoy entsefalopatii [An open clinical study of cortexin in dyscirculatory encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (9): 49–52 (in Russian).
10. Belova L.A., Mashin V.V., Proshin A.N., Abramova V.V. Vliyanie terapii korteksinom na veroyatnost' razvitiya SPON pri ishemicheskom insul'te [Effect of cortexin therapy on the probability of MODS development in ischemic stroke]. *Farmateka*. 2015; 7: 45–50 (in Russian).
11. Belova L.A., Mashin V.V., Abramova V.V., Proshin A.N., Ovsyannikova A.N. Vliyanie korteksina na kachestvo zhizni v rannem vosstanovitel'nom periode polusharnogo ishemicheskogo insul'ta [Effect of cortexin on the quality of life during the early recovery period of hemispheric ischemic stroke]. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (2): 138–143 (in Russian).
12. Belova L.A., Mashin V.V., Abramova V.V., Proshin A.N., Ovsyannikova A.N. Dinamika kognitivnykh narusheniy u bol'nykh s polusharnym ishemicheskim insul'tom v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periode na fone nizkodoznoy neyrotekstsii preparatom korteksin [Course of cognitive impairment in

- patients with hemispheric ischemic stroke in the acute and early recovery periods during low-dose neuroprotection with cortexin]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 8 (2): 40–43 (in Russian).
13. Belova L.A., Mashin V.V., Abramova V.V., Proshin A.N., Ovsyannikova A.N. Effektivnost' korteksina v ostrom i vosstanovitel'nom periodakh polusharnogo insul'ta [Efficacy of cortexin in the acute and recovery periods of hemispheric stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 10: 38–42. DOI: 10.17116/jnevro201611610138-42 (in Russian).
 14. Belova L.A., Mashin V.V., Abramova V.V., Slasten E.V., Belov D.V. Effektivnost' korteksina v ostrom periode polusharnogo ishemicheskogo insul'ta [Efficacy of cortexin in the acute period of hemispheric ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 7: 30–34 (in Russian).
 15. Mashin V.V., Kotova E.YU., Belova L.A., Dolgova D.R., Sukhikh S.S. Neyroprotektivnaya terapiya distsirkulyatornoy entsefalopatii [Neuroprotective therapy of cerebrovascular insufficiency]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 3: 28–39. DOI:10.34014/2227-1848-2024-3-28-39 (in Russian).
 16. Khasanova D.R., Magsumova R.L., Danilova T.V. Sistema vegetativnoy regulyatsii v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta i ee vliyanie na reabilitatsionnyy potentsial [System of autonomic balance in ischemic stroke acute period and its influence on rehabilitation potential]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (2): 13–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200030 (in Russian).
 17. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8: 491–498.
 18. Stulin I.D. (red.), Sinkin M.V., Solonskiy D.S., Musin R.S., Mnushkin A.O., Kashcheev A.V., Shibalev A.L., Znayko G.G. *Diagnostika smerti mozga: uchebnoe posobiye dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachey* [Diagnosis of brain death: a textbook for the system of post-graduate professional education of physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 112 (in Russian).
 19. Proshin A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Belov D.V. Struktura intrakranial'nykh ven i uprugovo-vyazkostnye svoystva membran eritrotsitov podrostkov s soedinitel'notkannoy displaziey [Structure of intracranial veins and elastic-viscous properties of red blood cell membranes in adolescents with connective tissue dysplasia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 47–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-47-60 (in Russian).
 20. Belkin A.A., Alashev A.M., Belkin V.A. Reabilitatsiya v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii (ReabIT). Metodicheskie rekomendatsii Soyuza reabilitologov Rossii i Federatsii anesteziologov i reanimatologov [Rehabilitation in the intensive care unit (RehabICU). Guidelines of the Russian Association of Rehabilitologists and the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2022; 2: 7–40. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40 (in Russian).

Received January 25, 2026; accepted April 23, 2025.

Information about the authors

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Director of the Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tolstoy St., 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Belova Natal'ya Vyacheslavovna, Candidate of Sciences (Medicine), Neurologist, Functional Diagnostics Physician, Center for Peripheral Nervous System Diseases, Russian Center for Neurology and Neurosciences. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 80; Associate Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: belovanv22@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>.

Ayzatullin Il'dar Farisovich, Neurologist, Central Clinical Medical and Sanitary Unit named after Honored Doctor of Russia V.A. Egorov. 432008, Russia, Ulyanovsk, Likhacheva St., 12; e-mail: ildar_90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-7001>.

Kiseleva Angelina Andreevna, Postgraduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery, and Medical Rehabilitation, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: angelinakiseleva@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9595-2919>.

Belov Dmitriy Vyacheslavovich, Postgraduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Abdrakhmanova Alina Marselevna, Student, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: abdrahmanovvva78@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1142-746>.

For citation

Mashin V.V., Belova N.V., Ayzatullin I.F., Kiseleva A.A., Belov D.V., Abdrakhmanova A.M. Otsenka effektivnosti vertikalizatsii u patsientov s ishemicheskim insul'tom v ostrom periode i soputstvuyushchey tserebral'noy venoznoy nedostatochnost'yu [Assessment of verticalization efficacy in acute ischemic stroke patients with concomitant cerebral venous insufficiency]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 2: 46–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-46-57 (in Russian).

УДК 616.61; 577.125.8; 615.035.1
DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-58-76

ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛАССА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Н. Иевлев

ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск, Россия

Цель – оценить влияние антигипертензивной терапии на показатели липидного обмена у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД).

Материалы и методы. Проведено трехлетнее наблюдательное исследование, в которое вошли 719 больных, получавших лечение программным ГД. Были сформированы подгруппы пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов (БКК, лерканидипин, амлодипин, $n=120$), блокаторы РААС (БРААС, рамиприл, периндаприл, валсартан, телмисартан, кандесартан, азилсартан, $n=49$), бета-адреноблокаторы (ББ, бисопролол, метопролол, $n=47$), БКК и ББ ($n=104$), ББ и БРААС ($n=34$), БКК и агонист имидазолиновых рецепторов (АИР, моксонидин, $n=56$), БКК и БРААС ($n=81$). У всех участников изучался липидный спектр. Результаты. У пациентов, принимающих ББ, наблюдались снижение индекса атерогенности (ИА, $p<0,05$), увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП, $p<0,01$). Прием ББ был независимым предиктором более низкого содержания липопротеинов низкой плотности (ЛНП, $p<0,001$). На фоне терапии БРААС не получено статистически значимой динамики. У лиц, принимающих БКК, выявлено снижение уровня триглицеридов ($p<0,001$), повышение содержания ЛНП ($p<0,05$) и ИА ($p<0,05$). При применении комбинации БКК с АИР отмечено увеличение ИА, уровней ЛНП, холестерина липопротеинов невысокой плотности (не-ЛВП, $p<0,05$). Прием БКК с АИР или БРААС был ассоциирован с более неблагоприятным липидным спектром (повышение ИА и содержания холестерина не-ЛВП) по сравнению с приемом БКК с ББ ($p<0,01$). Использование ББ в комбинации с БКК или БРААС приводило к снижению уровней общего холестерина, ЛВП, не-ЛВП ($p<0,05$).

Выводы. У гемодиализных пациентов применение БКК как в монотерапии, так и в комбинации сопровождалось более выраженным нарушением липидного спектра; при использовании ББ наблюдалось снижение атерогенности; прием БРААС не приводил к значимым изменениям липидного профиля.

Ключевые слова: антигипертензивные препараты, липидный профиль, гемодиализ, хроническая болезнь почек, дислипидемия, блокаторы медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место по значимости среди причин смерти у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Это свидетельствует о необходимости более пристального внимания к эффективности первичной и вторичной профилактики [1].

Дислипидемия, являясь одним из важных модифицируемых факторов риска, имеет значительное распространение в общей популяции [2]. На первичном амбулаторном приеме ее встречаемость достигает 50 % у пациентов старше 40 лет [2]. В рекомендациях Российского кардиологического общества отмечено, что распространенность дислипидемии в общей популяции вне зависимости от пола составляет 58 % [3].

В популяции с ХБП дислипидемия наблюдается даже на ранних стадиях почечной дисфункции и прогрессирует со снижением функции почек [4]. В крупном японском исследовании показано, что ХБП в течение 3 лет наблюдения ассоциировалась с высоким уровнем триглицеридов, низким содержанием липопротеинов высокой плотности, но не с высокой концентрацией холестерина липопротеинов низкой плотности [5]. В целом считается, что такие изменения способствуют развитию атеросклероза и быстрому прогрессированию ССЗ у пациентов с ХБП [6]. В то же время отсутствуют высококачественные доказательства, демонстрирующие влияние снижения уровня ЛНП на смертность больных

с продвинутыми стадиями ХБП [6], и имеются спорные работы, касающиеся использования статинов в целях улучшения исходов ССЗ у пациентов, находящихся на диализе [7]. Одновременно с этим ряд исследований, проведенных в общей популяции, сообщают о возможном разнонаправленном влиянии антигипертензивных препаратов на липидный профиль [8–14]. Таким образом, вопрос о назначении препаратов, которые не будут усугублять дислипидемию, является одним из наиболее важных.

Цель исследования. Оценить влияние антигипертензивной терапии на показатели липидного обмена у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Материалы и методы. Проведено трехлетнее проспективное наблюдательное исследование,

для участия в котором методом сплошной выборки было отобрано 719 пациентов, получавших лечение программным гемодиализом (ГД) на аппаратах Dialog+ (B. Braun, Германия, 2017) и Fresenius-5008 и Fresenius-5008S (Fresenius Medical Care, Германия, 2017, 2019) не менее 4 ч 3 р./нед. в нескольких отделениях программного гемодиализа Удмуртской республики (рис. 1). Мужчин было 366 (50,9 %), женщин – 353 (49,1 %). Средний возраст больных составил $55,3 \pm 10,8$ года (от 21 до 85 лет), длительность диализного периода – 1–28 лет (Me=3; IQR: 2–6); средние уровни артериального давления в начале и конце процедуры ГД – $135,1 \pm 14,8/78,1 \pm 8,2$ мм рт. ст. и $131,4 \pm 14,6/77,4 \pm 7,1$ мм рт. ст. соответственно; средняя прибавка веса в междиализный период – $2032,1 \pm 115,3$ г.

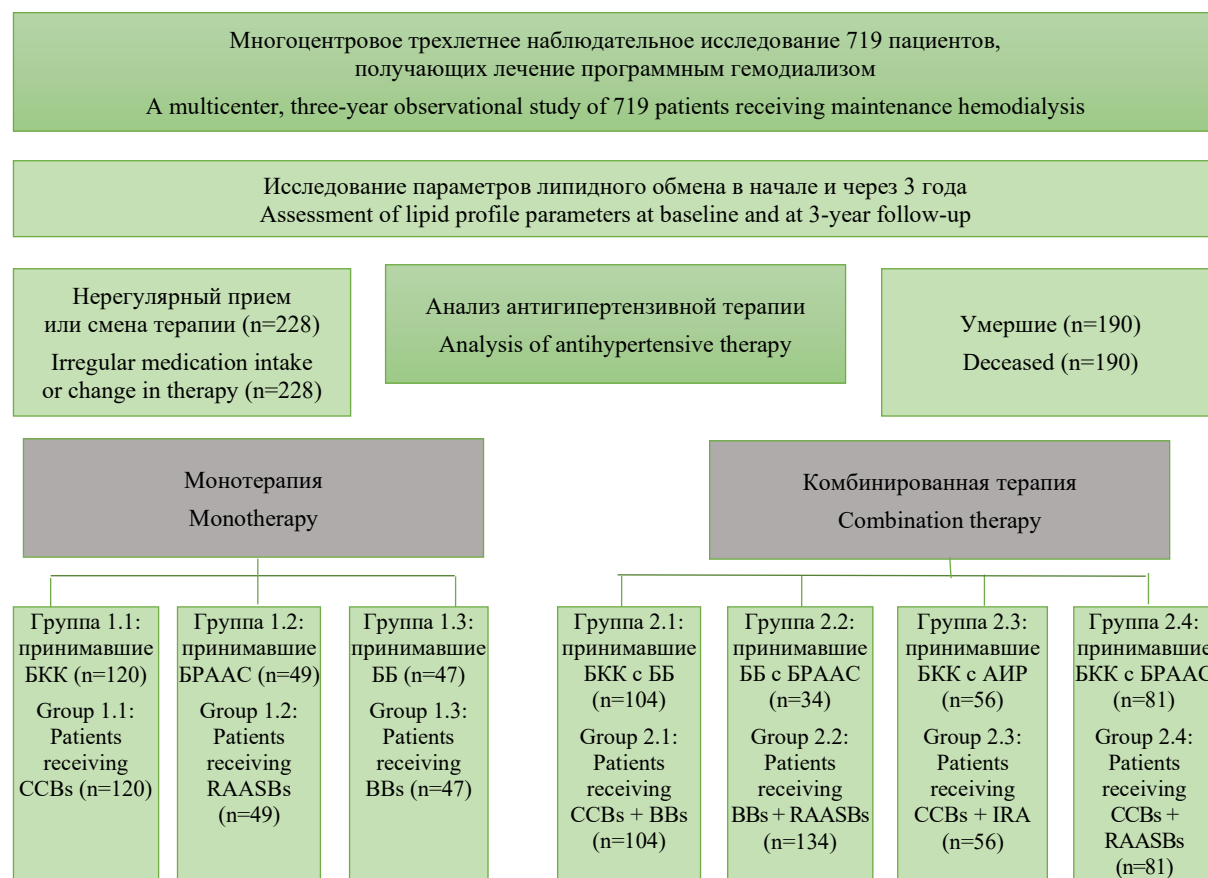


Рис. 1. Дизайн исследования (БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРААС – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ББ – бета-блокаторы, АИР – агонист имидазолиновых рецепторов. Далее обозначения те же.)

Fig. 1. Study design (CCBs – calcium channel blockers, RAASBs – renin-angiotensin-aldosterone system blockers, BBs – beta blockers, IRA – imidazoline receptor agonist. Hereinafter designations are the same.)

Критерии включения в исследование: наличие ХБП 5Д стадии, прохождение регулярного ГД (3 р./нед) не менее 1 года, индекс адекватности Kt/V более 1,4, отсутствие гипоплипидемической терапии, в т.ч. с применением статинов, наличие подписанного информированного согласия.

В соответствии с дополнительным критериям включения (наличие артериальной гипертензии, регулярный прием моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии более 3 мес.) были сформированы группы пациентов, принимавших различные классы препаратов: группа 1.1 – блокаторы кальциевых каналов (БКК, лерканидипин, амлодипин, $n=120$, из них 19 умерших), 1.2 – блокаторы РААС (БРААС, рамиприл, периндаприл, валсартан, телмисартан, кандесартан, азилсартан, $n=49$, из них 16 умерших), 1.3 – бета-адреноблокаторы (ББ, бисопролол, метапролол, $n=47$, из них 4 умерших), 2.1 – БКК и ББ ($n=104$, из них 8 умерших), 2.2 – ББ и БРААС ($n=34$, из них 3 умерших), 2.3 – БКК и агонист имидазолиновых рецепторов (АИР, моксонидин, $n=56$, из них 17 умерших), 2.4 – БКК и БРААС ($n=81$, из них 17 умерших). На протяжении 3 лет для стабилизации артериального давления акцентировали внимание на контроле прибавки веса, диете, ультрафильтрации, уровне натрия, коррекции анемии, микроциркуляторных нарушениях, повышении дозы антигипертензивных препаратов.

Пациенты всех подгрупп были сопоставимы по полу, возрасту и длительности диализной терапии.

У всех участников проводилась оценка уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), липопротеинов невысокой плотности (не-ЛВП) (AGII, Chaemistry system, США, 2003). Рассчитывался индекс атерогенности ($ИА=(\text{общий ХС}-\text{ХС ЛВП})/\text{ХС ЛВП}$).

Перед началом исследования протокол и дизайн были обсуждены и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижев-

ская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 584 от 27.02.2017).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью общепринятых методик вариационной статистики с использованием прикладных программ BioStat (версия 7.6.5, Primer of Biostatistics, «Практика», Москва, 2022) и IBM SPSS Statistics (версия 27, США, 2020). Для оценки нормальности распределения признаков применяли критерий Шапиро – Уилка (при числе данных более 50) и критерий Колмогорова – Смиронова (при числе данных <50). Количественные данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Статистические различия количественных данных в пределах одной группы определяли при помощи t -критерия Стьюдента для парных выборок. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с изменениями показателей липидного спектра, использовался пошаговый многовариантный регрессионный анализ с критериями включения $p<0,05$ и исключения $p>0,10$. Влияние вида антигипертензивной терапии оценивали путем введения в модель категориальной переменной. В качестве референтной группы была назначена группа монотерапии БКК и комбинации БКК с ББ, что позволило оценить эффект других видов терапии в сравнении с указанной базовой категорией. В качестве зависимой переменной взят конечный результат избранного показателя, в качестве независимых переменных – исходное значение показателя липидного профиля, возраст, длительность диализной терапии. Различия сравниваемых величин признавали достоверными при вероятности 95 % ($p<0,05$) и выше.

Результаты. У пациентов, принимавших БКК, в период наблюдения выявлено снижение уровня ТГ ($p<0,001$) и повышение содержания ЛНП ($p<0,05$, табл. 1). Вместе с тем отмечено увеличение ИА ($p<0,05$). Динамика общего ХС, ЛВП и не-ЛВП не была значимо достоверной.

Таблица 1
Table 1Динамика показателей липидного профиля
при монотерапии антигипертензивными препаратамиChanges in lipid profile parameters
during antihypertensive monotherapy

Показатель Parameter	Начало исследования At baseline	Через 3 года At 3-year follow-up	Разность Difference	95 % ДИ для разности 95 % CI for the difference	t-критерий Стьюдента Student's t-test	Степень свободы Degrees of freedom	p
Группа 1.1, принимавшая БКК (n=120) Group 1.1: Patients receiving CCBs (n=120)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	4,57±0,91	4,64±1,1	0,07±1,33	-0,21; 0,35	0,503	119	0,616
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	2,55±1,13	2,27±0,98	-0,27±0,46	-0,4; -0,15	-4,419	105	0,000
ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,34±0,32	1,10±0,33	-0,24±0,74	-0,54; 0,06	1,658	105	0,068
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,73±0,78	2,89±1,03	0,16±0,25	0,05; 0,27	2,344	105	0,046
ИА IA	3,19±1,27	3,74±1,54	-0,42±0,67	-0,7; -0,1	-2,777	105	0,012
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	3,65±1,05	3,83±1,39	-0,17±1,24	-0,51; 0,16	-1,029	105	0,308
Группа 1.2, принимавшая БРААС (n=49) Group 1.2: Patients receiving RAASBs (n=49)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	4,22±0,86	4,32±0,9	0,1±1,7	-0,36; 0,56	0,432	48	0,668
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,4±0,41	1,48±0,68	0,08±0,68	-0,92; 1,04	-0,222	36	0,736
ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,14±0,13	1,2±0,16	0,06±0,31	-0,15; 0,27	0,757	36	0,154
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	3,3±0,83	3,4±0,43	0,1±0,84	-0,56; 0,84	0,533	36	0,354

ИА IA	3,34±1,5	3,24±1,1	-0,1±0,54	-0,48; 0,22	-0,542	36	0,386
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	3,7±1,4	3,6±0,9	-0,1±0,43	-0,3; -0,12	-0,623	36	0,255
Группа 1.3, принимавшая ББ(n=47) Group 1.3: Patients receiving BBs (n=47)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	5,08±1,03	4,56±0,76	-0,48±0,87	-0,81; -0,16	-3,042	47	0,005
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,69±0,37	1,61±0,60	-0,09±0,88	-0,5; 0,33	-0,429	39	0,673
ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,07±0,16	1,29±0,34	0,22±0,28	0,09; 0,35	3,435	39	0,003
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	3,14±0,92	3,17±0,84	0,03±0,08	-0,01; 0,07	1,580	39	0,131
ИА IA	3,67±1,40	3,25±1,19	-0,42±0,67	-0,7; -0,1	-2,777	39	0,012
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	4,88±1,06	3,72±0,81	-0,16±0,32	-0,3; -0,01	-2,191	39	0,041

Примечание. ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ИА – индекс атерогенности, не-ЛВП – липопротеины невысокой плотности. Далее обозначения те же.

Note. TC – total cholesterol, TG – triglycerides, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, AI – atherogenic index, non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol, CI – confidence interval. Hereinafter designations are the same.

Монотерапия БРААС не привела к значимым изменениям показателей липидного спектра: общего ХС, ТГ, ЛВП, ЛНП, ИА и не-ЛВП ($p > 0,05$).

Применение ББ сопровождалось снижением уровня общего ХС ($p < 0,01$) и повышением содержания ЛВП ($p < 0,01$), что в результате привело к значимому снижению таких показателей, как ИА ($p < 0,05$) и ХС не-ЛВП ($p < 0,05$). Однако изменения уровней ТГ и ЛНП не зафиксировано ($p > 0,05$).

Нами был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ (табл. 2).

Группа пациентов, принимавших БКК, была выбрана как референтная в связи с наиболее частым использованием данных препаратов. Установлено, что исходный уровень всех исследуемых показателей, кроме общего ХС, имел сильную связь с его конечным значением ($p < 0,05$). Возраст и длительность диализной терапии были независимыми предикторами повышения содержания ЛНП ($p < 0,001$). Диализный стаж в свою очередь был ассоциирован с повышением уровней ЛВП ($p < 0,001$) и не-ЛВП ($p < 0,001$).

Таблица 2
Table 2

**Итоговая таблица регрессии при применении монотерапии
антигипертензивными препаратами**
Summary regression table for antihypertensive drug monotherapy

Модель Model		Нестандартизованные коэффициенты Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты Standardized coefficients	t-критерий Стьюдента Student's t-test	p	95,0 % ДИ для B 95 % CI for B	
		B	SE	β			Нижняя граница Lower	Верхняя граница Upper
Зависимая переменная: ХС, ммоль/л Dependent variable: TC, mmol/L								
1	Константа Constant	4,922	0,663		7,423	0,000	3,613	6,231
	Возраст, лет Age, years	-0,010	0,008	-0,101	-1,229	0,221	-0,026	0,006
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,016	0,012	-0,105	-1,323	0,188	-0,039	0,008
	Начальный уровень ХС Baseline TC	0,049	0,081	0,051	0,607	0,545	-0,110	0,208
	Терапия ББ BB therapy	0,626	0,245	0,222	2,550	0,012	0,141	1,111
	Терапия БРААС RAASB therapy	-0,226	0,194	-0,098	-1,160	0,248	-0,609	0,158
Зависимая переменная: ТГ, ммоль/л Dependent variable: TG, mmol/L								
2	Константа Constant	-0,239	0,396		-0,603	0,549	-1,029	0,552
	Возраст, лет Age, years	0,010	0,006	0,100	1,706	0,093	-0,002	0,023
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,020	0,011	-0,109	-1,778	0,080	-0,043	0,002
	Начальный уровень ТГ Baseline TG	0,838	0,042	0,952	19,874	0,000	0,754	0,922
	Терапия ББ BB therapy	0,047	0,193	0,016	0,243	0,809	-0,339	0,433
Зависимая переменная: ЛВП, ммоль/л Dependent variable: HDL-C, mmol/L								
3	Константа Constant	-0,312	0,225		-1,389	0,170	-0,762	0,137
	Возраст, лет Age, years	0,005	0,004	0,141	1,332	0,187	-0,002	0,012
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	0,029	0,007	0,466	4,331	0,000	0,015	0,042

	Начальный уровень ЛВП Baseline HDL-C	0,840	0,109	0,647	7,713	0,000	0,622	1,057
	Терапия ББ BB therapy	-0,015	0,116	-0,015	-0,128	0,898	-0,246	0,217
Зависимая переменная: ЛНП, ммоль/л Dependent variable: LDL-C, mmol/L								
4	Константа Constant	0,543	0,464		1,170	0,246	-0,384	1,471
	Возраст, лет Age, years	0,044	0,008	0,606	5,545	0,000	0,028	0,060
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	0,154	0,016	1,180	9,532	0,000	0,122	0,186
	Начальный уровень ЛНП Baseline LDL-C	-0,418	0,134	-0,291	-3,127	0,003	-0,684	-0,151
	Терапия ББ BB therapy	-1,105	0,244	-0,534	-4,530	0,000	-1,593	-0,618
Зависимая переменная: ИА Dependent variable: AI								
5	Константа Constant	0,665	1,070		,621	0,537	-1,472	2,802
	Возраст, лет Age, years	-0,004	0,016	-0,028	-0,235	0,815	-0,036	0,028
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,001	0,030	-0,003	-0,024	0,981	-0,061	0,060
	Начальный уровень ИА Baseline AI	0,855	0,119	0,674	7,182	0,000	0,617	1,092
	Терапия ББ BB therapy	-0,294	0,505	-0,077	-0,582	0,562	-1,303	0,715
Зависимая переменная: не-ЛВП, ммоль/л Dependent variable: Non-HDL-C, mmol/L								
6	Константа Constant	0,941	0,726		1,296	0,199	-0,509	2,390
	Возраст, лет Age, years	0,019	0,012	0,214	1,609	0,113	-0,005	0,042
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	0,099	0,024	0,636	4,081	0,000	0,050	0,147
	Начальный уровень не-ЛВП Baseline non-HDL-C	0,214	0,144	0,173	1,485	0,142	-0,074	0,503
	Терапия ББ BB therapy	-0,659	0,361	-0,268	-1,827	0,072	-1,381	0,062

Примечание. В качестве референтной группы была назначена группа монотерапии БКК.

Note. The CCB monotherapy group was designated as the reference group.

После поправки на возраст, диализный стаж и начальный уровень ХС применение ББ ассоциировалось с более высоким уровнем общего холестерина ($p<0,05$) и в то же время более низким содержанием ЛНП ($p<0,001$).

В анализируемых моделях не обнаружено различий в показателях липидного профиля при монотерапии БРААС или БКК.

При анализе результатов комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей БКК и ББ, наблюдалось снижение уровня общего ХС ($p<0,01$) и ЛВП ($p<0,01$). Полученная динамика не привела к достоверному изменению таких показателей, как ИА и ХС не-ЛВП ($p>0,05$). Даная группа была взята как референтная при последующем проведении регрессионного анализа (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Динамика показателей липидного профиля при комбинированной терапии антигипертензивными препаратами

Changes in lipid profile parameters during combination antihypertensive therapy

Показатель Parameters	Начало исследования At baseline	Через 3 года At 3-year follow-up	Разность Difference	95 % ДИ для разности 95 % CI for the difference	t-критерий Стьюдента Student's t-test	Степень свободы Degrees of freedom	P
Группа 2.1, принимавшая БКК с ББ (n=104) / Group 2.1: Patients receiving CCBs + BBs (n=104)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	4,66±0,97	4,38±0,68	-0,28±1,03	-0,49; -0,08	-2,733	103	0,007
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	2,2±0,99	2,17±1,17	-0,03±1,25	-0,32; 0,26	-0,199	84	0,843
ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/L	1,2±0,27	1,06±0,19	-0,14±0,43	-0,24; -0,04	-2,894	84	0,005
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,41±0,78	2,56±0,49	0,15±0,74	-0,02; 0,31	1,764	84	0,082
ИА IA	3,68±1,55	3,73±1,39	0,05±1,59	-0,34; 0,44	0,256	84	0,799
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	3,42±0,98	3,3±0,86	-0,12±1,37	-0,43; 0,18	-0,787	84	0,434
Группа 2.2, принимавшая ББ с БРААС (n=34) / Group 2.2: Patients receiving BBs + RAASBs (n=34)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	5,08±0,85	4,71±0,57	-0,37±0,32	-0,48; -0,26	-6,620	33	0,000
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	2,55±1,62	2,43±1,33	-0,12±0,58	-0,33; 0,09	-1,167	33	0,252

ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,42±0,37	1,38±0,41	-0,04±0,24	-0,12; 0,05	-0,835	33	0,410
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,64±0,56	2,49±0,58	-0,15±0,42	-0,29; 0,02	-2,004	33	0,054
ИА IA	2,87±1,02	2,79±1,20	-0,07±0,54	-0,27; 0,12	-0,769	33	0,447
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	3,66±0,89	3,33±0,63	-0,34±0,54	-0,53; -0,14	-3,527	33	0,001
Группа 2.3, принимавшая БКК с АИР (n=56) / Group 2.3: Patients receiving CCBs + IRA (n=56)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	5,38±0,62	5,52±0,46	0,14±1,16	-0,25; 0,52	0,709	55	0,483
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	2,10±0,52	2,22±0,47	0,12±0,26	-0,02; 0,25	1,840	39	0,083
ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,1±0,38	1,19±0,45	0,09±0,15	0,01; 0,17	2,476	39	0,024
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	3,43±0,49	4,0±0,71	0,57±0,5	0,32; 0,82	4,797	39	0,000
ИА IA	4,55±1,58	5,02±1,83	0,46±0,62	0,16; 0,77	3,178	39	0,005
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	4,32±0,44	4,77±0,50	0,44±0,45	0,22; 0,66	4,147	39	0,001
Группа 2.4, принимавшая БКК с БРААС (n=81) / Group 2.4: Patients receiving CCBs + RAASBs (n=81)							
Общий ХС, ммоль/л TC, mmol/L	4,73±1,21	5,08±1,03	0,35±0,98	-0,16; 0,86	0,652	80	0,402
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	2,09±0,60	1,90±0,53	0,19±0,36	0,04; 0,34	1,886	68	0,054
ЛВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,19±0,42	1,22±0,12	0,03±0,3	-0,11; 0,17	0,891	68	0,324
ЛНП, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,32±0,89	2,57±0,95	0,25±0,64	-0,12; 0,52	0,324	68	0,684

ИА IA	2,87±1,08	3,20±0,86	0,33±0,82	-0,24; 0,9	0,452	68	0,521
Не-ЛВП, ммоль/л Non-HDL-C, mmol/L	3,52±1,12	3,88±0,87	0,36±0,65	0,15-0,57	2,154	68	0,032

У пациентов, принимавших ББ с БРААС, также выявлено снижение уровней общего ХС ($p<0,001$) и ХС не-ЛВП ($p<0,01$). Стоит отметить, что снижение содержания ЛНП приближалось к достоверным значениям ($p>0,05$). В

то же время при поправке на возраст, длительность диализной терапии и исходные значения параметров данная комбинация выступала независимым предиктором высокого общего ХС ($p<0,05$, табл. 4) и ЛВП ($p<0,01$).

Таблица 4

Table 4

Итоговая таблица регрессии при применении комбинированной антигипертензивной терапии

Summary regression table for combined antihypertensive therapy

Модель Model		Нестандартизованные коэффициенты Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты Standardized coefficients	t-критерий Стьюдента Student's t-test	p	95 % ДИ для B 95 % CI for B	
		B	SE	β			Нижняя граница Lower	Верхняя граница Upper
Зависимая переменная: ХС, ммоль/л Dependent Variable: TC, mmol/L								
1	Константа Constant	2,217	0,499		4,445	0,000	1,233	3,201
	Возраст, лет Age, years	0,023	0,006	0,297	3,619	0,000	0,011	0,036
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	0,001	0,015	0,005	0,075	0,940	-0,028	0,031
	Начальный уровень ХС Baseline TC	0,167	0,061	0,188	2,720	0,007	0,046	0,288
	Терапия ББ с БРААС BB + RAASB therapy	0,383	0,181	0,143	2,115	0,036	0,026	0,741
	Терапия БКК с АИР CCB + IRA therapy	0,900	0,178	0,352	5,064	0,000	0,549	1,250
	Терапия БКК с БРААС CCB + RAASB therapy	0,836	0,244	0,296	3,425	0,001	0,355	1,317

Зависимая переменная: ТГ, ммоль/л Dependent variable: TG, mmol/L								
2	Константа Constant	0,134	0,422		0,317	0,751	-0,701	0,969
	Возраст, лет Age, years	0,015	0,007	0,173	2,167	0,032	0,001	0,029
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,030	0,018	-0,125	-1,685	0,094	-0,065	0,005
	Начальный уровень ТГ TG baseline	0,581	0,068	0,628	8,532	0,000	0,446	0,716
	Терапия ББ с БРААС BB + RAASB therapy	0,190	0,192	0,073	0,987	0,326	-0,190	0,570
	Терапия БКК с АИР CCB + IRA therapy	0,083	0,241	0,026	0,346	0,730	-0,393	0,559
	Терапия БКК с БРААС CCB + RAASB therapy	-0,818	0,314	-0,225	-2,601	0,010	-1,440	-0,196
Зависимая переменная: ЛВП, ммоль/л Dependent variable: HDL-C, mmol/L								
3	Константа Constant	1,206	,173		6,962	0,000	0,863	1,548
	Возраст, лет Age, years	-0,011	0,002	-0,342	-4,643	0,000	-0,015	-0,006
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,010	0,005	-0,127	-1,890	0,061	-0,021	0,000
	Начальный уровень ЛВП Baseline HDL-C	0,448	0,065	0,473	6,864	0,000	0,319	0,577
	Терапия ББ с БРААС BB + RAASB therapy	0,181	0,061	0,197	2,992	0,003	0,061	0,301
	Терапия БКК с АИР CCB + IRA therapy	0,310	0,078	0,268	4,006	0,000	0,157	0,464
	Терапия БКК с БРААС CCB + RAASB therapy	0,076	0,090	0,058	0,837	0,404	-0,103	0,255
Зависимая переменная: ЛНП, ммоль/л Dependent variable: LDL-C, mmol/L								
4	Константа Constant	0,827	0,261		3,164	0,002	0,310	1,343

	Возраст, лет Age, years	0,010	0,004	0,133	2,324	0,022	0,001	0,019
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	0,009	0,010	0,055	0,924	0,357	-0,010	0,029
	Начальный уровень ЛНП Baseline LDL-C	0,456	0,056	0,499	8,141	0,000	0,345	0,567
	Терапия ББ с БРААС BB + RAASB therapy	-0,133	0,104	-0,069	-1,282	0,202	-0,338	0,072
	Терапия БКК с АИР CCB + IRA therapy	0,851	0,143	0,351	5,935	0,000	0,568	1,135
	Терапия БКК с БРААС CCB + RAASB therapy	1,492	0,212	0,401	7,038	0,000	1,072	1,911
Зависимая переменная: ИА Dependent variable: AI								
5	Константа Constant	-2,603	0,619		-4,203	0,000	-3,829	-1,376
	Возраст, лет Age, years	0,064	0,011	0,341	5,956	0,000	0,043	0,085
	Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,037	0,027	-0,089	-1,385	0,169	-0,091	0,016
	Начальный уровень ИА Baseline AI	0,767	0,062	0,683	12,462	0,000	0,645	0,889
	Терапия ББ с БРААС BB + RAASB therapy	0,028	0,245	0,007	0,116	0,908	-0,457	0,514
	Терапия БКК с АИР CCB + IRA therapy	0,113	0,319	0,021	0,354	0,724	-0,518	0,744
	Терапия БКК с БРААС CCB + RAASB therapy	1,350	0,533	0,163	2,534	0,013	0,295	2,405
Зависимая переменная: не-ЛВП, ммоль/л Dependent Variable: Non-HDL-C, mmol/L								
6	Константа Constant	1,035	0,407		2,541	0,012	0,229	1,840
	Возраст, лет Age, years	0,025	0,006	0,288	4,247	0,000	0,013	0,037

Диализный стаж, лет Dialysis vintage, years	-0,010	0,014	-0,050	-0,671	0,504	-0,038	0,019
Начальный уровень не-ЛВП Baseline non-HDL-C	0,251	0,054	0,333	4,686	0,000	0,145	0,357
Терапия ББ с БРААС BB + RAASB therapy	0,102	0,147	0,046	0,692	0,490	-0,190	0,394
Терапия БКК с АИР CCB + IRA therapy	1,032	0,201	0,371	5,130	0,000	0,634	1,430
Терапия БКК с БРААС CCB + RAASB therapy	1,571	0,310	0,368	5,060	0,000	0,957	2,185

Примечание. В качестве референтной группы была назначена группа комбинации блокаторов кальциевых каналов с бета-блокаторами.

Note. The group receiving a combination of calcium channel blockers and beta-blockers was designated as the reference group.

При приеме БКК с АИР зафиксировано наиболее неблагоприятное изменение липидного профиля: повышение уровня ЛНП ($p<0,001$), ИА ($p<0,01$), содержания не-ЛВП ($p<0,01$) и ЛВП ($p<0,05$). Регрессионным анализом подтверждена ассоциация терапии с более высокими анализируемыми параметрами ($p<0,001$). В то же время значимой динамики концентрации общего ХС и ТГ не отмечено ($p>0,05$).

Терапия комбинацией БКК с БРААС приводила к повышению содержания ХС не-ЛВП ($p<0,05$). Изменение уровней общего ХС, ТГ, ЛВП, ЛНП, а также ИА было незначительным ($p>0,05$). Однако регрессионный анализ установил ассоциацию применения комбинации с высоким содержанием общего ХС ($p<0,01$), ЛНП ($p<0,001$), не-ЛВП ($p<0,001$), ИА ($p<0,05$) и низкими значениями ТГ ($p<0,05$).

Стоит отметить, что при использовании комбинированной антигипертензивной терапии длительность диализа не оказывала влияния на параметры липидного профиля.

Обсуждение. ХБП является значимым фактором риска развития ССЗ, которые остаются основной причиной смертности данной

когорты. Одним из важных вопросов управления рисками при ХБП является контроль липидного профиля, так как дислипидемия связана не только с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, но и с прогрессированием почечной недостаточности [15]. Дислипидемия при ХБП, особенно в терминальной стадии, характеризуется нормальными или сниженными уровнями ХС, ЛНП, ЛВП, а также повышенным содержанием ТГ [16]. Уровень ЛНП у диализных пациентов повышен в 75 % случаев [17]. Причем применение статинов не сопровождается значимым улучшением липидного профиля и не приводит к снижению ни общей, ни сердечно-сосудистой смертности [17]. В одном из исследований было показано, что в первый год гемодиализа происходит прогрессивно значимое снижение использования антигипертензивных препаратов и одновременно отмечается прогрессивное увеличение частоты дислипидемии [18].

Дислипидемия может являться фактором как адаптационных механизмов регуляции обменных, энергетических и репарационных процессов, так и прогрессирования атеросклероза,

эндотелиальной дисфункции, воспаления, гемостаза и т.д. Стоит подчеркнуть, что все пациенты, включенные в исследование, не получали гиполипидемической терапии. Изучение липидного спектра в этой популяции позволяет выявить потенциальные мишени для профилактических и терапевтических вмешательств, направленных на уменьшение частоты и тяжести сердечно-сосудистых событий.

Одно из зарубежных исследований продемонстрировало, что прием ББ ассоциируется с повышенным риском дислипидемии по сравнению с приемом БКК и диуретиков, в то же время риск был ниже, чем при применении БРААС [9]. Однако в нашем исследовании при использовании данного класса препаратов происходило динамическое снижение ИА и уровня ХС не-ЛВП за счет повышения содержания ЛВП. Стоит отметить, что применение ББ было независимым предиктором снижения уровня ЛНП. Это подтверждает тот факт, что некоторые ББ, особенно метопролол, карведилол, бисопролол и небиволол, могут быть метаболически полезны [13].

У пациентов, принимавших БРААС, не выявлено статистически значимой динамики показателей, что может подтверждать их метаболическую нейтральность. Хотя в исследовании K. Connolly et al. наблюдалось достоверное снижение содержания ХС и ХС ЛНП после лечения периндоприлом [8]. В то же время имеется сравнительное исследование сартанов, которое показало снижение уровня ТГ при приеме олмесартана и увеличение его на фоне кандесартана [12]. В другой работе, напротив, применение кандесартана заметно снижало содержание ТГ и ХС ЛНП, а также количество жировой массы по сравнению с другими БРААС [10]. Снижение уровня ТГ при использовании БРААС может быть более значимым при наличии гипертриглицеридемии. В нашем исследовании БРААС не имели преимуществ перед БКК в отношении влияния на липидный спектр.

При применении БКК выявлено снижение содержания ТГ, повышение уровня ЛНП, что привело к значимому росту ИА. Полученные результаты не соотносятся с тем, что применение лерканидипина может вызывать

хилоперитонеум с преобладанием ТГ, что встречается значительно реже при использовании препаратов других антигипертензивных классов [19]. Это может быть связано с тем, что в нашей когорте лерканидипин использовался крайне редко. Также наши результаты противоречат работе Y. Li et al., показавшей снижение повреждения печени, улучшение липидного обмена, а также микробиома при применении амлодипина у мышей с гипертонией, получающих высоколипидную диету [11].

Дальнейший анализ показал, что только в комбинациях, включавших ББ, происходило динамическое снижение уровней общего ХС, ЛВП и ХС не-ЛВП. В то время как в других (БКК с АИР и БКК с БРААС) зафиксировано увеличение атерогенности: повышение ИА, содержания ЛНП, не-ЛВП. Именно ХС не-ЛВП является более точным показателем риска атерогенности, особенно у пациентов с нарушениями обмена веществ, ожирением и диабетом 2-го типа, а также недиализной ХБП [4]. Согласно результатам регрессионного анализа применение комбинации БКК с АИР или с БРААС у диализной когорты негативно влияло на липидный спектр по сравнению с комбинацией БКК и ББ. Ранее А.С. Аметов с соавт. получил противоположный результат у пациентов с сахарным диабетом: при применении моксонидина снижались уровни ТГ, ЛНП, повышалось содержание ЛВП [14]. Также в исследовании N.R. Robles et al., в котором 203 пациента с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин в течение 6 мес. получали терапию БРААС с лерканидипином, отмечено значимое снижение уровня ХС [20].

Вероятно, у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, не только происходит изменение структуры и свойств липидных молекул, но и меняется фармакодинамика препаратов. Поэтому у данной когорты должна проводиться коррекция антигипертензивной терапии с учетом плеiotропных свойств: антиатерогенных, антиоксидантных и противовоспалительных.

Заключение. Таким образом, у пациентов с ХБП 5Д стадии, принимающих ББ, происходило снижение атерогенности липидного

спектра; при монотерапии БРААС не зафиксировано значимых изменений; прием БКК приводил к увеличению атерогенности за счет повышения содержания холестерина ЛНП. Монотерапия ББ была независимым предиктором более низкого уровня ЛНП, чем при применении БКК. При применении комбинации БКК с АИР или с БРААС выявлен более неблагоприятный липидный профиль с динамическим повышением содержания ХС не-ЛВП.

Эти комбинации ассоциировались с более высокими уровнями ЛНП, не-ЛВП, а также ИА, сочетание БКК с ББ. Прием комбинаций, включающих ББ (с БКК или БРААС), приводил к снижению содержания общего ХС и не-ЛВП.

Полученные данные открывают новые перспективы исследований и терапевтического подхода, основанного на персонализированном подборе антигипертензивной терапии, в т.ч. с учетом ее влияния на липидный спектр.

Автор выражает благодарность профессору, доктору медицинских наук Ирине Александровне Казаковой за консультирование и административную помощь при выполнении работы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J., Barry A.R., Couture P., Dayan N., Francis G.A., Genest J., Grégoire J., Grover S.A., Gupta M., Hegele R.A., Lau D., Leiter L.A., Leung A.A., Lonn E., Mancini G.B.J., Manjoo P., McPherson R., Ngui D., Piché M.E., Poirier P., Sievenpiper J., Stone J., Ward R., Wray W. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021; 37 (8): 1129–1150. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
2. Spohn O., Morkem R., Singer A.G., Barber D. Prevalence and management of dyslipidemia in primary care practices in Canada. *Can Fam Physician.* 2024; 70 (3): 187–196. DOI: 10.46747/cfp.7003187.
3. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аниселес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараиш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогада С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (5): 5471. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
4. Suh S.H., Oh T.R., Choi H.S., Kim C.S., Bae E.H., Oh K.H., Han S.H., Ma S.K., Kim S.W. Serum triglycerides level is independently associated with renal outcomes in patients with non-dialysis chronic kidney disease: Results from KNOW-CKD study. *Front Nutr.* 2022; 9: 1037618. DOI: 10.3389/fnut.2022.1037618.
5. Kosugi T., Eriguchi M., Yoshida H., Tasaki H., Fukata F., Nishimoto M., Matsui M., Samejima K.I., Iseki K., Fujimoto S., Konta T., Moriyama T., Yamagata K., Narita I., Kasahara M., Shibagaki Y., Kondo M., Asahi K., Watanabe T., Tsuruya K., Japan Specific Health Checkups (J-SHC) Study Group. Association between chronic kidney disease and new-onset dyslipidemia: The Japan Specific Health Checkups (J-SHC) study. *Atherosclerosis.* 2021; 332: 24–32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.004.
6. Visconti L., Benvenaga S., Lacquaniti A., Cernaro V., Bruzzese A., Conti G., Buemi M., Santoro D. Lipid disorders in patients with renal failure: Role in cardiovascular events and progression of chronic kidney disease. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016; 6: 8–14. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.08.002.

7. Zuzda K., Grycuk W., Małyszko J., Małyszko J. Kidney and lipids: novel potential therapeutic targets for dyslipidemia in kidney disease? *Expert Opin Ther Targets*. 2022; 26 (11): 995–1009. DOI: 10.1080/14728222.2022.2161887.
8. Connolly K., Batacan R.Jr., Jackson D., Vella R., Fenning A. Perindopril prevents development of obesity and hypertension in middle aged diet-induced obese rat models of metabolic syndrome. *Life Sci*. 2023; 314: 121291. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121291.
9. Foch C., Allignol A., Hohenberger T., Boutmy E., Schaefer S., Hostalek U. Effectiveness of bisoprolol versus other β -blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *J Comp Eff Res*. 2022; 11 (6): 423–436. DOI: 10.2217/ce-2021-0305.
10. Lee J.W., Gu H.O., Jung Y., Jung Y., Seo S.Y., Hong J.H., Hong I.S., Lee D.H., Kim O.H., Oh B.C. Candesartan, an angiotensin-II receptor blocker, ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis by reducing intracellular calcium overload and lipid accumulation. *Exp Mol Med*. 2023; 55 (5): 910–925. DOI: 10.1038/s12276-023-00982-6.
11. Li Y., Zhao D., Qian M., Liu J., Pan C., Zhang X., Duan X., Zhang Y., Jia W., Wang L. Amlodipine, an anti-hypertensive drug, alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota. *Br J Pharmacol*. 2022; 179 (9): 2054–2077. DOI: 10.1111/bph.15768.
12. Nishida Y., Takahashi Y., Nakayama T., Soma M., Asai S. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10: 74. DOI: 10.1186/1475-2840-10-74.
13. Vrablik M., Corsini A., Tůmová E. Beta-blockers for Atherosclerosis Prevention: a Missed Opportunity? *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (3): 161–169. DOI: 10.1007/s11883-022-00983-2. Erratum in: *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (3): 171. DOI: 10.1007/s11883-022-01015-9.
14. Аметов А.С., Демидова Г.Ю., Смагина Л.В. Роль гиперсимпатикотонии в развитии артериальной гипертонии у пациентов с метаболическим синдромом: возможности патогенетически обоснованной терапии. *Терапевтический архив*. 2004; 76 (12): 27–32.
15. Gai Z., Wang T., Visentin M., Kullak-Ublick G., Fu X., Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 722. DOI: 10.3390/nu11040722.
16. Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Волкова А.Р., Карунная А.В., Есаян А.М., Лукичев Б.Г., Галкина О.В., Левыкина Е.Н. Дислипидемия у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на программном гемодиализе. *Современные проблемы науки и образования*. 2024; 3 (19). DOI 10.17513/spno.33433.
17. Vagiona A., Koupidis S., Passadakis P., Thodis E., Vargemzis V. Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring and lipid levels before, 3, 6 and 12 months after the onset of hemodialysis in chronic kidney disease patients: a pilot study. *Hippokratia*. 2012; 16 (2): 154–158.
18. Yang W.S., Huang J.W., Chen H.W., Tsai T.J., Wu K.D. Lercanidipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2008; 28 (6): 632–636.
19. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F., Manjon M., Pastor L., Herrera J., Villatoro J., Calls J., Torrijos J., Rodríguez V.I., Rodríguez M.M., Mendez M.L., Morey A., Martinez F.I., Marco J., Liebana A., Rincon B., Tórnero F. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail*. 2005; 27 (1): 73–80.
20. Ермоленко В.М. Дисфункция липопротеинов у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Патогенез и лечение ХБП – дислипидемии (обзор литературы). *Нефрология*. 2024; 28 (1): 13–29. DOI: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29>.

Поступила в редакцию 12.12.2025; принята 11.02.2026.

Автор

Иевлев Евгений Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281; e-mail: inloja@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0395-7946>.

Образец цитирования

Иевлев Е.Н. Динамика липидного профиля у пациентов с терминальной почечной недостаточностью в зависимости от класса антигипертензивных препаратов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 58–76. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-58-76.

DYNAMICS OF LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE DEPENDING ON THE CLASS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

E.N. Ievlev

Izhevsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

The aim of the study is to evaluate the effect of antihypertensive therapy on lipid metabolism parameters in patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD).

Materials and methods. A three-year observational study was conducted involving 719 patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). Subgroups were formed based on the antihypertensive therapy received: calcium channel blockers (CCBs: lercanidipine, amlodipine; $n=120$), renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAASBs: ramipril, perindopril, valsartan, telmisartan, candesartan, azilsartan; $n=49$), beta-blockers (BBs: bisoprolol, metoprolol; $n=47$), CCBs + BBs ($n=104$), BBs + RAASBs ($n=34$), CCBs + imidazoline receptor agonist (IRA: moxonidine; $n=56$), and CCBs + RAASBs ($n=81$). Lipid profiles were evaluated in all patients.

Results. Patients receiving BBs exhibited a decrease in the atherogenic index (AI, $p<0.05$) and an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, $p<0.01$) levels. BB therapy was an independent predictor of lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, $p<0.001$). No statistically significant changes were observed during RAASB therapy. Patients receiving CCBs showed a decrease in TG levels ($p<0.001$). At the same time there was an increase in LDL-C ($p<0.05$) and AI ($p<0.05$). Combined CCB + IRA therapy was associated with higher AI, LDL-C, and non-HDL-C levels ($p<0.05$). CCB + IRA or CCB + RAASB therapies were associated with a less favorable lipid profile (increased AI and non-HDL-C) compared to CCB + BB therapy ($p<0.01$). BB + CCB or BB + RAASB therapies reduced TC, HDL-C, and non-HDL-C levels ($p<0.05$).

Conclusion. In hemodialysis patients, the use of CCBs, both as monotherapy and in combination, was associated with more pronounced lipid profile disturbances. BB therapy was associated with a reduction in atherogenicity, while RAASB treatment did not lead to significant changes in the lipid profile.

Key words: antihypertensive agents, lipid profile, hemodialysis, chronic kidney disease, dyslipidemia, calcium channel blockers, beta-adrenergic blockers, renin-angiotensin-aldosterone system blockers.

The author expresses gratitude to Professor, Doctor of Sciences (Medicine) Irina Aleksandrovna Kazakova for consulting and administrative support during the study.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J., Barry A.R., Couture P., Dayan N., Francis G.A., Genest J., Grégoire J., Grover S.A., Gupta M., Hegele R.A., Lau D., Leiter L.A., Leung A.A., Lonn E., Mancini G.B.J., Manjoo P., McPherson R., Ngui D., Piché M.E., Poirier P., Sievenpiper J., Stone J., Ward R., Wray W. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021; 37 (8): 1129–1150. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
2. Spohn O., Morkem R., Singer A.G., Barber D. Prevalence and management of dyslipidemia in primary care practices in Canada. *Can Fam Physician.* 2024; 70 (3): 187–196. DOI: 10.46747/cfp.7003187.
3. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Ereghin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov S.R., Karpov Yu.A., Kachkovskiy M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A.,

- Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleynikov V.E., Pokrovskiy S.N., Ragino Yu.I., Rotar' O.P., Skibitskiy V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Narusheniya lipidnogo obmena [Lipid metabolism disorders]. *Klinicheskie rekomendatsii* 2023. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2023; 28 (5): 5471. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471 (in Russian).
4. Suh S.H., Oh T.R., Choi H.S., Kim C.S., Bae E.H., Oh K.H., Han S.H., Ma S.K., Kim S.W. Serum triglycerides level is independently associated with renal outcomes in patients with non-dialysis chronic kidney disease: Results from KNOW-CKD study. *Front Nutr*. 2022; 9: 1037618. DOI: 10.3389/fnut.2022.1037618.
 5. Kosugi T., Eriguchi M., Yoshida H., Tasaki H., Fukata F., Nishimoto M., Matsui M., Samejima K.I., Iseki K., Fujimoto S., Kenta T., Moriyama T., Yamagata K., Narita I., Kasahara M., Shibagaki Y., Kondo M., Asahi K., Watanabe T., Tsuruya K., Japan Specific Health Checkups (J-SHC) Study Group. Association between chronic kidney disease and new-onset dyslipidemia: The Japan Specific Health Checkups (J-SHC) study. *Atherosclerosis*. 2021; 332: 24–32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.004.
 6. Visconti L., Benvenga S., Lacquaniti A., Cernaro V., Bruzzese A., Conti G., Buemi M., Santoro D. Lipid disorders in patients with renal failure: Role in cardiovascular events and progression of chronic kidney disease. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016; 6: 8–14. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.08.002.
 7. Zuzda K., Grycuk W., Małyszko J., Małyszko J. Kidney and lipids: novel potential therapeutic targets for dyslipidemia in kidney disease? *Expert Opin Ther Targets*. 2022; 26 (11): 995–1009. DOI: 10.1080/14728222.2022.2161887.
 8. Connolly K., Batacan R.Jr., Jackson D., Vella R., Fenning A. Perindopril prevents development of obesity and hypertension in middle aged diet-induced obese rat models of metabolic syndrome. *Life Sci*. 2023; 314: 121291. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121291.
 9. Foch C., Allignol A., Hohenberger T., Boutmy E., Schaefer S., Hostalek U. Effectiveness of bisoprolol versus other β -blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *J Comp Eff Res*. 2022; 11 (6): 423–436. DOI: 10.2217/ce-2021-0305.
 10. Lee J.W., Gu H.O., Jung Y., Jung Y., Seo S.Y., Hong J.H., Hong I.S., Lee D.H., Kim O.H., Oh B.C. Candesartan, an angiotensin-II receptor blocker, ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis by reducing intracellular calcium overload and lipid accumulation. *Exp Mol Med*. 2023; 55 (5): 910–925. DOI: 10.1038/s12276-023-00982-6.
 11. Li Y., Zhao D., Qian M., Liu J., Pan C., Zhang X., Duan X., Zhang Y., Jia W., Wang L. Amlodipine, an anti-hypertensive drug, alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota. *Br J Pharmacol*. 2022; 179 (9): 2054–2077. DOI: 10.1111/bph.15768.
 12. Nishida Y., Takahashi Y., Nakayama T., Soma M., Asai S. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10: 74. DOI: 10.1186/1475-2840-10-74.
 13. Vrablik M., Corsini A., Tůmová E. Beta-blockers for Atherosclerosis Prevention: a Missed Opportunity? *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (3): 161–169. DOI: 10.1007/s11883-022-00983-2. Erratum in: *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (3): 171. DOI: 10.1007/s11883-022-01015-9.
 14. Ametov A.S., Demidova G.Yu., Smagina L.V. Rol' gipersimpatikotonii v razvitii arterial'noy gipertonii u patsientov s metabolicheskim sindromom: vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoy terapii [The role of hypersympathicotonia in the development of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome: Pathogenetically substantiated therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76 (12): 27–32 (in Russian).
 15. Gai Z., Wang T., Visentin M., Kullak-Ublick G., Fu X., Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 722. DOI: 10.3390/nu11040722.
 16. Allamova G.G., Dygun O.D., Volkova A.R., Karunnaya A.V., Esayan A.M., Lukichev B.G., Galkina O.V., Levykina E.N. Dislipidemiya u patsientov s terminal'noy stadiy khronicheskoy bolezni pochek, nakhodyashchikhsya na programmnom gemodialize [Dyslipidemia in patients with end-stage chronic kidney disease on maintenance hemodialysis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2024; 3 (19). DOI 10.17513/spno.33433 (in Russian).

17. Vagiona A., Koupidis S., Passadakis P., Thodis E., Vargemezis V. Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring and lipid levels before, 3, 6 and 12 months after the onset of hemodialysis in chronic kidney disease patients: a pilot study. *Hippokratia*. 2012; 16 (2): 154–158.
18. Yang W.S., Huang J.W., Chen H.W., Tsai T.J., Wu K.D. Lercanidipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2008; 28 (6):632–636.
19. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F., Manjon M., Pastor L., Herrera J., Villatoro J., Calls J., Torrijos J., Rodríguez V.I., Rodríguez M.M., Mendez M.L., Morey A., Martínez F.I., Marco J., Liebana A., Rincon B., Tornero F. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail*. 2005; 27 (1): 73–80.
20. Ermolenko V.M. Disfunktsiya lipoproteinov u bol'nykh s khronicheskoy boleznyu pochek (KHBP). Patogenez i lecheniye KHBP – dislipidemii (obzor literatury) [Lipoprotein dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD). CKD dyslipidemia pathogenesis and treatment (literature review)]. *Nefrologiya*. 2024; 28 (1): 13–29. DOI: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29> (in Russian).

Received December 12, 2025; accepted February 11, 2026.

Information about the author

Ievlev Evgeniy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Courses in Radiation Diagnostic and Treatment Methods, and Military Field Therapy, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. 426000, Russia, Izhevsk, Kommunarov St., 281; e-mail: inloja@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0395-7946>.

For citation

Ievlev E.N. Dinamika lipidnogo profilya u pacientov s terminal'noy pochechnoy nedostatochnost'yu v zavisimosti ot klassa antigipertenzivny'x preparatov [Dynamics of lipid profile in patients with end-stage renal disease depending on the class of antihypertensive drugs]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 2: 58–76. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-58-76 (in Russian).

УДК 616.61-008.64

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-77-91

СВЯЗЬ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

А.Ю. Денисова, М.В. Мензоров, С.Ф. Керимова,
В.М. Мензоров, Е.С. Салимзянова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель. Оценить частоту и структуру острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также взаимосвязь ОПП и его фенотипов с госпитальной летальностью.

Материалы и методы. Обследовано 132 пациента (82 (62 %) мужчины, 50 (38 %) женщин; средний возраст – 68 (62; 74) лет) с ИМ и подтвержденным COVID-19, подвергнутых ЧКВ.

Результаты. ОПП выявлено у 58 (44 %) пациентов. Распределение по стадиям было следующим: 1-я – у 45 (77 %), 2-я – у 8 (14 %), 3-я – у 5 (9 %) чел. Преобладал догоспитальный фенотип (у 40 (69 %) пациентов), госпитальное ОПП отмечено в 31 % случаев (18 обследованных). У 21 (36 %) больного ОПП развилось на фоне предшествующей хронической болезни почек (ХБП), у остальных 37 (64 %) – без ХБП в анамнезе. ОПП выявлено у большинства умерших в стационаре пациентов (19 (76 %)), а его наличие ассоциировалось с значимым повышением риска госпитальной летальности (ОШ 5,52; 95 % ДИ 2,01–15,13; $p=0,0008$). При развитии догоспитального впервые выявленного ОПП и госпитального ОПП на фоне ХБП летальность в стационаре была наибольшей (10 (38 %) чел. и 5 (56 %) чел. соответственно).

Выводы. У пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19, подвергнутых ЧКВ, наблюдается высокая частота развития ОПП с доминированием 1-й стадии тяжести и клиническим вариантом догоспитального впервые выявленного ОПП. ОПП ассоциировано со значительным повышением риска госпитальной смерти. Наиболее неблагоприятными фенотипами в отношении смерти в стационаре были догоспитальное впервые выявленное ОПП и госпитальное ОПП на фоне ХБП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, инфаркт миокарда, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, госпитальная летальность.

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) является одной из ключевых проблем современной неотложной медицины из-за высокой распространенности и неблагоприятного прогностического влияния [1–3]. Масштабные исследования (миллионы пациентов) фиксируют устойчивый рост числа случаев ОПП. В стационарах его частота достигает 22 %, а в отделениях реанимации может превышать две трети [2, 3]. Внутрибольничная летальность при ОПП может достигать 62 % [4], причем негативное влияние на прогноз сохраняется и в отдаленном периоде [5, 6].

Особую тревогу вызывает частота и неблагоприятное прогностическое значение ОПП

при остром коронарном синдроме (ОКС) – одном из самых распространенных urgentных состояний [7–10].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) придавала проблеме ОПП дополнительную остроту [11]. По данным исследований, частота ОПП у госпитализированных с COVID-19 приближается к 72 % [12–16], а его развитие ассоциировано с 8-кратным повышением госпитальной смертности по сравнению с пациентами без ОПП [17].

Сочетание COVID-19 и инфаркта миокарда (ИМ) формирует уникальный «перекрестный» синдром с потенцированием повреждающих эффектов, создавая предпосылки для сложных кар-

диоренальных взаимодействий, ведущих к развитию совершенно нового кардиоренального синдрома [18]. Этот феномен может соответствовать критериям вторичного (5-го типа), острого кардиоренального (1-го типа) и острого ренокардиального (3-го типа) синдромов [18, 19].

Исследования прогностической роли острого ухудшения почечной функции при ИМ в сочетании с COVID-19 единичны и имеют ограничения [20–22]. Имеющиеся регистры и метаанализы чаще ретроспективны, объединяют гетерогенные когорты, где повреждение миокарда нередко обусловлено системным воспалением или миокардитом, а не острой ишемией вследствие коронарной окклюзии; кроме того, не везде применялись действующие критерии ОПП (KDIGO, 2012) [20–22].

Таким образом, несмотря на признание значимости проблемы, распространенность, структура ОПП и его влияние на прогноз у пациентов с ИМ и COVID-19 изучены недостаточно, а в Российской Федерации подобные исследования отсутствуют. До сих пор не проводилось сравнения прогностической значимости фенотипов ОПП в этой клинической ситуации. Восполнение этих пробелов необходимо для уточнения подходов к стратификации риска и выбора оптимальной тактики ведения таких больных.

Цель исследования. Оценить частоту и структуру ОПП у пациентов с ИМ и COVID-19

после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также взаимосвязь ОПП и его фенотипов с госпитальной летальностью.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска. Сплошным методом с ноября 2020 г. по май 2023 г. отобраны пациенты с ОКС и COVID-19 (вероятные (клинически подтвержденные) и подтвержденные случаи), подписавшие информированное согласие. Исключались беременные, лица младше 18 лет, пациенты с психическими, активными аутоиммунными и онкологическими заболеваниями. Первоначально в работу включено 255 пациентов с ОКС и COVID-19, поступивших в ЧКВ-центр госпиталя. После верификации диагноза ИМ и подтверждения COVID-19, а также проведения ЧКВ было отобрано 132 чел.: 82 (62 %) мужчины, 50 (38 %) женщин, средний возраст которых составил 68 (62; 74) лет. 18 (14 %) обследованным диагностирован ИМ без стойкого подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), 114 (86 %) – ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST). Клинико-anamnestическая характеристика, данные объективного осмотра пациентов представлены в табл. 1, результаты лабораторных, инструментальных методов исследования отражены в табл. 2.

Таблица 1
Table 1

Клинико-anamnestическая характеристика, данные объективного осмотра пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с COVID-19 в зависимости от наличия ОПП

Clinical, anamnesic, and physical examination findings in myocardial infarction patients with COVID-19 according to AKI status

Показатель Parameter	Все пациенты, n=132 All patients, n=132	Группы пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19 Groups of MI patients with concomitant COVID-19		P
		с ОПП, n=58 AKI group, n=58	без ОПП, n=74 Non-AKI group, n=74	
Возраст, лет (Me (ИКР)) Age, years (Median [IQR])	68 (62; 74)	70 (64; 78)	66 (61; 72)	0,05
Мужчины, n (%) Males, n (%)	82 (62)	34 (59)	48 (66)	0,46

Женщины, n (%) Females, n (%)	50 (38)	24 (41)	26 (35)	0,46
Время от появления клиники ОКС до момента госпитализации в ЧКВ-центр, ч (Ме (ИКР)) Time from ACS onset to PCI center admission, hours (Median [IQR])	9,0 (5,7; 24,8)	7,5 (5,2; 24,4)	10,2 (6,1; 25,2)	0,22
Давность клиники COVID-19, дней (М (SD)) Time since COVID-19 onset, days (M [SD])	12,0 (5,9)	12,0 (6,6)	12,0 (5,2)	0,10
Длительность госпитализации, койко-дней (Ме (ИКР)) Length of hospital stay, days (Median [IQR])	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (0,4; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	0,01
Анамнез Medical History				
Курение, n (%) Smoking, n (%)	25 (19)	8 (14)	17 (23)	0,18
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	128 (97)	58 (100)	70 (95)	0,07
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary artery disease, n (%)	80 (61)	35 (60)	45 (61)	0,96
ПИКС, n (%) Prior myocardial infarction, n (%)	51 (39)	27 (47)	24 (32)	0,10
ЧКВ, n (%) PCI, n (%)	28 (21)	11 (19)	17 (23)	0,58
КШ, n (%) CABG, n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (1)	0,86
ХСН, n (%) CHF, n (%)	38 (29)	17 (29)	21 (28)	0,91
ХБП, n (%) CKD, n (%)	34 (26)	21 (36)	13 (18)	0,01
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	26 (20)	13 (22)	13 (18)	0,52
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	45 (34)	30 (52)	15 (20)	<0,001
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	45 (34)	23 (40)	22 (30)	0,23
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	30 (23)	18 (31)	12 (16)	0,04
Инсульт/ТИА, n (%) Stroke/TIA, n (%)	29 (22)	20 (34)	9 (12)	0,002
Клинические характеристики Clinical characteristics				
Боль, тяжесть, дискомфорт за грудиной, n (%) Chest pain, pressure, or discomfort, n (%)	117 (89)	50 (86)	68 (92)	0,28
Одышка, n (%) Dyspnea, n (%)	71 (54)	41 (70)	31 (42)	0,001
Слабость, n (%) Fatigue, n (%)	79 (60)	39 (67)	41 (55)	0,19

Потливость, n (%) Diaphoresis, n (%)	34 (26)	16 (28)	18 (24)	0,63
Перебои в работе сердца, n (%) Palpitations, n (%)	3 (2)	2 (4)	1 (1)	0,41
Кашель, n (%) Cough, n (%)	56 (42)	26 (44)	31 (42)	0,82
Боль в горле, n (%) Sore throat, n (%)	12 (9)	4 (7)	8 (11)	0,46
Гипосмия/аносмия, гипогевзия/агевзия, n (%) Hyposmia/anosmia, hyrogeusia/ageusia, n (%)	11 (8)	4 (7)	7 (9)	0,60
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	101 (77)	46 (79)	55 (74)	0,50
- 37,0–37,9 °C	40 (30)	21 (36)	19 (26)	0,19
- 38,0–38,9 °C	42 (32)	14 (24)	28 (38)	0,09
- 39,0–40,0 °C	19 (15)	11 (19)	8 (11)	0,19
Объективные данные Physical Findings				
САД, мм рт. ст (M (SD)) SBP, mmHg (Mean [SD])	140 (24)	137 (26)	143 (21)	0,20
ДАД, мм рт. ст. (M (SD)) DBP, mmHg (Mean [SD])	88 (16)	86 (18)	89 (14)	0,32
ЧСС, уд./мин (M (SD)) HR, bpm (Mean [SD])	89 (20)	95 (21)	85 (19)	0,01
Частота дыхания, в мин (Me (ИКР)) RR, breaths/min (Median [IQR])	16 (16; 18)	17 (16; 19)	16 (16; 17)	0,007
Сатурация кислорода в крови при поступлении, % (Me (ИКР)) Oxygen saturation at admission, % (Median [IQR])	96 (91; 98)	95 (90; 97)	96 (92; 98)	0,26
Сатурация кислорода в крови минимальная за госпитализацию, % (Me (ИКР)) Minimum oxygen saturation during hospitalization, % (Median [IQR])	92 (90; 94)	91 (88; 93)	93 (90; 95)	0,04
Наличие хрипов в легких при аускультации, % Lung crackles on auscultation, %	34 (26)	18 (31)	16 (22)	0,14
Ослабление дыхания в легких при аускультации, % Decreased breath sounds on auscultation, %	51 (39)	20 (34)	31 (42)	0,39

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ОПП – острое повреждение почек, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, КШ – коронарное шунтирование, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ТИА – транзиторная ишемическая атака, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. ЧСС – частота сердечных сокращений,

Note. MI – myocardial infarction, AKI – acute kidney injury, ACS – acute coronary syndrome, PCI – percutaneous coronary intervention, PC – prior myocardial infarction, CABG – coronary artery bypass grafting, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, TIA – transient ischemic attack, SAD – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, RR – respiratory rate.

Таблица 2
Table 2

**Результаты лабораторных, инструментальных методов исследования у пациентов
с инфарктом миокарда в сочетании с COVID-19
в зависимости от наличия острого повреждения почек**

**Laboratory and instrumental findings in myocardial infarction patients with COVID-19
according to acute kidney injury status**

Показатель Parameter	Все пациенты, n=132 All patients, n=132	Группы пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19 Groups of MI patients with concomitant COVID-19		P
		с ОПП, n=58 AKI group, n=58	без ОПП, n=74 Non-AKI group, n=74	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ (M (SD)) Red blood cell, $\times 10^{12}/L$ (Mean [SD])	4,5 (0,7)	4,5 (0,9)	4,6 (0,6)	0,44
Гемоглобин, г/л (M (SD)) Hemoglobin, g/L (Mean [SD])	136 (21,9)	131 (25)	140 (18)	0,02
Гематокрит, % (M (SD)) Hematocrit, % (Mean [SD])	40,8 (6,7)	39,8 (8,1)	41,6 (5,4)	0,14
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ (Me (ИКР)) Platelets, $\times 10^9/L$ (Median [IQR])	234 (194; 325)	231 (169; 297)	251 (205; 331)	0,048
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ (Me (ИКР)) White blood cells, $\times 10^9/L$ (Median [IQR])	12,5 (9,4; 17,3)	14,2 (9,5; 20,4)	11,6 (9,0; 15,3)	0,06
МНО, ед. (Me (ИКР)) INR (Median [IQR])	1,6 (1,3; 2,0)	1,7 (1,3; 2,3)	1,5 (1,2; 1,8)	0,03
Сахар крови, ммоль/л (Me (ИКР)) Blood glucose, mmol/L (Median [IQR])	8,3 (6,4; 12,2)	10,1 (7,3; 15,0)	7,7 (6,3; 9,9)	0,003
Общий белок, г/л (Me (ИКР)) Total protein, g/L (Median [IQR])	63,4 (58,9; 69,7)	61,0 (57,4; 67,2)	66,2 (61,1; 71,0)	0,005
Общий холестерин, ммоль/л (M (SD)) Total cholesterol, mmol/L (Mean [SD])	4,7 (1,5)	4,5 (1,7)	4,9 (1,4)	0,12
Осмолярность, мОсм/л (Me (ИКР)) Osmolarity, mOsm/L (Median [IQR])	299,5 (292,0; 311,0)	309,0 (299,0; 321,0)	297,0 (288,0; 306,0)	<0,001
Расчетная сывороточная осмолярность, мОсм/л (Me (ИКР)) Calculated serum osmolarity, mOsm/L (Median [IQR])	299,1 (293,1; 306,6)	304,2 (297,3; 313,5)	296,0 (290,3; 303,3)	<0,001
Д-димер, нг/мл (Me (ИКР)) D-dimer, ng/mL (Median [IQR])	0,9 (0,5; 1,9)	1,0 (0,6; 2,4)	0,8 (0,4; 1,5)	0,10
Тропонин при поступлении, нг/мл (Me (ИКР)) Troponin at admission, ng/mL (Median [IQR])	9,1 (1,7; 16,4)	9,7 (3,5; 15,1)	6,6 (1,2; 16,4)	0,45
СРБ, нг/мл (Me (ИКР)) CRP, ng/mL (Median [IQR]).	48 (22; 48)	48 (24; 96)	24 (12; 48)	0,02
Уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл при поступлении, n (%) Procalcitonin >0.5 ng/mL at admission, n (%)	16 (12)	16 (28)	4 (5)	0,001

Лактат венозной крови, ммоль/л (Me (ИКР)) Venous blood lactate, mmol/L (Median [IQR])	2,2 (1,5; 3,2)	2,3 (1,6; 3,9)	1,9 (1,4; 2,9)	0,25
NT-proBNP, пг/мл (Me (ИКР)) NT-proBNP, pg/mL (Median [IQR])	809,7 (236,8; 1988,8)	1685,7 (395,0; 2200,0)	692,5 (55,5; 1288,0)	0,006
Креатинин при поступлении, мкмоль/л (Me (ИКР)) Serum creatinine at admission, $\mu\text{mol/L}$ (Median [IQR])	100,3 (84,0; 127,6)	130,1 (103,6; 165,0)	89,6 (79,0; 100,7)	<0,001
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73м ² (M (SD)) eGFR at admission, mL/min/1.73 m ² (Mean [SD])	59,7 (22,9)	45,6 (22,5)	70,8 (16,1)	<0,001
ФВ ЛЖ, % (Me (ИКР)) LVEF, % (Median [IQR])	50,8 (44,0; 55,0)	50,4 (43,0; 54,0)	51,0 (45,3; 56,0)	0,11
ФВ ЛЖ менее 40 %, n (%) LVEF <40 %, n (%)	116 (88)	13 (22)	4 (6)	0,01
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст. (Me (ИКР)) PASP, mmHg (Median [IQR])	30,0 (25,0; 35,0)	32,0 (26,0; 36,0)	30,0 (24,0; 32,0)	0,04
Диаметр НПВ, мм (Me (ИКР)) IVC diameter, mm (Median [IQR])	17,0 (14,6; 18,2)	17,0 (14,6; 19,0)	16,0 (14,4; 18,0)	0,22
Коллапсирование НПВ менее 50 % на вдохе, n (%) IVC collapse <50 % on inspiration, n (%)	17 (13)	13 (22)	4 (5)	0,02

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛА – легочная артерия, НПВ – нижняя полая вена.

Note. INR – international normalized ratio, CRP – C-reactive protein, NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, GFR – glomerular filtration rate, LVEF – left ventricular ejection fraction, PASP – pulmonary artery systolic pressure, IVC – inferior vena cava.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2020) [23] и «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2020) [24]. Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) на фоне ИМ оценивалась по шкале Killip (1967) [25]. Диагностика COVID-19 проводилась согласно актуальным на момент госпитализации версиям Временных методических рекомендаций Минздрава России [26].

Всем участникам исследования выполнялся контроль уровня креатинина при поступлении, а также на 3-и, 7-е сут и перед выпиской из стационара, при наличии клинической необходимости – ежедневно. Диагноз

ОПП верифицировался на основе общепринятых критериев, изложенных в Российских рекомендациях по ОПП, разработанных совместно с Научным обществом нефрологов России, Ассоциацией нефрологов, Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов России, Национальным обществом специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции (2020) [27]. Основным диагностическим критерием ОПП служил прирост креатинина на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч либо увеличение его уровня в 1,5 раза и более от исходного значения за последние 7 дней. За исходный принимался показатель креатинина, зафиксированный при поступлении в стационар. Критерий диуреза в работе не использовали.

Исследование проводилось в соответствии с международной этикой и положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы Statistica. Характер распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M(SD)), данные с распределением, отличным от нормального – как медиана и интерквартильный размах (Me (Q1; Q3)). Качественные показатели описывались абсолютными и относительными частотами (n, %). Для сравнений использовали t-критерий Стьюдента или U-кри-

терий Манна – Уитни (для двух групп), критерий Краскела – Уоллиса (для трех и более групп), χ^2 Пирсона (для категориальных признаков). Взаимосвязь ранговых переменных оценивали по коэффициенту корреляции Кендалла (Kendall tau). Прогностическая значимость факторов и их влияние на риск развития событий оценивались с помощью метода логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. ОПП диагностировано у 58 (44 %) обследованных (рис. 1). У 45 (77 %) пациентов выявлена первая стадия тяжести, у 8 (14 %) – вторая, у 5 (9 %) – третья (рис. 2).



Рис. 1. Частота ОПП у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с COVID-19

Fig. 1. Incidence of AKI in myocardial infarction patients with COVID-19

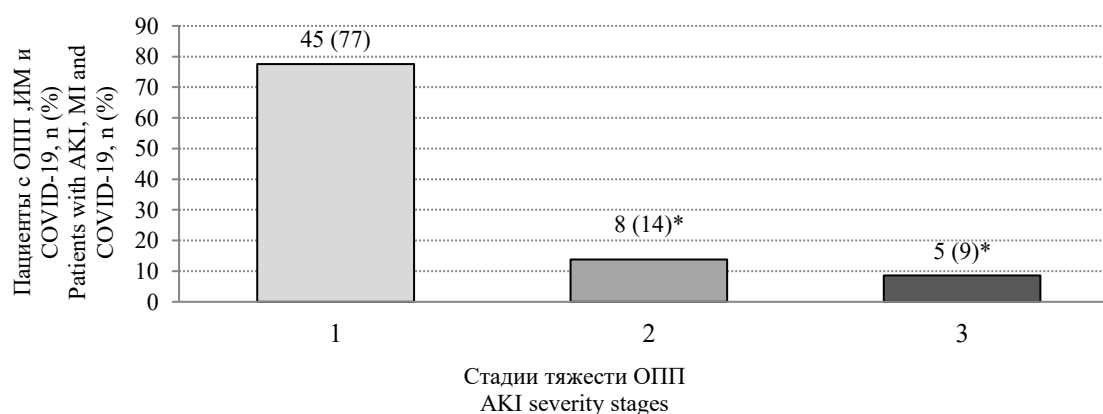


Рис. 2. Стадии тяжести острого повреждения почек у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с COVID-19 (* – различия достоверны по сравнению с пациентами с 1-й стадией тяжести, $p < 0,001$)

Fig. 2. Severity stages of acute kidney injury in myocardial infarction patients with COVID-19 (* – the differences are significant compared with stage 1 patients, $p < 0,001$)

При анализе клинических вариантов установлено, что наиболее частым являлся догоспитальный фенотип ОПП, выявленный у 40 (69 %) пациентов, госпитальное ОПП диагностировано у 18 (31 %) обследованных. У 21 (36 %) пациента ОПП развилось на фоне предшествующей хронической болезни почек (ХБП), у 37 (64 %) пациентов ОПП выявлено впервые.

Различий по возрасту и половой принадлежности между группами участников исследования с ОПП и без него выявлено не было. Пациенты с ОПП достоверно чаще имели такие сопутствующие заболевания, как ХБП, сахарный диабет, анемия, инсульт или транзиторная ишемическая атака (табл. 1).

Лабораторные исследования продемонстрировали, что у больных с ОПП зафиксированы более низкие показатели гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците, тромбоцитов, общего белка и расчетной скорости клубочковой фильтрации, а также более высокие уровни глюкозы, креатинина, осмолярности крови, С-реактивного белка, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и прокальцитонина (табл. 2).

При сравнительном анализе эхокардиографических показателей достоверные межгрупповые различия установлены лишь для трех параметров: систолического давления в

легочной артерии, наличия коллабирования нижней полой вены на вдохе менее 50 % и фракции выброса левого желудочка 40 % и менее (табл. 2).

Госпитальная летальность среди пациентов с ИМ и COVID-19 составила 19 % (25 обследованных). Умершие больные достоверно чаще поступали в стационар с клинической картиной отека легких и кардиогенного шока ($\chi^2=14,88$, $p<0,001$). Обнаружена связь наличия ОЧН у пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19 с госпитальной летальностью (ОШ 7,92; 95 % ДИ 2,41–25,97; $p=0,0006$). Почти все умершие пациенты (24 (96 %) чел.) при поступлении нуждались в респираторной поддержке: 6 (24 %) больным осуществлялась низкпоточная кислородотерапия, 13 (52 %) – неинвазивная аппаратная вентиляция легких (НИВЛ), 5 (20 %) – инвазивная аппаратная вентиляция легких (ИВЛ). Необходимость применения НИВЛ и ИВЛ при поступлении в ЧКВ-центр была ассоциирована с повышенным риском смерти в стационаре (ОШ 8,01; 95 % ДИ 2,98–21,51; $p<0,001$). У всех умерших в период госпитализации пациентов была диагностирована двусторонняя пневмония, чаще степени КТ2 (рис. 3). Значимо риск смерти увеличивался при степенях КТ-2–КТ-4 в соответствии с «эмпирической» визуальной шкалой (ОШ 8,12; 95 % ДИ 2,58–25,61; $p=0,0003$).



Рис. 3. Степени тяжести поражения легких по данным КТ в соответствии с «эмпирической» визуальной шкалой у умерших пациентов с ИМ и COVID-19

Fig. 3. Severity of lung damage based on chest CT findings according to the “empirical” visual scale in deceased patients with MI and COVID-19 (CT – computed tomography)

ОПП зарегистрировано у большинства скончавшихся в стационаре (19 (76 %) пациентов). Согласно результатам логистического регрессионного анализа наличие ОПП ассоциировалось с достоверным повышением риска смерти в стационаре (ОШ 5,52; 95 % ДИ 2,01–15,13; $p=0,0008$).

Анализ структуры летальности пациентов с ОПП продемонстрировал, что при феноти-

пах догоспитального впервые выявленного ОПП и госпитального ОПП на фоне ХБП она была наибольшей, при догоспитальном ОПП на фоне ХБП и госпитальном впервые выявленном ОПП – достоверно меньше (рис. 4). Отмечалась тенденция к более высокой частоте смерти среди пациентов с 3-й стадией ОПП по сравнению с 1-й и 2-й, однако разница была недостоверна (рис. 5).

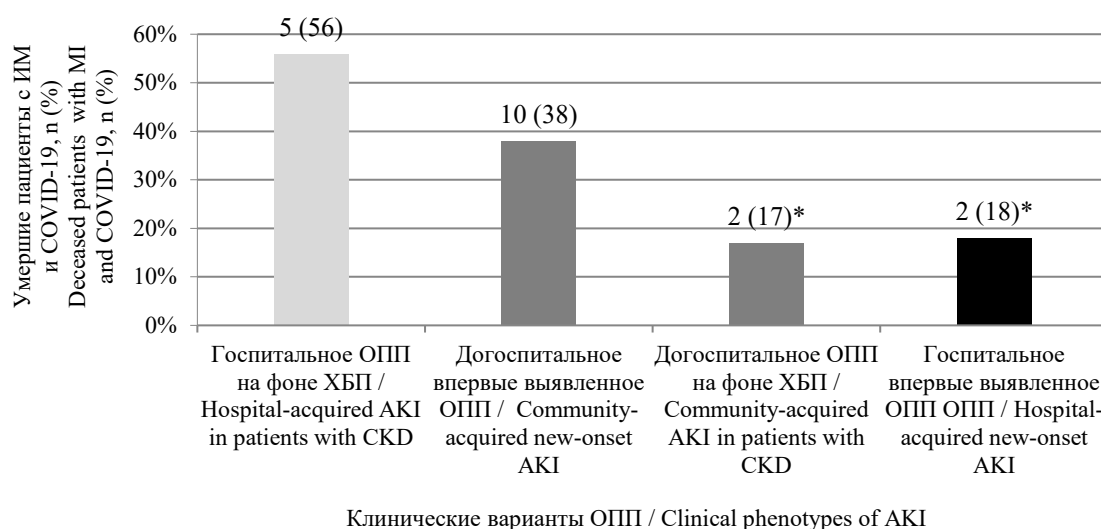


Рис. 4. Госпитальная летальность у пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19 с различными клиническими вариантами острого повреждения почек (* – различия достоверны по сравнению с пациентами с госпитальным ОПП на фоне ХБП, $p<0,05$)

Fig. 4. In-hospital mortality in myocardial infarction patients with COVID-19 across different clinical phenotypes of acute kidney injury (* – the differences are significant compared with the patients with hospital-acquired AKI and CKD, $p<0.05$)

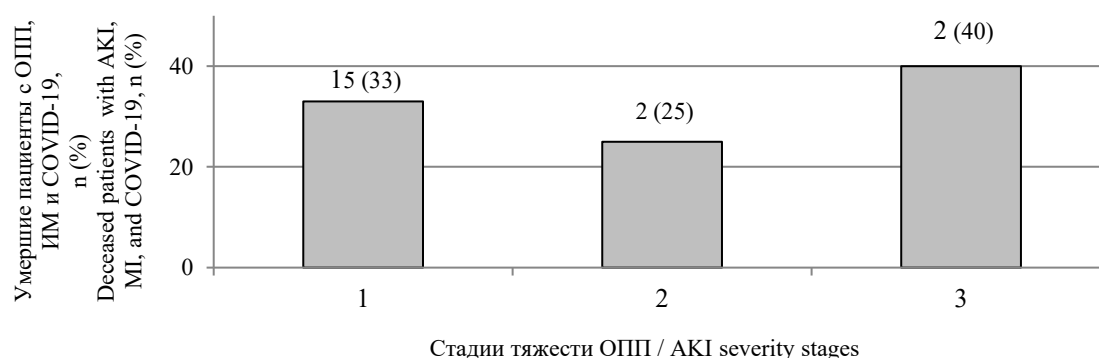


Рис. 5. Госпитальная летальность у пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19 в зависимости от стадии тяжести ОПП

Fig. 5. In-hospital mortality in myocardial infarction patients with COVID-19 according to AKI severity stages

Обсуждение. Данные литературы подтверждают клиническую значимость почечной дисфункции при сочетании ИМ и COVID-19,

хотя ряд вопросов остается открытым. Крупный метаанализ (3175 пациентов, 14 исследований) показал, что повреждение миокарда

(термин охватывал гетерогенные состояния с повышением уровня кардиомаркеров, не всегда обусловленные инфарктом миокарда) при COVID-19 не ассоциировано с повышенным риском ОПП, однако связано с высокой летальностью и частотой госпитализации в отделения интенсивной терапии [21]. В ретроспективном исследовании J.Y. Lu et al. доказана связь неблагоприятных исходов с одновременным наличием ОПП, COVID-19 и острого повреждения сердца, что согласуется с нашими результатами [22]. Крупнейшим проспективным регистром пациентов с ИМпST и COVID-19 является Североамериканский регистр (NACMI) [20]. На его основе изучена внутрибольничная летальность и разработана шкала риска госпитальной смерти, включающая 8 параметров, один из которых – заболевание почек [20]. Под термином «заболевание почек» в работе понималось состояние при уровне креатинина при поступлении более 1,5 мг/дл, однако использование этого порога, а не критериев ОПП (KDIGO, 2012) снижает прогностическую точность шкалы для пациентов без исходной почечной дисфункции [20].

В настоящий момент исследования, оценивающие структуру ОПП, прогностическую роль его вариантов у пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19, отсутствуют. Ключевой результат нашего исследования – доказанная связь между ОПП и госпитальной летальностью у пациентов с ИМ (с подъемом ST и без него) на фоне COVID-19. Наибольшая частота

смерти в стационаре отмечена при двух фенотипах: догоспитальном впервые выявленном ОПП и госпитальном ОПП на фоне ХБП. Хотя летальность при ОПП 3-й стадии достигала 40 %, важно, что при 1-й стадии умирал каждый третий пациент. Следовательно, даже умеренное повышение креатинина у пациентов без известной патологии почек при ИМ и COVID-19 должно рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода.

Наши результаты показывают, что у пациентов с исходно нормальным уровнем креатинина риск летальности достоверно возрастает при развитии ОПП, диагностированного по традиционным критериям (KDIGO, 2012). Это дополняет шкалу NACMI, подчеркивая необходимость динамической оценки функции почек, а не только однократного измерения креатинина при поступлении. Мониторинг креатинина в динамике и соблюдение рекомендаций по диагностике и лечению ОПП должны стать обязательным компонентом ведения таких больных.

Заключение. У пациентов с ИМ в сочетании с COVID-19, подвергнутых ЧКВ, наблюдается высокая частота развития ОПП с доминированием 1-й стадии тяжести и клиническим вариантом догоспитального впервые выявленного ОПП. ОПП ассоциировано со значительным повышением риска госпитальной смерти. Наиболее неблагоприятными фенотипами в отношении смерти в стационаре было догоспитальное впервые выявленное ОПП и госпитальное ОПП на фоне ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мензоров М.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Мензоров М.В., Денисова А.Ю., Керимова С.Ф., Мензоров В.М., Салимзянова Е.С.

Анализ и интерпретация данных: Мензоров М.В., Денисова А.Ю., Керимова С.Ф., Мензоров В.М., Салимзянова Е.С.

Написание и редактирование текста: Мензоров М.В., Денисова А.Ю.

Литература

1. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Fan D., Ordoñez J.D., Chertow G.M., Go A.S. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney International*. 2007; 72 (2): 208–212.
2. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J., Abulfaraj M., Alqahtani F., Koulouridis I., Jaber B.L. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8 (9): 1482–1493.

3. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006; 10 (3): R73.
4. Lee H.J., Son Y.J. Factors Associated with In-Hospital Mortality after Continuous Renal Replacement Therapy for Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (23): 8781.
5. Arias-Cabrales C., Rodríguez E., Bermejo S., Sierra A., Burbulla C., Barrios C., Soler M.J., Pascual J. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (1): 61–67.
6. Tandon P., James M.T., Abraldes J.G., Karvellas C.J., Ye F., Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0160394.
7. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., Masoudi F.A., Krumholz H.M. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2008; 168 (9): 987–995.
8. Мухин Н. А., Мусеев В. С., Кобалава Ж. Д., Мусеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер архив*. 2004; 6: 39–46.
9. Toso A., Servi S.D., Leoncini M., Morici N., Murena E., Antonicelli R., Cavallini C., Petronio A.S., Steffenino G., Piscione F., Bellandi F., Savonitto S. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly: ACS Study. *Angiology*. 2015; 66 (9): 826–830.
10. Мензоров М.В., Шутков А.М., Ларионова Н.В., Страхов А.А., Серова Д.В. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2016; 56 (9): 15–20.
11. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 829–838.
12. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., Sharma P., Shah H.H., Barnett R.L., Hazzan A.D., Fishbane S., Jha-veri K.D.; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 209–218.
13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059.
14. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.K., Levy R., Kumar N., Mokrzycki M.H., Coco M., Dominguez M., Prudhvi K., Golestaneh L. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (9): 2145–2157.
15. Naar L., Langeveld K., El Moheb M., El Hechi M.W., Alser O., Kapoen C., Breen K., Christensen M.A., Mokhtari A., Gaitanidis A., Maurer L., Luckhurst C., Hwabajire J.O., Mashbari H., Bankhead-Kendall B., Lee J., Mendoza A.E., Saillant N.N., Parks J., Fawley J., King D.R., Fagenholz P.J., Velmahos G.C., Kaafarani H.M.A. Acute Kidney Injury in Critically-ill Patients With COVID-19: A Single-center Experience of 206 Consecutive Patients. *Ann Surg*. 2020; 272 (4): e280–e281.
16. Сакаева Э.Р., Шутков А.М., Ефремова Е.В., Попондополо И.О. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022; 4: 49–57.
17. Xu H., Garcia-Ptacek S., Annetorp M., Bruchfeld A., Cederholm T., Johnson P., Kivipelto M., Metzner C., Religa D., Eriksson M. Acute kidney injury and mortality risk in older adults with COVID-19. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 295–304.
18. Apetrii M., Enache S., Siriopol D., Burlacu A., Kanbay A., Kanbay M., Scripcariu D., Covic A. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clin Kidney J*. 2020; 13 (3): 291–296.
19. Guven G., Ince C., Topeli A., Caliskan K. Cardio-Pulmonary-Renal Consequences of Severe COVID-19. *Cardiorenal Med*. 2021; 11 (3): 133–139.
20. Dehghani P., Schmidt C.W., Garcia S., Okeson B., Grines C.L., Singh A., Patel R., Wiley J., Htun W.W., Nayak K.R., Alraies M.C., Ghasemzadeh N., Davidson L.J., Acharya D., Stone J., Alyousef T., Case B.C., Dai X., Hafiz A.M., Madan M., Jaffer F.A., Shavadia J.S., Garberich R., Bagai A., Singh J., Aronow H.D.,

- Mercado N., Henry T.D.* North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) Risk Score for Prediction of In-Hospital Mortality. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022; 1 (5): 100404.
21. *Bansal A., Kumar A., Patel D., Puri R., Kalra A., Kapadia S.R., Reed G.W.* Meta-analysis Comparing Outcomes in Patients With and Without Cardiac Injury and Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *Am J Cardiol.* 2021; 141: 140–146.
22. *Lu J.Y., Buczek A., Fleysher R., Hoogenboom W.S., Hou W., Rodriguez C.J., Fisher M.C., Duong T.Q.* Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 With Acute Kidney Injury and Acute Cardiac Injury. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8: 798897.
23. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://2b1938e6-492b-4229-97a0-831bf8c6d707.selstorage.ru/extra_files/mDkIEpQ5t7aLvWXXGshICQ9ob0lgJx0nY95G2J2p.pdf (дата обращения: 12.04.2026).
24. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://2b1938e6-492b-4229-97a0-831bf8c6d707.selstorage.ru/extra_files/Jdkg5iO8594FrOJASnxoNHXzd6OMescALJhuYSn4.pdf (дата обращения: 12.04.2026).
25. *Killip T., Kimball J.T.* Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American Journal of Cardiology.* 1967; 20 (4): 457–464.
26. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)). Временные методические рекомендации (версия 19). 2025. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/BMP_COVID-19_V19.pdf (дата обращения: 12.04.2026).
27. Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. 2020. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (дата обращения: 12.04.2026).

Поступила в редакцию 23.03.2026; принята 26.04.2026.

Авторский коллектив

Денисова Анна Юрьевна – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sve2118@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0974-5407>.

Мензоров Максим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

Керимова Сабина Фаиговна – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sabina-kerimova-98@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-0005-4574>.

Мензоров Виктор Максимович – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: menzorov73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2981-4699>.

Салимзянова Елена Сергеевна – клинический ординатор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: el.baranova2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3743-1210>.

Образец цитирования

Денисова А.Ю., Мензоров М.В., Керимова С.Ф., Мензоров В.М., Салимзянова Е.С. Связь острого повреждения почек с госпитальной летальностью у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 77–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-77-91.

ASSOCIATION BETWEEN ACUTE KIDNEY INJURY AND IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND COVID-19

A.Yu. Denisova, M.V. Menzorov, S.F. Kerimova, V.M. Menzorov, E.S. Salimzyanova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. The aim of the paper is to evaluate the incidence and clinical phenotypes of acute kidney injury (AKI) in patients with myocardial infarction (MI) and COVID-19 following percutaneous coronary intervention (PCI), and to assess the association of AKI and its phenotypes with in-hospital mortality.

Materials and Methods. We evaluated 132 patients (82 (62 %) men, 50 (38 %) women; median age 68 (62; 74) years) with MI and confirmed COVID-19 who underwent PCI.

Results. AKI was diagnosed in 58 (44 %) patients. The distribution by severity stages was as follows: Stage 1 in 45 (77 %) patients, Stage 2 in 8 (14 %), and Stage 3 in 5 (9 %). The community-acquired phenotype predominated (40 (69 %) patients), while hospital-acquired AKI was observed in 31 % of cases (18 patients). In 21 (36 %) patients, AKI superimposed on pre-existing chronic kidney disease (CKD), whereas the remaining 37 (64 %) patients had no prior history of CKD. AKI was present in the majority of patients who died in the hospital (19 (76 %)), and its presence was associated with a significantly increased risk of in-hospital mortality (OR 5.52; 95 % CI 2.01–15.13; $p=0.0008$). In-hospital mortality was highest in patients with community-acquired new-onset AKI and those with hospital-acquired AKI superimposed on CKD (10 (38 %) and 5 (56 %) patients, respectively).

Conclusion. Patients with MI and COVID-19 undergoing PCI exhibited a high incidence of AKI, predominantly characterized by Stage 1 severity and the community-acquired new-onset phenotype. AKI was associated with a significantly increased risk of in-hospital mortality. The most unfavorable phenotypes regarding in-hospital death were community-acquired new-onset AKI and hospital-acquired AKI superimposed on CKD.

Key words: acute kidney injury, myocardial infarction, COVID-19, in-hospital mortality.

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

Author contributions

Research concept and design: Menzorov M.V.

Literature search, study participation, data processing: Menzorov M.V.,

Denisova A.Yu., Kerimova S.F., Menzorov V.M., Salimzyanova E.S.

Data analysis and interpretation: Menzorov M.V., Denisova A.Yu., Kerimova S.F., Menzorov V.M., Salimzyanova E.S.

Text writing and editing: Menzorov M.V., Denisova A.Yu.

References

1. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Fan D., Ordoñez J.D., Chertow G.M., Go A.S. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney International*. 2007; 72 (2): 208–212.
2. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J., Abulfaraj M., Alqahtani F., Koulouridis I., Jaber B.L. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8 (9): 1482–1493.
3. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D.C., De Bacquer D., Kellum J.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006; 10 (3): R73.
4. Lee H.J., Son Y.J. Factors Associated with In-Hospital Mortality after Continuous Renal Replacement Therapy for Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (23): 8781.
5. Arias-Cabrales C., Rodríguez E., Bermejo S., Sierra A., Burbulla C., Barrios C., Soler M.J., Pascual J. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (1): 61–67.
6. Tandon P., James M.T., Abalde J.G., Karvellas C.J., Ye F., Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0160394.

7. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., Masoudi F.A., Krumholz H.M. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (9): 987–995.
8. Mukhin N. A., Moiseev V. S., Kobalava Zh. D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Kardiorenal'nye vzaimodeystviya: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy i pochek [Cardiorenal interactions: Clinical significance and role in the pathogenesis of cardiovascular and renal diseases]. *Ter arkhiv.* 2004; 6: 39–46 (in Russian).
9. Toso A., Servi S.D., Leoncini M., Morici N., Murena E., Antonicelli R., Cavallini C., Petronio A.S., Steffenino G., Piscione F., Bellandi F., Savonitto S. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly: ACS Study. *Angiology.* 2015; 66 (9): 826–830.
10. Menzorov M.V., Shutov A.M., Larionova N.V., Strakhov A.A., Serova D.V. Prognosticheskoye znachenie eritropoetina u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya.* 2016; 56 (9): 15–20 (in Russian).
11. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838.
12. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., Sharma P., Shah H.H., Barnett R.L., Hazzan A.D., Fishbane S., Jha-veri K.D.; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98 (1): 209–218.
13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052–2059.
14. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.K., Levy R., Kumar N., Mokrzycki M.H., Coco M., Dominguez M., Prudhvi K., Golestaneh L. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (9): 2145–2157.
15. Naar L., Langeveld K., El Moheb M., El Hechi M.W., Alser O., Kapoen C., Breen K., Christensen M.A., Mokhtari A., Gaitanidis A., Maurer L., Luckhurst C., Hwabejire J.O., Mashbari H., Bankhead-Kendall B., Lee J., Mendoza A.E., Saillant N.N., Parks J., Fawley J., King D.R., Fagenholz P.J., Velmahos G.C., Kaafarani H.M.A. Acute Kidney Injury in Critically-ill Patients With COVID-19: A Single-center Experience of 206 Consecutive Patients. *Ann Surg.* 2020; 272 (4): e280–e281.
16. Sakaeva E.R., Shutov A.M., Efremova E.V., Popondopolo I.O. Ostroe povrezhdenie pochek u patsiyentov s COVID-19 [Acute kidney injury in COVID-19 patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2022; 4: 49–57 (in Russian).
17. Xu H., Garcia-Ptacek S., Annetorp M., Bruchfeld A., Cederholm T., Johnson P., Kivipelto M., Metzner C., Religa D., Eriksdotter M. Acute kidney injury and mortality risk in older adults with COVID-19. *J Nephrol.* 2021; 34 (2): 295–304.
18. Apetrii M., Enache S., Siriopol D., Burlacu A., Kanbay A., Kanbay M., Scripcariu D., Covic A. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clin Kidney J.* 2020; 13 (3): 291–296.
19. Guven G., Ince C., Topeli A., Caliskan K. Cardio-Pulmonary-Renal Consequences of Severe COVID-19. *Cardiorenal Med.* 2021; 11 (3): 133–139.
20. Dehghani P., Schmidt C.W., Garcia S., Okeson B., Grines C.L., Singh A., Patel R., Wiley J., Htun W.W., Nayak K.R., Alraies M.C., Ghasemzadeh N., Davidson L.J., Acharya D., Stone J., Alyousef T., Case B.C., Dai X., Hafiz A.M., Madan M., Jaffer F.A., Shavadia J.S., Garberich R., Bagai A., Singh J., Aronow H.D., Mercado N., Henry T.D. North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) Risk Score for Prediction of In-Hospital Mortality. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022; 1 (5): 100404.
21. Bansal A., Kumar A., Patel D., Puri R., Kalra A., Kapadia S.R., Reed G.W. Meta-analysis Comparing Outcomes in Patients With and Without Cardiac Injury and Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *Am J Cardiol.* 2021; 141: 140–146.
22. Lu J.Y., Buczek A., Fleysher R., Hoogenboom W.S., Hou W., Rodriguez C.J., Fisher M.C., Duong T.Q. Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 With Acute Kidney Injury and Acute Cardiac Injury. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8: 798897.

23. *Ostryy koronarnyy sindrom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii* [Acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Clinical guidelines]. 2020. Available at: https://2b1938e6-492b-4229-97a0-831bf8c6d707.selstorage.ru/extra_files/mDkIEpQ5t7aLvWXXGshI CQ9ob0lgJx0nY95G2J2p.pdf (accessed: April 12, 2026) (in Russian).
24. *Ostryy infarkt miokarda s pod"emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii* [Acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Clinical guidelines]. 2020. Available at: https://2b1938e6-492b-4229-97a0-831bf8c6d707.selstorage.ru/extra_files/Jdkg5iO8594FrOJASnxoNH Xzd6OMescALJhuYSn4.pdf (accessed: April 12, 2026) (in Russian).
25. Killip T., Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *The American Journal of Cardiology*. 1967; 20 (4): 457–464.
26. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)). Vremennye metodicheskie rekomendatsii (versiya 19)* [Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Interim guidelines (Version 19)]. 2025. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/VMR_COVID-19_V19.pdf (accessed: April 12, 2026) (in Russian).
27. *Ostroie povrezhdenie pochetk (OPP). Klinicheskie rekomendatsii* [Acute kidney injury (AKI). Clinical guidelines]. 2020. Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (accessed: April 12, 2026) (in Russian).

Received March 23, 2025; accepted April 26, 2026.

Information about the authors

Denisova Anna Yur'evna, Postgraduate Student, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: sve2118@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0974-5407>.

Menzorov Maksim Vital'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

Kerimova Sabina Faigovna, Postgraduate Student, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: sabina-kerimova-98@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-0005-4574>.

Menzorov Viktor Maksimovich, Postgraduate Student, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: menzorov73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2981-4699>.

Salimzyanova Elena Sergeevna, Clinical Resident, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: el.baranova2000@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3743-1210>.

For citation

Denisova A.Yu., Menzorov M.V., Kerimova S.F., Menzorov V.M., Salimzyanova E.S. Svyaz' ostrogo povrezhdeniya pochetk s gospital'noy letal'nost'yu u patsientov s infarktomyokarda v sochetanii s novoy koronavirusnoy infektsiey (COVID-19) [Association between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients with myocardial infarction and COVID-19]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2026; 2: 77–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-77-91 (in Russian).

УДК 616-092

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-92-110

СВЯЗЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЕГО РАЗВИТИЯ

И.Л. Сердюк^{1,2}, А.Р. Валеева^{1,2}, С.В. Петров^{1,2}, М.О. Коровина¹,
Н.Д. Шамаев¹, А.А. Новиков³

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия;

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия;

³ ООО «Лаборатории Новиковых», г. Казань, Россия

Ревматоидный артрит (РА) является мультифакторным заболеванием. В список его предполагаемых внешних триггеров входят экотоксиканты.

Цель – изучить связь экологических показателей с клиническими и лабораторными показателями у больных РА и лиц на преклинических стадиях заболевания.

Материалы и методы. В группах пациентов с ранней (рнРА, n=349), развернутой (рзРА, n=529) и преклиническими (пре-РА, n=333) стадиями РА, а также условно здоровых лиц с неотягощенной аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями наследственностью (контроль, n=203) была проанализирована связь клинических признаков и лабораторных показателей РА со средними за 10 лет параметрами экологической обстановки в административных районах Республики Татарстан (РТ) и концентрацией тяжелых металлов в образцах почвы в населенных пунктах проживания участников исследования.

Результаты. Экофакторы в предельно допустимых концентрациях (ПДК), несомненно, влияли на некоторые тестируемые параметры во всех группах, включая контрольную, в частности, на уровни РФ и СОЭ. Впечатляет тот факт, что экофакторы также влияли на уровни сывороточных Ig в объединенной когорте всех обследованных лиц, и эти параметры были обратно пропорциональны уровням экотоксикантов.

Несомненным доказательством влияния экофакторов на иммунопатологические процессы на пре-РА стадиях явилась выявленная закономерность: в отличие от лиц с III и VI пре-РА стадиями и пациентов с рнРА (V стадия), лица с I (генетической) стадией преобладают в населенных пунктах с меньшей плотностью населения и более низкими концентрациями некоторых атмосферных загрязнителей. Еще одним свидетельством участия экофакторов в иммунопатогенезе пре-РА и самого заболевания являются выявленные зависимости клинических и лабораторных показателей РА в группах пре-РА и рнРА.

Выводы. Продемонстрирована связь экологических факторов с проанализированными клиническими и лабораторными показателями во всех группах. Полученные данные о роли средовых факторов в патогенезе РА могут быть использованы для разработки алгоритмов терапевтического вмешательства с целью предотвращения или отсрочки начала заболевания на его доклинической стадии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, преклиническая стадия, атмосферные загрязнители, тяжелые металлы в почве.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) является общепризнанной моделью многофакторных заболеваний, развивающихся вследствие неадекватного ответа на вызовы окружающей среды [1, 2]. В список предполагаемых средовых триггеров РА входят

экологические факторы [3]. Так, риск развития данного заболевания повышен при проживании в районах с высоким уровнем загрязняющих атмосферных выбросов [4, 5]. Эксперименты на животных моделях выявили, что экотоксиканты вмешиваются в

патогенетически значимые для РА процессы [3, 6–13].

Цель исследования. Анализ связи некоторых экологических параметров с клиническими и лабораторными показателями РА в группах больных и лиц группы риска на пре-клинических стадиях заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 1414 человек из татарстанской когорты [14], которые были разделены на группы: пациенты на ранней V стадии РА (рнРА, n=349); пациенты с развернутой VI стадией РА (рзвРА, n=529), их родственники 1-й степени родства (пре-РА, n=333) на I–IV пре-клинических стадиях заболевания.

Пациенты с рнРА соответствовали диагностическим критериям ACR/EULAR 2010 [15]. При включении больного в исследование до 2010 г. рнРА был диагностирован консилиумом в составе трех ревматологов и подтвержден при последующем наблюдении.

Контрольная группа состояла из 203 условно здоровых лиц с неотягощенной аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями наследственностью.

Все включенные в проект лица проживают в населенных пунктах административных районов Республики Татарстан.

Характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Характеристика групп
Characteristics of the study groups

Показатель Parameter	Контроль Control	пре-РА Pre-RA	рнРА Early RA	рзвРА Established RA
Возраст, лет, медиана (МКР) Age, years, median (IQR)	52,0 (28,5)	45,0 (45,0)	49,0 (49,0)	56,05 (56,0)
Пол: женский / мужской (женский, %) Sex: female / male (female, %)	187 / 16 (92,1)	321 / 12 (96,4)	329 / 20 (94,3)	489 / 40 (92,4)
Пациенты на стадиях пре-РА 1 / 2 / 3 / 4, чел. Patients at pre-RA stages 1 / 2 / 3 / 4, n		18 / 16 / 142 / 157		
Стаж РА, лет, медиана (МКР) RA duration, years, median (IQR)			0,55 (1,0)	7,0 (7,0)
DAS28-СОЭ, баллов, медиана (МКР): низкая / умеренная / высокая активность (%) DAS28-ESR, points, median (IQR): low / moderate / high activity (%)			4,9 (40,5): 10,3 / 42,9 / 46,8	4,9 (45,0): 13,8 / 40,4 / 45,8
HAQ, баллов, медиана (МКР) HAQ score, points, median (IQR)			1,25 (74,0)	1,9 (74,0)
СОЭ, мм/ч, медиана (МКР) ESR, mm/h, median (IQR)			35,0 (32,0)	30,0 (27,0)
Уровень СРБ, мг/мл, медиана (МКР) CRP level, mg/mL, median (IQR)			8,2 (23,5)	9,5 (26,0)
РФ, МЕ/мл, медиана (МКР) RF, IU/mL, median (IQR)			37,9 (38,5)	56,0 (86,0)
РФ-позитивные пациенты, % RF-positive patients, %			68,1	74,7

АЦЦП, Ед/мл, медиана (МКР) Anti-CCP, U/mL, median (IQR)		116,1 (372,5)	194,2 (292,0)
АЦЦП-позитивные пациенты, % Anti-CCP-positive patients, %		72,8	80,7

Примечание. РА – ревматоидный артрит, МКР – межквартильный размах, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Note. RA – Rheumatoid Arthritis, IQR – interquartile range, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C-reactive protein, RF – rheumatoid factor, anti-CCP – anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Исследование одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии (разрешение № 15/1/2002). Разрешение было подтверждено 16 февраля 2023 г. (№ 5/02). Письменное согласие на проведение исследований и публикацию результатов было получено от всех участников.

Клиническое и лабораторное обследование. Показатели РА были выбраны согласно Клиническим рекомендациями РФ [16]. Стадии заболевания определены в соответствии с рекомендациями Исследовательской группы по факторам риска ревматоидного артрита EULAR [17]: I (генетическая) – отсутствие клинических и лабораторных симптомов; II (аутоиммунная) – повышенные скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и/или уровни С-реактивного белка (СРБ), и/или ревматоидного фактора (РФ), и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) без каких-либо суставных симптомов; III (артралгическая) – летучие боли в суставах без клинических и выявляемых инструментальными методами признаков артрита; IV – недифференцированный артрит, не соответствующий диагностическим критериям ACR/EULAR 2010 РА; V – рнРА, отвечающий диагностическим критериям; VI – рзвРА – при стаже заболевания более 1 года.

У лиц пре-РА группы и в обеих РА группах оценивались следующие клинические показатели: количество болезненных и отежных суставов из 28 включенных в DAS28, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), утренняя скованность (ч), функциональные нарушения согласно опроснику для оценки состояния здоровья (HAQ). У пациентов с РА были оценены

показатели DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ. В пре-РА группе дополнительно фиксировали количество признаков артралгии (счет артралгии) согласно рекомендации EULAR [18].

Лабораторные тесты. Во всех группах, включая контрольную, исследовали СОЭ по Вестергрену, уровни СРБ, РФ и АЦЦП.

Сывороточный уровень СРБ определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) ELISA Kit (Crystal Chem, USA); сывороточные антитела к АЦЦП – с помощью набора для иммуноферментного анализа АЦЦП человека (ARIGO); сывороточный РФ – с помощью набор для иммуноферментного анализа IgM человеческого ревматоидного фактора (ARIGO).

Для оценки сывороточной концентрации иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM проводили турбидиметрический анализ (Hitachi 917).

Экологический анализ. Из находящихся в свободном доступе отчетов Министерства экологии Республики Татарстан собрана информация об экологических параметрах в административных районах в 2008–2018 гг. При статистическом анализе использовались средние значения за 10 лет.

Учитывались содержание монооксида углерода, твердых частиц, летучих органических соединений (ЛОС), углеводов (без ЛОС), диоксида серы и оксида азота в атмосфере, плотность населения в пунктах проживания участников исследования [19]. Отбор образцов почвы (слой Ad – 0–5 см, A1 – 5–25 см) в населенных пунктах проводился в соответствии с ранее описанной методикой [20].

Статистический анализ. Для статистического анализа полученных данных применяли

U-критерий Манна – Уитни [21]; рассчитывали корреляцию рангового порядка Спирмена [22] (коэффициент корреляции оценивали по шкале Чеддока: 0–0,3 – очень слабая, 0,3–0,5 – слабая, 0,5–0,7 – средняя, 0,7–0,9 – высокая, 0,9–1,0 – очень высокая корреляция); проводили множественный регрессионный анализ [23]; для коррекции на множественное тестирование (post-hoc) применяли процедуру Бонферони – Холма [24] ($p \leq 0,01$ – достоверные различия, $p \geq 0,01 \leq 0,05$ – возможные различия, требующие подтверждения дальнейшими исследованиями).

Результаты. *Различия в группах горожан и сельчан.* Представленные в публикациях результаты сравнительного анализа различных показателей у городских и сельских жителей оказались крайне противоречивыми [23–25].

Сравнение экологических параметров в городах (от 100 тыс. до более 1 млн жителей) и селах (менее 1 тыс. жителей) показало, что ситуация не так однозначна, как ожидалось («города грязнее, села чище»). С одной стороны, это обуславливалось циркуляцией атмосферных потоков, хозяйственной деятельностью (в селах используются пестициды, удобрения, в городах развивается промышленность), с другой – ограничениями исследования, поскольку имелся доступ к данным об атмосферных выбросах на уровне административных районов, но не населенных пунктов.

Помимо естественной разницы плотности населения в пунктах проживания, в городах наблюдались значительно более высокие средние уровни атмосферных окиси углерода, ЛОС, оксидов азота (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Сравнение концентраций атмосферных экотоксикантов и почвенных тяжелых металлов в городах и сельской местности

Comparison of atmospheric ecotoxikant and soil heavy metal concentrations in urban and rural areas

Переменная Variable	Сум. ранг «город» Rank sum “urban”	Сум. ранг «село» Rank sum “rural”	U	Z	p	Z скорр. Adjusted Z	p	N «город» N “urban”	N «село» N “rural”
Плотность населения в пунктах проживания Population density in residential areas	↑ 271655	↓ 34498	45	22,83	0	25,40	0	520	262
Летучие органические соединения Volatile organic compounds	↑ 296374,5	↓ 81640,5	19512,5	19,68	0	21,19	0	517	352
Оксиды азота Nitrogen oxides	↑ 298335,5	↓ 79679,5	17551,5	20,22	0	21,77	0	517	352
Монооксид углерода Carbon monoxide	↑ 283796,5	↓ 94218,5	32090,5	16,22	0	17,46	0	517	352
Cr в слое A1 Cr in the A1 horizon	↑ 249660,5	↓ 123155,5	64502,5	6,86	0	7,51	0	521	342

Mn в слое A1 Mn in the A1 horizon	↓ 196831,5	↑ 175984,5	60850,5	-7,88	0	-8,52	0	521	342
Se в слое A1 Se in the A1 horizon	↑ 308857	↓ 63959	5306	23,39	0	25,28	0	521	342
Zn в слое A1 Zn in the A1 horizon	↑ 313405,5	↓ 59410,5	757,5	24,66	0	26,65	0	521	342
Cu в слое Ad Cu in the Ad horizon	↑ 303212,5	↓ 61872,5	6261,5	22,89	0	24,81	0	521	333
Mn в слое Ad Mn in the Ad horizon	↓ 181534	↑ 183551	45553	-11,72	0	-12,70	0	521	333
Ni в слое Ad Ni in the Ad horizon	↓ 196463	↑ 168622	60482	-7,47	0	-8,15	0	521	333
Pb в слое Ad Pb in the Ad horizon	↑ 303794	↓ 61291	5680	23,06	0	25,03	0	521	333
Se в слое Ad Se in the Ad horizon	↓ 165489,5	↑ 199595,5	29508,5	-16,28	0	-17,74	0	521	333
Zn в слое Ad Zn in the Ad horizon	↑ 307343,5	↓ 57741,5	2130,5	24,07	0	26,08	0	521	333

Примечание. U-критерий Манна – Уитни (с коррекцией непрерывности) по переменной «тип населенного пункта»; различия значимы при $p < 0,05$.

Note. Mann – Whitney U-test (with continuity correction) by the “type of settlement” variable; the differences are significant at $p < 0.05$.

Различия в содержании тяжелых металлов в образцах почв, взятых непосредственно на территориях населенных пунктов, оказались разнонаправленными.

При рНРА разницы между клиническими и лабораторными показателями горожан и сельчан не зафиксировано. В контроле и в пре-РА группе отмечались был более высокие показатели СОЭ у сельчан по сравнению с горожанами (рис. 1 а, б).

У сельчан с рзвРА отмечено большее количество болезненных суставов и более высокие уровни РФ и СОЭ, чем у горожан (рис. 1 в–д), т.е. у них выявлялись признаки большей активности рзвРА.

Следует подчеркнуть, что разница в активности рзвРА у горожан и сельчан не обязательно была обусловлена факторами окружающей среды. Скорее всего, она связана с недостаточным контролем заболевания.

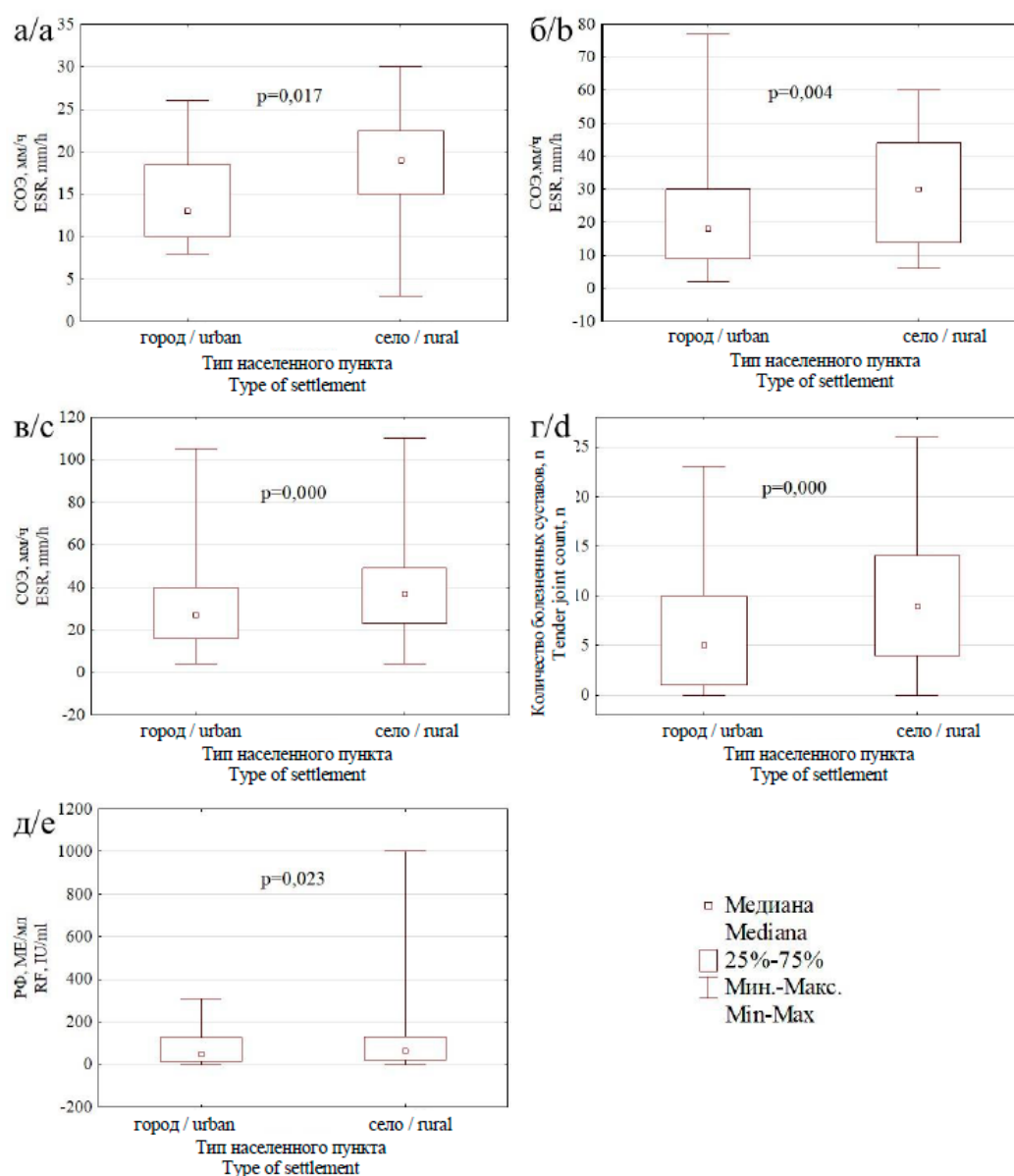


Рис. 1. Сравнение показателей РА у городских и сельских жителей в группах: а) СОЭ в контрольной группе; б) СОЭ в группе пре-РА; в) СОЭ в группе рзвРА; г) количество болезненных суставов у лиц с рзвРА; д) уровень РФ у лиц с рзвРА (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 1. Comparison of RA parameters in urban and rural residents in groups: а) ESR in the control group; б) ESR in the pre-RA group; в) ESR in the established RA group; г) Tender joint count in individuals with established RA; д) RF level in individuals with established RA (Mann – Whitney U-test)

Связь клинических и лабораторных показателей ревматоидного артрита с экологическими параметрами в группах. В группе пре-РА не обнаружено корреляции

показателей заболевания с экологическими параметрами. В контроле выявлена слабая прямая корреляция СОЭ с уровнем Мп нижних почвенных слоев (рис. 2).

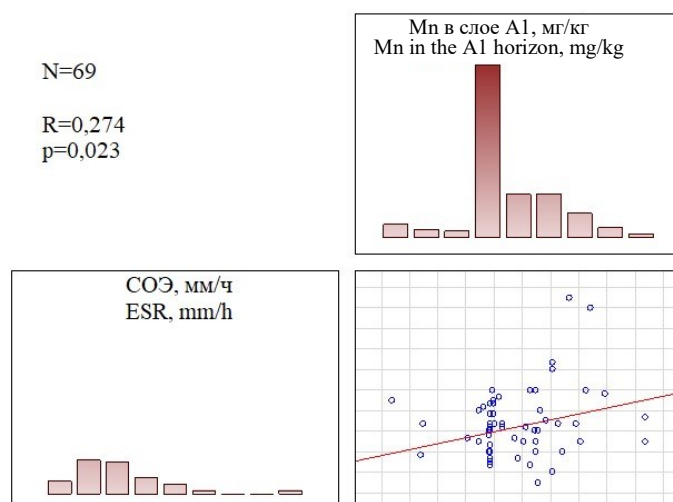


Рис. 2. Связь между СОЭ и концентрацией Мп в слое А1 в контрольной группе (ранговая корреляция Спирмена)

Fig. 2. Correlation between ESR and Mn concentration in the A1 horizon in the control group (Spearman's rank correlation)

В группах РА величина СОЭ коррелировала с атмосферными окисью углерода и ЛОС,

причем связи были обратными, очень слабыми, но высоко достоверными (рис. 3).

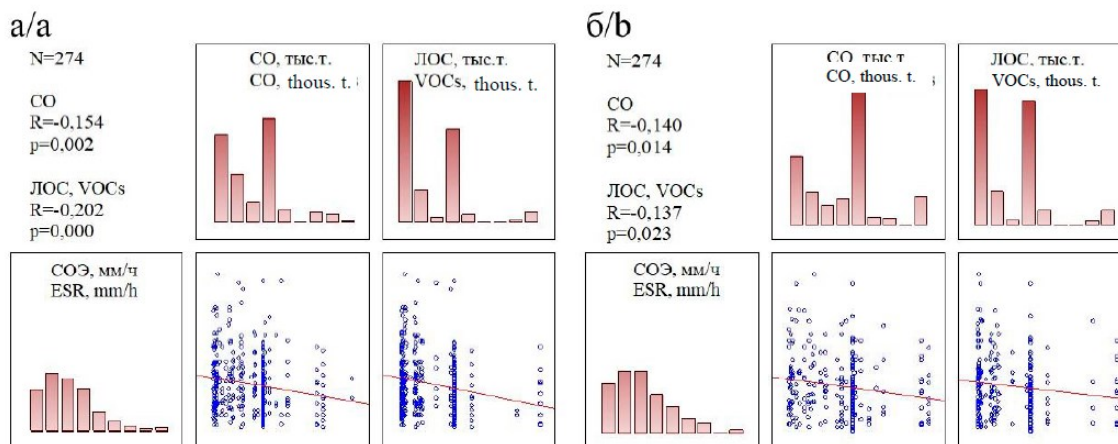


Рис. 3. Связь между СОЭ и атмосферными окисью углерода (СО) и ЛОС при: а) рнРА; б) рэвРА (ранговая корреляция Спирмена)

Fig. 3. Correlation between ESR and atmospheric carbon monoxide (CO) and VOCs in: а) early RNA; б) established RA (Spearman's rank correlation)

Связи уровней РФ и АЦЦП с экологическими параметрами в контрольной, пре-РА и РА группах не выявлены. Тем не менее анализ показал, что, в отличие от лиц с III и VI пре-РА стадиями и пациентов с рнРА, лица с I (генетической) стадией преобладают в населенных

пунктах с меньшей плотностью населения, более низкими концентрациями атмосферных оксида азота, ЛОС, Cd в нижнем почвенном слое и более высокими концентрациями металлов, связанных с антиоксидантной защитой – Cu и Se в нижних почвенных слоях (рис. 4, 5).

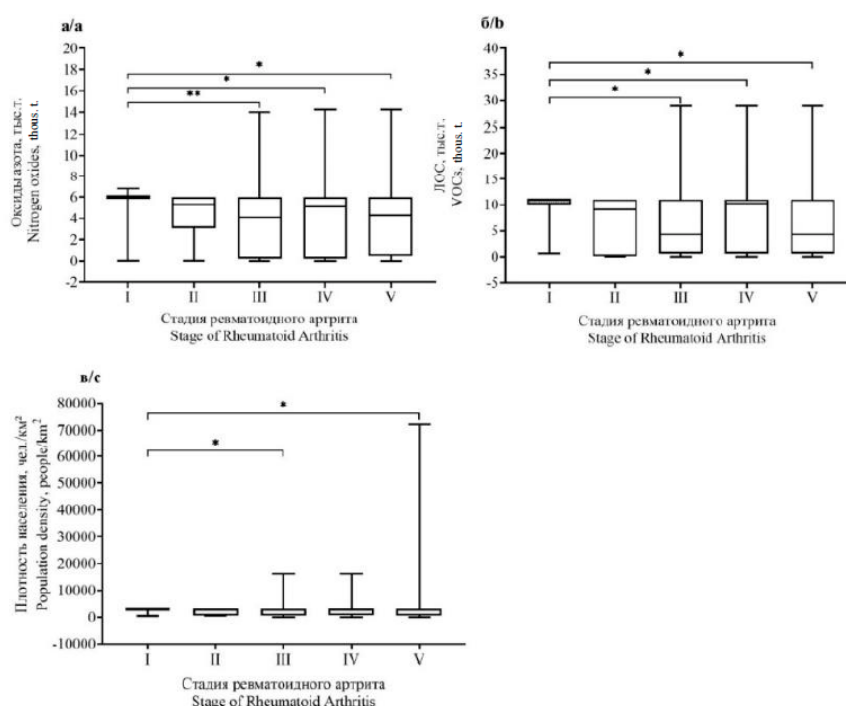


Рис. 4. Связь I–IV пре-РА и V рРА стадий с уровнем оксидов азота (а), ЛОС (б), плотностью населения в пунктах проживания (в) (U-критерий Манна – Уитни, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

Fig. 4. The link of I–IV pre-RA stages and eRA (stage V) with the levels of nitrogen oxides (a), VOCs (b), and population density at the settlement (c) (Mann – Whitney U-test, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

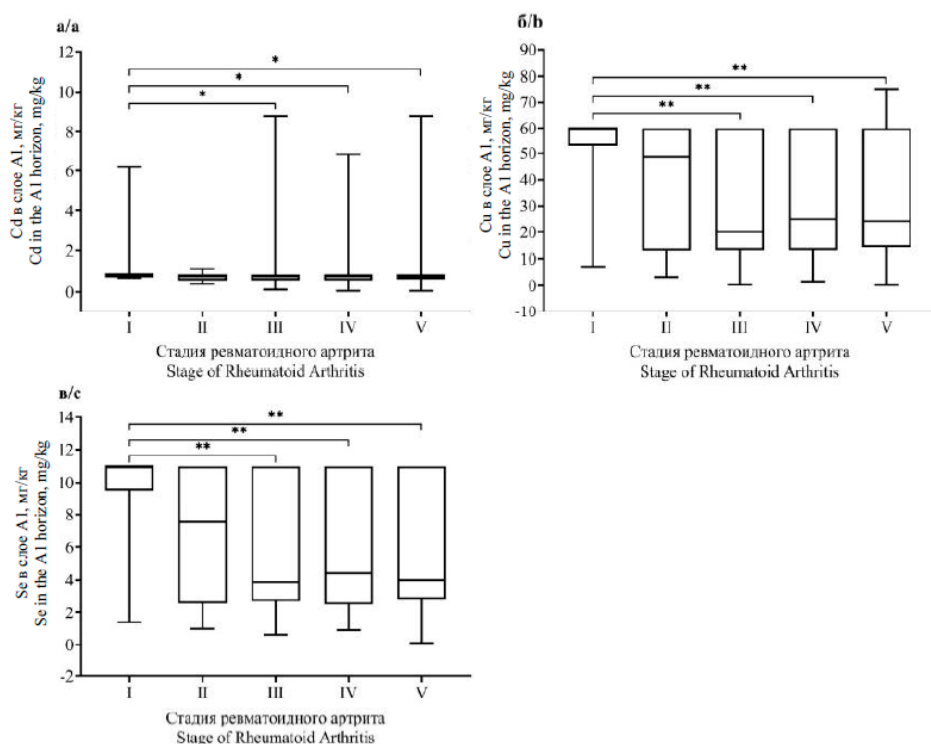


Рис. 5. Связь I–IV пре-РА и V рРА стадий с уровнями Cd (а), Cu (б) и Se (в) в слое A1 (U-критерий Манна – Уитни, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

Fig. 5. The link of I–IV pre-RA stages and eRA (stage V) with the levels of Cd (a), Cu (b) and Se (c) in the A1 horizon (Mann – Whitney U-test, * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,001$)

Совокупное влияние нескольких экофакторов в разных сочетаниях на некоторые индексы РА обнаружено во всех группах, включая контрольную (табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее выражен-

ными были зависимости в пре-РА группе, в то время как влияние экофакторов в группах рнРА и рзвРА хотя и прослеживалось, но, видимо, ослабевало в процессе эволюции заболевания.

Таблица 3
Table 3

Влияние экофакторов на индексы РА в группах
Impact of environmental factors on RA parameters in groups

Группа Group	Модель Model	R×100, % *	p
РФ RF			
Контроль Control	Плотность населения, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), твердые частицы, диоксид серы, ЛОС, оксиды азота Population density, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), particulate matter, sulfur dioxide, VOCs, nitrogen oxides	73	<0,00069
СОЭ ESR			
Контроль Control	Плотность населения, ЛОС, твердые частицы, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, Sr в слое Ad, Cu, Mo, Pb, Mn в слое A1) Population density, VOCs, particulate matter, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOCs), nitrogen oxides, sulfur dioxide, Sr in the Ad horizon, Cu, Mo, Pb, Mn in the A1 horizon)	86	<0,00000
пре-РА pre-RA	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, твердые частицы, Cu, Fe, Ni (оба слоя), Mn, Pb, Se (слой A1) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOCs), nitrogen oxides, sulfur dioxide, particulate matter, Cu, Fe, Ni (both horizons), Mn, Pb, Se (A1 horizon)	58	<0,00000
рнРА early RA	ЛОС, монооксид углерода, Zn (слой Ad) VOCs, carbon monoxide, Zn (Ad horizon)	22	<0,01
Количество болезненных суставов Tender joint count			
пре-РА pre-RA	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, твердые частицы, Cu, Fe, Ni, Sr (оба слоя) Zn (слой Ad) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), nitrogen oxides, sulfur dioxide, particulate matter, Cu, Fe, Ni, Sr (both horizons), Zn (Ad horizon).	51	<0,00928
рнРА early RA	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, диоксид серы, твердые частицы, Cu, Fe, Ni, Al, As, Cd, Co, Cr, Mn, Mo, Pb, Se (слой Ad), Sr, Zn (оба слоя) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), nitrogen oxides, sulfur dioxide, particulate matter, Cu, Fe, Ni, Al, As, Cd, Co, Cr, Mn, Mo, Pb, Se (Ad horizon), Sr, Zn (both horizons)	70	<0,00264

рзвРА established Ra	Плотность населения, ЛОС, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), оксиды азота, твердые частицы, диоксид серы, Sr, Zn, Pb (оба слоя) Population density, VOCs, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), nitrogen oxides, particulate matter, sulfur dioxide, Sr, Zn, Pb (both horizons)	29	<0,02077
Количество отежных суставов Swollen joint count			
пре-РА pre-RA	Монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), ЛОС, твердые вещества, диоксид серы, оксиды азота, Sr (оба слоя), Zn (слой Ad), Cd (слой A1) Carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), VOCs, solid matter, sulfur dioxide, nitrogen oxides, Sr (both horizons), Zn (Ad horizon), Cd (A1 horizon)	78	<0,00000
рнРА early RA	Плотность населения, оксиды азота, диоксид серы, ЛОС, твердые вещества, углеводороды (без ЛОС), монооксид углерода, Sr, Zn (оба слоя), Cd (слой A1) Population density, nitrogen oxides, sulfur dioxide, VOCs, solid matter, hydrocarbons (non-VOC), carbon monoxide, Sr, Zn (both horizons), Cd (A1 horizon)	67	<0,00003
Анкета оценки состояния здоровья Health Assessment Questionnaire			
рнРА early RA	Плотность населения, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), твердые частицы, ЛОС, диоксид серы, оксиды азота, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Zn (слой Ad) Population density, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), particulate matter, VOCs, sulfur dioxide, nitrogen oxides, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Zn (Ad horizon)	75	<0,00000
рзвРА established RA	Плотность населения, монооксид углерода, углеводороды (без ЛОС), твердые частицы, ЛОС, диоксид серы, оксиды азота, Sr, Zn, Pb (оба слоя) Population density, carbon monoxide, hydrocarbons (non-VOC), particulate matter, VOCs, sulfur dioxide, nitrogen oxides, Sr, Zn, Pb (both horizons)	34	<0,0001

Примечание. Множественный регрессионный анализ; * – снижение разброса данных в выборке в % при анализе указанной модели ($R \times 100$).

Note. Multiple regression analysis; * – reduction in data dispersion within the sample in % when analyzing the specified model ($R \times 100$).

Как обсуждалось выше, значения СОЭ оказались ниже у жителей населенных пунктов с более высокими концентрациями оксидов азота, ЛОС, монооксида углерода в атмосфере и более высокой плотностью населения. Корреляция величины СОЭ с атмосферной концентрацией окиси углерода при РА была обратной.

Изменение СОЭ является результатом совокупного влияния различных факторов, в частности, связано с колебаниями уровней сывороточных иммуноглобулинов. Анализ кор-

реляций, как и ожидалось, выявил слабую, но высоко достоверную прямую связь между величинами СОЭ и уровнями сывороточных IgA, IgM, IgG, РФ, АЦЦП в объединенных контрольной, пре-РА и обеих РА группах (табл. 4). Корреляции этих гуморальных факторов с плотностью населения, атмосферными экотоксикантами и содержанием большинства почвенных металлов были обратными (прямая зависимость зафиксирована только для концентрации Mn, Ni и Se в почвенных слоях).

Таблица 4
Table 4

**Связь сывороточных уровней РФ, АЦЦП, IgA, M, G
с экологическими параметрами и СОЭ**

**Correlation between serum levels of RF, anti-CCP, IgA, IgM, and IgG
and environmental parameters and ESR**

Пара переменных Pair of Variables	Число наблюдений Number of observations	Коэффициент Спирмена R Spearman R	t(N-2)	p
СОЭ и IgA ESR & IgA	254	0,275062	4,541667	0,000009
СОЭ и IgM ESR & IgM	253	0,124975	1,995625	0,047055
СОЭ и IgG ESR & IgG	247	0,185148	2,949014	0,003496
СОЭ и РФ ESR & RF	778	0,290032	8,442226	0,000000
СОЭ и АЦЦП ESR & anti-CCP	515	0,318548	7,611455	0,000000
АЦЦП и Pb в слое A1 anti-CCP & Pb in the A1 horizon	534	-0,133917	-3,11688	0,001926
АЦЦП и Se в слое A1 anti-CCP & Se in the A1 horizon	536	-0,091913	-2,13299	0,033381
АЦЦП и Zn в слое A1 anti-CCP & Zn in the A1 horizon	536	-0,090876	-2,10872	0,035434
АЦЦП и плотность населения anti-CCP & population density	512	-0,092212	-2,09135	0,036991
АЦЦП и As в слое Ad anti-CCP & As in the Ad horizon	525	-0,140955	-3,25604	0,001203
АЦЦП и Pb в слое Ad anti-CCP & Pb in the Ad horizon	525	-0,132811	-3,06442	0,002293
АЦЦП и Se в слое Ad ACCP & Se in the Ad horizon	531	0,125534	2,91031	0,003763
IgA и монооксид углерода IgA & Carbon monoxide	259	-0,119835	-1,93505	0,054082
IgA и углеводороды (без ЛОС) IgA & Hydrocarbons (non-VOCs)	258	-0,180047	-2,92861	0,003712
IgA и Cd в слое A1 IgA & Cd in the A1 horizon	258	-0,121241	-1,95427	0,051758
IgA и Co в слое A1 IgA & Co in the A1 horizon	258	-0,204972	-3,35069	0,000928
IgA и Cu в слое A1 IgA & Cu in the A1 horizon	258	-0,224893	-3,69289	0,000271
IgA и Mn в слое A1 IgA & Mn in the A1 horizon	258	0,142266	2,29965	0,022274
IgA и Ni в слое A1 IgA & Ni in the A1 horizon	258	0,170640	2,77088	0,006000
IgA и Pb в слое A1 IgA & Pb in the A1 horizon	257	-0,269831	-4,47484	0,000012
IgA и Se в слое A1 IgA & Se in the A1 horizon	258	-0,211886	-3,46894	0,000613

IgA и Sr в слое A1 IgA & Sr in the A1 horizon	258	-0,184907	-3,01043	0,002870
IgA и Zn в слое A1 IgA & Zn in the A1 horizon	258	-0,225311	-3,70011	0,000264
IgA и оксиды азота IgA & Nitrogen oxides	259	-0,183076	-2,98539	0,003105
IgA и плотность населения IgA & Population density	248	-0,202261	-3,23930	0,001363
IgA и твердые частицы IgA & Particulate matter	259	-0,151417	-2,45572	0,014723
IgA и Al в слое Ad IgA & Al in the Ad horizon	256	-0,140337	-2,25896	0,024734
IgA и As в слое Ad IgA & As in the Ad horizon	255	-0,215042	-3,50240	0,000545
IgA и Cd в слое Ad IgA & Cd in the Ad horizon	256	-0,124442	-1,99882	0,046693
IgA и Co в слое Ad IgA & Co in the Ad horizon	256	-0,192506	-3,12652	0,001975
IgA и Cu в слое Ad IgA & Cu in the Ad horizon	256	-0,231384	-3,79053	0,000188
IgA и Mn в слое Ad IgA & Mn in the Ad horizon	256	0,120348	1,93207	0,054463
IgA и Ni в слое Ad IgA & Ni in the Ad horizon	256	0,129698	2,08465	0,038100
IgA и Pb в слое Ad IgA & Pb in the Ad horizon	255	-0,263768	-4,34952	0,000020
IgA и Se в слое Ad IgA & Se in the Ad horizon	256	0,185401	3,00693	0,002904
IgA и Zn в слое Ad IgA & Zn in the Ad horizon	256	-0,197817	-3,21624	0,001467
IgA и ЛОС IgA & VOCs	259	-0,215315	-3,53468	0,000484
IgG и монооксид углерода IgG & Carbon monoxide	252	-0,159763	-2,55894	0,011089
IgG и углеводороды (без ЛОС) IgG & Hydrocarbons (non-VOCs)	251	-0,175238	-2,80867	0,005369
IgG и Cu в слое A1 IgG & Cu in the A1 horizon	251	-0,164586	-2,63303	0,008992
IgG и Pb в слое A1 IgG & Pb in the A1 horizon	250	-0,149981	-2,38893	0,017646
IgG и Sr в слое A1 IgG & Sr in the A1 horizon	251	-0,124762	-1,98421	0,048330
IgG и Zn в слое A1 IgG & Zn in the A1 horizon	251	-0,152748	-2,43894	0,015430
IgG и оксиды азота IgG & Nitrogen oxides	252	-0,138829	-2,21654	0,027555
IgG и твердые частицы IgG & Particulate matter	252	-0,152761	-2,44404	0,015216
IgG и Cu в слое Ad IgG & Cu in the Ad horizon	249	-0,138550	-2,19870	0,028827
IgG и Mn в слое Ad IgG & Mn in the Ad horizon	249	0,162878	2,59447	0,010040

IgG и Pb в слое Ad IgG & Pb in the Ad horizon	248	-0,168301	-2,67790	0,007907
IgG и Zn в слое Ad IgG & Zn in the Ad horizon	249	-0,128677	-2,03926	0,042488
IgG и ЛОС IgG & VOCs	252	-0,126479	-2,01600	0,044870
IgM и Ni в слое Ad IgM & Ni in the Ad horizon	255	0,126773	2,03285	0,043112

Примечание. Ранговые корреляции Спирмена, зависимость значима при $p < 0,05000$.

Note: Spearman's rank correlations, the correlation is significant at $p < 0.05000$.

Обсуждение. В работе была сделана попытка выявить взаимосвязь между факторами окружающей среды и показателями РА на пре-клинической и клинических стадиях его развития. Важно подчеркнуть, что лица из всех обследованных групп проживают в одних и тех же населенных пунктах. Согласно отчетам Министерства экологии и природных ресурсов за 10 анализируемых лет в регионах Республики Татарстан не было зафиксировано дополнительных выбросов экотоксикантов. Таким образом, все лица, включенные в анализ, контактировали с экофакторами в предельно допустимых концентрациях. Экотоксиканты, несомненно, влияли на некоторые тестируемые параметры контрольной группы, в частности на уровни РФ и СОЭ. Впечатляет тот факт, что экофакторы также влияли на уровни сывороточных Ig в объединенной когорте всех обследованных лиц и эти параметры были обратно пропорциональны уровням экотоксикантов.

Несомненным доказательством влияния экофакторов на иммунопатологические про-

цессы на пре-РА стадиях явилась выявленная закономерность: лица с I (генетической) стадией, в отличие от лиц с III и VI пре-РА стадиями и пациентов с рнРА, преобладали в населенных пунктах с меньшей плотностью населения и более низкими концентрациями некоторых атмосферных загрязнителей. Еще одним свидетельством участия экофакторов в иммунопатогенезе пре-РА и самого заболевания являются выявленные зависимости клинических и лабораторных показателей РА в группах пре-РА и рнРА. Неожиданными оказались зависимости некоторых клинических и лабораторных данных от экофакторов при рзвРА, поскольку предполагалось, что эта стадия заболевания со многими установленными патогенетическими взаимодействиями мало зависит от внешних факторов.

Заключение. Выявленные зависимости позволили предположить, что экофакторы в предельно допустимых концентрациях могут провоцировать провоспалительные и иммунные процессы у жителей региона.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 123020800134-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Сердюк И.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А.

Статистическая обработка данных: Новиков А.А.

Анализ и интерпретация данных: Петров С.В., Новиков А.А.

Написание и редактирование текста: Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А.

Литература

1. Насонов Е.Л., Лида А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 4–7.
2. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (3): 277–294.
3. Arleevskaya M., Takha E., Petrov S., Kazarian G., Renaudineau Y., Brooks W., Larionova R., Korovina M., Valeeva A., Shuralev E., Mukminov M., Kravtsova O., Novikov A. Interplay of Environmental, Individual and Genetic Factors in Rheumatoid Arthritis Provocation. IJMS. 2022; 23: 8140.
4. Ho W.C., Chou L.W., Wang R.Y., Doan T.N., Yu H.L., Chou T.H., Liu K.Y., Wu P.C., Shieh S.H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Taiwan: A Population-Based Retrospective Cohort Study. IJERPH. 2022; 19: 7006.
5. Ye Y., Ma K., Liu A. Associations between ambient particulate matter exposure and the prevalence of arthritis: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. PLoS One. 2025; 20: e0327695.
6. Vivot K., Langlois A., Bietiger W., Dal S., Seyfritz E., Pinget M., Jeandidier N., Maillard E., Gies J.P., Sigrist S. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidant Status of Pancreatic Islet In Vitro Is Controlled by TLR-4 and HO-1 Pathways. PLoS ONE. 2014; 9: e107656.
7. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions. 2006; 160: 1–40.
8. Fubini B., Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. Free Radical Biology and Medicine. 2003; 34: 1507–1516.
9. Romoser A.A., Chen P.L., Berg J.M., Seabury C., Ivanov I., Criscitiello M.F., Sayes, C. M. Quantum dots trigger immunomodulation of the NF- κ B pathway in human skin cells. Molecular Immunology. 2011; 48: 1349–1359.
10. Rudolf E., Cervinka M. Nickel modifies the cytotoxicity of hexavalent chromium in human dermal fibroblasts. Toxicology Letters. 2010; 197: 143–150.
11. Rudolf E., Červinka M. The role of intracellular zinc in chromium(VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. Chemico-Biological Interactions. 2006; 162: 212–227.
12. Altaf H., Revell P.A. Evidence for active antigen presentation by monocyte/macrophages in response to stimulation with particles: the expression of NF κ B transcription factors and costimulatory molecules. Inflammopharmacol. 2013; 21: 279–290.
13. Tawfik Amin A., Shiraishi N., Ninomiya S., Tajima M., Inomata M., Kitano S. Activation of nuclear factor kappa B and induction of migration inhibitory factor in tumors by surgical stress of laparotomy versus carbon dioxide pneumoperitoneum: an animal experiment. Surg Endosc. 2010; 24: 578–583. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0609-x>.
14. Arleevskaya M.I., Novikov A.A., Valeeva A.R., Korovina M.O., Serdiuk I.L., Popov V.A., Carlé C., Renaudineau Y. At Early Rheumatoid Arthritis Stage, the Infectious Spectrum Is Driven by Non-Familial Factors and Anti-CCP Immunization. JCM. 2024; 13: 2796.
15. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology. 2012; 51: vi5–9.
16. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации Минздрава России, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (дата обращения: 01.12.2025).
17. Gerlag D.M., Raza K., Van Baarsen L.G.M., Brouwer E., Buckley C.D., Burmester G.R., Gabay C., Catrina A. I., Cope A. P., Cornelis F., Dahlqvist S.R., Emery P., Eyre S., Finckh A., Gay S., Hazes J.M., van der Helm-van Mil A., Huizinga T. W. J., Klareskog L., Kvien T. K., Lewis C., Machold K.P., Rönne- lid J., van Schaardenburg D., Schett G., Smolen J. S., Thomas S., Worthington J., Tak P.P. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 638–641.
18. Ruta S., Prado E.S., Chichande J.T., Ruta A., Salvatori F., Magri S., Salinas R.G. EULAR definition of “arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis” in a large cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. Clin Rheumatol. 2020; 39: 1493–1499.
19. Таха Е.А., Ларионова Р.В., Петров С.В., Казарян Г.Г., Валеева А.Р., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Пипченко А.П., Ренадино И., Кравцова О.А., Хаертынов К.С., Бадрутдинов О.Р., Мукминов М.Н.,

- Шуралев Э.А., Арлеевская М.И. Возможный механизм реализации триггерной роли загрязнения атмосферного воздуха при ревматоидном артрите (предварительные данные). Гигиена и санитария. 2022; 101 (2): 139–145.
20. Салихов Д.Г., Петров С.В., Шамаев Н.Д., Казарян Г.Г., Гайфутдинова Н.Р., Выборнова И.Б., Мукминов М.Н., Шуралев Э.А. Оценка загрязнения почв тяжелыми металлами в биогеохимических провинциях Республики Татарстан. Journal of Agriculture and Environment. 2023; 8 (36). DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2023.36.8>
21. Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. Ann Math Statist. 1947; 18: 50–60.
22. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. The American Journal of Psychology. 1904; 15: 72.
23. Jobson J.D. Multiple Linear Regression. Applied Multivariate Data Analysis. New York, NY: Springer New York; 1991: 219–398. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-0955-3_4 (дата обращения: 02.12.2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0955-3_4.
24. Haynes W. Holm's Method. In: Dubitzky W., Wolkenhauer O., Cho K.-H., Yokota H., eds. Encyclopedia of Systems Biology. New York, NY: Springer New York; 2013: 902–902. URL: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214 (дата обращения: 02.12.2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214.
25. Ziarko M., Mojs E., Kaczmarek L.D., Warchol-Biedermann K., Malak R., Lisinski P., Samborski W. Do urban and rural residents living in Poland differ in their ways of coping with chronic diseases? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19: 4227–4234.
26. Neovius M., Simard J.F., Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 624–629.
27. Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J., Juhasz G. “Stress” is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. Current pharmaceutical design. 2017; 23 (27): 4029–4041.

Поступила в редакцию 27.11.2025; принята 20.02.2026.

Авторский коллектив

Сердюк Игорь Леонидович – лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: dr.serdyuc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9890-3755>.

Валеева Анна Рафкатовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; доцент кафедры прикладной экологии Института экологии, биотехнологии и природопользования, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: anna-valeeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5218-9341>.

Петров Сергей Владимирович – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: sergeipetrov96@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8930-8129>.

Коровина Марина Олеговна – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; e-mail: koporulina.mo@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2307-928X>.

Шамаев Николай Дмитриевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36; e-mail: nikolai.shamaev94@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0575-3760>.

Новиков Андрей Андреевич – кандидат физико-математических наук, директор, ООО «Лаборатории Новиковых». 420033, Россия, г. Казань, ул. Краснококшайская, 189а, офис 202; e-mail: andrei@hobukob.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7678-6738>.

Образец цитирования

Сердюк И.Л., Валеева А.Р., Петров С.В., Коровина М.О., Шамаев Н.Д., Новиков А.А. Связь экологических факторов с клиническими и лабораторными показателями ревматоидного артрита на разных стадиях его развития. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 92–110. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-92-110.

CORRELATION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS AND CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS AT DIFFERENT STAGES OF ITS DEVELOPMENT

I.L. Serdyuk ^{1,2}, A.R. Valeeva ^{1,2}, S.V. Petrov ^{1,2}, M.O. Korovina ¹,
N.D. Shamayev ¹, A.A. Novikov ³

¹ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

² Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³ Novikov Labs, Kazan, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial disease. Environmental toxins are among its suspected triggers. Objective. The aim of the study is to examine the correlation between environmental parameters and clinical and laboratory parameters in patients with RA and individuals with pre-RA.

Materials and Methods. The study enrolled four groups of patients with early (early RA, n=349), established (established RA, n=529), and preclinical (pre-RA, n=333) stages of RA, as well as presumably healthy individuals with no family history of autoimmune and immuno-inflammatory diseases (control, n=203). The authors analyzed the correlation between clinical signs and laboratory parameters of RA with 10-year average environmental parameters in the administrative districts of the Republic of Tatarstan (RT) and heavy metal concentrations in soil samples from the residential areas of the study participants.

Results. Environmental factors at maximum permissible concentrations (MPCs) influenced some key parameters in all groups, including the control one, particularly RF and ESR. Furthermore, environmental factors also affected serum Ig levels in the combined cohort of all subjects examined, and these parameters were inversely proportional to environmental toxicant levels.

Undeniable evidence of the environmental factor impact on immunopathological processes at pre-RA stages is the identified pattern: unlike patients with pre-RA (stages III and VI) and those with early RA (stage V), patients with RA stage I (genetic) predominate in areas with lower population density and lower concentrations of certain air pollutants. Further evidence of the involvement of environmental factors in the immunopathogenesis of pre-RA and the disease itself is the identified correlation between clinical and laboratory parameters of RA in the pre-RA and early RA groups.

Conclusion. Correlation between environmental factors and clinical/laboratory parameters was demonstrated in all study groups. The obtained data on the role of environmental factors in RA pathogenesis can be used to develop therapeutic intervention algorithms aimed at preventing or delaying the disease onset at its preclinical stage.

Key words: rheumatoid arthritis, preclinical stage, atmospheric pollutants, heavy metals in soil.

The study was conducted within the framework of the state assignment from the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 123020800134-0).

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

Author contributions

Research concept and design: Serdyuk I.L.

Literature search, participation in the study, data processing: Serdyuk I.L.,

Valeeva A.R., Petrov S.V., Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A.

Statistical data processing: Novikov A.A.

Data analysis and interpretation: Petrov S.V., Novikov A.A.

Text writing and editing the text: Serdyuk I.L., Valeeva A.R., Petrov S.V.,

Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A.

References

1. Nasonov E.L., Lila A.M. Revmatoidnyy artrit: dostizheniya i nereshennye problemy [Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (5): 4–7 (in Russian).
2. Nasonov E.L. Problemy immunopatologii revmatoidnogo artrita: evolyutsiya bolezni [Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017; 55 (3): 277–294 (in Russian).
3. Arleevskaya M., Takha E., Petrov S., Kazarian G., Renaudineau Y., Brooks W., Larionova R., Korovina M., Valeeva A., Shuralev E., Mukminov M., Kravtsova O., Novikov A. Interplay of Environmental, Individual and Genetic Factors in Rheumatoid Arthritis Provocation. *IJMS*. 2022; 23: 8140.
4. Ho W.C., Chou L.W., Wang R.Y., Doan T.N., Yu H.L., Chou T.H., Liu K.Y., Wu P.C., Shieh S.H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Taiwan: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *IJERPH*. 2022; 19: 7006.
5. Ye Y., Ma K., Liu A. Associations between ambient particulate matter exposure and the prevalence of arthritis: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS One*. 2025; 20: e0327695.
6. Vivot K., Langlois A., Bietiger W., Dal S., Seyfritz E., Pinget M., Jeandidier N., Maillard E., Gies J.P., Sigrist S. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidant Status of Pancreatic Islet In Vitro Is Controlled by TLR-4 and HO-1 Pathways. *PLoS ONE*. 2014; 9: e107656.
7. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 160: 1–40.
8. Fubini B., Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003; 34: 1507–1516.
9. Romoser A.A., Chen P.L., Berg J.M., Seabury C., Ivanov I., Criscitiello M.F., Sayes, C. M. Quantum dots trigger immunomodulation of the NF- κ B pathway in human skin cells. *Molecular Immunology*. 2011; 48: 1349–1359.
10. Rudolf E., Cervinka M. Nickel modifies the cytotoxicity of hexavalent chromium in human dermal fibroblasts. *Toxicology Letters*. 2010; 197: 143–150.
11. Rudolf E., Červinka M. The role of intracellular zinc in chromium(VI)-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 162: 212–227.
12. Altaf H., Revell P.A. Evidence for active antigen presentation by monocyte/macrophages in response to stimulation with particles: the expression of NF κ B transcription factors and costimulatory molecules. *Inflammopharmacol*. 2013; 21: 279–290.
13. Tawfik Amin A., Shiraishi N., Ninomiya S., Tajima M., Inomata M., Kitano S. Activation of nuclear factor kappa B and induction of migration inhibitory factor in tumors by surgical stress of laparotomy versus carbon dioxide pneumoperitoneum: an animal experiment. *Surg Endosc*. 2010; 24: 578–583. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0609-x>.
14. Arleevskaya M.I., Novikov A.A., Valeeva A.R., Korovina M.O., Serdiuk I.L., Popov V.A., Carlé C., Renaudineau Y. At Early Rheumatoid Arthritis Stage, the Infectious Spectrum Is Driven by Non-Familial Factors and Anti-CCP Immunization. *JCM*. 2024; 13: 2796.

15. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012; 51: vi5–9.
16. Revmatoidnyy artrit. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2024 [Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (accessed: December 01, 2025) (in Russian).
17. Gerlag D.M., Raza K., Van Baarsen L.G.M., Brouwer E., Buckley C.D., Burmester G.R., Gabay C., Catrina A. I., Cope A. P., Cornelis F., Dahlqvist S.R., Emery P., Eyre S., Finckh A., Gay S., Hazes J.M., van der Helm-van Mil A., Huizinga T. W. J., Klareskog L., Kvien T. K., Lewis C., Machold K.P., Rönnelid J., van Schaardenburg D., Schett G., Smolen J. S., Thomas S., Worthington J., Tak P.P. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 638–641.
18. Ruta S., Prado E.S., Chichande J.T., Ruta A., Salvatori F., Magri S., Salinas R.G. EULAR definition of “arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis” in a large cohort of patients included in a program for rapid diagnosis: role of auto-antibodies and ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2020; 39: 1493–1499.
19. Takha E.A., Larionova R.V., Petrov S.V., Kazaryan G.G., Valeeva A.R., Korovina M.O., Shamaev N.D., Pipchenko A.P., Renadino I., Kravtsova O.A., Khaertynov K.S., Badrutdinov O.R., Mukminov M.N., Shuralev E.A., Arleevskaya M.I. Vozmozhnyy mekhanizm realizatsii triggernoy roli zagryazneniya atmosfernogo vozdukh pri revmatoidnom artrite (predvaritelnyye dannyye) [Possible mechanism of the implementing the trigger role of air pollution in rheumatoid arthritis (preliminary data)]. *Gigiyena i sanitariya*. 2022; 101 (2): 139–145 (in Russian).
20. Salikhov D.G., Petrov S.V., Shamaev N.D., Kazaryan G.G., Gayfutdinova N.R., Vybornova I.B., Mukminov M.N., Shuralev E.A. Otsenka zagryazneniya pochvy tyazhelyimi metallami v biogeokhimicheskikh provintsiyakh Respubliki Tatarstan [An assessment of soil contamination with heavy metals in biogeochemical provinces of the Republic of Tatarstan]. *Journal of Agriculture and Environment*. 2023; 8 (36). DOI: <https://doi.org/10.23649/JAE.2023.36.8> (in Russian).
21. Mann H.B., Whitney D.R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist*. 1947; 18: 50–60.
22. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American Journal of Psychology*. 1904; 15: 72.
23. Jobson J.D. *Multiple Linear Regression. Applied Multivariate Data Analysis*. New York, NY: Springer New York; 1991: 219–398. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-0955-3_4 (accessed: December 02, 2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0955-3_4.
24. Haynes W. Holm’s Method. In: Dubitzky W., Wolkenhauer O., Cho K.-H., Yokota H., eds. *Encyclopedia of Systems Biology*. New York, NY: Springer New York; 2013: 902–902. Available at: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214 (accessed: December 02, 2025). DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9863-7_1214.
25. Ziarko M., Mojs E., Kaczmarek Ł.D., Warchol-Biedermann K., Malak R., Lisinski P., Samborski, W. Do urban and rural residents living in Poland differ in their ways of coping with chronic diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 4227–4234.
26. Neovius M., Simard J.F., Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 624–629.
27. Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J., Juhasz G. “Stress” is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Current pharmaceutical design*. 2017; 23 (27): 4029–4041.

Received November 27, 2025; accepted February 20, 2026.

Information about the authors

Serdyuk Igor Leonidovich, Laboratory Assistant, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of

the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; Teaching Assistant, Chair of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: dr.serdyuc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9890-3755>.

Valeeva Anna Rafkatovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; Associate Professor, Chair of Applied Ecology, Institute of Ecology, Biotechnology and Nature Management, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: anna-valeeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5218-9341>.

Petrov Sergey Vladimirovich, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; Junior Researcher, Research Laboratory “Biomedical Technologies”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: sergeipetrov96@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8930-8129>.

Korovina Marina Olegovna, Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; e-mail: koporulina.mo@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2307-928X>.

Shamaev Nikolay Dmitrievich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 36; e-mail: nikolai.shamaev94@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0575-3760>.

Novikov Andrey Andreyevich, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Director, Novikov Labs. 420033, Russia, Kazan, Krasnokokshayskaya St., 189a, office 202; e-mail: andrei@hobukob.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7678-6738>.

For citation

Serdyuk I.L., Valeeva A.R., Petrov S.V., Korovina M.O., Shamaev N.D., Novikov A.A. Svyaz ekologicheskikh faktorov s klinicheskimi i laboratornymi pokazatelyami revmatoidnogo artrita na raznykh stadiyakh yego razvitiya [Correlation between environmental factors and clinical and laboratory parameters of rheumatoid arthritis at different stages of its development]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 92–110. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-92-110 (in Russian).

УДК 618.177-008.64:577.352.5

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-111-120

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.М. Ичмелян, А.Ю. Богдасаров, Л.Ю. Давидян, Р.А. Богдасарова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Низкая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин 35–45 лет с идиопатическим бесплодием требует поиска патогенетических факторов, не выявляемых при стандартной оценке овариального резерва.

Цель. Комплексно охарактеризовать клиничко-лабораторный, эндометриальный, молекулярно-генетический и метаболический профили женщин позднего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием, ассоциированным с дефицитом мелатонина.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное когортное исследование, включившее 239 пациенток 35–45 лет с идиопатическим бесплодием и 1 и более неудачной попыткой ЭКО в анамнезе. Основную группу (n=115) составили женщины с уровнем мелатонина в ночной слюне менее 40 пг/мл, группу сравнения (n=124) – обследуемые с уровнем мелатонина 40 пг/мл и более. Оценивали гормональный профиль, коэффициенты ароматазной активности, иммуногистохимические маркеры эндометрия (ERα, PR-A, CD56, CD138), полиморфизм rs1387153 гена MTNR1B, НОМА-IR, IGF-1/IGFBP-3 и 25(OH)D. Использовали непараметрические критерии и регрессионный анализ.

Результаты. Дефицит мелатонина был связан с более частыми заболеваниями шейки матки (OR=3,51), неалкогольной жировой болезнью печени и хроническими дерматозами (OR=7,09), снижением АМГ на 25,0 %, повышением ФСГ на 23,2 %, уменьшением фолликулярного коэффициента ароматазной активности на 28,5 %, снижением экспрессии PR-A, дисбалансом ERα/PR-A, увеличением CD56+ клеток и более высокой частотой встречаемости аллеля T MTNR1B (67,0 %; OR=1,85).

Выводы. Ночной уровень мелатонина в слюне может рассматриваться как информативный биомаркер неблагоприятного патогенетического варианта идиопатического бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие, поздний репродуктивный возраст, мелатонин, овариальный резерв, рецептивность эндометрия, патогенетический вариант, вспомогательные репродуктивные технологии, полиморфизм MTNR1B..

Введение. Низкая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет) с идиопатическим бесплодием остается сложной клиничко-патогенетической проблемой современной репродуктологии. Стандартные критерии отбора, основанные преимущественно на количественной оценке овариального резерва, не всегда отражают состояние ооцита, фолликулярного микроокружения, эндометрия и системного метаболического фона [1–4].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин, МТ) рассматривается не только как хронобиотик, но и как регулятор окислительно-восстановительного гомеостаза, митохондриальной функции, стероидогенеза, иммунного ответа и рецептивности эндометрия [5–7]. Поэтому снижение его ночной секреции может являться одним из механизмов формирования устойчивого к стандартным протоколам ВРТ патогенетического варианта идиопатического бесплодия.

Цель исследования. Осуществить многоуровневую клиничко-лабораторную, эндомет-

риальную, молекулярно-генетическую и метаболическую оценку женщин позднего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием для верификации патогенетического варианта, ассоциированного с дефицитом мелатонинергической активности.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное когортное исследование включены 239 женщин в возрасте 35–45 лет (медиана – 38,1 [36,0–41,0] года) с идиопатическим бесплодием и одной и более неудачной попыткой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе при формально сохраненном овариальном резерве (уровень АМГ 1,0 нг/мл и более, количество антральных фолликулов 5 и более, диаметр 2–9 мм) [8]. База данных формировалась с января 2019 г. по декабрь 2024 г. Критериями исключения были мужской, трубно-перитонеальный и маточный факторы бесплодия, эндометриоз III–IV стадии по классификации ASRM, активные системные аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания в анамнезе.

По уровню МТ в ночной порции слюны, определенному методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, пациентки были разделены на две группы. Основную группу (n=115) составили женщины с дефицитом МТ (менее 40 пг/мл; медиана – 28,4 [22,1–34,7] пг/мл), группу сравнения (n=124) – обследуемые с уровнем МТ от 40 пг/мл; медиана – 52,6 [45,8–61,3] пг/мл). Расчет мощности исследования (G*Power 3.1) при $\alpha=0,05$ и мощности 0,80 подтвердил достаточность выборки для выявления эффекта $d=0,5$ [9].

Протокол обследования включал определение ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, АМГ, ингибина В, ТТГ, свободного Т4, пролактина, кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови на 2–5-й дни менструального цикла иммунохемилюминесцентным методом; расчет интегрального коэффициента ароматазной активности ($K_a = \text{Э2} / \text{АМГ}$, пмоль/л/нг/мл, где Э2 – базальный уровень эстрадиола в крови на 2-й день менструального цикла) и фолликулярного коэффициента ($K_f = \text{Э2} / n \text{ AFC}$, пмоль/л/фолликул, где n AFC – количество антральных фол-

ликулов, подсчитанное с помощью ультразвукового исследования); иммуногистохимическое исследование эндометрия с оценкой ER α , PR-A, CD138 и CD56 по модифицированной шкале Allred; типирование однонуклеотидного полиморфизма rs1387153 (C>T) гена *MTNR1B* методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени; оценку IGF-1, IGFBP-3, НОМА-IR и 25-гидроксивитамина D.

Исследование эндометрия проводили в раннюю пролиферативную фазу (2–5-й дни цикла), что позволяло минимизировать влияние эндогенного прогестерона и оценить исходные нарушения рецепторного аппарата и иммунного микроокружения до вступления пациентки в протокол ВРТ.

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; все участницы подписали добровольное информированное согласие.

Обработка статистических данных осуществлена в среде IBM SPSS Statistics 26.0. Для количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни, для качественных признаков – χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Ассоциации оценивали с помощью регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$ [10].

Результаты и обсуждение. Стратификация по уровню МТ выявила у пациенток с его дефицитом отчетливый клинический фенотип.

Отметим, что группы были сопоставимы по медианным значениям возраста и индекса массы тела. Они также статистически значимо не различались по частоте первичного бесплодия, которая составляла 93,0 % (107 из 115) в основной группе и 94,4 % (117 из 124) в группе сравнения (OR=0,80; 95 % ДИ 0,28–2,28).

Более информативным дифференциальным признаком оказалась структура гинекологической патологии: фоновые и предраковые заболевания шейки матки в анамнезе регистрировались у 23,5 % пациенток основной группы против 8,1 % женщин группы сравнения ($\chi^2=10,52$; $p=0,001$; OR=3,51; 95 % ДИ 1,61–7,66), что согласуется с данными об им-

муномодулирующей роли МТ в поддержании локального тканевого гомеостаза [11–14]. Функциональные кисты яичников, напротив, чаще встречались при нормальном уровне МТ: 20,2 % против 9,6 % ($\chi^2=5,92$; $p=0,015$; $OR=2,38$; 95 % ДИ 1,14–4,99) [15].

Соматический профиль основной группы характеризовался большей частотой метаболически-воспалительных состояний. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностирована у 14,8 % женщин с дефицитом МТ против 2,4 % пациенток группы сравнения ($\chi^2=11,93$; $p=0,0006$; $OR=7,09$; 95 % ДИ 2,02–24,92). С такой же частотой выявлялись хронические воспалительные дерматозы (розацеа, атопический дерматит): 14,8 % против 2,4 % ($\chi^2=11,93$; $p=0,0006$; $OR=7,09$; 95 % ДИ 2,02–24,92). Эти данные соответствуют представлениям о цитопротекторной, противовоспалительной и метаболической роли МТ [16, 17]. Тенденция к более частому варикозному расширению вен малого таза в основной группе (11,3 % против 5,6 %; $p=0,125$) может отражать возможное ослабление вазопротекторных и антиоксидантных эффектов МТ [18, 19].

Лабораторные показатели указывали на наличие у пациенток с дефицитом МТ синдрома диссоциированного овариального старения, при котором относительная сохранность фолликулярной численности сочетается с нарушением функциональной активности гранулезных клеток [20, 21]. Уровень ФСГ в основной группе был выше: 8,5 [6,9–10,7] мМЕ/мл против 6,9 [5,8–8,4] мМЕ/мл ($U=5210$; $p<0,01$); концентрация АМГ – ниже на 25,0 %: 1,8 [1,3–2,4] нг/мл против 2,4 [1,8–3,1] нг/мл ($U=4835$; $p<0,001$). Также отмечалось снижение эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу на 16,2 % и ингибина В на 23,0 % [22, 23].

Расчет коэффициентов ароматазной активности подтвердил снижение стероидогенной функции фолликулярного аппарата. Ка в основной группе составил 77,1 [52,6–108,3] пмоль/л/нг/мл, а в группе сравнения – 86,1 [62,5–128,6] пмоль/л/нг/мл ($U=5890$; $p<0,05$), что соответствует снижению на 11,7 %. Кф, отражающий среднюю продукцию эстрадиола на один антральный фолликул, у женщин с дефицитом МТ был ниже на 28,5 %: 12,9 [9,5–

17,1] пмоль/л/фолликул против 18,1 [13,8–23,4] пмоль/л/фолликул ($U=5010$; $p<0,001$). Полученные данные согласуются с экспериментальными сведениями о роли МТ в защите митохондрий гранулезных клеток и поддержании экспрессии стероидогенных ферментов, включая CYP19A1 [24, 25].

Иммуногистохимический анализ выявил признаки нарушения эндометриальной рецептивности. У пациенток с дефицитом МТ отмечалось снижение экспрессии PR-A в строме эндометрия: 4 [3–5] балла по шкале Allred против 5 [4–6] баллов в группе сравнения ($U=5710$; $p<0,05$). Соотношение ER α /PR-A было смещено в сторону эстрогенового доминирования: 1,8 [1,4–2,2] против 1,5 [1,2–1,8] ($U=5580$; $p<0,05$). Количество CD138⁺-плазмочитов было сопоставимым, однако плотность CD56⁺-uNK-клеток была выше: 18,5 [12–25] против 14,0 [10–19] в поле зрения ($U=6020$; $p<0,05$), что может свидетельствовать о субклинической иммунной дисрегуляции эндометрия [26–29].

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма rs1387153 гена *MTNR1B* показал большую частоту генотипов, несущих аллель риска T, в основной группе: C/T – 45,2 %, T/T – 21,7 %, что суммарно составило 67,0 % против 52,4 % в группе сравнения ($\chi^2=5,12$; $p=0,024$; $OR=1,85$; 95 % ДИ 1,13–3,03). Это может указывать на генетическую предрасположенность к сниженной эффективности мелатонинергической регуляции и сопутствующим метаболическим нарушениям [30, 31].

Дополнительно у женщин с дефицитом мелатонина выявлен более низкий уровень 25(OH)D: 28,5 [21,0–35,0] нг/мл против 32,4 [26,0–39,0] нг/мл ($U=5850$; $p<0,05$), что может усиливать воспалительную и оксидативную составляющие репродуктивной дисфункции [32, 33].

Заключение. Проведенное исследование позволило количественно описать неблагоприятный клиничко-патогенетический вариант идиопатического бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста, ассоциированный с дефицитом МТ. Этот вариант формируется на трех взаимосвязанных уровнях: клиничко-соматическом, эндокринно-овариальном и молекулярно-рецепторном.

Клинико-соматический уровень характеризовался большей частотой фоновой патологии шейки матки, неалкогольной жировой болезни печени и хронических воспалительных дерматозов. Эндокринно-овариальный уровень проявлялся повышением ФСГ, снижением АМГ, уменьшением фолликулярного коэффициента ароматазной активности и функциональной недостаточностью гранулезных клеток. Молекулярно-рецепторный уровень включал снижение экспрессии PR-A, дисбаланс ER α /PR-A, увеличение CD56⁺-uNK-клеток, повышенную частоту аллеля T *MTNR1B* и сопутствующий гиповитаминоз D.

Полученные данные обосновывают целесообразность включения определения уровня мелатонина в ночной слюне в расширенный диагностический алгоритм для женщин старше 35 лет с идиопатическим бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Коррекция лабораторно подтвержденного дефицита МТ в сочетании с метаболической поддержкой может рассматриваться как патогенетически обоснованное направление преемственной подготовки, однако эффективность такой стратегии требует подтверждения в проспективных интервенционных исследованиях [34, 35].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ичмелян А.М.

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А.

Статистическая обработка данных: Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю.

Написание текста: Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А.

Редактирование и утверждение окончательного варианта статьи: Богдасаров А.Ю.

Литература

1. Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (3): 40–43. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-u-zhenschin-starshego-reproduktivnogo-vozrasta-prichiny-taktika-vedeniya-perspektivy-ispolzovaniya-preimplantatsionnogo/viewer> (дата обращения: 01.06.2026).
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Fertility and Sterility. 2014; 101 (3): 633–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
3. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocrine Reviews. 2009; 30 (5): 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
4. May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M., Desquiere-Dumas V., Ferré-L'Hotellier V., Morinière C., Descamps P., Procaccio V., Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. Human Reproduction Update. 2016; 22 (6): 725–743. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>.
5. Sasaki H., Hamatani T., Kamijo S., Iwai M., Kobanawa M., Ogawa S., Miyado K., Tanaka M. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence. Frontiers in Endocrinology. 2019; 10: 811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00811>.
6. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. Journal of Pineal Research. 2016; 61 (3): 253–278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>.
7. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. Endocrine Reviews. 2018; 39 (6): 990–1028. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
8. Перминова С.Г., Белова И.С., Мутюрин Е.В., Савостина Г.В. Современные аспекты диагностики и ведения пациенток с «бедным» ответом на гонадотропную овариальную стимуляцию в программах ВРТ. Акушерство и гинекология. 2022; 8:12–21. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.12-21>.

9. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65 (6): 10. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10>.
10. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. Медицинский альманах. 2021; 1 (66): 64–73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-parametricheskikh-i-neparametricheskikh-kriteriev-v-statisticheskom-analize-mediko-biologicheskikh> (дата обращения: 01.06.2026).
11. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008; 44 (3): 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
12. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009; 92 (1): 328–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>.
13. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Asada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5: 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
14. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M., Li Y., Tian X., Ma T., Tao J., Zhu K., Song Y., Ji P., Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (6): 939. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>.
15. Woo M.M.M., Tai C.J., Kang S.K., Nathwani P.S., Pang S.F., Leung P.C.K. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4789–4797. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>.
16. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Значение мелатонина для деятельности печени. Медицина. 2018; 2: 35–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-melatonina-dlya-deyatelnosti-pecheni> (дата обращения: 01.06.2026).
17. Соболевская И.С., Зыкова О.С., Мяделец О.Д. Роль мелатонина в физиологии и патологии кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (6): 116–123. DOI: <https://doi.org/10.17116/klin-derma201817061116>.
18. Драпкина О.М., Концевая А.В., Будневский А.В., Овсяников Е.С., Дробышева Е.С., Болотских В.И., Макеева А.В., Луцкий М.В. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (8): 2892. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2892>.
19. Бурчаков Д.И., Успенская Ю.Б. Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (4-2): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73>.
20. Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J., Deng M.H., Wurtman R.J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987; 64 (4): 865–867. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
21. Rönneberg L., Kauppila A., Leppälüoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990; 71 (2): 493–496. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
22. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014; 102 (2): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
23. Радзинский В.Е., Ермоленко К.С., Панопорт П.С. О роли мелатонина в оптимизации исходов вспомогательных репродуктивных технологий. Doctor.ru. Gynecology Endocrinology. 2014; 8 (96), P. I: 34–37. URL: <https://journalgynecology.ru/wp-content/uploads/2019/02/O-rol-i-melatonina-v-optimizacii-ishodov.pdf> (дата обращения: 01.06.2026).
24. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.

25. Мичурина С.В., Колесников С.И., Ищенко И.Ю., Архипов С.А. Влияние мелатонина на экспрессию белков Bcl-2 и Bad в клетках желтых тел яичников после воздействия экспериментальной гипертермии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9 (1): 203–213. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.1.20>.
26. Мошкалова Г.Н., Анартаева Г.Ж., Курманова А.М., Мамедалиева Н.М., Аимбетова А.Р., Салкенова А.А., Сейітқазы Д.Е., Амануллаева М.С. Оценка рецептивности эндометрия: современные подходы (обзор). *Вестник КазНМУ*. 2022; 1: 43–49. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-retseptivnosti-endometriya-sovremennye-podhody-obzor> (дата обращения: 01.06.2026).
27. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А., Бесман И.В., Замаховская Л.Ю., Шаган О.А. Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО. *Медицинский совет*. 2020; 13: 166–178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-166-178>.
28. Адамян Л.В., Алясова А.В., Пивазян Л.Г., Степанян А.А. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция. *Проблемы репродукции*. 2024; 30 (2): 15–31. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20243002115>.
29. Данусевич И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; 8-3: 108–111. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=3905> (дата обращения: 01.06.2026).
30. Джериева И.С., Бровкина С.С., Решетников И.Б., Комурджянц М.С., Зибарев А.Л., Тищенко Ю.В., Куркиева Ф.Т. Роль мелатонина и его рецепторов в регуляции метаболических процессов. *Главный врач. Эндокринология*. 2022; 4 (85): 61–64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov> (дата обращения: 01.06.2026).
31. Ширинкина А.С., Максимов А.Ю. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2 типа. *Вестник ПФИЦ*. 2022; 2: 1–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-predraspolozhennosti-k-saharnomu-diabetu-2-go-tipa> (дата обращения: 01.06.2026).
32. Артымук Н.В., Тачкова О.А. Дефицит витамина D и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 189–195. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.189-195>.
33. Рамазанова Ф.У., Хамошина М.Б., Гигани О.О., Тулупова М.С. Витамин D и его рецепторы в патогенезе акушерских осложнений: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8 (3): 75–80. DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13011>.
34. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф., Сергеева М.С., Антипов О.И. Мелатонин – известные и новые области клинического применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117 (4-2): 74–78. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274-78>.
35. Вахлова О.С., Обоскалова Т.А., Квашина Е.В., Мухлынина Е.А. Клиническая эффективность программы экстракорпорального оплодотворения на фоне преконцепционной подготовки с включением мелатонина. *Акушерство и гинекология*. 2022; 6: 67–74. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74>.

Поступила в редакцию 02.02.2026; принята 07.05.2026.

Авторский коллектив

Ичмелян Альберт Мисакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ichmelyan@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-4320-1406>.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Богдасаров Азат Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: azat-01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Богдасарова Регина Азатовна – студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: bogdasarovar@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-7794-6772>.

Образец цитирования

Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А. Роль дефицита мелатонина в патогенезе идиопатического бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста: проспективное когортное исследование. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 111–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-111-120.

THE ROLE OF MELATONIN DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC INFERTILITY IN WOMEN OF ADVANCED MATERNAL AGE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

A.M. Ichmelyan, A.Yu. Bogdasarov, L.Yu. Davidyan, R.A. Bogdasarova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The low efficacy of assisted reproductive technology programs in women aged 35–45 with idiopathic infertility necessitates the search for pathogenetic factors that remain undetected during standard ovarian reserve assessment.

Objective. The aim of the study is to comprehensively characterize the clinical, laboratory, endometrial, molecular-genetic, and metabolic profiles of advanced maternal age women with idiopathic infertility associated with melatonin deficiency.

Materials and Methods. The authors conducted a prospective comparative cohort study, including 239 patients aged 35–45 with idiopathic infertility and one or more failed IVF cycles. The main group (n=115) comprised women with nocturnal salivary melatonin levels <40 pg/mL, while the comparison group (n=124) consisted of patients with melatonin levels ≥40 pg/mL. Hormonal profiles, aromatase activity ratios, endometrial immunohistochemical markers (ERα, PR-A, CD56, CD138), the MTNR1B rs1387153 polymorphism, HOMA-IR, IGF-1/IGFBP-3, and 25(OH)D were evaluated. Non-parametric tests and regression analysis were used.

Results. Melatonin deficiency was associated with a higher incidence of cervical diseases (OR=3.51), non-alcoholic fatty liver disease, and chronic dermatoses (OR=7.09). It was also linked to a 25.0 % reduction in AMH, a 23.2 % increase in FSH, a 28.5 % decrease in the follicular aromatase activity ratio, decreased PR-A expression, an ERα/PR-A imbalance, increased CD56⁺ cell counts, and a higher frequency of the MTNR1B T allele (67.0 %; OR=1.85).

Conclusion. Nocturnal salivary melatonin levels may be considered an informative biomarker for an unfavorable pathogenetic variant of idiopathic infertility in advanced maternal age women.

Key words: : idiopathic infertility, advanced maternal age, melatonin, ovarian reserve, endometrial receptivity, pathogenetic variant, assisted reproductive technology, MTNR1B polymorphism.

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

Author contributions

Research concept and design: Ichmelyan A.M.

Data collection, analysis and interpretation: Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A.

Statistical data processing: Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu.

Text writing: Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A.

Editing and approval of the final version of the manuscript: Bogdasarov A. Yu.

References

1. Syrkasheva A.G., Il'ina E.O., Dolgushina N.V. Besplodie u zhenshchin starshego reproduktivnogo vozrasta: prichiny, taktika vedeniya, perspektivy ispol'zovaniya preimplantatsionnogo geneticheskogo skringinga (obzor literatury) [Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation

- genetic screening (literature review)]. *Ginekologiya*. 2016; 18 (3): 40–43. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-u-zhenshin-starshego-reproduktivnogo-vozrasta-prichiny-taktika-vedeniya-perspektivy-ispolzovaniya-preimplantatsionnogo/viewer> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. *Fertility and Sterility*. 2014; 101 (3): 633–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
 3. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*. 2009; 30 (5): 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
 4. May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M., Desquiret-Dumas V., Ferré-L'Hotellier V., Morinière C., Descamps P., Procaccio V., Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Human Reproduction Update*. 2016; 22 (6): 725–743. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>.
 5. Sasaki H., Hamatani T., Kamijo S., Iwai M., Kobanawa M., Ogawa S., Miyado K., Tanaka M. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00811>.
 6. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*. 2016; 61 (3): 253–278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>.
 7. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018; 39 (6): 990–1028. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
 8. Perminova S.G., Belova I.S., Mityurina E.V., Savostina G.V. Sovremennye aspekty diagnostiki i vedeniya patsientok s «bednym» otvetom na gonadotropnyu ovarial'nyu stimulyatsiyu v programmakh VRT [Current aspects of management and diagnosis in patients with poor ovarian response to gonadotropin stimulation in ART programs]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 8:12–21. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.12-21> (in Russian).
 9. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Metody opredeleniya minimal'no neobkhodimogo ob'yema vyborki v meditsinskikh issledovaniyakh [Methods for determining the minimum required sample size in medical research]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019; 65 (6): 10. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10> (in Russian).
 10. Bavrina A.P. Sovremennye pravila primeneniya parametricheskikh i neparametricheskikh kriteriev v statisticheskom analize mediko-biologicheskikh dannykh [Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2021; 1 (66): 64–73. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-parametricheskikh-i-neparametricheskikh-kriteriev-v-statisticheskom-analize-mediko-biologicheskikh> (accessed: June 01, 2026).
 11. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008; 44 (3): 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
 12. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009; 92 (1): 328–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>.
 13. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Asada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5: 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
 14. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M., Li Y., Tian X., Ma T., Tao J., Zhu K., Song Y., Ji P., Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (6): 939. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>.
 15. Woo M.M.M., Tai C.J., Kang S.K., Nathwani P.S., Pang S.F., Leung P.C.K. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4789–4797. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>.
 16. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Znachenie melatonina dlya deyatelnosti pecheni [Significance of melatonin for the liver activity]. *Meditsina*. 2018; 2: 35–38. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-melatonina-dlya-deyatelnosti-pecheni> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).

17. Sobolevskaya I.S., Zykova O.S., Myadelets O.D. Rol' melatonina v fiziologii i patologii kozhi [The role of melatonin in the physiology and pathology of the skin]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018; 17 (6): 116–123. DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201817061116> (in Russian).
18. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Budnevskiy A.V., Ovsyanikov E.S., Drobysheva E.S., Bolotskikh V.I., Makeeva A.V., Lushchik M.V. Melatonin i serdechno-sosudistaya patologiya: ot mekhanizmov deystviya k vozmozhnostyam klinicheskogo primeneniya (obzor literatury) [Melatonin and cardiovascular disease: from mechanisms of action to potential clinical use (literature review)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (8): 2892. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2892> (in Russian).
19. Burchakov D.I., Uspenskaya Yu.B. Antioksidantnyy, protivovospalitel'nyy i sedativnyy efekty melatonina: rezul'taty klinicheskikh issledovaniy [Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyputski*. 2017; 117 (4-2): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73> (in Russian).
20. Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J., Deng M.H., Wurtman R.J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987; 64 (4): 865–867. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
21. Rönneberg L., Kauppila A., Leppäluoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990; 71 (2): 493–496. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
22. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014; 102 (2): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
23. Radzinskiy V.E., Ermolenko K.S., Rapoport R.S. O roli melatonina v optimizatsii iskhodov vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Melatonin's role in improving outcomes of assisted reproductive technologies]. *Doctor.ru. Gynecology Endocrinology*. 2014; 8 (96), P. I: 34–37. Available at: <https://journalgynecology.ru/wp-content/uploads/2019/02/O-rol-melatonina-v-optimizatsii-ishodov.pdf> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
24. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.
25. Michurina S.V., Kolesnikov S.I., Ishchenko I.Yu., Arkhipov S.A. Vliyanie melatonina na ekspressiyu belkov Bcl-2 i Bad v kletkakh zheltykh tel yaichnikov posle vozdeystviya eksperimental'noy gipertermii [The effect of melatonin on the Bcl-2 and Bad proteins expression in ovarian corpus luteum cells after exposure to experimental hyperthermia]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9 (1): 203–213. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.1.20> (in Russian).
26. Moshkalova G.N., Anartaeva G.Zh., Kurmanova A.M., Mamedaliev N.M., Aimbetova A.R., Salkenova A.A., Seyitkazy D.E., Amanullaeva M.S. Otsenka retseptivnosti endometriya: sovremennye podkhody (obzor) [Evaluation of endometrial receptivity: modern approaches (review)]. *Vestnik KazNMU*. 2022; 1: 43–49. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-retseptivnosti-endometriya-sovremennye-podhody-obzor> (accessed: June 01, 2026). (in Russian).
27. Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E.A., Besman I.V., Zamakhovskaya L.Yu., Shagan O.A. Materinskie faktory riska neudach i defektov implantatsii posle EKO [The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 13: 166–178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-166-178> (in Russian).
28. Adamyan L.V., Alyasova A.V., Pivazyayn L.G., Stepanyan A.A. Immunologicheskie aspekty endometri- oza: patofiziologicheskiye mekhanizmy, diagnostika, autoimmunitet, targetnaya terapiya i modulyatsiya [Immunological aspects of endometriosis: pathophysiological mechanisms, diagnosis, autoimmunity, targeted therapy and modulation]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2024; 30 (2): 15–31. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20243002115> (in Russian).
29. Danusevich I.N. Sostoyanie endokrinnoy i immunnnoy sistem u zhenshchin s khronicheskim endometritom i re- produktivnymi narusheniyami [Endocrine and immune systems in women with chronic endometritis and repro- ductive disorders]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013; 8-3: 108–111. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=3905> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
30. Dzherieva I.S., Brovkina S.S., Reshetnikov I.B., Komurdzhyants M.S., Zibarev A.L., Tishchenko Yr.V., Kurkueva F.T. Rol' melatonina i yego retseptorov v regulyatsii metabolicheskikh protsessov [The role of melatonin and its receptors in the regulation of metabolic processes]. *Glavnyy vrach. Endokrinologiya*.

- 2022; 4 (85): 61–64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
31. Shirinkina A.S., Maksimov A.Yu. Geneticheskie faktory predispozitsionnosti k sakharnomu diabētu 2 tipa [Genetic predisposition factors for type 2 diabetes mellitus]. *Vestnik PFITS*. 2022; 2: 1–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-predispozitsionnosti-k-sakharnomu-diabētu-2-go-tipa> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
32. Artymuk N.V., Tachkova O.A. Defitsit vitamina D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Vitamin D deficiency and women's reproductive health]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021; 3: 189–195. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.189-195> (in Russian).
33. Ramazanova F.U., Khamoshina M.B., Gigani O.O., Tulupova M.S. Vitamin D i yego retseptory v patogeneze akusherskikh oslozhneniy: sovremennyy vzglyad na problemu [Vitamin D and its receptors in the pathogenesis of obstetric complications: a modern view of the problem]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 8 (3): 75–80. DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13011> (in Russian).
34. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Pyatin V.F., Sergeeva M.S., Antipov O.I. Melatonin – izvestnye i novye oblasti klinicheskogo primeneniya [Melatonin – known problems and perspectives of clinical usage]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2017; 117 (4-2): 74–78. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274-78> (in Russian).
35. Vakhlova O.S., Oboskalova T.A., Kvashnina E.V., Mukhlynina E.A. Klinicheskaya effektivnost' programmy ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya na fone prekontseptsionnoy podgotovki s vklucheniem melatonina [Clinical efficacy of an in vitro fertilization program with preconception preparation including melatonin]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 6: 67–74. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74> (in Russian).

Received February 02, 2026; accepted May 07, 2026.

Information about the authors

Ichmelyan Al'bert Misakovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and a Course in Dentistry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ichmelyan@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-4320-1406>.

Davidyan Liana Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Bogdasarov Azat Yur'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: azat-01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Bogdasarova Regina Azatovna, Student, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: bogdasarovar@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-7794-6772>.

For citation

Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A. Rol' defitsita melatonina v patogeneze idiopaticheskogo besplodiya u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta: prospektivnoe kogortnoe issledovanie [The role of melatonin deficiency in the pathogenesis of idiopathic infertility in women of advanced maternal age: A prospective cohort study]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 111–120. DOI: [10.34014/2227-1848-2026-2-111-120](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2026-2-111-120) (in Russian).

УДК 616.33-006.6-089

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-121-130

ГАСТРОЭНТЕРОСТОМИЯ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ СТЕНОЗЕ ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В.К. Лядов¹⁻³, Т.С. Болдырева¹, И.А. Скляр¹, Д.А. Схалыхов⁴, Д.В. Ерыгин¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина

Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия;

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Опухолевый стеноз выходного отдела желудка (ОСВОЖ) является частым и серьезным осложнением резектабельного рака желудка, нарушающим питание и препятствующим проведению неоадьювантной химиотерапии (НАПХТ), что ухудшает отдаленные результаты лечения. Критерии выбора оптимального метода восстановления проходимости требуют дальнейшего изучения. Цель. Анализ данных современной литературы об эффективности эндоскопического стентирования и формирования гастрознтеростомы (ГЭС) при ОСВОЖ у пациентов с резектабельным раком желудка; оценка их влияния на возможность проведения НАПХТ и последующего радикального хирургического лечения; представление клинического опыта применения формирования ГЭС в собственной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен анализ данных современной научной литературы, включая ретроспективные исследования, систематические обзоры и рандомизированные контролируемые испытания, касающиеся эффективности эндоскопического стентирования желудка и формирования ГЭС при резектабельном раке желудка. Также представлены результаты собственной серии наблюдений применения ГЭС при ОСВОЖ перед НАПХТ и радикальным хирургическим вмешательством.

Результаты. Анализ литературы продемонстрировал, что формирование ГЭС обеспечивает более длительный контроль симптомов и значительное снижение частоты реинтервенций по сравнению со стентированием желудка. Также данная методика связана с улучшением показателей общей выживаемости в сравнении с первоначальным выполнением радикального хирургического вмешательства. В представленной собственной серии случаев при лапароскопическом формировании ГЭС послеоперационных осложнений отмечено не было. Все пациенты успешно завершили запланированную НАПХТ и перенесли радикальное хирургическое вмешательство в объеме дистальной резекции желудка. При гистологическом исследовании у одного пациента была отмечена II степень регрессии опухоли (TRG-2 по Mandard), в остальных случаях – лечебный патоморфоз TRG-3 по Mandard.

Выводы. Лапароскопическая ГЭС является безопасным и высокоэффективным методом коррекции ОСВОЖ у пациентов с резектабельным раком желудка, позволяющим восстановить пассаж кишечного содержимого, обеспечить проведение НАПХТ и создать условия для последующего радикального лечения.

Ключевые слова: опухолевый стеноз выходного отдела желудка, рак желудка, гастрознтеростомия, эндоскопическое стентирование, неоадьювантная химиотерапия.

Введение. Ключевым этапом лечения местно-распространенных форм рака желудка является хирургическое вмешательство, однако без периоперационной химиотерапии его эффективность значительно снижается. В то же

время высокая частота развития осложнений опухолевого процесса при раке желудка нередко препятствует проведению лекарственного лечения. Так, опухолевый стеноз выходного отдела желудка (ОСВОЖ) занимает второе

место в структуре осложнений (26,1 %) рака желудка, уступая лишь кровотечению (41,5 %) [1]. ОСВОЖ проявляется тошнотой, периодической рвотой, болями в эпигастрии, развитием нутритивной недостаточности и водно-электролитными нарушениями [2, 3]. Он значительно ухудшает качество жизни пациентов и препятствует проведению неоадьювантного компонента перооперационной химиотерапии.

В настоящее время не существует единого подхода к лечению опухолевого стеноза у пациентов с резектабельным раком желудка. Российские клинические рекомендации в качестве метода выбора предлагают эндоскопическое стентирование желудка [4]. Международные сообщества подчеркивают преимущество формирования гастроэнтеростомы (ГЭС) у пациентов с благоприятным прогнозом. Так, Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать ГЭС при ожидаемой продолжительности жизни пациентов более двух месяцев [5]. Однако четкие критерии по применению данной методики до сих пор не обозначены [6].

Цель исследования. Систематизировать данные современной литературы о методах коррекции ОСВОЖ (стентирование желудка, формирование ГЭС) у пациентов с резектабельным раком желудка, оценить их влияние на возможность проведения НАПХТ и радикального хирургического лечения, а также представить собственный опыт применения ГЭС при ОСВОЖ перед комбинированным лечением.

Материалы и методы. Проведен анализ данных современной научной литературы: ретроспективных исследований, систематических обзоров и рандомизированных контролируемых испытаний, касающихся эффективности эндоскопического стентирования желудка и формирования ГЭС при резектабельном раке желудка. Кроме того, представлены результаты собственной серии наблюдений применения ГЭС при ОСВОЖ перед НАПХТ и радикальным хирургическим вмешательством.

Результаты. Сравнение эндоскопического стентирования и гастростомии. Опубликован ряд работ, демонстрирующих преимущество формирования ГЭС в отношении продолжительности купирования симптомов опухолевого стеноза. Так, в исследовании

S. Jang et al. был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 310 пациентов с метастатическим раком желудка, осложненным ОСВОЖ (183 чел. – эндоскопическое стентирование, 127 чел. – ГЭС), который продемонстрировал, что эффективность лечения в группе ГЭС была значительно выше по сравнению с группой эндоскопического стентирования (96,5 сут и 169,2 сут соответственно, $p < 0,001$), что отразилось и на медиане общей выживаемости (119,9 дня и 193,4 дня соответственно, $p < 0,001$) [7]. В 2019 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ I. Mintziras et al., включавший данные более 2300 пациентов с метастатическим раком желудка и поджелудочной железы с ОСВОЖ, одной группе которых было выполнено эндоскопическое стентирование, а другой – формирование ГЭС [8]. Последнее было ассоциировано с более длительной продолжительностью жизни (в среднем на 43 дня, 95 % ДИ 12–73,7, $p = 0,006$) и почти вдвое меньшей частотой повторных вмешательств по сравнению с эндоскопическим стентированием (ОШ=2,95; 95 % ДИ 1,70–5,14; $p < 0,001$).

Приведенные выше данные находят подтверждение в недавно завершившемся первом международном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании A.Y.B. Teoh et al., включившем 97 пациентов и продемонстрировавшем явное преимущество формирования ГЭС перед стентированием в отношении купирования проявлений ОСВОЖ [9]. Так, в работе было показано снижение частоты повторных вмешательств в течение 6 мес. в группе ГЭС (4 % против 29 %, $p = 0,002$). Кроме того, функциональный статус пациентов, оцениваемый по шкале GOOSS (Gastric Outlet Obstruction Scoring System) через 1 мес. после вмешательства, в группе ГЭС был достоверно выше (2,41 против 1,91, $p = 0,012$). Таким образом, полученные данные доказывают, что ГЭС обеспечивает более надежное и долгосрочное купирование ОСВОЖ по сравнению с эндоскопическим стентированием, что имеет большое значение для пациентов, которым планируется проведение химиотерапии.

Преимущества малоинвазивных методик формирования ГЭС. Малоинвазивные методики

формирования ГЭС позволяют не только снизить частоту развития осложнений, но и ускорить начало химиотерапии. Так, в исследовании T. Ojima et al. были ретроспективно оценены результаты лечения 53 пациентов с нерезектабельным раком желудка. Было продемонстрировано, что количество послеоперационных осложнений после лапароскопических вмешательств было значительно ниже в сравнении с открытой методикой (3,3 % против 30,4 %, $p=0,015$). Кроме того, у 6 пациентов в группе с открытым вмешательством был отмечен гастростаз, что потребовало установки назогастрального зонда. После формирования ГЭС среднее время до начала химиотерапии было значительно ниже при использовании лапароскопического метода по сравнению с открытым (6 дней против 13,5 дня, $p=0,029$) [10].

Кроме лапароскопического доступа, к современным малоинвазивным методам формирования ГЭС относится эндосонографическая гастроеюностомия (EUS-GE). Данные исследования A.Y.B. Teoh et al. демонстрируют, что EUS-GE позволяет обеспечить крайне низкую частоту повторных вмешательств по сравнению со стентированием (4 % против 29 %, $p=0,002$), а также характеризуется сокращением длительности госпитализации по сравнению с эндоскопическим стентированием (4 дня и 6 дней соответственно, $p=0,013$) [9].

Таким образом, малоинвазивные варианты формирования ГЭС позволяют не только успешно восстановить питание пациента, но и в короткие сроки создать условия для проведения полноценной химиотерапии.

Эффективность стентирования в предоперационной подготовке. В ретроспективном исследовании S.M. Saeed et al. анализировали результаты лечения 161 пациента с ОСВОЖ на фоне метастатического либо местнораспространенного рака желудка, которым выполнялось стентирование саморасширяющимися металлическими стентами [11]. Отмечена высокая клиническая эффективность процедуры: улучшение по шкале GOOSS наблюдалось у 99 % пациентов через 1 нед. и у 97 % через 12 нед. после вмешательства. Кроме того, такие осложнения, как перфорация опухоли или аспирационная пневмония,

в данной когорте пациентов отсутствовали. Однако в 36,6 % случаев потребовалось рестентирование, в 6,2 % – формирование ГЭС вследствие развития таких осложнений, как перелом стента (33,3 %), его миграция (22,2 %) и тонкокишечная непроходимость (44,4 %). Особый интерес представляет подгруппа из 40 пациентов (24,8 %), в которой стентирование использовалось в качестве «моста к хирургии». В 94,6 % случаев удалось завершить НАПХТ и провести радикальное хирургическое лечение. Выживаемость в течение 1 года в этой группе составила 87,5 %. Исследование также продемонстрировало, что стентирование способствует стабилизации нутритивного статуса: уровень альбумина и индекс массы тела (ИМТ) оставались стабильными в течение 4 нед. после процедуры ($p=0,05$ и $p=0,36$ соответственно).

Результаты данной работы подтверждают, что стентирование при ОСВОЖ не только эффективно купирует симптомы опухолевого стеноза, но и создает условия для безопасного проведения НАПХТ, повышая вероятность успеха радикального лечения, однако необходимость рестентирования в 36,6 % указывает на некоторые ограничения в использовании этого метода.

Эффективность ГЭС как метода предоперационной подготовки. В исследовании T. Tanaka et al. была изучена комбинированная стратегия лечения пациентов с резектабельным раком желудка, осложненным ОСВОЖ, включающая лапароскопическое формирование ГЭС и последующую НАПХТ [12]. В работу было включено 54 пациента: 26 чел. – группа ГЭС с последующей НАПХТ и радикальным хирургическим вмешательством, 28 чел. – группа хирургического лечения без подготовки. После формирования ГЭС осложнения II степени и выше по классификации Clavien – Dindo возникли у 7,7 % пациентов, при этом серьезные осложнения ($\geq$ III степени) отсутствовали. Ни у одного из пациентов в группе НАПХТ не было отмечено прогрессирования заболевания в течение всего периода проведения химиотерапии. В отдаленном периоде (84,9 мес.) частота рецидивов была значительно ниже в группе ГЭС + НАПХТ по сравнению с группой гастрэктомии (26,9 % против 57,1 %, $p=0,031$), при этом гематогенные метастазы также реже встречались в

группе ГЭС + НАПХТ (7,7 % против 32,1 %, $p=0,041$). Трехлетняя общая выживаемость в группе ГЭС + НАПХТ составила 72,1 % против 53,6 % в контрольной ($p=0,105$). Авторы отмечают, что формирование ГЭС позволяет быстро купировать симптомы ОСВОЖ и восстановить нормальное питание, что особенно важно для пациентов с низким ИМТ ($<18,5$ кг/м²) и местнораспространенными опухолями. После формирования ГЭС было отмечено значительное улучшение функционального статуса по шкале GOOSS ($p<0,001$), при этом 96 % пациентов смогли вернуться к нормальному питанию перед проведением гастрэктомии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гастроэнтеростомия в сочетании с НАПХТ является безопасной и эффективной стратегией для пациентов с резектабельным раком желудка и ОСВОЖ, особенно у пациентов с низким ИМТ и местнораспространенными опухолями.

Собственный опыт применения ГЭС. Нами были проанализированы данные пяти пациентов (четыре мужчин, одной женщины) с резектабельным раком желудка, осложненным ОСВОЖ. С марта 2024 г. по май 2025 г. на базе

онкологических отделений № 4 и № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (Онкологический центр № 1) этим пациентам было выполнено лапароскопическое формирование ГЭС в рамках подготовки к проведению комбинированного противоопухолевого лечения.

Возраст пациентов составлял 53–73 года. У всех была диагностирована аденокарцинома желудка III стадии (cT3-T4aN1-N2M0), сопровождавшаяся типичной клинической симптоматикой ОСВОЖ: периодической рвотой съеденной пищи, снижением массы тела и нарушением питания с развитием кахексии. ИМТ перед вмешательством составил от 19,5 до 23,7 кг/м². Показатели белкового обмена у 3 пациентов были представлены уровнем альбумина (29,1–40,6 г/л), у остальных – только содержанием общего белка (46,9–65,1 г/л). Это ограничивает полноценную оценку нутритивного статуса, однако сниженные значения ИМТ и клинические проявления кахексии позволяют предполагать наличие белково-энергетической недостаточности. Коморбидный фон оценивался по индексу Чарлсон и варьировал от 3 до 6 баллов, функциональный статус по шкале ECOG – от 0 до 3 баллов (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Характеристика пациентов

Patient characteristics

№ пациента	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Индекс коморбидности Чарлсон, баллов Charlson Comorbidity Index score	ECOG, баллов ECOG score	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Вес на момент ГЭС, кг Weight at GES, kg	Потеря веса за последние 6 мес., % 6-month weight loss, %	Общий белок, г/л Total protein, g/L	Альбумин, г/л Albumin, g/L
1	65	Муж. Male	3	3	19,5	52	16,2	49,7	40,6
2	70	Муж. Male	5	0	23,7	68	-	49,2	32,5
3	60	Жен. Female	5	0	23,2	58	21,6	46,9	29,1
4	73	Муж. Male	6	0	23,7	66	9,5	65,1	-
5	53	Муж. Male	4	0	22,1	67	13,3	58,7	-

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ГЭС – гастроэнтеростомия.

Note. BMI – body mass index; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GES – gastroenterostomy.

Решение о выполнении гастроэнтеростомии в каждом случае принималось мультидисциплинарным консилиумом с целью восстановления пассажа пищи и обеспечения возможности проведения НАПХТ в оптимальные сроки.

Лапароскопическое формирование гастроэнтероанастомоза выполнялся с использованием эндоскопических линейных сшивающих аппаратов. После визуализации опухоли желудка, исключения канцероматоза брюшины на расстоянии 15–30 см от связки Трейца выделялась петля тощей кишки, которая подводилась к большой кривизне желудка для формирования впередиободочного гастроэнтероанастомоза. В двух наблюдениях был сформирован гастроэнтероанастомоз по Ру с дополнительным формированием энтеро-

энтероанастомоза. Интраоперационно оценивалась герметичность анастомоза, адекватность кровоснабжения и отсутствие натяжения тканей.

Средняя продолжительность операции составила $123,6 \pm 50,8$ мин. Кровопотеря была незначительной. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений в течение всего времени до радикального вмешательства (от 91 до 118 дней).

Все пациенты завершили НАПХТ в полном объеме и перенесли радикальное лапароскопическое вмешательство – дистальную субтотальную резекцию желудка. В четырех случаях по результатам гистологического исследования была выявлена III степень регресса опухоли по Mandard (TRG-3), у одного пациента – II степень (TRG-2) (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Результаты формирования гастроэнтеростомы

Gastroenterostomy outcomes

№ пациента	Длительность операции, мин Operation time, min.	Время от ГЭС до операции, мес. Time from GES to surgery, months	Лечебный патоморфоз опухоли Tumor regression grade	Вид НАПХТ NACT regimen	Количество курсов No. of cycles	Общий белок на момент ДРЖ, г/л Total protein at DGR g/L	Альбумин на момент ДРЖ, г/л Albumin at DGR, g/L	Вес на момент ДРЖ (прирост), кг Weight at DGR (weight gain), kg
1	35	3,93	TRG-3	FOLFOX	4	54,6	36,2	57 (+5)
2	150	3,73	TRG-3	FLOT	4	59,6	-	70 (+2)
3	125	3,03	TRG-3	FLOT	4	56,7	-	58 (0)
4	143	3,77	TRG-2	FOLFOX	4	72,5	-	66 (0)
5	165	3,50	TRG-3	FLOT	4	65,8	-	75 (+8)

Примечание. НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия, ДРЖ – дистальная резекция желудка, TRG – степень опухолевого регресса (Tumor Regression Grade).

Note. NACT – neoadjuvant chemotherapy; DGR – distal gastrectomy; TRG – tumor regression grade.

Таким образом, представленная серия наблюдений демонстрирует безопасность и клиническую целесообразность лапароскопической гастроеюностомии как этапа подготовки пациентов с ОСВОЖ к проведению НАПХТ и последующей радикальной операции. Восстановление пассажа и частичная стабилизация нутритивного статуса позволили избежать задержки лечения и выполнить химиотерапию в запланированные сроки.

Обсуждение. ОСВОЖ остается тяжелым осложнением местно-распространенных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как рак желудка (35 % случаев) и рак поджелудочной железы (15–25 % случаев) [13]. В настоящее время основными методами купирования ОСВОЖ являются эндоскопическое стентирование и гастроеюностомия. Оба метода имеют свои преимущества и ограничения. Проведенный анализ литера-

туры и представленная серия наблюдений демонстрируют, что формирование ГЭС является эффективным методом коррекции данной патологии у пациентов с резектабельным раком желудка, которым планируется НАПХТ. Эндоскопическое стентирование, указанное в российских клинических рекомендациях в качестве метода первой линии, обладает минимальной инвазивностью и позволяет быстро восстановить проходимость желудка [4]. В литературном обзоре К.И. Салимзянова и соавт. также подчеркивается, что стентирование обеспечивает быстрое облегчение симптомов (улучшение по шкале GOOSS с 0,4 до 2,4 балла в среднем за 4 дня), но сопровождается высокой частотой повторных вмешательств (до 23,6 % при использовании непокрытых стентов) [14]. Его эффективность ограничена не только высокой частотой рестентирования (36,6 %), но и риском развития таких осложнений, как миграция или перелом стента [11]. В то же время гастроеюностомия, особенно выполненная лапароскопическим доступом, обеспечивает более длительную ремиссию симптомов и снижает потребность в повторных вмешательствах [8, 9].

Важным преимуществом лапароскопической ГЭС является ее роль в подготовке пациентов к НАПХТ. Как продемонстрировали Т. Tanaka et al., комбинированная стратегия, включающая ГЭС с последующей НАПХТ, позволяет не только купировать симптомы об-

струкции, но и улучшить отдаленные результаты лечения, снижая частоту рецидивов по сравнению с гастрэктомией без предоперационной терапии [12]. Кроме того, лапароскопический доступ сокращает время до начала химиотерапии и снижает частоту послеоперационных осложнений [10], что критически важно для пациентов с исходно плохим нутритивным статусом.

Представленная серия наблюдений иллюстрирует успешное применение лапароскопической гастроеюностомии у пациентов с резектабельным раком желудка и ОСВОЖ. Восстановление пассажа позволило провести полноценную НАПХТ, а последующие радикальные операции были выполнены с достижением R0-резекции и значительным регрессом опухоли (TRG-3 по Mandard).

Заключение. Лапароскопическое формирование ГЭС представляет собой перспективный вариант купирования ОСВОЖ у пациентов с резектабельным раком желудка. Его преимущества включают длительный контроль симптомов, низкую частоту осложнений и возможность быстрого перехода к химиотерапии. Однако выбор метода декомпрессии должен основываться на индивидуальных характеристиках пациента, включая функциональный статус (ECOG 0-2), прогноз и техническую доступность вмешательства. Дальнейшие проспективные исследования помогут уточнить оптимальные алгоритмы лечения этой категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Лядов В.К., Болдырева Т.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Схяхов Д.А., Болдырева Т.С., Скляр И.А.

Статистическая обработка данных: Схяхов Д.А., Болдырева Т.С., Скляр И.А.

Анализ и интерпретация данных: Лядов В.К., Ерыгин Д.В.

Написание и редактирование текста: Лядов В.К., Схяхов Д.А., Болдырева Т.С., Ерыгин Д.В.

Литература

1. Седиков И.Е., Совпель О.В., Заика А.Н., Кондаков М.Д., Баргути Р.А.А. Симптоматические оперативные вмешательства при осложненных формах рака желудка. Новообразование. 2021; 13 (1): 23–29. DOI: 10.26435/neoplasms.v13i1.350.

2. *Brimhall B., Adler D.G.* Enteral Stents for Malignant Gastric Outlet Obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2011; 21 (3): 389–403. DOI: 10.1016/j.giec.2011.04.002.
3. *Koop A.H., Palmer W.C., Stancampiano F.F.* Gastric outlet obstruction: A red flag, potentially manageable. *CCJM*. 2019; 86 (5): 345–353. DOI: 10.3949/ccjm.86a.18035.
4. Рак желудка. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1 (дата обращения: 05.12.2025).
5. *Ahmed O., Lee J.H., Thompson C.C., Faulx A.* AGA Clinical Practice Update on the Optimal Management of the Malignant Alimentary Tract Obstruction: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 19 (9): 1780–1788. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.046.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 3.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2025. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (дата обращения: 05.12.2025).
7. *Jang S., Stevens T., Lopez R., Bhatt A., Vargo J.J.* Superiority of Gastrojejunostomy Over Endoscopic Stenting for Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 17 (7): 1295–1302.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.042.
8. *Mintziras I., Miligkos M., Wächter S., Manoharan J., Bartsch D.K.* Palliative surgical bypass is superior to palliative endoscopic stenting in patients with malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019; 33 (10): 3153–3164. DOI: 10.1007/s00464-019-06955-z.
9. *Teoh A.Y.B., Lakhtakia S., Tarantino I., Perez-Miranda M., Kunda R., Maluf-Filho F., Dhir V., Basha J., Chan S.M., Ligresti D., Ma M.T.W., de la Serna-Higuera C., Yip H.C., Ng E.K.W., Chiu P.W.Y., Itoi T.* Endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus uncovered duodenal metal stenting for unresectable malignant gastric outlet obstruction (DRA-GOO): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2025; 10 (6): e8–e16. DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00136-0.
10. *Ojima T., Nakamori M., Nakamura M., Katsuda M., Hayata K., Yamaue H.* Laparoscopic Gastrojejunostomy for Patients with Unresectable Gastric Cancer with Gastric Outlet Obstruction. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017; 21 (8): 1220–1225. DOI: 10.1007/s11605-017-3387-0.
11. *Saeed S.M., Bilal S., Siddique M.Z., Saqib M., Shahid S., Ghumman A.N., Yusuf M.A.* Pyloric stent insertion in malignant gastric outlet obstruction: moving beyond palliation. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2021; 14: 26317745211047012. DOI: 10.1177/26317745211047012.
12. *Tanaka T., Suda K., Nakauchi M., Fujita M., Suzuki K., Umeki Y., Serizawa A., Akimoto S., Watanabe Y., Shibasaki S., Matsuoka H., Inaba K., Uyama I.* Safety and feasibility of laparoscopic stomach-partitioning gastrojejunostomy combined with neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive gastrectomy for resectable gastric cancer with gastric outlet obstruction». *Surg Endosc*. 2025; 39 (2): 837–849. DOI: 10.1007/s00464-024-11427-0.
13. *Wierzbicka A., Shah T.* Advancing care in malignant gastric outlet obstruction: a contemporary review of management strategies. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2025; 41 (6): 409–415. DOI: 10.1097/MOG.0000000000001101.
14. Салимзянов К.И., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Пирогов С.С., Соболев Д.Д. Выбор метода коррекции опухолевых стенозов выходного отдела желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12 (2): 66–76. DOI: 10.17116/onkolog20231202166.

Поступила в редакцию 15.12.2025; принята 27.04.2026.

Авторский коллектив

Лядов Владимир Константинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим отделением № 4 Онкологического центра № 1, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы». 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 654005,

Россия, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр-т Строителей, 5; e-mail: vlyadov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7281-3591>.

Болдырева Татьяна Сергеевна – врач-онколог отделения онкологии № 4 Онкологического центра № 1, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы». 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7; e-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4174-6637>.

Скляр Илья Алексеевич – врач-онколог отделения онкологии № 2 Онкологического центра № 1, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы». 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7; e-mail: dr.isklyar@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8172-8122>.

Схалыхов Давлет Анзаурович – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: dvl-skx@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5661-0610>.

Ерыгин Дмитрий Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии, заведующий онкологическим отделением № 2 Онкологического центра № 1, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы». 117152, Россия, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7; e-mail: erigind@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7278-8525>.

Образец цитирования

Лядов В.К., Болдырева Т.С., Скляр И.А., Схалыхов Д.А., Ерыгин Д.В. Гастроэнтеростомия при опухолевом стенозе выходного отдела желудка перед проведением неoadъювантной химиотерапии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 121–130. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-121-130.

GASTROENTEROSTOMY FOR GASTRIC OUTLET OBSTRUCTION IN PATIENTS AWAITING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY: A LITERATURE REVIEW AND CASE SERIES

V.K. Lyadov ¹⁻³, T.S. Boldyreva ¹, I.A. Sklyar ¹, D.A. Skhalyakhov ⁴, D.V. Yerygin ¹

¹ City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch of the Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health
of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Gastric outlet obstruction (GOO) is a common and severe complication of resectable gastric cancer that impairs nutrition and prevents neoadjuvant chemotherapy (NACT), thereby worsening long-term outcomes. The criteria for choosing the optimal method to restore patency require further investigation.

Objective. The aim of the study is to analyze current literature data on the efficacy of endoscopic stenting and gastroenterostomy (GES) for gastric outlet obstruction (GOO) in patients with resectable gastric cancer; to evaluate the impact of these surgeries on the feasibility of neoadjuvant chemotherapy (NACT) and subsequent radical surgical treatment; and to present our own clinical experience with GES formation.

Materials and Methods. We analyzed current scientific literature – including retrospective studies, systematic reviews, and randomized controlled trials – on the efficacy of endoscopic gastric stenting and gastroenterostomy (GES) in resectable gastric cancer. We also report a clinical case series of GES for GOO performed prior to NACT and radical surgical resection.

Results. The literature review demonstrated that GES formation provided longer symptom control and a significant reduction in the reintervention rate compared with gastric stenting. This technique is also associated with improved overall survival rates compared to upfront radical surgery. In our presented case series, no postoperative complications were reported following laparoscopic GES formation. All patients

successfully completed the planned NACT and underwent radical surgery via distal gastrectomy. Histopathological examination revealed tumor regression grade 2 (Mandard TRG-2) in one patient, while the remaining cases demonstrated treatment response classified as Mandard TRG-3.

Conclusion. Laparoscopic GES is a safe and highly effective method for correcting GOO in patients with resectable gastric cancer. It restores gastrointestinal transit, ensures NACT, and creates favorable conditions for subsequent radical surgery.

Key words: tumor stenosis of the gastric outlet, gastric cancer, gastrojejunostomy, endoscopic stenting, neoadjuvant chemotherapy.

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

Author contributions

Research concept and design: Lyadov V.K., Boldyreva T.S.

Literature search, participation in the study, data processing: Skhalyakhov D.A., Boldyreva T.S., Sklyar I.A.

Statistical data processing: Skhalyakhov D.A., Boldyreva T.S., Sklyar I.A.

Data analysis and interpretation: Lyadov V.K., Erygin D.V.

Text writing and editing: Lyadov V.K., Skhalyakhov D.A., Boldyreva T.S., Erygin D.V.

References

1. Sedakov I.E., Sovpel' O.V., Zaika A.N., Kondakov M.D., Barguti R.A.A. Simptomatiche operativnye vmeshatel'stva pri oslozhnennykh formakh raka zheludka [Symptomatic operational interventions in complicated forms of stomach cancer]. *Novoobrazovanie*. 2021; 13 (1): 23–29. DOI: 10.26435/neoplasm.v13i1.350 (in Russian).
2. Brimhall B., Adler D.G. Enteral Stents for Malignant Gastric Outlet Obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2011; 21 (3): 389–403. DOI: 10.1016/j.giec.2011.04.002.
3. Koop A.H., Palmer W.C., Stancampiano F.F. Gastric outlet obstruction: A red flag, potentially manageable. *CCJM*. 2019; 86 (5): 345–353. DOI: 10.3949/ccjm.86a.18035.
4. *Rak zheludka. Klinicheskiye rekomendatsii*. 2020 [Gastric cancer. Clinical guidelines. 2020]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1 (accessed: December 05, 2025) (in Russian).
5. Ahmed O., Lee J.H., Thompson C.C., Faulx A. AGA Clinical Practice Update on the Optimal Management of the Malignant Alimentary Tract Obstruction: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 19 (9): 1780–1788. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.046.
6. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 3.2025*. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (accessed: December 05, 2025).
7. Jang S., Stevens T., Lopez R., Bhatt A., Vargo J.J. Superiority of Gastrojejunostomy Over Endoscopic Stenting for Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 17 (7): 1295–1302.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.042.
8. Mintziras I., Miligkos M., Wächter S., Manoharan J., Bartsch D.K. Palliative surgical bypass is superior to palliative endoscopic stenting in patients with malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019; 33 (10): 3153–3164. DOI: 10.1007/s00464-019-06955-z.
9. Teoh A.Y.B., Lakhtakia S., Tarantino I., Perez-Miranda M., Kunda R., Maluf-Filho F., Dhir V., Basha J., Chan S.M., Ligresti D., Ma M.T.W., de la Serna-Higuera C., Yip H.C., Ng E.K.W., Chiu P.W.Y., Itoi T. Endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus uncovered duodenal metal stenting for unresectable malignant gastric outlet obstruction (DRA-GOO): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2025; 10 (6): e8–e16. DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00136-0.
10. Ojima T., Nakamori M., Nakamura M., Katsuda M., Hayata K., Yamaue H. Laparoscopic Gastrojejunostomy for Patients with Unresectable Gastric Cancer with Gastric Outlet Obstruction. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017; 21 (8): 1220–1225. DOI: 10.1007/s11605-017-3387-0.
11. Saeed S.M., Bilal S., Siddique M.Z., Saqib M., Shahid S., Ghumman A.N., Yusuf M.A. Pyloric stent insertion in malignant gastric outlet obstruction: moving beyond palliation. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2021; 14: 26317745211047012. DOI: 10.1177/26317745211047012.

12. Tanaka T., Suda K., Nakauchi M., Fujita M., Suzuki K., Umeki Y., Serizawa A., Akimoto S., Watanabe Y., Shibasaki S., Matsuoka H., Inaba K., Uyama I. Safety and feasibility of laparoscopic stomach-partitioning gastrojejunostomy combined with neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive gastrectomy for resectable gastric cancer with gastric outlet obstruction». *Surg Endosc.* 2025; 39 (2): 837–849. DOI: 10.1007/s00464-024-11427-0.
13. Wierzbicka A., Shah T. Advancing care in malignant gastric outlet obstruction: a contemporary review of management strategies. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2025; 41 (6): 409–415. DOI: 10.1097/MOG.0000000000001101.
14. Salimzyanov K.I., Ryabov A.B., Khomyakov V.M., Pirogov S.S., Sobolev D.D. Vybor metoda korrektsii opukholevykh stenozov vykhodnogo otdela zheludka [The choice of a method for the correction of pyloric tumor stenosis]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2023; 12 (2): 66–76. DOI: 10.17116/onkolog20231202166 (in Russian).

Received December 15, 2025; accepted April 27, 2026.

Information about the authors

Lyadov Vladimir Konstantinovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department No. 4, Oncology Center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Healthcare. 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoe Rd, 18A, Bldg. 7; Professor, Chair of Oncology and Palliative Medicine named after A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, Bldg. 1; Head of the Oncology Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 654005, Russia, Kemerovo region, Novokuznetsk, Stroiteley Ave., 5; e-mail: vlyadov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7281-3591>.

Boldyreva Tat'yana Sergeevna, Oncologist, Oncology Department No. 4, Oncology Center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Health. 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoe Rd, 18A, Bld 7; e-mail: dikovatatyanasergeevna@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4174-6637>.

Sklyar Il'ya Alekseevich, Oncologist, Oncology Department No. 2, Oncology Center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Healthcare. 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoye Rd, 18A, Bldg. 7; e-mail: dr.isklyar@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-8172-8122>.

Skhalyakhov Davlet Anzaurovich, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, Bld 2; e-mail: dvlt-skx@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-5661-0610>.

Erygin Dmitriy Valer'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Head of the Oncology Department No. 2, Oncology Center No. 1, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Department of Healthcare. 117152, Russia, Moscow, Zagorodnoye Rd, 18A, Bldg. 7; e-mail: erigind@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7278-8525>.

For citation

Lyadov V.K., Boldyreva T.S., Sklyar I.A., Skhalyakhov D.A., Erygin D.V. Gastroenterostomiya pri opukholevom stenozе vykhodnogo otdela zheludka pered provedeniem neoad'yuvantnoy khimioterapii [Gastroenterostomy for Gastric Outlet Obstruction in Patients Awaiting Neoadjuvant Chemotherapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2026; 2: 121–130. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-121-130 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.9:616.61-092.9:577.1

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-131-142

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА НЕФРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА: ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Г.Ф. Мухаммадиева¹, Э.Р. Кудояров¹, А.Р. Ахмадеев¹,
А.А. Гизатуллина¹, Д.А. Смолянкин¹, Д.О. Каримов^{1,2}

¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда
и экологии человека», г. Уфа, Россия;

² ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного
здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва, Россия

Хронический стресс и прием парацетамола представляют собой распространенные факторы, потенциально нарушающие гомеостаз. Их взаимодействие и влияние на почечную функцию остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценить влияние хронического стресса на нефротоксичность парацетамола у крыс с помощью гистоморфологического и биохимического анализа.

Материалы и методы. 48 крыс были разделены на 4 группы: «Контроль», «Стресс», «Парацетамол» (1000 мг/кг/день) и «Парацетамол + стресс». Хронический стресс моделировали в течение 28 дней. После эвтаназии проведен гистологический анализ почек (окраска Н&Е) и измерены биохимические показатели сыворотки крови (ферменты, метаболиты азота, липиды). Статистическая обработка выполнена с использованием бутстреп-теста с поправкой Холма – Бонферрони ($p < 0,05$).

Результаты. Наиболее выраженные изменения азотистого обмена выявлены при комбинированном воздействии: у самцов в группе «Парацетамол + стресс» уровень мочевины и мочевой кислоты был максимальным и достоверно превышал контроль ($11,47 \pm 0,36$ ммоль/л против $9,81 \pm 0,22$ ммоль/л и $86,86 \pm 4,37$ мкмоль/л против $55,50 \pm 2,28$ мкмоль/л, $p = 0,001$). Гистологически у этой группы наблюдались наиболее тяжелые поражения: деформация почечных телец, очаги склероза, массивные скопления эритроцитов. Выявлены значимые половые различия: парацетамол повышал уровень триглицеридов у самок ($2,28 \pm 0,41$ ммоль/л против $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л, $p = 0,007$), но снижал у самцов. Хронический стресс вызывал значительный рост активности ЛДГ у самцов ($2265,69 \pm 86,57$ Ед/л против $1777,02 \pm 93,94$ Ед/л, $p = 0,001$).

Выводы. Установлено синергетическое влияние хронического стресса и парацетамола, приводящее к значительным нарушениям азотистого обмена и прогрессирующим структурным повреждениям почек. Результаты демонстрируют выраженную половую специфичность метаболических реакций. Полученные данные указывают на потенциальный риск усиления нефротоксичности парацетамола в условиях хронического стресса и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: парацетамол, хронический стресс, нефротоксичность, гистология почек, биохимические показатели, крысы.

Введение. Хронический стресс представляет собой состояние длительного нарушения гомеостатического равновесия организма, что

значительно повышает риск возникновения различных патологий [1–4]. Ключевая роль в развитии стресс-индуцированных повреждений

принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системе, активация которых приводит к каскаду физиологических и биохимических изменений [5–8]. Одним из центральных звеньев патогенеза является окислительный стресс, который, вступая во взаимодействие с психоэмоциональным стрессом, формирует порочный круг, усугубляющий повреждение клеток и тканей [9–12].

Особый интерес представляет изучение комбинированного воздействия хронического стресса и ксенобиотиков, в частности, лекарственных средств. Парацетамол, будучи широко применяемым анальгетиком-антипиретиком, при определенных условиях обладает гепатотоксическим действием, во многом обусловленным индукцией окислительного стресса [13–16]. В условиях хронического стресса, когда адаптационные резервы организма и антиоксидантная защита могут быть истощены, токсическое действие парацетамола может потенцироваться.

В настоящее время гистоморфологические и биохимические изменения, возникающие при сочетанном воздействии парацетамола и хронического стресса недостаточно изучены, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Оценить гистоморфологические и биохимические показатели у крыс при внутрижелудочном введении парацетамола на фоне хронического стресса.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования выступили 48 аутобредных крыс обоего пола, вес которых находился в диапазоне от 190 до 210 г. Возраст подопытных особей на момент начала эксперимента составлял 10–12 нед. Содержание животных осуществлялось в специально приспособленном виварии, где им был обеспечен свободный доступ к пище и воде, за исключением ситуаций, обусловленных требованиями протокола. Все манипуляции, включая уход, кормление и процедуру эвтаназии, выполнялись в строгом соответствии с нормами российского законодательства, регламентирующего работу с лабораторными животными, включая ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержа-

нию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Дополнительно были учтены положения Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123), а также Директивы Европейского парламента и Совета 2010/63/ЕС по защите животных, применяемых в научных целях. Разрешение на проведение исследования было получено от локального этического комитета ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-1 от 22 января 2025 г.). До начала исследования крыс методом рандомизации разделили на 4 равные группы по 12 особей: по 6 самок и 6 самцов. Продолжительность экспериментального периода составила 28 дней.

Животным, отнесенным к группам «Парацетамол» и «Парацетамол + стресс», в рабочие дни 1 раз в сутки внутрижелудочно (при помощи зонда) вводили водный раствор парацетамола в дозировке 1000 мг на килограмм массы тела (концентрация 100 мг/см³). Указанная доза была определена на основе анализа литературных источников, согласно которым гепатотоксический эффект у крыс развивается при введении до 1500 мг/кг массы тела, в то время как для человека опасная интоксикация возможна уже при приеме 150–200 мг/кг. Особям из групп «Контроль» и «Стресс» аналогичным способом и с той же периодичностью вводили эквивалентный объем чистой дистиллированной воды.

Животные, включенные в группы «Парацетамол + стресс» и «Стресс», на протяжении всего исследования подвергались воздействию хронического стресса, моделирование которого осуществляли по методике непредсказуемого умеренного стресса [17], предусматривающей ежедневное применение 2–3 случайно выбранных стресс-факторов: социальная изоляция, иммобилизация, шумовое воздействие, непрерывное освещение в ночное время, а также временное ограничение доступа к пище и воде. Комбинации воздействий варьировали каждый день, причем один и тот же фактор не использовался дважды в течение суток.

На 29-е сут эксперимента крыс подвергли эвтаназии методом декапитации в соответствии с руководством AVMA 2020 г. Извлечение почек проводили в течение 2 мин после гибели животного. Фрагмент органа фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (ООО «Биовитрум», Россия) в течение 24 ч при температуре 4 °С.

После дегидратации в серии растворов с возрастающей концентрацией изопропанола материал заливали в парафин с использованием гистопротектора Excelsior ES (Thermo Scientific, США). Срезы толщиной 5–7 мкм готовили на микротоме HM 340E (Thermo Scientific) и окрашивали гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия). Полученные цифровые изображения (увеличение $\times 200$) регистрировали посредством камеры Celena X (Logos Biosystems, Республика Корея). Анализ изображений выполняли в программе QuPath v. 0.5.1 (Queen's University Belfast, Великобритания).

Оценка функционального состояния почек включала определение в сыворотке крови ак-

тивности ферментов: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Также анализировали концентрацию мочевой кислоты, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, триглицеридов и холестерина. Измерение биохимических показателей осуществляли с применением наборов реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) в полном соответствии с руководством производителя.

Обработка данных проводилась с использованием пакета SciPy в среде Python 3.10. Для статистической оценки применяли бутстреп-тест (10 000 ресэмплов) с поправкой Холма – Бонферрони для множественных сравнений. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ биохимических параметров выявил выраженное полостецифичное влияние парацетамола и хронического стресса на ферментативную активность (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей у крыс в контрольной и экспериментальных группах

Comparative characteristics of biochemical parameters in rats in the control and experimental groups

Показатель Parameter	Пол Gender	Контроль Control group	Стресс Stress group	Парацетамол Paracetamol group	Парацетамол + стресс Paracetamol + stress group
АСТ, Ед/л AST, U/L	М M	215,32±10,27	189,56±6,30	148,47±15,87 *,**	180,92±23,45
	Ж F	240,82±15,54	198,48±5,29 *	169,93±4,27 *,**	214,80±10,62 ***
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	М M	92,42±4,63	75,60±2,87 *	95,26±4,95 **	98,83±14,18
	Ж F	83,51±3,59	75,64±2,05	65,87±1,59 *,**	92,37±7,20 ***
ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	М M	1777,02±93,94	2265,69±86,57 *	1585,21±61,49 **	1827,51±104,12 **
	Ж F	2009,55±170,66	2058,23±79,94	1673,17±73,19 **	2060,66±111,18 ***
ЩФ, Ед/л ALP, U/L	М M	477,35±22,31	240,08±29,77 *	402,87±21,70 *,**	245,00±14,58 *,***
	Ж F	246,66±19,03	319,16±16,72 *	243,49±27,50	291,51±46,98

Белок, г/л Protein, g/L	M M	65,61±2,98	63,38±1,58	63,06±1,52	60,06±0,97
	Ж F	73,56±1,44	68,64±1,46	71,69±1,05	70,53±3,44
Альбумин, г/л Albumin, g/L	M M	31,75±1,21	33,33±0,76	30,62±0,97 **	31,22±0,53 **
	Ж F	39,55±0,54	36,90±0,92	36,71±0,44 *	36,12±1,92
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	M M	55,50±2,28	69,79±3,68 *	70,71±6,01	86,86±4,37 *, **
	Ж F	115,82±11,81	105,50±4,45	97,43±2,91	133,27±7,45 **, ***
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	M M	9,81±0,22	6,60±1,05 *	8,29±0,73	11,47±0,36 *, **, ***
	Ж F	12,47±0,43	6,92±0,48 *	10,62±0,52 *, **	8,60±0,46 *, **, ***
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	M M	55,16±3,12	64,78±7,79	43,39±2,86 *	53,29±8,20
	Ж F	56,16±2,96	52,67±7,42	31,03±1,31 *, **	35,44±2,92 *
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	M M	1,19±0,08	0,56±0,04 *	0,98±0,06 *, **	0,43±0,02 *, **, ***
	Ж F	0,97±0,06	0,71±0,14	2,28±0,41 *, **	0,76±0,07 ***
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	M M	0,56±0,14	1,73±0,34 *	0,49±0,16 **	0,83±0,26
	Ж F	1,74±0,17	1,19±0,26	0,85±0,12 *	0,48±0,10 *, **

Примечание. Различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с: * – группой «Контроль», ** – группой «Стресс», *** – группой «Парацетамол»; АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Note. Differences are significant compared with: * – Control group, ** – Stress group, *** – Paracetamol group ($p \leq 0,05$); AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase, LDH – lactate dehydrogenase, ALP – alkaline phosphatase.

Изолированное введение парацетамола привело к статистически значимому снижению уровня АСТ как у самцов ($148,47 \pm 15,87$ Ед/л против $215,32 \pm 10,27$ Ед/л в контроле, $p=0,002$), так и у самок ($169,93 \pm 4,27$ Ед/л против $240,82 \pm 15,54$ Ед/л в контроле, $p=0,001$). У самок активность АСТ в группе «Парацетамол» также была существенно ниже, чем в группах «Стресс» ($p=0,001$) и «Парацетамол + стресс» ($p=0,001$). В противоположность этому хронический стресс вызывал значительное повышение уровня ЛДГ у самцов ($2265,69 \pm 86,57$ Ед/л против $1777,02 \pm 93,94$ Ед/л в контроле,

$p=0,001$). Парацетамол в этой модели проявлял протективное действие, снижая активность ЛДГ как при изолированном введении ($1585,21 \pm 61,49$ Ед/л), так и в комбинации со стрессом ($1827,51 \pm 104,12$ Ед/л) по сравнению с группой, подвергавшейся только стрессу ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно). У самок наименьший показатель ЛДГ регистрировался в группе «Парацетамол»: его значения достигали $1673,17 \pm 73,19$ Ед/л, что было значимо ниже, чем в группах «Стресс» и «Парацетамол + стресс» ($p < 0,05$). Активность АЛТ оказалась минимальной в группе «Стресс» у сам-

цов ($75,60 \pm 2,87$ Ед/л против $92,42 \pm 4,63$ Ед/л в контроле, $p=0,011$) и в группе «Парацетамол» у самок ($65,87 \pm 1,59$ Ед/л). Комбинированное воздействие у самок, напротив, вызывало рост данного показателя ($92,37 \pm 7,20$ Ед/л), значения которого значимо превышали таковые в группе «Парацетамол» ($p=0,001$).

При изучении показателей азотистого обмена и почечной функции наиболее выраженные сдвиги были обнаружены при комбинированном воздействии факторов.

У самцов крыс группы «Парацетамол + стресс» зафиксированы максимальные уровни мочевины ($11,47 \pm 0,36$ ммоль/л против $9,81 \pm 0,22$ ммоль/л в контроле, $p=0,001$) и мочевой кислоты ($86,86 \pm 4,37$ мкмоль/л против $55,50 \pm 2,28$ мкмоль/л в контроле, $p=0,001$). У самок наибольшая концентрация мочевой кислоты также наблюдалась при комбинированном воздействии, когда она достигала $133,27 \pm 7,45$ мкмоль/л, что было достоверно выше, чем в группах «Стресс» и «Парацетамол» ($p<0,01$).

Изолированный стресс, в свою очередь, приводил к снижению уровня мочевины у животных обоих полов. Содержание креатинина было значимо снижено на фоне приема парацетамола как у самок ($31,03 \pm 1,31$ мкмоль/л против $56,16 \pm 2,96$ мкмоль/л в контроле, $p=0,001$), так и у самцов ($43,39 \pm 2,86$ мкмоль/л против $55,16 \pm 3,12$ мкмоль/л в контроле, $p<0,05$).

Исследование липидного обмена выявило противоположные эффекты у разных полов.

У самцов все экспериментальные воздействия приводили к снижению уровня триглицеридов относительно контрольных значений ($1,19 \pm 0,08$ ммоль/л), причем наиболее заметным эффект был в группе «Парацетамол + стресс» ($0,43 \pm 0,02$ ммоль/л, $p=0,001$). У самок, напротив, парацетамол вызывал значительное повышение концентрации триглицеридов ($2,28 \pm 0,41$ ммоль/л против $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л в контроле, $p=0,007$). Уровень холестерина был статистически значимо повышен у самцов при стрессе ($1,73 \pm 0,34$ ммоль/л против $0,56 \pm 0,14$ ммоль/л в контроле, $p=0,006$). У самок же парацетамол как в чистом виде, так и в комбинации со стрессом, обуславливал достоверное снижение холестерина ($p<0,001$). Что касается белкового обмена, то статистически значимых межгрупповых различий в уровне общего белка выявлено не было. При этом у самок зафиксировано значимое снижение концентрации альбумина под действием парацетамола ($36,71 \pm 0,44$ г/л против $39,55 \pm 0,54$ г/л в контроле, $p=0,001$).

Результаты гистоморфологического исследования показали прогрессию структурных изменений в почечной ткани в зависимости от характера экспериментального воздействия. В контрольной группе наблюдалась нормальная гистоархитектоника с четкой дифференциацией коркового и мозгового вещества (рис. 1).

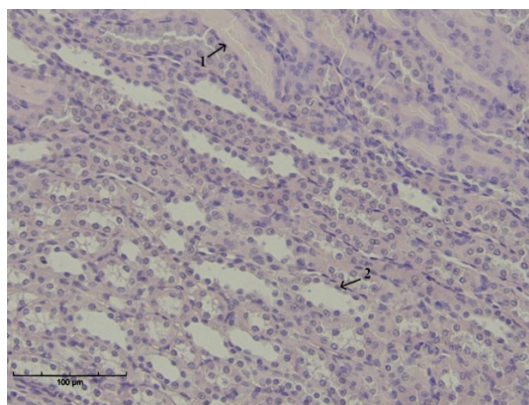


Рис. 1. Микрофотография препарата почки животного контрольной группы. Часть коркового (1) и мозгового (2) вещества почек крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 1. Micrograph of a kidney section from a control group animal. Part of the renal cortex (1) and medulla (2). H&E staining; original magnification $\times 200$

Почечные тельца и капиллярные клубочки были сохранены, просветы проксимальных и дистальных канальцев четко определялись, патологические изменения отсутствовали.

В группе «Стресс» регистрировались умеренные изменения при сохранении общей

структуры органа (рис. 2). Строение клубочков не было нарушено, отмечалось умеренное полнокровие сосудов без признаков нарушения реологии крови. Патологических изменений ядер и вакуолярной дегенерации не обнаружено.

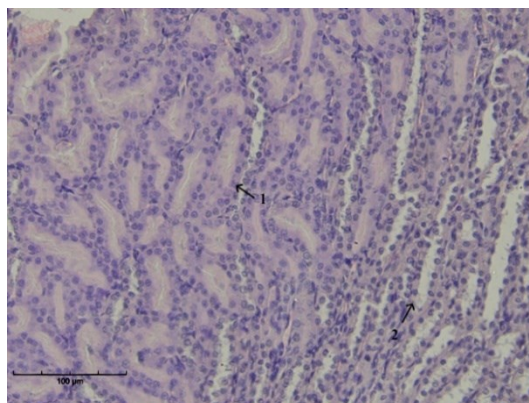


Рис. 2. Микрофотография препарата почки животного, подвергнутого воздействию стрессовых факторов. Часть коркового (1) и мозгового (2) вещества почек крыс, подвергшихся влиянию стресса. Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 2. Micrograph of a kidney section from an animal exposed to stress. Part of the renal cortex (1) and medulla (2). H&E staining; original magnification $\times 200$

Группа «Парацетамол» демонстрировала признаки токсического поражения (рис. 3). Выявлялось нарушение проходимости канальцев с участками исчезновения просветов, набухание цитоплазмы клеток. Обнаружены

скопления эритроцитов в просветах канальцев, полнокровие сосудистых клубочков с повышенной клеточностью и «лапчатостью». Отмечалась вакуолизация эпителия в проксимальных отделах.

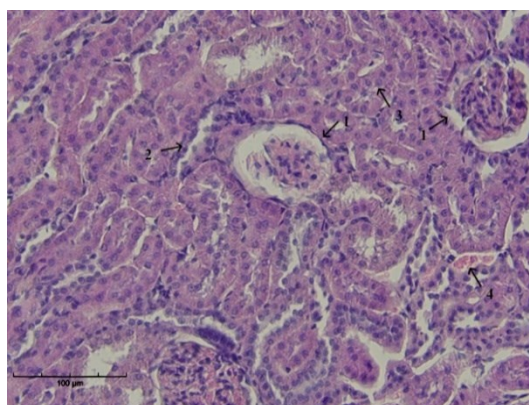


Рис. 3. Микрофотография препарата почки животного, подвергнутого воздействию парацетамола. Измененные сосудистые клубочки (1) с дистальными (2) и проксимальными (3) канальцами, в просветах которых обнаруживались скопления эритроцитов (4). Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 3. Micrograph of a kidney section from an animal exposed to paracetamol. Altered vascular glomeruli (1) with distal (2) and proximal (3) tubules, containing accumulations of erythrocytes (4) in the lumens. H&E staining; original magnification $\times 200$

Наиболее выраженные патологические изменения наблюдались в группе «Парацетамол + стресс» (рис. 4). Картина включала деформацию почечных телец с отсутствием просвета капсул, уменьшение размеров сосуди-

стых клубочков, очаги разрастания соединительной ткани, массивные скопления эритроцитов в интерстиции и просветах канальцев. Эпителий проксимальных канальцев имел признаки набухания и вакуолизации.

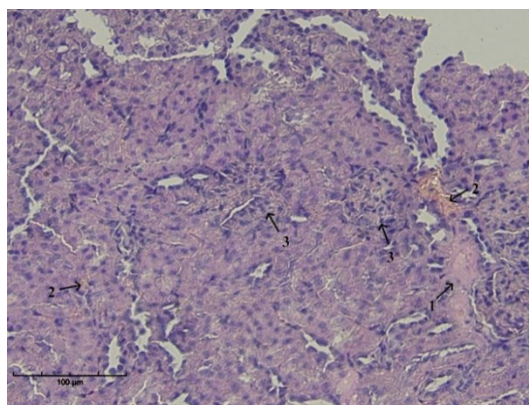


Рис. 4. Микрофотография препарата почки животного, подвергнутого воздействию парацетамола на фоне стресса. Очаг разрастания соединительной ткани (1) с участками скопления эритроцитов (2) и деформированными почечными тельцами (3). Окраска гематоксилином и эозином; исходное увеличение $\times 200$

Fig. 4. Micrograph of a kidney section from an animal exposed to paracetamol combined with stress. A focus of connective tissue proliferation (1) with areas of erythrocyte accumulation (2) and deformed renal corpuscles (3). H&E staining; original magnification $\times 200$

Результаты исследования демонстрируют, что как парацетамол, так и хронический стресс оказывают существенное и полостецифичное влияние на биохимический статус и морфологию органов экспериментальных животных, причем их сочетанное воздействие носит синергетический характер.

Наблюдаемое снижение активности АСТ и АЛТ на фоне приема парацетамола может указывать на супрессию синтеза этих ферментов или на модуляцию препаратом метаболических процессов в гепатоцитах. В то же время значительное повышение ЛДГ в группе «Стресс» у самцов является классическим маркером клеточного повреждения и может быть следствием активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и цитолитического действия высоких концентраций кортикостероидов [18].

Ключевым результатом исследования является подтверждение потенцирующего влияния хронического стресса на нефротоксические эффекты парацетамола. Резкий подъем уровня мочевины и мочевой кислоты в группе «Парацетамол + стресс» свидетельствует о зна-

чительном нарушении азотистого обмена и функции почек. Этот эффект, по-видимому, реализуется через несколько механизмов: стрессиндуцированное снижение почечного кровотока, усиление перекисного окисления липидов и синергичное повреждение канальцевого аппарата [19, 20]. Данные гистологического исследования полностью подтверждают эту гипотезу, демонстрируя переход от начальных признаков гломерулонефрита при изолированном введении парацетамола к формированию очагов склероза при комбинированном воздействии.

Выявленные половые различия в реакции липидного обмена (противоположная динамика уровня триглицеридов) подчеркивают роль половых гормонов в модуляции метаболических путей. Антилипидемический эффект парацетамола у самцов и его противоположное действие у самок требуют дальнейшего изучения для понимания молекулярных механизмов, стоящих за этой дифференциацией. Значимое снижение холестерина у самок на фоне приема парацетамола может быть связано с модуляцией активности ключевых ферментов его синтеза.

Заключение. Парацетамол и хронический непредсказуемый стресс оказывают значимое и полостепецифичное влияние на широкий спектр биохимических показателей и морфологию почек у крыс. Установлен синергетический эффект комбинированного воздействия, проявляющийся в выраженном нарушении азотистого обмена и прогрессировании структурного повреждения почечной ткани

вплоть до развития очагов склероза. Выявленные половые различия подчеркивают необходимость учета гендерного фактора при оценке безопасности фармакологических препаратов. Полученные данные указывают на потенциальный риск усиления нефротоксичности парацетамола в условиях хронического стресса и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этой области.

Исследование было выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Каримов Д.О., Гизатуллина А.А.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Мухаммадиева Г.Ф., Кудояров Э.Р., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А.

Статистическая обработка данных: Каримов Д.О.

Анализ и интерпретация данных: Каримов Д.О., Гизатуллина А.А.

Написание и редактирование текста: Мухаммадиева Г.Ф., Гизатуллина А.А.

Литература

1. Арсаханова Г.А. Гомеостаз в факторной структуре противодействия организменному стрессу. Международный журнал прикладных наук и технологий Integral. 2020; 5: 8.
2. Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M., Li X., Li Y., Xiong W., Li G., Guo C., Zeng Z. Chronic Stress Promotes Cancer Development. Front Oncol. 2020; 10: 1492.
3. Van der Kooij M.A. The impact of chronic stress on energy metabolism. Mol Cell Neurosci. 2020; 107: 103525.
4. Buenrostro-Jáuregui M.H., Muñoz-Sánchez S., Rojas-Hernández J., Alonso-Orozco A.I., Vega-Flores G., Tapia-de-Jesús A., Leal-Galicia P. A Comprehensive Overview of Stress, Resilience, and Neuroplasticity Mechanisms. Int J Mol Sci. 2025; 26 (7): 3028.
5. Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P., Garcia-Cairasco N., de Lima Umeoka E.H. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. Front Behav Neurosci. 2018; 12: 127.
6. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. Handb Clin Neurol. 2020; 175: 55–64.
7. Bonanno M., Papa D., Cerasa A., Maggio M.G., Calabrò R.S. Psycho-Neuroendocrinology in the Rehabilitation Field: Focus on the Complex Interplay between Stress and Pain. Medicina (Kaunas). 2024; 60 (2): 285.
8. Obeagu E.I. Stress-induced hemostasis: mechanisms and implications for health. Ann Med Surg (Lond). 2025; 87 (6): 3300–3309.
9. Juszczak G., Mikulska J., Kasperek K., Pietrzak D., Mrozek W., Herbert M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. Antioxidants (Basel). 2021; 10 (9): 1439.
10. Kim E., Zhao Z., Rzasz J.R., Glassman M., Bentley W.E., Chen S., Kelly D.L., Payne G.F. Association of acute psychosocial stress with oxidative stress: Evidence from serum analysis. Redox Biol. 2021; 47: 102138.
11. Karanikas E. Psychologically Traumatic Oxidative Stress; A Comprehensive Review of Redox Mechanisms and Related Inflammatory Implications. Psychopharmacol Bull. 2021; 51 (4): 65–86.
12. Trofin D.M., Sardaru D.P., Trofin D., Onu I., Tutu A., Onu A., Onitã C., Galaction A.I., Matei D.V. Oxidative Stress in Brain Function. Antioxidants (Basel). 2025; 14 (3): 297.

13. Latif A.A.E., Assar D.H., Elkaw E.M., Hamza H.A., Alkhalifah D.H.M., Hozzein W.N., Hamouda R.A. Protective role of *Chlorella vulgaris* with Thiamine against Paracetamol induced toxic effects on haematological, biochemical, oxidative stress parameters and histopathological changes in Wistar rats. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 3911.
14. Caragea G., Avram O., Pauna A., Costea A.C., Tudose M. Acetaminophen, a Therapeutic or an Extremely Toxic Remedy – A Review. *J. Mind Med. Sci*. 2022; 9 (1): 102–110.
15. Chidiac A.S., Buckley N.A., Noghrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023; 19 (5): 297–317.
16. Luo G., Huang L., Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023; 248 (5): 412–424.
17. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24 (5): 635–644.
18. Spiers J.G., Chen H.J., Sernia C., Lavidis N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front Neurosci*. 2015; 8: 456.
19. Kanchanasurakit S., Arsu A., Siriplabpla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2020; 39 (1): 81–92.
20. Topal I., Özdamar M.Y., Catakli T., Malkoc İ., Hacimuftuoglu A., Mamoulakis C., Tsatsakis A., Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Taghizadehghalehjoughi A. Renoprotective Effect of Taxifolin in Paracetamol-Induced Nephrotoxicity: Emerging Evidence from an Animal Model. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 876.

Поступила в редакцию 12.01.2026; принята 06.02.2026.

Авторский коллектив

Мухаммадиева Гузель Фанисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: ufnimt@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>.

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: ekudoyarov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>.

Ахмадеев Айдар Ринатович – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: dgaar87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>.

Гизатуллина Алина Анваровна – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: alinagisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>.

Смолянкин Денис Анатольевич – научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко». 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

Образец цитирования

Мухаммадиева Г.Ф., Кудояров Э.Р., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Смолянкин Д.А., Каримов Д.О. Влияние хронического стресса на нефротоксическое действие парацетамола: гистоморфологический и биохимический анализ. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 131–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-131-142.

THE IMPACT OF CHRONIC STRESS ON THE NEPHROTOXIC EFFECT OF PARACETAMOL: HISTOMORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ANALYSIS

G.F. Mukhammadiyeva¹, E.R. Kudoyarov¹, A.R. Akhmadeev¹, A.A. Gizatullina¹, D.A. Smolyankin¹, D.O. Karimov^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Chronic stress and paracetamol use are common factors that potentially disrupt homeostasis. Their interaction and impact on renal function still remain poorly understood.

Objective: The aim of the study is to evaluate the effect of chronic stress on paracetamol nephrotoxicity in rats using histomorphological and biochemical analysis.

Materials and Methods. Forty-eight rats were divided into four groups: control, stress, paracetamol (1000 mg/kg/day), and paracetamol + stress. Chronic stress was modeled over a period of 28 days. After euthanasia, the authors performed histological analysis of the kidneys (H&E staining), and measured serum biochemical parameters (enzymes, nitrogen metabolites, lipids) were. Statistical analysis was carried out using the bootstrap test with the Holm-Bonferroni correction ($p < 0.05$).

Results. The most pronounced changes in nitrogen metabolism were revealed under combined effect: in males in the "Paracetamol + stress" group, urea and uric acid levels were at their maximum and significantly exceeded the control parameters (11.47 ± 0.36 mmol/L versus 9.81 ± 0.22 mmol/L and 86.86 ± 4.37 μ mol/L versus 55.50 ± 2.28 μ mol/L, $p = 0.001$). Histologically, this group demonstrated the most severe lesions: deformation of renal corpuscles, foci of sclerosis, massive accumulations of erythrocytes. Significant sex differences were revealed: paracetamol increased the triglyceride levels in females (2.28 ± 0.41 mmol/L vs. 0.97 ± 0.06 mmol/L, $p = 0.007$), but decreased them in males. Chronic stress caused a significant increase in LDH activity in males (2265.69 ± 86.57 U/L vs. 1777.02 ± 93.94 U/L, $p = 0.001$).

Conclusion. A synergistic effect of chronic stress and paracetamol was established, leading to significant nitrogen metabolism disorders and progressive structural damage to the kidneys. The results demonstrate a pronounced sex-specificity of metabolic reactions. These findings indicate a potential risk of increased paracetamol nephrotoxicity under chronic stress and necessitate further research in this area.

Key words: paracetamol, chronic stress, nephrotoxicity, kidney histology, biochemical parameters, rats.

The study was conducted within the framework of the research and development program of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for 2021–2025.

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

Author contributions

Research concept and design: Karimov D.O., Gizatullina A.A.

Literature search, participation in the study, data processing: Mukhammadiyeva G.F.,

Kudoyarov E.R., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A.

Statistical data processing: Karimov D.O.

Data analysis and interpretation: Karimov D.O., Gizatullina A.A.

Text writing and editing: Mukhammadiyeva G.F., Gizatullina A.A.

References

1. Arsakhanova G.A. Gomeostaz v faktornoy strukture protivodeystviya organizmennomu stress [Homeostasis in the factor structure of counteracting organismic stress]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh nauk i tekhnologii Integral*. 2020; 5: 8 (in Russian).
2. Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M., Li X., Li Y., Xiong W., Li G., Guo C., Zeng Z. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol*. 2020; 10: 1492.
3. Van der Kooij M.A. The impact of chronic stress on energy metabolism. *Mol Cell Neurosci*. 2020; 107: 103525.
4. Buenrostro-Jáuregui M.H., Muñoz-Sánchez S., Rojas-Hernández J., Alonso-Orozco A.I., Vega-Flores G., Tapia-de-Jesús A., Leal-Galicia P. A Comprehensive Overview of Stress, Resilience, and Neuroplasticity Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (7): 3028.
5. Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P., Garcia-Cairasco N., de Lima Umeoka E.H. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12: 127.
6. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020; 175: 55–64.
7. Bonanno M., Papa D., Cerasa A., Maggio M.G., Calabrò R.S. Psycho-Neuroendocrinology in the Rehabilitation Field: Focus on the Complex Interplay between Stress and Pain. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (2): 285.
8. Obeagu E.I. Stress-induced hemostasis: mechanisms and implications for health. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025; 87 (6): 3300–3309.
9. Juszyk G., Mikulska J., Kasperek K., Pietrzak D., Mrozek W., Herbert M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10 (9): 1439.
10. Kim E., Zhao Z., Rzasa J.R., Glassman M., Bentley W.E., Chen S., Kelly D.L., Payne G.F. Association of acute psychosocial stress with oxidative stress: Evidence from serum analysis. *Redox Biol*. 2021; 47: 102138.
11. Karanikas E. Psychologically Traumatic Oxidative Stress; A Comprehensive Review of Redox Mechanisms and Related Inflammatory Implications. *Psychopharmacol Bull*. 2021; 51 (4): 65–86.
12. Trofin D.M., Sardaru D.P., Trofin D., Onu I., Tutu A., Onu A., Onitã C., Galaction A.I., Matei D.V. Oxidative Stress in Brain Function. *Antioxidants (Basel)*. 2025; 14 (3): 297.
13. Latif A.A.E., Assar D.H., Elkaw E.M., Hamza H.A., Alkhalifah D.H.M., Hozzein W.N., Hamouda R.A. Protective role of *Chlorella vulgaris* with Thiamine against Paracetamol induced toxic effects on haematological, biochemical, oxidative stress parameters and histopathological changes in Wistar rats. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 3911.
14. Caragea G., Avram O., Pauna A., Costea A.C., Tudosie M. Acetaminophen, a Therapeutic or an Extremely Toxic Remedy – A Review. *J. Mind Med. Sci*. 2022; 9 (1): 102–110.
15. Chidiac A.S., Buckley N.A., Noghrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023; 19 (5): 297–317.
16. Luo G., Huang L., Zhang Z. The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023; 248 (5): 412–424.
17. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24 (5): 635–644.
18. Spiers J.G., Chen H.J., Sernia C., Lavidis N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front Neurosci*. 2015; 8: 456.
19. Kanchanasurakit S., Arsu A., Siriplabpla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2020; 39 (1): 81–92.
20. Topal I., Özdamar M.Y., Catakli T., Malkoc İ., Hacimuftuoglu A., Mamoulakis C., Tsatsakis A., Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Taghizadehghalehjoughi A. Renoprotective Effect of Taxifolin in Paracetamol-Induced Nephrotoxicity: Emerging Evidence from an Animal Model. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 876.

Received January 12, 2026; accepted February 06, 2026.

Information about the authors

Mukhammadiyeva Guzel Fanisovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: ufniimt@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>.

Kudoyarov Eldar Renatovich, Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: ekudoyarov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>.

Akhmadeev Aydar Rinatovich, Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: dgaar87@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990>.

Gizatullina Alina Anvarovna, Junior Researcher, Laboratory of Genetics, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: alinagisa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>.

Smolyankin Denis Anatolevich, Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Karimov Denis Olegovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; Senior Researcher, Department of Public Health Research, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 105064, Russia, Moscow, Vorontsovo Pole St., 12, Bldg. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

For citation

Mukhammadiyeva G.F., Kudoyarov E.R., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A., Smolyankin D.A., Karimov D.O. Vliyanie khronicheskogo stressa na nefrotoksicheskoe deystvie parasetamola: gistomorfologicheskii i biokhimicheskii analiz [The impact of chronic stress on the nephrotoxic effect of paracetamol: histomorphological and biochemical analysis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 131–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-131-142 (in Russian).

УДК 611.24-943.8

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-143-155

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДОВОМУ СТРЕССУ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТРАНСМИССИОННОЙ И СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Г.С. Соловьев, В.В. Матвиенко, М.Э. Мартиросян,
О.В. Рашевских, И. В. Немцова

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Россия

Холодовой стресс представляет собой комплексный фактор, оказывающий значительное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Ответ миокарда включает не только функциональные, но и глубокие структурные перестройки.

Цель. Комплексное изучение ультраструктурных изменений кардиомиоцитов правого желудочка и межклеточного матрикса в динамике холодового стресса.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии «Вистар» массой 120–150 г. Материал (миокард правого желудочка) забирали на 3-и, 7-е и 15-е сут после начала воздействия холодового стресса. Препараты готовили по стандартным методикам и анализировали с использованием сканирующей (СЭМ) и трансмиссионной (ТЭМ) электронной микроскопии.

Результаты. В раннюю фазу адаптации (3-и сут) методами СЭМ и ТЭМ выявлены признаки острой реакции на стресс, носящие преимущественно обратимый характер. На стадии развернутого патологического процесса (7-е сут) повреждения носят более системный и глубокий характер, затрагивая ключевые клеточные системы. При дальнейшем воздействии (15-е сут) процесс переходит в фазу хронического ремоделирования миокарда.

Выводы. Выявлена целостная картина очагового ремоделирования миокарда под действием холодового стресса. Сочетание ультраструктурных признаков фиброза, жировой дистрофии и кальцификации указывает на значительные изменения сердечной мышцы. Вероятно, уже на 3-и сут холодового воздействия запускается каскад событий, ведущих к прогрессирующему диффузно-очаговому нарушению архитектоники миокарда по нескольким взаимосвязанным структурно-функциональным системам. Эти процессы не изолированы, они тесно переплетены и усугубляют друг друга.

Ключевые слова: правый желудочек, холодовой стресс, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), морфометрия кардиомиоцитов.

Введение. Известно, что холодовое воздействие как стрессовый фактор является пусковым механизмом для развития изменений метаболических процессов в организме. Доказана его роль в этиологии нарушений структуры и функции внутренних органов, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Установлено, что стресс-реакция является необходимым звеном для формирования системного «следа» при адаптации к факторам внешней среды [3]. При действии холодового фактора большое значение имеет состояние биоэнергетики кардиомиоцитов, зависящее от интенсивности транспорта кислорода внутри

клетки [4, 5]. Адаптация к короткому стрессу замедляет активацию перекисного окисления липидов и клеточные изменения в миокарде у крыс, а избыток кальция провоцирует повреждающее действие на митохондрии и активацию митохондриальных фосфолипаз [6, 7]. При этом нарушается перенос электронов в митохондриальной цепи из-за разобщенности окислительного фосфорилирования [8]. Однако достоверных изменений миокарда не наблюдается, а адаптация носит устойчивый защитный характер и способна предупредить структурные изменения в кардиомиоцитах, связанные с обеспечением биоэнергетики [9–

13]. В то же время длительный холодовой стресс вызывает снижение растяжимости миокарда, при этом замедляется работа кальциевого насоса, нарастает избыток Ca^{2+} в саркоплазме кардиомиоцитов, нарушается функция митохондрий, перегруженных кальцием, существенно снижается синтез аденозинтрифосфата (АТФ) [14, 15].

Цель исследования. Комплексное изучение ультраструктурных изменений кардиомиоцитов правого желудочка и межклеточного матрикса в динамике холодового стресса по результатам сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии.

Материалы и методы. Исследование проведено в Тюменском государственном медицинском университете на кафедре гистологии с эмбриологией им. профессора П.В. Дунаева.

Доставленные из биопитомника «Стезар» (г. Уфа) крысы-самцы линии «Вистар» ($n=40$) массой 120–150 г были разделены на 2 группы: контрольную и опытную.

Опытных животных протяжении дважды день в течение 30 мин подвергали воздействию низкой температуры ($-5...-18\text{ }^{\circ}\text{C}$). Из эксперимента их выводили на 3-и, 7-е и 15-е сут под общим внутривенным наркозом Sodium thiopental (0,2 мл на 100 г массы тела).

Для электронно-микроскопического исследования кусочки правого желудочка ($1\times 1\text{ мм}$) брали из двух отделов: заднего (собственно полости желудочка) и переднего (артериального конуса). Их фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере ($\text{pH } 7,2$), дофиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия, контрастировали в 1 % растворе уранилацетата и цитрата свинца. Заливали в блоки контейнера эпоксидной смолой Araldit Harter NY 964, EPON-812 и отвердителем DMP-30 (Switzerland). Ультратонкие срезы толщиной 50 нм готовили на ультрамикротоме LEICA EM UC7 (США). Ультраструктуру кардиомиоцитов исследовали на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 (Япония). Для сканирующей электронной микроскопии готовили сколы двух

отделов правого желудочка в жидком азоте, напыляли их коллоидным золотом толщиной слоя 20 нм в вакуумной установке HI CUDE (ФРГ). Материал изучали с помощью растрового электронного микроскопа HITACHI (Япония). Все биопрепараты были приготовлены в ТюмНЦ СО РАН.

Исследование осуществлялось в соответствии с Международными рекомендациями для медико-биологических исследований с использованием животных (Хельсинки, 1985), Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986), Приказом Минздрава России № 199 от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 23 от 17.09.2025). Соблюдены все требования, касающиеся защиты персональных данных [9].

Статистический анализ проведен с использованием программных продуктов StatSoft Statistica 12.0 и IBM StatSoft Statistics Standart (USA).

Для выявления достаточности числа объектов и числа измерений использовали показатель точности опыта, рассчитанный по формуле $P=(m/M)\times 100\%$. Достоверными считались различия при $p<0,05$. Количественные показатели оценивались на предмет нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Результаты и обсуждение. Согласно данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), полученным на 3-и сут после холодового стресса, коллагеновые волокна визуализируются как основной компонент стромы миокарда, формирующий его прочный каркас. Они представляют собой волнистые тяжи, собранные в плотные пучки диаметром $14,4\pm 1,23\text{ мкм}$, что значительно меньше по сравнению с контролем (табл. 1). Их поверхность выглядит гладкой, а организация в виде трехмерной сети, окружающей группы кардиомиоцитов и связывающей мышечные клетки, обеспечивает механическую прочность и сопротивление растяжению сердечной мышцы (рис. 1).

Таблица 1
Table 1Морфометрические показатели ультраструктурных компонентов
правого желудочка, мкм, $M \pm m$,Morphometric parameters of the right ventricular ultrastructural components, μm , $M \pm m$

Параметр Parameters	Контроль Control n=10	Сроки холодового стресса (сут) Duration of cold stress (days)		
		3 n=10	7 n=10	15 n=10
Диаметр мышечных волокон правого желудочка Right ventricular muscle fiber diameter	18,6 $\pm$ 1,48	14,4 $\pm$ 1,23*	16,1 $\pm$ 1,05	16,9 $\pm$ 1,02
Диаметр ядер правого желудочка Right ventricular nuclear diameter	6,4 $\pm$ 0,06	4,1 $\pm$ 0,08*	5,2 $\pm$ 0,06	5,7 $\pm$ 0,07
Диаметр кардиомиоцитов правого желудочка Right ventricular cardiomyocyte diameter	7,1 $\pm$ 1,12*	9,7 $\pm$ 1,16	7,9 $\pm$ 1,16	8,6 $\pm$ 1,14

Примечание. * – достоверные отличия от группы контроля, $p < 0,05$.

Note. * – the differences are significant compared with the control group, $p < 0,05$.

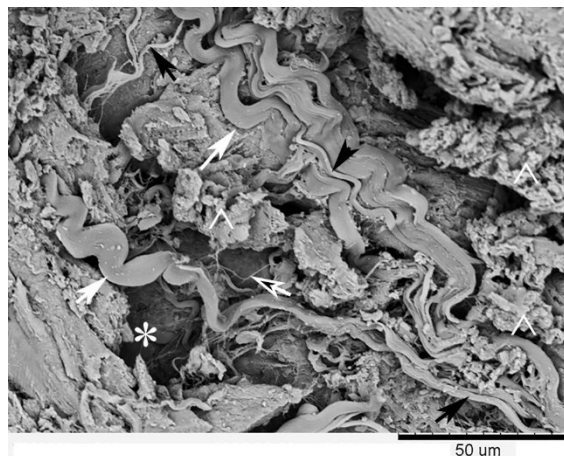


Рис. 1. Правый желудочек крысы на 3-и сут воздействия холодового стресса. В межклеточном пространстве видны основные типы волокон матрикса на фоне основного вещества: * – пустая полость, белые стрелки – пучки коллагеновых волокон, черные стрелки – пучки эластических волокон, черно-белая стрелка – ретикулиновые волокна, ^ – капилляры. СЭМ, $\times 8000$

Fig. 1. Right ventricle of rats on day 3 of cold stress. The main types of extracellular matrix fibers are visible against the background of the main substance: * – empty cavity; white arrows – collagen fiber bundles; black arrows – elastic fiber bundles; black-and-white arrow – reticular fibers; ^ – capillaries. SEM, $\times 8000$

Эластические волокна, в отличие от коллагеновых, выглядят как аморфные, ветвящиеся тяжи или пластинки с гладкой и гомогенной поверхностью, которая может иметь слегка пористый рельеф. Эти волокна интегрированы в

коллагеновую сеть, часто ассоциируясь с ней, и их главная функция заключается в обеспечении эластичности, которая позволяет миокарду пассивно растягиваться и возвращаться в исходное состояние после сокращения.

Ретикулярные волокна образуют нежную и ажурную трехмерную сеть, служащую тонким опорным каркасом. Под микроскопом они идентифицируются как очень тонкие и гладкие нити. Эта сеть тесно связана с базальными мембранами кардиомиоцитов и капилляров и создает плотную микроопору для паренхимы и сосудистого русла, выполняя роль амортизирующего компонента. Кроме того, в межклеточном пространстве визуализируются

клетки крови, скопления липопротеидных капель, гранулы Са-содержащего плотного материала (зерна), пространства основного вещества (пустоты) и ретикулярные волокна (рис. 2). Диаметр ядер кардиомиоцитов правого желудочка на 3-и сут холодового воздействия составляет $4,1 \pm 0,08$ мкм, что значительно отличается от контрольных данных, диаметр кардиомиоцитов – $9,7 \pm 1,16$ мкм против $7,1 \pm 1,12$ в контроле (табл. 1).

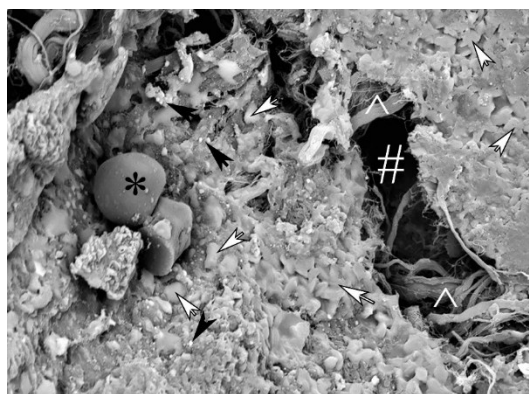


Рис. 2. Правый желудочек крысы на 3-и сут воздействия холода: * – клетки крови, белые стрелки – скопления липопротеидных капель, черные стрелки – гранулы, # – пространство основного вещества, ^ – коллагеновые волокна. СЭМ, $\times 8000$

Fig. 2. Right ventricle of rats on day 3 of cold exposure: * – blood cells; white arrows – clusters of lipoprotein droplets; black arrows – granules; # – main substance space; ^ – collagen fibers. SEM, $\times 8000$.

По данным трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), на 3-и сут наблюдаются конгломерация митохондрий, интерстициальный

отек и очаговая деструкция части миофибрилл. Отчетливо видны темные Z-линии, ограничивающие саркомеры друг от друга (рис. 3).

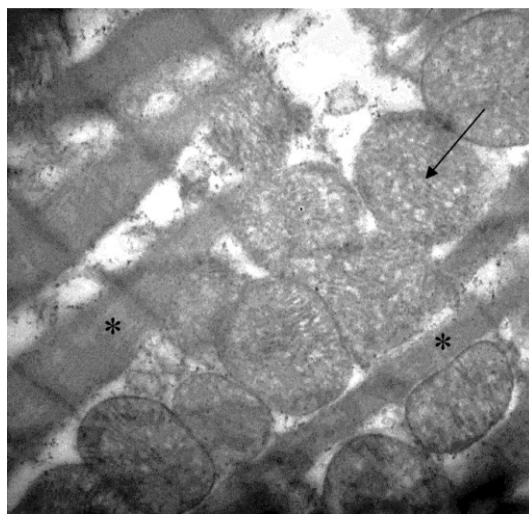


Рис. 3. Правый желудочек крысы на 3-и сут воздействия холодового стресса: черная стрелка – конгломерация митохондрий различных размеров, * – линии Z. ТЭМ, $\times 20000$

Fig. 3. Right ventricle of rats on day 3 of cold stress: black arrow – cluster of mitochondria of various sizes; * – Z-lines. TEM, $\times 20,000$

На 7-е сут холодовой адаптации крыс участок поверхности желудочка покрыт слоем эндотелиальных клеток, для которых характерна черепитчатая архитектура. В центре целостность эндотелиальной поверхности нарушена, на месте разлома видны подлежащие кардиомиоциты диаметром $7,9 \pm 1,16$ мкм (табл. 1) с межклеточным пространством с сосудами и коллагеновыми волокнами. Визуализируются продольный и поперечный раз-

ломы мышечных клеток и коллагеновые волокна. Поперечный разлом кардиомиоцита обрамляют микрофибриллы, представленные объемной ступенчатой структурой. На периферии микрофибрилл между началами Т-трубок эндоплазматического ретикулула видны отдельные митохондрии, некоторые из них набухшие и раздвигают фибриллы. На сарколемме кардиомиоцитов видны капилляры (рис. 4).

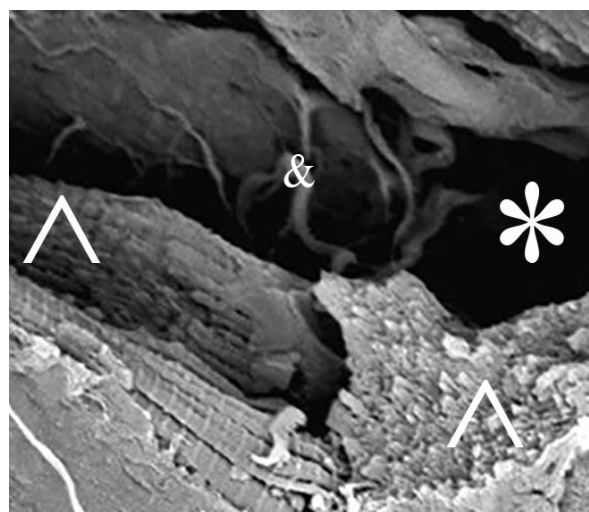
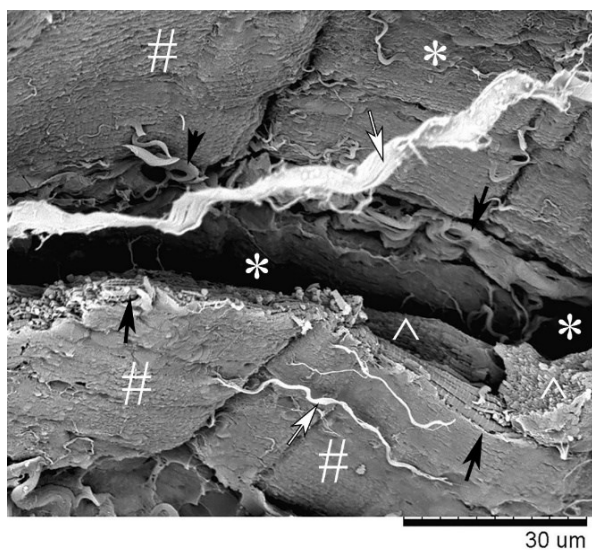


Рис. 4. Правый желудочек крысы на 7-е сут холодовой адаптации: # – эндотелиальные клетки, ^ – кардиомиоциты, * – межклеточное пространство, белые стрелки – коллагеновые волокна, черные стрелки – эластические волокна, & – капилляры на сарколемме кардиомиоцитов. СЭМ, $\times 8000$

Fig. 4. Right ventricle of rats on day 7 of cold adaptation: # – endothelial cells; ^ – cardiomyocytes; * – extracellular matrix; white arrows – collagen fibers; black arrows – elastic fibers; & – capillaries on the cardiomyocyte sarcolemma. SEM, $\times 8000$

Кроме того, наблюдаются пучки коллагеновых волокон, имеющих характерную продольную извитость и относительно гладкую поверхность (рис. 5). На их фоне, а также непосредственно на поверхности визуализируются многочисленные сферические образования (глобулы, скопления солей кальция) разных размеров с высокой электронной плотностью. Данные структуры хаотично расположены

вдоль оси волокон, сливаясь в более крупные конгломераты. Коллагеновые волокна в зоне кальцификации теряют четкость контуров и фибриллярную структуру. На поверхности поперечного разлома кардиомиоцитов между клетками видны фрагменты капилляров, глобулы кальция. Диаметр мышечных волокон правого желудочка составляет $16,1 \pm 1,05$ мкм; диаметр ядер $5,2 \pm 0,06$ мкм (табл. 1).

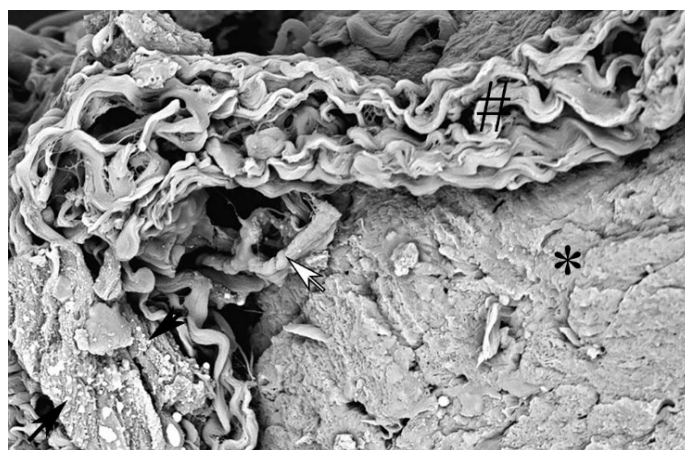


Рис. 5. Правый желудочек крысы на 7-е сут воздействия холодового стресса: # – пучки коллагеновых волокон, черные стрелки – глобулы, скопления солей кальция, белая стрелка – капилляр с признаками варикозного изменения, * – поверхность поперечного разлома кардиомиоцитов. СЭМ, $\times 8000$

Fig. 5. Right ventricle of rats on day 7 of cold stress: # – collagen fiber bundles; black arrows – globules, calcium salt deposits; white arrow – capillary showing signs of varicose-like changes; * – transverse fracture surface of cardiomyocytes. SEM, $\times 8000$

По данным ТЭМ, в кардиомиоцитах наблюдаются осмиофильные липидные капли с солями осмия (OsO_4), а так как осмий очень тяжелый металл и сильно рассеивает электроны, на микрофотографиях липидные капли выглядят идеально черными, гомогенными и резко контра-

стирующими с более светлой цитоплазмой. Они располагаются в цитоплазме, зачастую вытесняя и отодвигая на периферию другие органеллы (митохондрии, элементы эндоплазматического ретикулума), и выстраиваются цепочками между миофибриллами и вокруг ядра (рис. 6).

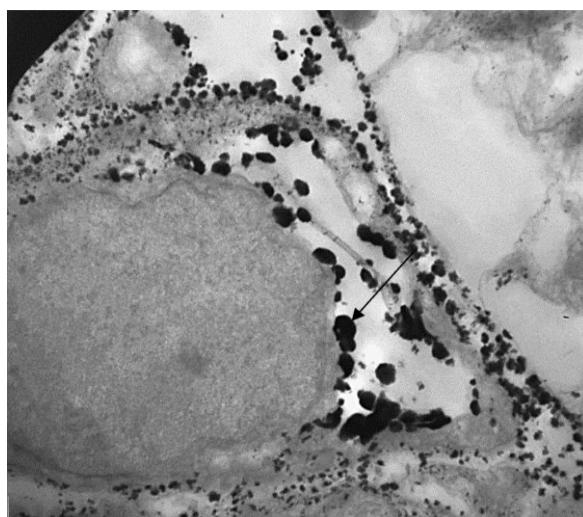


Рис. 6. Правый желудочек крысы на 7-е сут воздействия холода: черная стрелка – осмиофильные липидные капли. ТЭМ, $\times 25000$

Fig. 6. Right ventricle of rats on day 7 of cold exposure: black arrow – osmiophilic lipid droplets. TEM, $\times 25000$

Через 15 сут холодового стресса, согласно результатам СЭМ, поверхность сосудов, пучков кардиомиоцитов и коллагеновых волокон покрыта конгломератами солей кальция, что вызывает повреждения – от внутриклеточного ме-

таболического криза (липидные капли) и межклеточного рубцевания (фиброз) до системной минерализации, затрагивающей и внутреннюю выстилку органа. Видны пучки коллагеновых волокон перимизия (рис. 7).

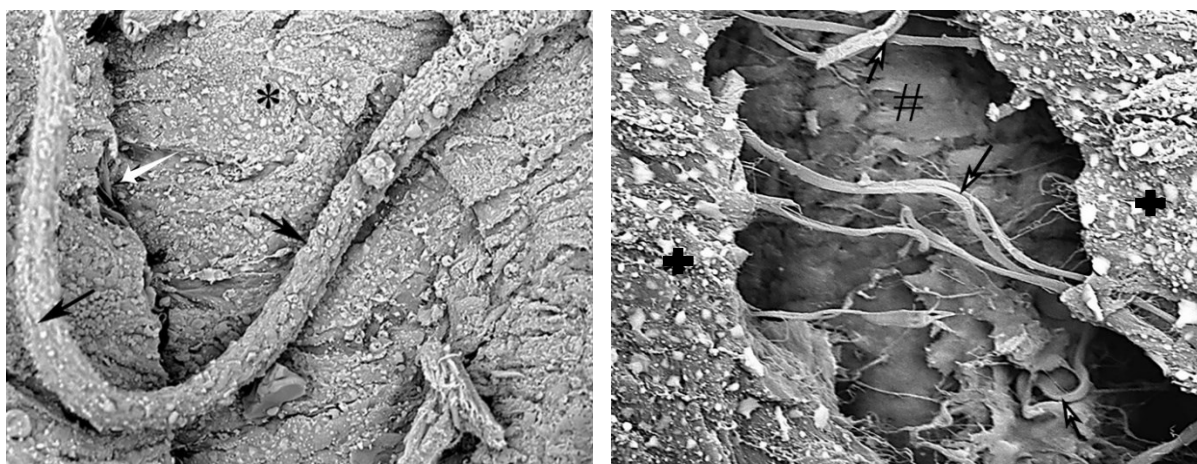


Рис. 7. Правый желудочек крысы на 15-е сут холодового воздействия: черная стрелка – поверхность сосудов, * – пучки кардиомиоцитов, белая стрелка – коллагеновые волокна; + – соли кальция, черно-белые стрелки – пучки коллагеновых волокон перимизия, # – поверхность пучков кардиомиоцитов. СЭМ, $\times 6000$

Fig. 7. Right ventricle of rats on day 15 of cold exposure: a) black arrow – vessel surface; * – cardiomyocyte bundles; white arrow – collagen fibers; + – calcium salts; black-and-white arrows – perimysial collagen fiber bundles; # – surface of cardiomyocyte bundles. SEM, $\times 6000$

Согласно данным ТЭМ в зоне вставочного диска межклеточные контакты десмосом представлены в виде пятен слипания липосом. В нижней части видны поперечные срезы компонентов миофибрилл. Наблюдаются проявления отека – набухания митохондрий с шероховатой эндоплазматической се-

тью со множеством мелких рибосом, выстроенных цепочкой (рис. 8). Диаметр мышечных волокон правого желудочка составляет $16,9 \pm 1,02$ мкм, диаметр ядер кардиомиоцитов правого желудочка – $5,7 \pm 0,07$ мкм, диаметр кардиомиоцитов правого желудочка – $8,6 \pm 1,14$ мкм (табл. 1).

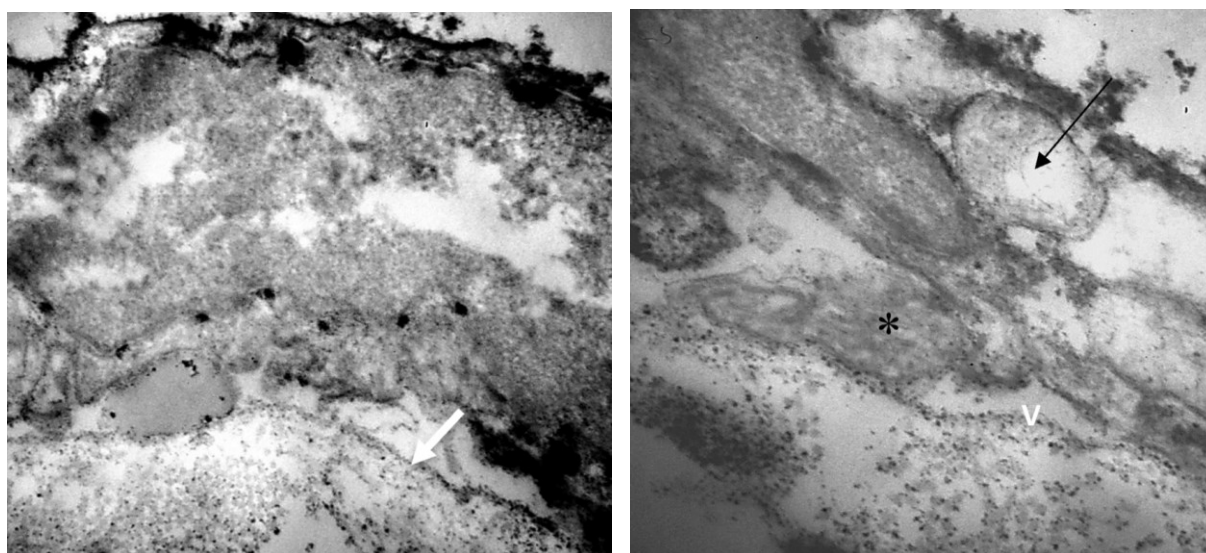


Рис. 8. Правый желудочек крысы на 15-е сут воздействия холодового стресса: белая стрелка – десмосома, черная стрелка – митохондрия, * – шероховатая эндоплазматическая сеть; v – липидные капли. ТЭМ, $\times 25000$

Fig. 8. Right ventricle of rats on day 15 of cold stress: white arrow – desmosome; black arrow – mitochondrion; * – rough endoplasmic reticulum; v – lipid droplets. TEM, $\times 25000$

Таким образом, была предпринята попытка выявить целостную картину ремоделирования миокарда правого желудочка под действием холодового стресса. Сочетание ультраструктурных признаков фиброза, жировой дистрофии и кальцификации указывает на многоуровневые изменения в сердечной мышце крыс линии «Вистар». Вероятно, уже через 3-е сут холодового воздействия запускается каскад изменений, ведущих к прогрессирующему диффузно-очаговому разрушению архитектоники миокарда по нескольким взаимосвязанным структурно-функциональным системам. Эти процессы не изолированы, они тесно переплетены и усугубляют друг друга [16, 17].

В ответ на гибель кардиомиоцитов активируются фибробласты. Они начинают синтезировать коллаген, пытаясь «залатать» повреждение. Изначально это адаптивная реакция, но при хроническом стрессе она становится избыточной, что приводит к разрастанию коллагеновой сети, а изоляция оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов, вероятно, нарушает их координацию.

Погибающие клетки теряют способность поддерживать внутриклеточный градиент кальция, ионы поступают в клетку и в межклеточное пространство, а незрелые коллагеновые волокна и мембранные везикулы погибших

клеток служат матрицей для осаждения кристаллов фосфата кальция. Сочетание фиброза и кальцификации указывает на то, что нормальная сердечная поперечно-полосатая мышечная ткань в этом месте будет замещена рубцовой и минерализованной матрицей [18–20].

Заключение. Таким образом, холод вызывает спазм сосудов и нарушение микроциркуляции, что приводит к кислородному голоданию кардиомиоцитов. В таких условиях митохондрии не могут эффективно окислять жирные кислоты. Нарушается энергетический метаболизм, и жиры начинают накапливаться внутри и вне клеток. В результате кардиомиоциты функционируют хуже, их сократительная способность снижается.

Холодовой стресс приводит к окислительному, в результате чего повреждаются мембраны клеток и внутриклеточные структуры. Это может приводить к гибели кардиомиоцитов, являющейся ключевым триггером для других процессов, а отложение солей кальция создает участки с нарушенной проводимостью, способствуя возникновению эктопических очагов возбуждения. Данные процессы представляют собой маркеры прогрессирующей сердечной недостаточности и подобное ремоделирование при холодовом стрессе снижает насосную функцию правого сердца (систолическая и диастолическая дисфункция).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Матвиенко В.В., Соловьев Г.С., Рашевских О.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Матвиенко В.В., Мартиросян М.Э., Рашевских О.В., Немцова И.В.

Анализ и интерпретация данных: Матвиенко В.В., Мартиросян М.Э., Рашевских О.В., Немцова И.В.

Написание и редактирование текста: Матвиенко В.В., Рашевских О.В.

Литература

1. Розова Е.В., Маньковская И.Н., Миронова Г.Д. Структурно-динамические изменения в митохондриях миокарда крыс при острой гипоксической гипоксии: роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала. Биохимия. 2015; 80 (8): 1186–1194.
2. Мамадалиева Н.И., Саатов Г.С., Хайбулина З.П. Динамика фосфолипидного состава сердечных тканей как основа для формирования толерантности к гипоксии. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2014; 1: 25–31.

3. Корсииков Н.А., Бондаренко Д.Н., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Бобров И.П., Долгатова Е.С., Бабкина А.В. Особенности реорганизации миокарда в условиях гипотермического воздействия. Со-временные проблемы науки и образования. 2023; 5: 91.
4. Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В. Соотношение удельного объема коллагена III в миокарде правого желудочка преждевременно родившихся крыс. Клиническая и эксперименталь-ная морфология. 2024; 13 (2): 44–52.
5. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnolli M., Mohamed A., Williamson W., Pelado J.L., McCance A., Lapidaire W., Neubauer S., Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adult-hood. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (7): 683–692.
6. Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишеня М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Ев-тушенко И.С., Туманова С.В. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 6-29.
7. Авцын А.П. Патология человека на Севере. Москва; 1985. 416.
8. Заднипрядный И.В., Сатаева Т.П., Третьякова О.С. Патоморфологические изменения миокарда крыс при воздействии гипобарической холодовой гипоксии. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2019; 3 (2): 13–18.
9. Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В. Ультраструктурные особенности кардиомиоцитов правого желудочка сердца новорожденных крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и ме-дицины. 2024; 177 (5): 640–644.
10. Benny M., Hernandez D.R., Sharma M., Yousefi K., Kulandavelu S., Batlahally S., Zambrano R., Chen P., Martinez E.C., Schmidt A.F., Shehadeh L.A., Vasquez-Padron R.I., Wu S., Velazquez O.C., Young K.C. Neonatal hyperoxia exposure induces aortic biomechanical alterations and cardiac dysfunction in juvenile rats. Physiol Rep. 2020; 8 (1): e14334.
11. Склифасовская А.П., Благоднаров М.Л., Горячев В.А., Азова М.М. Экспрессия IL-1 β в миокарде левого желудочка крыс при инсулинзависимом сахарном диабете и его сочетании с артериальной гипертензией. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2025; 180 (9): 281–286.
12. Yelikar K., Deshpande S., Deshpande R., Lone D. Safety and efficacy of oral mifepristone in pre-induction cervical ripening and induction of labour in prolonged pregnancy. J Obstet Gynaecol India. 2015; 65 (4): 221–225.
13. Кливер В.Е., Волков А.М., Надеев А.П., Фомичев А.В., Сирота Д.А., Кливер Е.Э., Жульков М.О., Позднякова С.В. Морфологическая оценка экспрессии актина и десмина при различных сроках холодовой ишемии миокарда: наблюдательное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2024; 31 (1): 15–26.
14. Wittig C., Szulcek R. Extracellular matrix protein ratios in the human heart and vessels: how to distinguish pathological from physiological changes? Front Physiol. 2021; 12: 708656.
15. Старченко А.Д., Лескова Ю.В., Стадников А.А., Мясникова А.А. Оценка влияния окситоцина на структурно-функциональные изменения миокарда при экспериментальной сердечной недостаточ-ности. Журнал анатомии и гистопатологии. 2024; 13 (2): 54–62.
16. Сатаева Т.П., Заднипрядный И.В. Изменения структуры миокарда беременных и новорожденных крыс в условиях гипобарической гипоксии. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 4: 176–180.
17. Иванова В.В., Ерохина А.В., Никонова А.Д. Иммуногистохимическая характеристика морфогенеза левого желудочка сердца плодов крыс. Журнал анатомии и гистопатологии. 2023; 12 (4): 31–37.
18. Третьякова О.С., Заднипрядный И.В. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2020; 1: 52–62.
19. Коробицина Е.В., Гудков А.Б., Попова О.Н., Щербина Ю.Ф. Особенности сократимости миокарда у лиц юношеского возраста при холодовом воздействии на стопу. Журнал медико-биологических исследований. 2021; 9 (4): 459–462.
20. Das R., Subedi N., Rajbhandari S., Gurung G. Efficacy and safety of oral mifepristone in induction of labour in prolonged preg-nancy. J Kathmandu Med Coll. 2022; 11 (1): 42–47.

Поступила в редакцию 26.12.2025; принята 16.04.2026.

Авторский коллектив

Соловьев Георгий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии с эмбриологией им. П.В. Дунаева, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 720025, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: solovyev@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>.

Матвиенко Виктор Васильевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией им. П.В. Дунаева; ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 720025, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

Мартirosян Мигран Эдуардович – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией им. П.В. Дунаева; ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 720025, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: migran-m@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9709-5031>.

Рашевских Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры сестринского дела, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 720025, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: kirmld@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-3535>.

Немцова Ирина Владимировна – аспирант кафедры гистологии с эмбриологией им. П.В. Дунаева, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 720025, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: 74174180@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-2933>.

Образец цитирования

Соловьев Г.С., Матвиенко В.В., Мартirosян М.Э., Рашевских О.В., Немцова И.В. Ультраструктурные изменения миокарда правого желудочка при адаптации к холодовому стрессу по результатам трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 143–155. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-143-155.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIUM DURING ADAPTATION TO COLD STRESS: A TRANSMISSION AND SCANNING ELECTRON MICROSCOPY STUDY

G.S. Solov'ev, V.V. Matvienko, M.E. Martirosyan, O.V. Rashevskikh, I.V. Nemtsova

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

Cold stress is a complex factor that has a significant impact on the cardiovascular system. The myocardial response includes both functional and profound structural changes.

Objective. The aim of the study is to comprehensively evaluate the ultrastructural changes in right ventricular cardiomyocytes and the extracellular matrix during cold stress.

Materials and Methods. The study was conducted on male Wistar rats weighing 120–150 g. Tissue samples (right ventricular myocardium) were collected on days 3, 7, and 15 after the onset of cold stress. The specimens were prepared using standard protocols and analyzed using scanning (SEM) and transmission (TEM) electron microscopy.

Results. During the early adaptation phase (day 3), SEM and TEM revealed signs of an acute stress response that was predominantly reversible. During the advanced pathological process (day 7), damage became more systemic and profound, affecting key cellular systems. With further exposure (day 15), the process transitioned to a phase of chronic myocardial remodeling.

Conclusion. A comprehensive pattern of focal myocardial remodeling induced by cold stress is identified. The combination of ultrastructural signs of fibrosis, fatty degeneration, and calcification indicates significant changes in the cardiac muscle. It is likely that as early as day 3 of cold exposure, a cascade of events is triggered, leading to progressive diffuse-focal disruption of myocardial architecture across several interconnected structural and functional systems. These processes are not isolated; they are tightly intertwined and exacerbate one another.

Key words: right ventricle, cold stress, scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), cardiomyocyte morphometry.

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

Author contributions

Research concept and design: Matvienko V.V., Solov'ev G.S., Rashevskikh O.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Matvienko V.V.,

Martirosyan M.E., Rashevskikh O.V., Nemtsova I.V.

Data analysis and interpretation: Matvienko V.V., Martirosyan M.E., Rashevskikh O.V.,

Nemtsova I.V.

Text writing and editing: Matvienko V.V., Rashevskikh O.V.

References

1. Rozova E.V., Man'kovskaya I.N., Mironova G.D. Strukturno-dinamicheskie izmeneniya v mitokhondriyakh miokarda krysa pri ostroy gipoksicheskoy gipoksii: rol' mitokhondrial'nogo ATF-zavisimogo kaliyevogo kanala [Structural and dynamic changes in mitochondria of rat myocardium under acute hypoxic hypoxia: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel]. *Biokhimiya*. 2015; 80 (8): 1186–1194 (in Russian).
2. Mamadalieva N.I., Saatov G.S., Khaybulina Z.P. Dinamika fosfolipidnogo sostava serdechnykh tkaney kak osnova dlya formirovaniya tolerantnosti k gipoksii [Dynamics of cardiac tissue phospholipid composition as a basis for hypoxia tolerance development]. *Vestnik Tashkentskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 1: 25–31 (in Russian).
3. Korsikov N.A., Bondarenko D.N., Dolgatov A.Yu., Lepilov A.V., Bobrov I.P., Dolgatova E.S., Babkina A.V. Osobennosti reorganizatsii miokarda v usloviyakh gipotermicheskogo vozdeystviya [Features of myocardial reorganization under hypothermal exposure]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2023; 5: 91 (in Russian).
4. Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Sukhodolo I.V. Sootnoshenie udel'nogo ob'yema kollagena III v miokarde pravogo zheludochka prezhdvremenno rodivshikhsya krysa [Ratio of collagen type III specific volume in the right ventricular myocardium of preterm rats]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2024; 13 (2): 44–52 (in Russian).
5. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnolli M., Mohamed A., Williamson W., Pelado J.L., McCance A., Lapidaire W., Neubauer S., Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78 (7): 683–692.
6. Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishenya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy otveta organizma na gipoksiyu [Molecular and cellular mechanisms of hypoxic response]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 2: 6–29 (in Russian).
7. Avtsyn A.P. *Patologiya cheloveka na Severe* [Human pathology in the North]. Moscow; 1985. 416 (in Russian).
8. Zadnipyadnyy I.V., Sataeva T.P., Tret'yakova O.S. Patomorfologicheskie izmeneniya miokarda krysa pri vozdeystvii gipobaricheskoy kholodovoy gipoksii [Pathomorphological changes in the myocardium of rats exposed to cold hypobaric hypoxia]. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya*. 2019; 3 (2): 13–18 (in Russian).
9. Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Sukhodolo I.V. Ul'trastrukturnye osobennosti kardiomiotsitov pravogo zheludochka serdtsa novorozhdennykh krysa [Ultrastructural features of right ventricular cardiomyocytes in newborn rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2024; 177 (5): 640–644 (in Russian).
10. Benny M., Hernandez D.R., Sharma M., Yousefi K., Kulandavelu S., Batlahally S., Zambrano R., Chen P., Martinez E.C., Schmidt A.F., Shehadeh L.A., Vasquez-Padron R.I., Wu S., Velazquez O.C., Young K.C. Neonatal hyperoxia exposure induces aortic biomechanical alterations and cardiac dysfunction in juvenile rats. *Physiol Rep*. 2020; 8 (1): e14334.

11. Sklifasovskaya A.P., Blagonravov M.L., Goryachev V.A., Azova M.M. Ekspressiya IL-1 β v miokarde levogo zheludochka kry's pri insulin-zavisimom sakharnom diabete i ego sochetanii s arterial'noy gipertenziei [Expression of IL-1 β in the left ventricular myocardium of rats with insulin-dependent diabetes mellitus and its combination with arterial hypertension]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2025; 180 (9): 281–286 (in Russian).
12. Yelikar K., Deshpande S., Deshpande R., Lone D. Safety and efficacy of oral mifepristone in pre-induction cervical ripening and induction of labour in prolonged pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2015; 65 (4): 221–225.
13. Kliver V.E., Volkov A.M., Nadeev A.P., Fomichev A.V., Sirota D.A., Kliver E.E., Zhul'kov M.O., Pozdnyakova S.V. Morfologicheskaya otsenka ekspressii aktina i desmina pri razlichnykh srokakh kholodovoy ishemii miokarda: nablyudatel'noe issledovanie [Morphological assessment of actin and desmin expression at different stages of cold myocardial ischemia: Observational study]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2024; 31 (1): 15–26 (in Russian).
14. Wittig C., Szulcek R. Extracellular matrix protein ratios in the human heart and vessels: how to distinguish pathological from physiological changes? *Front Physiol*. 2021; 12: 708656.
15. Starchenko A.D., Leskova Yu.V., Stadnikov A.A., Myasnikova A.A. Otsenka vliyaniya oksitotsina na strukturno-funktsional'nye izmeneniya miokarda pri eksperimental'noy serdechnoy nedostatochnosti [Evaluation of the effect of oxytocin on structural and functional changes of the myocardium in experimental heart failure]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2024; 13 (2): 54–62 (in Russian).
16. Sataeva T.P., Zadnipyanyy I.V. Izmeneniya struktury miokarda beremennykh i novorozhdennykh kry's v usloviyakh gipobaricheskoy gipoksii [Changes in the myocardial structure of pregnant and newborn rats under the conditions of hypobaric hypoxia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2018; 4: 176–180 (in Russian).
17. Ivanova V.V., Erokhina A.V., Nikonova A.D. Immunogistokhimicheskaya kharakteristika morfogeneza levogo zheludochka serdtsa plodov kry's [Immunohistochemical characteristics of left ventricle morphogenesis in rat fetuses]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2023; 12 (4): 31–37 (in Russian).
18. Tret'yakova O.S., Zadnipyanyy I.V. Bioenergetika miokarda v usloviyakh gipoksii: vozrastnye aspekty [Myocardial bioenergy under hypoxia: age-related aspects]. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya*. 2020; 1: 52–62 (in Russian).
19. Korobitsina E.V., Gudkov A.B., Popova O.N., Shcherbina Yu.F. Osobennosti sokratimosti miokarda u lits yunosheskogo vozrasta pri kholodovom vozdeystvii na stopu [Myocardial contractility in young people during cold exposure of the foot]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2021; 9 (4): 459–462 (in Russian).
20. Das R., Subedi N., Rajbhandari S., Gurung G. Efficacy and safety of oral mifepristone in induction of labour in prolonged pregnancy. *J Kathmandu Med Coll*. 2022; 11 (1): 42–47.

Received December 26, 2025; accepted April 16, 2026.

Information about the authors

Solov'ev Georgiy Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology and Embryology named after P.V. Dunaev, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 720025, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: solovyev@tyumsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0569>.

Matvienko Viktor Vasil'evich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Histology and Embryology named after P.V. Dunaev; Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 720025, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: matvienko-51@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4540-2153>.

Martirosyan Migran Eduardovich, Post-Graduate Student, Chair of Histology and Embryology named after P.V. Dunaev; Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 720025, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: migran-m@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9709-5031>.

Rashevskikh Ol'ga Viktorovna, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Lecturer, Chair of Nursing, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 720025, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: kirnmld@mail.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1002-3535>.

Nemtsova Irina Vladimirovna, Post-Graduate Student, Chair of Histology and Embryology named after P.V. Dunaev; Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 720025, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: 74174180@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-2933>.

For citation

Solov'ev G.S., Matvienko V.V., Martirosyan M.E., Rashevskikh O.V., Nemtsova I.V. Ul'trastrukturnye izmeneniya miokarda pravogo zheludochka pri adaptatsii k kholodovomu stressu po rezul'tatam transmissionnoy i skaniruyushchey elektronnoy mikroskopii [Ultrastructural changes in the right ventricular myocardium during adaptation to cold stress: A transmission and scanning electron microscopy study]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2026; 2: 143–155. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-143-155 (in Russian).

УДК 615.9

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-156-166

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ У САМОК КРЫС ПРИ ОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МИКРОЧАСТИЦ ПОЛИСТИРОЛА

Ю.В. Рябова¹, О.В. Дюдьбин², А.О. Хмель¹, Д.А. Смолянкин¹,
Г.В. Базекин², Д.О. Каримов^{1,3}

¹ ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда
и экологии человека», г. Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет», г. Уфа, Россия;

³ ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного
здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва, Россия

Микропластик рассматривается как потенциально опасный фактор загрязнения окружающей среды, однако его влияние на дыхательную систему остается недостаточно изученным. Оценка цитологических и биохимических параметров бронхоальвеолярной лаважной жидкости может быть использована для описания раннего локального ответа дыхательных путей у крыс.

Цель – оценить изменение цитологических и биохимических параметров бронхоальвеолярной лаважной жидкости при остром однократном воздействии микрочастиц полистирола размером 300 нм в эксперименте.

Материалы и методы. На двух группах самок крыс (n=14) исследовали эффекты однократного интратрахеального введения микрочастиц полистирола. Через 24 ч проводили бронхоальвеолярный лаваж с последующей оценкой цитологического состава и биохимических показателей лаважной жидкости (активность ферментов, концентрация общего белка). Стадия эстрального цикла не определялась; все манипуляции выполнялись в одно и то же время суток для минимизации циркадной вариабельности.

Результаты. Было показано, что однократная интратрахеальная инстиляция частиц полистирола вызывает статистически значимый нейтрофильно-лимфоцитарный сдвиг в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при отсутствии признаков массивного цитолиза. Изменения соответствуют картине раннего неспецифического ответа дыхательных путей на инертные частицы, описанной в экспериментальных моделях для других типов субмикронных частиц.

Выводы. Полученные данные характеризуют ранний локальный ответ дыхательных путей на воздействие частиц в экспериментальной модели. Отсутствие выраженных признаков цитотоксичности не может рассматриваться как свидетельство полной безопасности микрочастиц полистирола при остром воздействии. Необходимы дальнейшие исследования с расширенным спектром маркеров, длительным наблюдением и учетом сочетанного воздействия с экологически значимыми токсикантами для объективной оценки микрочастиц пластика как фактора повреждения легочной ткани.

Ключевые слова: микрочастицы пластика, крысы, эксперимент, бронхоальвеолярный лаваж.

Введение. Микропластик признается приоритетным загрязнителем окружающей среды, однако в настоящее время фактические данные о связанных с ним рисках остаются ограниченными и неоднозначными. В экотоксикологическом контексте опасность, которую микропластик представляет для экосистем и здоровья организмов, остается неопределенной, а имеющиеся доказательства зачастую носят фрагментарный характер [1]. Согласно докладом Всемирной организации здравоохранения в 2019 г.

и 2022 г., несмотря на повсеместное обнаружение микропластика в объектах окружающей среды, достоверные данные о его специфическом вреде для здоровья человека остаются ограниченными [2, 3]. Результаты исследований на животных зачастую невоспроизводимы и методологически неоднородны [2, 3], что серьезно затрудняет оценку потенциального риска от воздействия этого фактора. Восполнение данного пробела требует проведения исследований с использованием проверенных,

стандартизированных методов, одним из которых является выполнение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), позволяющего оценить реакцию альвеолярной поверхности легких на воздействие частиц. Эффективность и информативность БАЛ подтверждается его активным применением как зарубежными [4–6], так и отечественными [7, 8] научными коллективами. Это чувствительный и менее инвазивный, по сравнению с другими, метод, представляющий возможность исследовать как клеточный состав, так и растворимые компоненты в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) при оценке токсичности веществ, включая частицы и наноматериалы [9]. Метод включен в перечень обязательных исследований для количественной оценки риска вдыхания аэрозолей, включая наноматериалы, пыли, частицы субмикронного диапазона [10].

Цель исследования. Оценить изменение цитологических и биохимических параметров бронхоальвеолярной лаважной жидкости при остром однократном воздействии микрочастиц полистирола размером 300 нм в эксперименте.

Материалы и методы. В исследовании были использованы самки крыс линии Wistar, приобретенные в питомнике «Рапполово». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях при постоянной температуре воздуха (20–25 °C), контролируемой влажности и освещенности. Уход осуществлялся в соответствии с действующими нормативными документами Российской Федерации. Все эксперименты проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом (протокол № 01-1 от 22.01.2025).

Животные (n=14), масса тела которых на начало работы составила 170–220 г, а возраст – 10–12 нед., были случайным образом разделены на 2 группы по 7 особей в каждой. Крысы содержались в стандартных условиях, были сопоставимы по возрасту и массе тела, что обеспечивало исходную однородность выборок и минимизировало вариабельность,

обусловленную биологическими факторами. Все манипуляции (инстиляция, забор БАЛЖ, эвтаназия) выполнялись в одно и то же время суток. Исследование носило характер острой модели (24 ч), ориентированной на оценку локального раннего ответа дыхательных путей, но не системного эффекта. Стадия эстрального цикла на момент воздействия не определялась; возможное влияние гормонального статуса на параметры воспалительного ответа рассматривается как ограничение исследования.

Первая группа являлась контрольной и получала вещество-носитель (деионизированную воду) в объеме 0,3 мл. Вторая группа подвергалась однократному воздействию микрочастиц полистирола (МП) размером 300 нм: интратрахеально вводили 25 мкл 2,5 % суспензии МП в дистиллированной воде, доведенной до конечного объема 0,3 мл. Гомогенизацию суспензии осуществляли непосредственно перед введением, которое осуществляли под эфирным наркозом согласно методике, описанной Kalidhindi et al. [11]. Через 24 ч выполняли забор БАЛЖ. Золетил-ксилазиновый наркоз проводился ветеринарными специалистами. Полученную от каждого животного жидкость собирали в центрифужные пробирки и немедленно охлаждали (+4 °C) до завершения забора у всей серии.

Подсчет общей клеточности проводили в камере Горяева после 5-минутной инкубации 15 мкл клеточной суспензии с равным объемом 0,4 % трипанового синего. Подсчет осуществляли в 25 больших квадратах с соблюдением правила Егорова.

БАЛЖ центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин; надосадочную жидкость переносили в новые пробирки и хранили при -70 °C (без повторных циклов замораживания/размораживания) до анализа. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также концентрацию общего белка и альбумина изучали с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) в соответствии с инструкциями производителя. Осадок клеток

использовали для приготовления наливных мазков, которые окрашивали по Май-Грюнвальду согласно стандартной методике; далее выполняли дифференциальный подсчет клеток при $\times 100$ с масляной иммерсией.

Для статистической обработки применяли пакет SciPy (Python 3.10) и метод Bootstrap. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Показано, что число клеток в жидкости, полученной при БАЛ через 24 ч после интратрахеального введения крысам МП, оказалось несколько выше, чем после введения среды-носителя, но различие не достигло статистической значимости: $2,02 \pm 0,48$ против $1,74 \pm 0,38$ ($p = 0,303$). Однако наблюдаемая тенденция может указывать на развитие слабовыраженной клеточной реакции на поверхности альвеол в ответ на введение МП.

По данным литературы, диагностическую ценность в оценке воспалительного от-

вета представляет не столько общая клеточность БАЛЖ, сколько ее дифференциальный состав. Описаны случаи, когда на фоне стабильного общего числа клеток наблюдался выраженный нейтрофильный сдвиг, что расценивается как признак цитотоксического действия [12–14].

В наливных мазках БАЛ при подсчете доли клеток разных типов в опытной группе обнаружено снижение доли макрофагов ($86,1 \pm 4,8$ против $92,6 \pm 2,3$, $p = 0,007$) за счет увеличения доли нейтрофилов ($7,15 \pm 3,01$ против $3,96 \pm 1,98$, $p = 0,034$) и лимфоцитов ($6,6 \pm 3,1$ против $3,0 \pm 0,8$, $p = 0,021$). Эозинофилов и базофилов при оценке наливных мазков обнаружено не было. Изменения визуализированы на рис. 1. Индекс соотношения нейтрофилов и макрофагов в опытной группе был выше, чем в контрольной: $0,155 \pm 0,072$ против $0,039 \pm 0,028$ ($p = 0,007$).

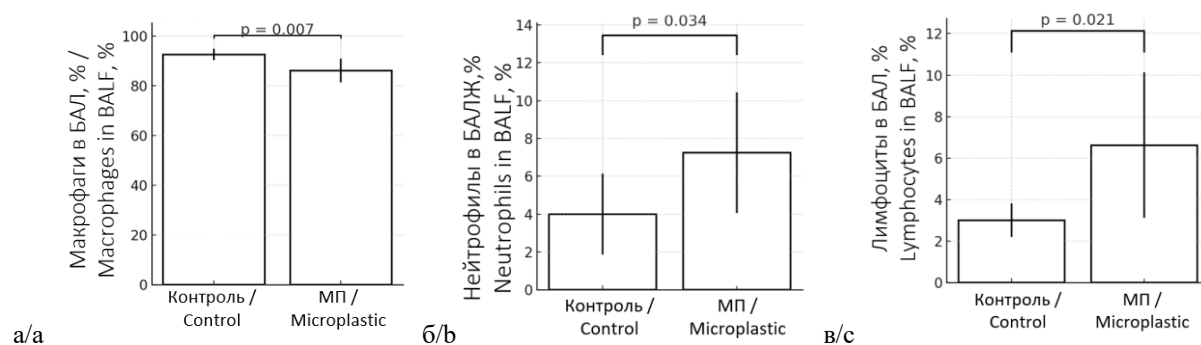


Рис. 1. Цитологические параметры БАЛЖ: доля макрофагов (а), нейтрофилов (б), лимфоцитов (в). Горизонтальные линии указывают на статистически значимые различия, выявленные методом Bootstrap (10 000 перестановок)

Fig. 1. Cytological parameters of bronchoalveolar lavage fluid: proportion of macrophages (a), neutrophils (b), and lymphocytes (c). Horizontal lines indicate statistically significant differences identified by the Bootstrap method (10,000 permutations)

Обнаруженный сдвиг цитологического профиля соответствует ответу легочной ткани на частицы субмикронного диапазона, которые не могут быть быстро фагоцитированы и элиминированы. При этом признаков гибели макрофагов не наблюдается: математический расчет абсолютного количества клеток подтвердил, что снижение доли макрофагов носило относительный характер, их абсолютное число в группе воздействия не имело достоверных отли-

чий от контроля. В то же время абсолютное количество нейтрофилов и лимфоцитов достоверно увеличилось, что свидетельствует об активном притоке этих клеток в альвеолярное пространство. Рост числа нейтрофилов, вероятно, опосредован хемотаксическими факторами, секретируемыми альвеолярными макрофагами при попытке фагоцитоза частиц. Увеличение доли лимфоцитов может указывать на вовлечение адаптивного иммунного ответа или ак-

тивацию специфических лимфоцитарных популяций, ассоциированных со слизистыми оболочками. Подобные изменения были описаны ранее, в т.ч. при воздействии наночастиц [15–17].

Для получения комплексной оценки выраженности воспалительного процесса в легочной ткани, наряду с цитологическими показателями, были проанализированы биохимические параметры надосадочной жидкости БАЛ. Полученные результаты (рис. 2) демонстрируют отсутствие статистической значимости изменения активности АЛТ ($p=0,573$), АСТ ($p=0,493$), ЛДГ ($p=0,240$), ГГТП ($p=0,506$). Не изменилась и концентрация общего белка ($p=0,826$). Вместе с тем активность ЩФ зафиксирована на уровне, превышающем контрольные значения ($p=0,0416$).

Полученные данные согласуются с современными представлениями о патофизиологии легочного ответа на ингаляцию инертных частиц: ЩФ считается индикатором активации и пролиферации альвеолярных эпителиоцитов II типа, а ее повышение отражает процессы адаптации и ремоделирования альвеолярного эпителия в условиях раздражения клеток [18–20], а кроме того, может быть связано с дегрануляцией прибывших нейтрофилов, которые являются известным источником этого фермента. Стабильные уровни активности АСТ, АЛТ, ЛДГ и общего белка свидетельствуют об отсутствии выраженного цитолиза клеток и существенного нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера [21].

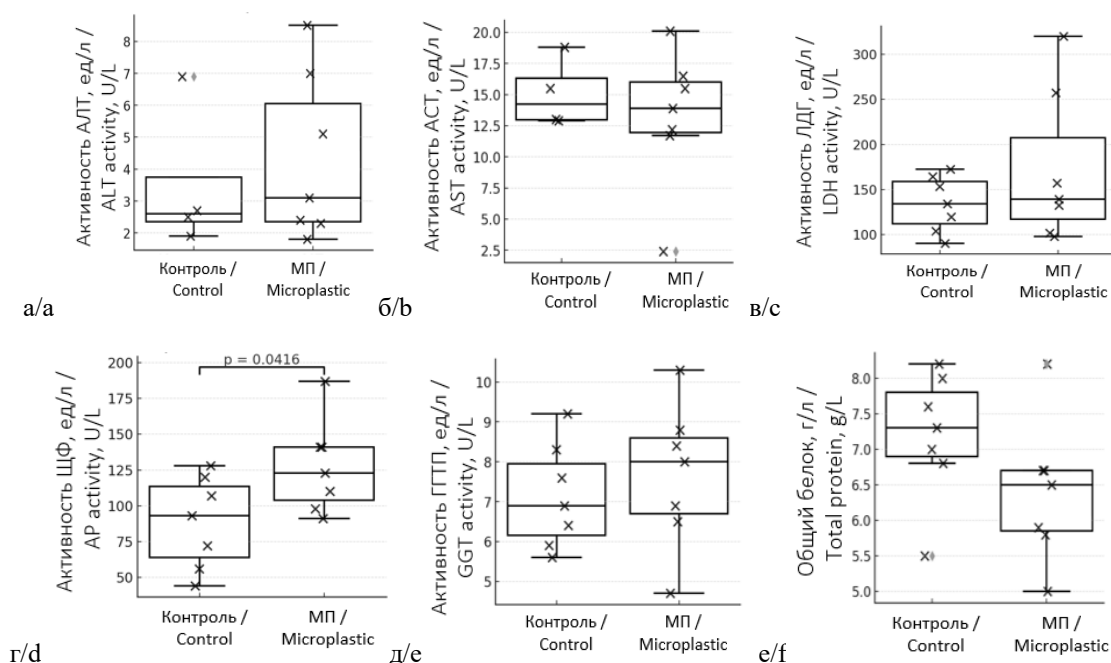


Рис. 2. Биохимические параметры надосадочной жидкости БАЛ: активность АЛТ (а), АСТ (б), ЛДГ (в), ЩФ (г), ГГТП (д) и концентрация общего белка (е). Точки на графиках отражают индивидуальные наблюдения. Горизонтальные линии указывают на статистически значимые различия, выявленные методом Bootstrap (10 000 перестановок)

Fig. 2. Biochemical parameters of the bronchoalveolar lavage fluid supernatant: alanine aminotransferase activity, U/L (a); aspartate aminotransferase, U/L (b); lactate dehydrogenase, U/L (c); alkaline phosphatase, U/L (d); γ -glutamyltransferase, U/L (e); and total protein concentration, g/L (f). Points denote individual observations. Horizontal lines indicate statistically significant differences identified by the bootstrap method (10,000 resamples)

В совокупности обнаруженные нами изменения указывают на преимущественное развитие субклинической эпителиальной реакции,

но не на острую цитотоксичность по отношению к альвеолярным макрофагам или массивное клеточное повреждение [22, 23]. В настоя-

щей работе, несмотря на возможную гормональную вариабельность, эффект имел согласованное направление на уровне группы и сопровождался ограниченной внутригрупповой вариабельностью показателей. Вместе с тем отсутствие явных признаков токсичности не означает, что МП безопасны. Полученные данные не снимают ключевой неопределенности, обозначенной научным сообществом в оценке рисков ингаляционного воздействия микропластика. Обсуждается роль белково-сурфактантной короны, формы и размерности частиц, химии полимера (в особенности при его старении), адсорбции на поверхности частицы различных примесей [24–26].

Кроме того, интерпретацию результатов следует проводить с учетом ограничений исследования. Во-первых, анализировалось влияние высокой дозы частиц, что не полностью соответствует реальным условиям воздействия низких доз МП на человека. Во-вторых, проводилась только острая оценка, что не отражает эффект хронического действия. В-третьих, изучались частицы одного типа, размера, с одинаковыми поверхностными свойствами, в то время как спектр микропластика в окружающей среде крайне разнообразен.

Главным же ограничением исследования является отсутствие стратификации животных по стадии эстрального цикла. Известно, что эстрогены способны модифицировать миграцию

нейтрофилов и профиль провоспалительных медиаторов, потенциально влияя на выраженность клеточного ответа. Для уточнения вклада гормонального статуса целесообразно проведение исследований с учетом стадии эстрального цикла и/или с экспериментальной модификацией гормонального фона (овариэктомия, определение эстрадиола/прогестерона) и расширением панели воспалительных маркеров.

Заключение. Таким образом, было показано, что однократное интратрахеальное введение микрочастиц полистирола размером 300 нм вызывает в легких самок крыс статистически значимый нейтрофильно-лимфоцитарный сдвиг при отсутствии маркеров массивного цитолиза. Изменения соответствуют картине раннего неспецифического ответа дыхательных путей на инертные частицы, описанной в экспериментальных моделях для других типов субмикронных частиц.

Отсутствие доказанных токсических эффектов в рамках данной экспериментальной модели не может однозначно свидетельствовать о безопасности изученных микрочастиц. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших исследований, направленных, например, на изучение возможных эффектов при сочетанном воздействии с загрязнителями среды обитания, способными сорбироваться на поверхности частиц и поступать в организм в виде комплексного соединения.

Исследование было выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Рябова Ю.В., Каримов Д.О.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Хмель А.О.,

Смолянкин Д.А., Дюдьбин О. В.

Статистическая обработка данных: Каримов Д.О.

Анализ и интерпретация данных: Рябова Ю.В., Каримов Д.О., Базекин Г.В.

Написание и редактирование текста: Рябова Ю.В., Каримов Д.О.

Литература

1. Gouin T., Becker R.A., Collot A.G., Davis J.W., Howard B., Inawaka K., Lampi M., Ramon B.S., Shi J., Hopp P.W. Toward the Development and Application of an Environmental Risk Assessment Framework for Microplastic. Environ Toxicol Chem. 2019; 38 (10): 2087–2100. DOI: 10.1002/etc.4529.

2. World Health Organization. Microplastics in drinking-water. 2019. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516198> (дата обращения: 08.02.2026).
3. World Health Organization. Dietary and inhalation exposure to nano- and microplastic particles and potential implications for human health. 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054608> (дата обращения: 08.02.2026).
4. Mandler W.K., McKinney W., Stueckle T.A., Knepp A.K., Anderson S.E., Jackson L.G., Keeley S., Krajnak K., Shirzadi A.P., Farcas M.T., Battelli L., Friend S.A., Stefaniak A.B., Thomas T.A., Matheson J., Qian Y. Assessment of pulmonary toxicity of inhaled polycarbonate 3D printer emissions in rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2025; 88 (16): 627–646. DOI: 10.1080/15287394.2025.2473559.
5. Kasai T., Fukushima S. Exposure of Rats to Multi-Walled Carbon Nanotubes: Correlation of Inhalation Exposure to Lung Burden, Bronchoalveolar Lavage Fluid Findings, and Lung Morphology. *Nanomaterials (Basel)*. 2023; 13 (18): 2598. DOI: 10.3390/nano13182598.
6. Kwon J.T., Kim Y., Choi S., Yoon B.L., Kim H.S., Shim I., Sul D. Pulmonary Toxicity and Proteomic Analysis in Bronchoalveolar Lavage Fluids and Lungs of Rats Exposed to Copper Oxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (21): 13265. DOI: 10.3390/ijms232113265.
7. Волошин Н.И., Замиралова Ю.А., Пугач В.А., Салухов В.В., Тюнин М.А., Харитонов М.А., Одиноцова И.А., Слизов П.А., Минаков А.А., Слуцкая Д.Р. К вопросу о противовоспалительных эффектах глюкокортикостероидов при экспериментальном остром повреждении легких. *Известия Российской военной медицинской академии*. 2023; 42 (2): 167–176.
8. Клинова С.В., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Рябова Ю.В., Бушуева Т.В. Биохимические изменения жидкости бронхоальвеолярного лаважа крыс после однократного интра-трахеального введения металлооксидных наночастиц. *Медицина труда и экология человека*. 2024; 2 (38): 211–221.
9. Poitout-Belissent F., Grant S.N., Tepper J.S. Aspiration and Inspiration: Using Bronchoalveolar Lavage for Toxicity Assessment. *Toxicol Pathol*. 2021; 49 (2): 386–396. DOI: 10.1177/0192623320929318.
10. Вернер А.О., Устинова Т.М., Коньшаков Ю.О., Венгерович Н.Г. Анализ требований к проведению исследований ингаляционной токсичности химических веществ. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024; 14 (1): 110–120. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-564.
11. Kalidhindi R.S.R., Ambhore N.S., Sathish V. Cellular and Biochemical Analysis of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Murine Lungs. *Methods Mol Biol*. 2021; 2223: 201–215. DOI: 10.1007/978-1-0716-1001-5_15.
12. Stanzel F. Bronchoalveolar Lavage. In: *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*. New York, NY: Springer Science, Business Media; 2012: 165–176. DOI: 10.1007/978-1-4614-4292-9_16.
13. Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Клинова С.В., Рябова Ю.В., Тажигулова А.В., Шабардина Л.В., Батенева В.А., Шеломенцев И.Г., Привалова Л.И. Оценка острой токсичности наночастиц оксида свинца на крысах при ингаляционной экспозиции. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2023; 31 (9): 24–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30.
14. Poitout-Belissent F., Grant S.N., Tepper J.S. Aspiration and Inspiration: Using Bronchoalveolar Lavage for Toxicity Assessment. *Toxicol Pathol*. 2021; 49 (2): 386–396. DOI: 10.1177/0192623320929318.
15. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of Non-conventional T Lymphocytes in Respiratory Infections: The Case of the Pneumococcus. *PLoS Pathog*. 2014; 10 (10): e1004300. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004300.
16. Fromen C.A., Rahhal T.B., Robbins G.R., Kai M.P., Shen T.W., Luft J.C., DeSimone J.M. Nanoparticle surface charge impacts distribution, uptake and lymph node trafficking by pulmonary antigen-presenting cells. *Nanomedicine*. 2016; 12 (3): 677–687. DOI: 10.1016/j.nano.2015.11.002.
17. Wen X., Zhang X., Nian S., Wei G., Guo X., Yu H., Xie X., Ye Y., Yuan Q. Title of article: Mucosal-associated invariant T cells in lung diseases. *Int Immunopharmacol*. 2021; 94: 107485. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107485.
18. Capelli A., Lusuardi M., Cerutti C.G., Donner C.F. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155 (1): 249–253. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001320.
19. Prajapati M.V., Adebolu O.O., Morrow B.M., Cerreta J.M. Original Research: Evaluation of pulmonary response to inhaled tungsten (IV) oxide nanoparticles in golden Syrian hamsters. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242 (1): 29–44. DOI: 10.1177/1535370216665173.

20. Juschten J., Ingelse S.A., Bos L.D.J., Girbes A.R.J., Juffermans N.P., van der Poll T., Schultz M.J., Tuinman P.R. Alkaline phosphatase in pulmonary inflammation-a translational study in ventilated critically ill patients and rats. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 46. DOI: 10.1186/s40635-020-00335-x.
21. Markers of Cellular and Biochemical Response. In: *Biologic Markers in Pulmonary Toxicology*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218701/> (дата обращения: 20.04.2026).
22. Сутункова М.П., Соловьева С.Н., Кацнельсон Б.А., Гурвич В.Б., Привалова Л.И., Минигалиева И.А., Слышкина Т.В., Валамина И.Е., Шур В.Я., Зубарев И.В., Кузнецов Д.К. Некоторые особенности реакции организма на хроническую ингаляцию SiO₂ – содержащих субмикронных (преимущественно наноразмерных) частиц реального промышленного аэрозоля. *Токсикологический вестник.* 2017; 3: 17–26. DOI: 10.36946/0869-7922-2017-3-17-26.
23. Steffens J., Kuth K., Kraus T., Dott W., Michael S., Baumann R. Inflammatory Responses to Zn/Cu-Containing Welding Fume in Human Alveolar Epithelial and Macrophage Cell Lines, with MIP-1 β /CCL4 as a Much More Sensitive Macrophage Activation Marker than IL-8 and TNF- α . *Int J Mol Sci.* 2025; 26 (8): 3843. DOI: 10.3390/ijms26083843.
24. Hwang J., Choi D., Han S., Jung S.Y., Choi J., Hong J. Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 7391. DOI: 10.1038/s41598-020-64464-9.
25. Vogel A., Tentschert J., Pieters R., Bennet F., Dirven H., van den Berg A., Lenssen E., Rietdijk M., Broßell D., Haase A. Towards a risk assessment framework for micro- and nanoplastic particles for human health. *Part Fibre Toxicol.* 2024; 21 (1): 48. DOI: 10.1186/s12989-024-00602-9.
26. Ali I., Tan X., Peng C., Naz I., Zhang Y., Hernández A., Marcos R., Pervez R., Duan Z., Ruan Y. Eco- and bio-corona-based microplastics and nanoplastics complexes in the environment: Modulations in the toxicological behavior of plastic particles and factors affecting. *Process Safety and Environmental Protection.* 2024; 187: 356–375. DOI: 10.1016/j.psep.2024.04.035.

Поступила в редакцию 21.11.2025; принята 19.02.2026.

Авторский коллектив

Рябова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Дюдьбин Олег Вячеславович – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет». 450001, Россия, г. Уфа, ул. 50-летия Октября, 34; e-mail: d-oleg7@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-9532>.

Хмель Александра Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: khmel.al01@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>.

Смолянкин Денис Анатольевич – научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Базекин Георгий Вячеславович – доктор ветеринарных наук, декан факультета биотехнологий и ветеринарной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет». 450001, Россия, г. Уфа, ул. 50-летия Октября, 34; e-mail: george.bazekin@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2785-8499>.

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94; старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья, ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко». 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

Образец цитирования

Рябова Ю.В., Дюдьбин О.В., Хмель А.О., Смолянкин Д.А., Базекин Г.В., Каримов Д.О. Цитологические и биохимические изменения бронхоальвеолярной лаважной жидкости у самок крыс при остром воздействии микрочастиц полистирола. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 156–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-156-166.

CYTOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN FEMALE RATS DURING ACUTE EXPOSURE TO POLYSTYRENE MICROPARTICLES

Yu.V. Ryabova ¹, O.V. Dyud'bin ², A.O. Khmel' ¹, D.A. Smolyankin ¹,
G.V. Bazekin ², D.O. Karimov ^{1,3}

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia;

² Bashkir State Agrarian University, Ufa, Russia;

³ National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, Russia

Microplastics are considered a potentially hazardous environmental pollutant. However, their impact on the respiratory system remains poorly understood. Evaluation of the cytological and biochemical parameters of bronchoalveolar lavage fluid can be used to describe the early local airway response in rats.

The aim of the study is to evaluate the changes in cytological and biochemical parameters of bronchoalveolar lavage fluid during acute single exposure to 300 nm polystyrene microparticles in an experiment.

Materials and Methods. The effects of a single intratracheal administration of polystyrene microparticles were studied in two groups of female rats (n=14). Bronchoalveolar lavage was performed 24 hours later, followed by the evaluation of the cytological composition and biochemical parameters of the lavage fluid (enzyme activity and total protein concentration). The estrous cycle stage was not determined; all manipulations were performed at the same time of the day to minimize circadian variability.

Results. A single intratracheal instillation of polystyrene particles was shown to cause a statistically significant neutrophil-lymphocyte shift in the bronchoalveolar lavage fluid without signs of massive cytolysis. These changes are consistent with the patterns of early nonspecific airway response to inert particles, as described in experimental models for other types of submicron particles.

Conclusions. The data obtained characterize the early local airway response to particle exposure in an experimental model. The absence of pronounced signs of cytotoxicity should not be considered evidence of the complete safety of polystyrene microparticles during acute exposure. Further studies incorporating an expanded range of markers, long-term observation, and assessment of combined effects with environmentally relevant toxicants are required to objectively evaluate plastic microparticles as a factor in lung tissue damage.

Key words: plastic microparticles, rats, experiment, bronchoalveolar lavage.

The study was conducted as part of the industrial research program, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor).

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

Author contributions

Study concept and design: Ryabova Yu.V., Karimov D.O.

Literature search, participation in the study, data processing: Khmel A.O., Smolyankin D.A., Dyudbin O.V.

Statistical data processing: Karimov D.O.

Data analysis and interpretation: Ryabova Yu.V., Karimov D.O., Bazekin G.V.

Text writing and editing: Ryabova Yu.V., Karimov D.O.

References

1. Gouin T., Becker R.A., Collot A.G., Davis J.W., Howard B., Inawaka K., Lampi M., Ramon B.S., Shi J., Hopp P.W. Toward the Development and Application of an Environmental Risk Assessment Framework for Microplastic. *Environ Toxicol Chem.* 2019; 38 (10): 2087–2100. DOI: 10.1002/etc.4529.
2. World Health Organization. *Microplastics in drinking-water*. 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516198> (accessed: February 08, 2026).
3. World Health Organization. *Dietary and inhalation exposure to nano- and microplastic particles and potential implications for human health*. 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054608> (accessed: February 08, 2026).
4. Mandler W.K., McKinney W., Stueckle T.A., Knepp A.K., Anderson S.E., Jackson L.G., Keeley S., Krajnak K., Shirzadi A.P., Farcas M.T., Battelli L., Friend S.A., Stefaniak A.B., Thomas T.A., Matheson J., Qian Y. Assessment of pulmonary toxicity of inhaled polycarbonate 3D printer emissions in rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2025; 88 (16): 627–646. DOI: 10.1080/15287394.2025.2473559.
5. Kasai T., Fukushima S. Exposure of Rats to Multi-Walled Carbon Nanotubes: Correlation of Inhalation Exposure to Lung Burden, Bronchoalveolar Lavage Fluid Findings, and Lung Morphology. *Nanomaterials (Basel)*. 2023; 13 (18): 2598. DOI: 10.3390/nano13182598.
6. Kwon J.T., Kim Y., Choi S., Yoon B.L., Kim H.S., Shim I., Sul D. Pulmonary Toxicity and Proteomic Analysis in Bronchoalveolar Lavage Fluids and Lungs of Rats Exposed to Copper Oxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (21): 13265. DOI: 10.3390/ijms232113265.
7. Voloshin N.I., Zamiralova Yu.A., Pugach V.A., Salukhov V.V., Tyunin M.A., Kharitonov M.A., Odintsova I.A., Slizhov P.A., Minakov A.A., Slutskaya D.R. K voprosu o protivovospalitel'nykh effektakh glyukokortikosteroidov pri eksperimental'nom ostrom povrezhdenii legkikh [On the issue of anti-inflammatory effects of glucocorticosteroids in experimental acute lung injury]. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2023; 42 (2): 167–176 (in Russian).
8. Klinova S.V., Sutunkova M.P., Minigaliyeva I.A., Privalova L.I., Ryabova YU.V., Bushuyeva T.V. Bio-khimicheskiye izmeneniya zhidkosti bronkhoeal'veolyarnogo lavazha krys posle odnokratnogo intratrakheal'nogo vvedeniya metalloksidnykh nanochastits [Biochemical changes in bronchoalveolar lavage fluid in rats after a single intratracheal administration of metal oxide nanoparticles]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2024; 2 (38): 211–221 (in Russian).
9. Poitout-Belissent F., Grant S.N., Tepper J.S. Aspiration and Inspiration: Using Bronchoalveolar Lavage for Toxicity Assessment. *Toxicol Pathol.* 2021; 49 (2): 386–396. DOI: 10.1177/0192623320929318.
10. Verner A.O., Ustinova T.M., Kon'shakov Yu.O., Vengerovich N.G. Analiz trebovaniy k provedeniyu issledovaniy ingalyatsionnoy toksichnosti khimicheskikh veshchestv [Analysis of requirements for inhalation toxicity studies of chemicals]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornyye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv*. 2024; 14 (1): 110–120. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-564 (in Russian).
11. Kalidhindi R.S.R., Ambhore N.S., Sathish V. Cellular and Biochemical Analysis of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Murine Lungs. *Methods Mol Biol.* 2021; 2223: 201–215. DOI: 10.1007/978-1-0716-1001-5_15.
12. Stanzel F. Bronchoalveolar Lavage. In: *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*. New York, NY: Springer Science, Business Media; 2012: 165–176. DOI: 10.1007/978-1-4614-4292-9_16.
13. Sutunkova M.P., Minigaliyeva I.A., Klinova S.V., Ryabova Yu.V., Tazhigulova A.V., Shabardina L.V., Bateneva V.A., Shelomentsev I.G., Privalova L.I. Otsenka ostroy toksichnosti nanochastits oksida svintsa na krysakh pri ingalyatsionnoy ekspozitsii [Acute toxicity induced by inhalation exposure to lead oxide nanoparticles in rats]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2023; 31 (9): 24–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30. (in Russian).
14. Poitout-Belissent F., Grant S.N., Tepper J.S. Aspiration and Inspiration: Using Bronchoalveolar Lavage for Toxicity Assessment. *Toxicol Pathol.* 2021; 49 (2): 386–396. DOI: 10.1177/0192623320929318.
15. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of Non-conventional T Lymphocytes in Respiratory Infections: The Case of the Pneumococcus. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (10): e1004300. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004300.
16. Fromen C.A., Rahhal T.B., Robbins G.R., Kai M.P., Shen T.W., Luft J.C., DeSimone J.M. Nanoparticle surface charge impacts distribution, uptake and lymph node trafficking by pulmonary antigen-presenting cells. *Nanomedicine*. 2016; 12 (3): 677–687. DOI: 10.1016/j.nano.2015.11.002.

17. Wen X., Zhang X., Nian S., Wei G., Guo X., Yu H., Xie X., Ye Y., Yuan Q. Title of article: Mucosal-associated invariant T cells in lung diseases. *Int Immunopharmacol.* 2021; 94: 107485. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107485.
18. Capelli A., Lusuardi M., Cerutti C.G., Donner C.F. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155 (1): 249–253. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001320.
19. Prajapati M.V., Adebolu O.O., Morrow B.M., Cerreta J.M. Original Research: Evaluation of pulmonary response to inhaled tungsten (IV) oxide nanoparticles in golden Syrian hamsters. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017; 242 (1): 29–44. DOI: 10.1177/1535370216665173.
20. Juschten J., Ingelse S.A., Bos L.D.J., Girbes A.R.J., Juffermans N.P., van der Poll T., Schultz M.J., Tuinman P.R. Alkaline phosphatase in pulmonary inflammation-a translational study in ventilated critically ill patients and rats. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 46. DOI: 10.1186/s40635-020-00335-x.
21. Markers of Cellular and Biochemical Response. In: *Biologic Markers in Pulmonary Toxicology*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218701/> (accessed: April 20, 2026).
22. Sutunkova M.P., Solov'eva S.N., Katsnel'son B.A., Gurvich B.B., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Slyshkina T.V., Valamina I.E., Shur V.Ya., Zubarev I.V., Kuznetsov D.K. Nekotorye osobennosti reaktsii organizma na khronicheskuyu ingalyatsiyu SiO₂ – soderzhashchikh submikronnykh (priemushchestvenno nanorazmernykh) chastits real'nogo promyshlennogo aerolya [Some peculiarities of the organism's responses to a long-term inhalation of Silica-containing submicron (predominantly nanoscale) particles in a real industrial aerosol]. *Toksikologicheskiiy vestnik.* 2017; 3: 17–26. DOI: 10.36946/0869-7922-2017-3-17-26 (in Russian).
23. Steffens J., Kuth K., Kraus T., Dott W., Michael S., Baumann R. Inflammatory Responses to Zn/Cu-Containing Welding Fume in Human Alveolar Epithelial and Macrophage Cell Lines, with MIP-1β/CCL4 as a Much More Sensitive Macrophage Activation Marker than IL-8 and TNF-α. *Int J Mol Sci.* 2025; 26 (8): 3843. DOI: 10.3390/ijms26083843.
24. Hwang J., Choi D., Han S., Jung S.Y., Choi J., Hong J. Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 7391. DOI: 10.1038/s41598-020-64464-9.
25. Vogel A., Tentschert J., Pieters R., Bennet F., Dirven H., van den Berg A., Lenssen E., Rietdijk M., Broßell D., Haase A. Towards a risk assessment framework for micro- and nanoplastic particles for human health. *Part Fibre Toxicol.* 2024; 21 (1): 48. DOI: 10.1186/s12989-024-00602-9.
26. Ali I., Tan X., Peng C., Naz I., Zhang Y., Hernández A., Marcos R., Pervez R., Duan Z., Ruan Y. Eco- and bio-corona-based microplastics and nanoplastics complexes in the environment: Modulations in the toxicological behavior of plastic particles and factors affecting. *Process Safety and Environmental Protection.* 2024; 187: 356–375. DOI: 10.1016/j.psep.2024.04.035.

Received November 21, 2025; accepted February 19, 2026.

Information about the authors

Ryabova Yuliya Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Dyud'bin Oleg Vyacheslavovich, Candidate of Sciences (Veterinary Medicine), Associate Professor, Chair of Morphology, Pathology, Pharmacy and Non-Communicable Diseases, Bashkir State Agrarian University. 450001, Russia, Ufa, 50-letiya Oktyabrya St., 34; e-mail: d-oleg7@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-9532>.

Khmel' Aleksandra Olegovna, Junior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: khmel.al01@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961>.

Smolyankin Denis Anatol'evich, Researcher, Laboratory of Toxicology, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health

and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>.

Bazekin Georgiy Vyacheslavovich, Doctor of Sciences (Veterinary Medicine), Dean, Faculty of Biotechnology and Veterinary Medicine, Bashkir State Agrarian University. 450001, Russia, Ufa, 50-letiya Oktyabrya St., 34; e-mail: george.bazekin@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2785-8499>.

Karimov Denis Olegovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykin St., 94; Senior Researcher, Public Health Research Department, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 105064, Moscow, Vorontsovo Pole St., 12, Bldg. 1; e-mail: karimovdo@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>.

For citation

Ryabova Yu.V., Dyud'bin O.V., Khmel' A.O., Smolyankin D.A., Bazekin G.V., Karimov D.O. Tsitologicheskie i biokhimicheskie izmeneniya bronkhoal'veolyarnoy lavazhnoy zhidkosti u samok krys pri ostrom vozdeystvii mikrochastits polistirola [Cytological and biochemical changes in bronchoalveolar lavage fluid in female rats during acute exposure to polystyrene microparticles]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 156–166. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-156-166 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<https://medbio.ulsu.ru/index.php/ru/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru