

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2026, том 16, № 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин, член-корреспондент РАН (главный редактор)

И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)

М. А. Плотникова (ответственный секретарь)

В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. С. Агеева (Симферополь, Россия), *А. А. Биркун* (Симферополь, Россия),

Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия), *Л. ДуБаске* (Вашингтон, США),

Е. А. Захарьян (Симферополь, Россия), *Е. Ю. Зяблицкая* (Симферополь, Россия),

М. А. Кривенцов (Симферополь, Россия), *А. В. Матвеев* (Москва, Россия),

О. Матсуо (Осакасама, Япония), *В. Ю. Михайличенко* (Симферополь, Россия),

В. В. Оберемок (Симферополь, Россия), *В. Б. Павленко* (Симферополь, Россия),

А. В. Петров (Симферополь, Россия), *А. Петросян* (Оаха, США),

И. Д. Сапегин (Симферополь, Россия), *Т. П. Сатаева* (Симферополь, Россия),

Спаллоне Альдо (Рим, Италия), *Г. М. Тарман* (Инсбрук, Австрия),

С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия), *Ю. И. Шрамко* (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Первобытная медицина вне времени». Церемонии рисования песком у американских индейцев навахо — необычайно красивые примеры первобытной медицины, воплощающие все ее элементы: физиотерапию, психотерапию, религию, магию, пение и знания о лекарствах. «Певец» (знахарь) поет, молится и манипулирует магико-религиозными артефактами. Лечебные травы, которые дают пациенту, разделяют «певец» и зрители в этом первобытном обряде поиска здоровья.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7

ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
имени С. И. Георгиевского

E-mail: cjcm_ma@mail.ru

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787
от 18 мая 2015 г.

Индекс издания ISSN: 2224-6444 (печатная версия), 2224-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки);
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки);
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки);
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Печатается по решению Научно-технического совета
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 2 от 24.03.2026 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.

© Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Белоусова И. П., Семёнова Е. Ф., Прилуцкая-Маншилина Я. Д. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	5
Belousova I. P., Semenova E. F., Prilutskaya-Manshilina Y. D. EFFICIENCY OF SCREENING METHODS FOR DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME	5
Кащенко С. А., Захаров А. А., Бобрышева И. В., Семенчук С. Н. РЕАКТИВНОСТЬ ТИМУСА, СЕЛЕЗЕНКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ	9
Kashchenko S. A., Zakharov A. A., Bobrysheva I. V., Semenchuk S. N. REACTIVITY OF THE THYMUS, SPLEEN, AND LYMPH NODES OF WHITE RATS UNDER THE ACTION OF IMMUNOSTIMULATION	9
Мухаммадиева Г. Ф., Якупова Т. Г., Репина Э. Ф., Гизатуллина А. А., Рябова Ю. В., Кудояров Э. Р. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ГИДРОКСИДОМ АЛЮМИНИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, ФУНКЦИЮ ПОЧЕК И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА KIM1 У КРЫС	15
Muhammadieva G. F., Yakupova T. G., Repina E. F., Gizatullina A.A., Ryabova Yu. V., Kudoyarov E. R. EFFECTS OF CHRONIC ALUMINUM HYDROXIDE INTOXICATION ON BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS, KIDNEY FUNCTION, AND KIM1 GENE EXPRESSION IN RATS.....	15
Османов Э. А., Власенко С. В., Непейпиво М. В. ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ СИЛЫ МЫШЦ В ПРАКТИКЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЦП С ПОМОЩЬЮ ДИНАМОМЕТРИИ	24
Vlasenko S. V., Osmanov E. A., Nepeypivo M. V. OBJECTIVIZATION OF MUSCLE STRENGTH IN THE PRACTICE OF REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRARY PALSY USING DYNAMOMETRY.....	24
Писарев А. А., Богданова А. М., Люлько О. М., Кудинов В. В., Колток И.А., Польской И. П., Кондратенко А. А., Бетин С. В., Грудницкий А. Ю., Дементьенко С. Е., Карпцов О. А. ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПЕРСОНАЛА БРИГАД ЭКСТРЕННОГО РЕАГИРОВАНИЯ СЛУЖБЫ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ	29
Pisarev A. A., Bogdanova A. M., Lyulko O. M., Kudinov V. V., Koltok I. A., Polskoy I. P., Kondratenko A. A., Betin S. V., Grudnitskiy A. Y., Dementienko S. E., Karpitsov O. A. PSYCHOSOMATIC STATUS OF EMERGENCY RESPONSE MEDICAL TEAM PERSONNEL IN THE DISASTER MEDICINE SERVICE OF THE REPUBLIC OF CRIMEA.....	29
Салиева Г. М., Кубышкин А. В., Фомочкина И. И., Головкин И. О., Пономарева Е. В., Крамаренко А. А. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1, BRCA2, SNEK2 НА КОНЦЕНТРАЦИЮ CA-125 У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ.....	36

Salieva G. M., Kubyshkin A. V., Fomochkina I. I., Golovkin I. O., Ponomareva E. V., Kramarenko A. A.

ANALYSIS OF THE EFFECT OF BRCA1, BRCA2, AND CHEK2 MUTATIONS ON CA-125 CONCENTRATION IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER.....36

Тройнич Я. Н.

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГЛИКОДЕЛИНА НА ДИНАМИКУ НАКОПЛЕНИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ42

Troynich Ya. N.

THE EFFECT OF RECOMBINANT GLYCODELIN ON THE DYNAMICS OF T-LYMPHOCYTES ACCUMULATION IN THE SPLEEN DURING ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN THE EXPERIMENT.....42

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Жариков Ю. О., Редина С. О., Шилова А. Н., Орлюк М. А.,

Шабанова Д. Н., Антонян С. Ж., Макаров И. В., Жарикова Т. С.

АНЕВРИЗМЫ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ.....50

Zharikov Yu. O., Redina S. O., Shilova A. N., Orlyuk M. A.,

Shabanova D. A., Antonyan S. Zh., Makarov I. V., Zharikova T. S.

SPLENIC ARTERY ANEURYSMS: CLINICAL AND INSTRUMENTAL RISK FACTORS OF COMPLICATED COURSE.....50

Шурыгина О. В., Ковальчук Ю. И., Халиулин А. В., Гусева О. С.,

Кутихин Д. Ю., Русаков Д. Ю., Ратенкова Н. В.

РУТИННЫЕ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА ЧЕЛОВЕКА.....59

Shurygina O. V., Kovalchuk Y. I., Khaliulin A. V., Guseva O. S., Kutikhin D. Y.,

Rusakov D. Y., Ratenkova N. V.

ROUTINE AND INNOVATIVE METHODS FOR ASSESSING THE QUALITY OF HUMAN EJACULATE.....59

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Белусова И. П., Семёнова Е. Ф., Прилуцкая-Маншилина Я. Д.

ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГАОУ ВО «СевГУ»), 299053, ул. Университетская, 33, Севастополь, Россия

Для корреспонденции: Белусова Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, здравоохранения и здоровьесбережения ФГАОУ ВО «СевГУ», e-mail: ibelousova10@gmail.com

For correspondence: Irina P. Belousova, PhD, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, Healthcare and Health Preservation, Sevastopol State University, e-mail: ibelousova10@gmail.com

Information about author:

Belousova I. P., <https://orcid.org/0009-0002-7742-5704>

Prilutskaya-Manshilina Y. D., <https://orcid.org/0009-0009-6389-7816>

Semenova E. F., <https://orcid.org/0000-0002-7987-6886>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить эффективность использования стандартизированного тест-опросника для скрининговой диагностики метаболического синдрома (МС). Материал и методы. На основании имеющихся российских и международных рекомендаций составлен стандартизированный онлайн тест-опросник с балльной системой оценки результатов. В качестве базовых критериев наличия/риска развития МС были выбраны: абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия, триглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, нарушенная гликемия натощак (НГН), комбинированное нарушение НГН/нарушение толерантности к глюкозе. Опросник был предложен 85-ти добровольцам возрастом 25-65 лет (мужчин – 22 человека, женщин – 63 человек). Анализ проведен среди двух возрастных групп (до 40 лет и 40-60 лет). Результаты и обсуждение. Анализ полученных результатов позволил установить, что у 68,2% респондентов присутствуют факторы риска развития МС. В возрастной группе до 40 лет у 42% ($P<0,05$) был выявлен низкий риск развития МС, а 15% опрошенных были отнесены к градации умеренного риска. Во второй группе количество респондентов с низким риском составило 43,6% ($P<0,05$), умеренный и (в совокупности) высокий и очень высокий риск распределились поровну (по 17,9%), что подтверждает рост распространенности метаболических нарушений с возрастом. По результатам опроса респонденты получили соответствующие рекомендации. Применение подобных опросников можно рассматривать как эффективный способ ранней диагностики и оптимизации лечебно-диагностического и профилактического алгоритмов. Заключение. Приведенные результаты оценки эффективности использования скрининговых методов диагностики метаболического синдрома будут способствовать оптимизации лечебно-диагностического и профилактического алгоритмов на начальных этапах формирования МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, стандартизированный опросник, скрининговые методы, факторы риска.

EFFICIENCY OF SCREENING METHODS FOR DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME

Belousova I. P., Semenova E. F., Prilutskaya-Manshilina Y. D.

Sevastopol State University, Sevastopol, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of a standardized questionnaire for screening for MS. Material and methods. Based on existing Russian and international recommendations, a standardized online questionnaire with a scoring system was developed. The following were chosen as basic criteria for the presence/risk of developing MS: abdominal obesity, arterial hypertension, triglyceridemia, decreased HDL-C levels, impaired fasting glycemia (IFG), and combined impaired IFG/impaired glucose tolerance. The questionnaire was administered to 85 volunteers aged 25-65 years (22 men, 63 women). The analysis was conducted among two age groups (up to 40 years and 40-60 years). Results and discussion. Analysis of the obtained results revealed that 68.2% of respondents have risk factors for the development of MS. In the age group up to 40 years, 42% ($P<0.05$) were identified as having a low risk of developing MS, while 15% of respondents were classified as having a moderate risk. In the second group, the proportion of respondents with a low risk was 43.6% ($P<0.05$), with moderate, high, and very high risk (combined) distributed equally (17.9% each), confirming the increasing prevalence of metabolic disorders with age. Based on the survey results, respondents received appropriate recommendations. The use of such questionnaires can be considered an effective method for early diagnosis and optimization of treatment, diagnostic, and preventive algorithms. Conclusion. The presented results of the evaluation of the effectiveness of the use of screening methods for diagnosing metabolic syndrome contribute to the optimization of treatment, diagnostic and preventive algorithms at the initial stages of the formation of MS.

Key words: metabolic syndrome, standardized questionnaire, screening methods, risk factors.

Как известно, одним из ключевых условий успешной профилактики и лечения любой патологии является своевременная диагностика. Особую актуальность данное условие приобретает в случае диагностического поиска метаболических нарушений, лежащих в основе широкого спектра заболеваний. Факторы, приводящие к метаболическим нарушениям, весьма разнообразны, могут быть как врожденными, так и приобретенными и, как правило, не обеспечивают формирование ведущего патогномичного синдрома, вынуждающего пациента обратиться за помощью.

Особое значение в патогенезе целого ряда заболеваний уделяется исследованию метаболического синдрома (МС) – симптомокомплекса, сочетающего в себе наличие висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии (АГ) [1-4]. По имеющимся данным, МС в среднем наблюдается у 26% взрослого населения во всем мире [2; 4]. В Российской Федерации, по результатам ряда исследований, 40% населения имеют 2 компонента МС, 11% – 3 и более его составляющих [1]. Наличие МС ассоциируется с высоким риском развития всех подтипов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний, патологии периферических артерий, нарушения ритма и сердечной недостаточности [5-7]. Так, по имеющимся данным, среди пациентов с МС, перенесших острый коронарный синдром, показатели смертности оказались практически в 3 раза выше, чем в группе лиц без МС [6].

Выявление пациентов с МС позволит своевременно сформировать группы кардиоваскулярного риска, обеспечить проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение лекарственных средств, и может значимо повлиять на основные показатели здоровья.

Целью исследования было оценить эффективность использования стандартизованного тест-опросника для скрининговой диагностики МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По изучаемой проблеме проанализирована информация в базах данных eLibrary.ru, «КиберЛенинка» и литературные источники (журналы «Здравоохранение Российской Федерации», «Кардиология», «Терапевтический архив», «Pol Arch Intern Med» «Diabetes & Metabolism Journal», «Lancet», «Journal of Cardiology»). Учитывая, что общепринятых рекомендаций не разработано, при выборе критериев диагностики МС руководствовались рекомендациями Российского Медицинского Общества по артериальной гипертензии (АГ), которые включают один главный признак и несколько дополнительных [8]. К

основному признаку относится абдоминальный тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. К дополнительным критериям: артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), нарушенная гликемия натощак (НГН), комбинированное нарушение НГН/нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Диагноз МС верифицируется при наличии трех критериев: одного основного и 2-х дополнительных [8; 9]. Кроме того, в исследовании мы использовали рекомендации «Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines», составленные в 2022 году представителями различных врачебных сообществ (WHO, EGIR, NCEP ATP III, AACE) [9].

На основании указанных источников был разработан интерактивный алгоритм диагностики МС для пациентов (онлайн тест-опросник с балльной системой оценки результатов и с рекомендациями по итогам (<https://onlinetestpad.com/ru/testresult/1412342-metabolicheskij-sindrom-chast-1-ocenka-faktorov-riska?res=xjgpddc4vvel2>), который был предложен нами как этап самодиагностики. После прохождения данного этапа предполагается обращение пациента к специалистам, диагностический поиск и выбор тактики лечения с учетом результатов опроса. Опросник содержал 25 вопросов, с множественными вариантами ответов. Каждый ответ оценивался в определенное количество баллов, коррелируемое с риском развития метаболического синдрома.

Вопросы включали: возраст, пол; семейный анамнез (наследственная предрасположенность к ожирению, сахарный диабет (СД), АГ, ССЗ, подагре); социальный анамнез; акушерский и гинекологический анамнез; выявление клинических признаков инсулинорезистентности (ИР) (нарушение дыхания во время сна, булимические проявления, тромботические осложнения); антропометрические данные (тип фигуры, рост, масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ); выявление факта АГ, измерение уровня АД; выявление фактов СД-2, ИБС, подагры, тромботических состояний [8; 9].

Степень и наличие клинических признаков базальной гиперинсулинемии, гиперинсулинемии натощак, нарушения стимулированной постпрандиальной секреции инсулина оценивали по субъективным симптомам нарушения самочувствия, возникающие натощак, после еды и при пропуске очередного приема пищи. Критерии оценки результатов: менее 20 баллов – нет наличия/риска развития МС; от 21 до 40 баллов – низкий риск наличия/развития МС; от 41 до 50 баллов – умеренный риск развития/наличия МС; от 51 до 60

баллов – высокий риск наличия МС; более 61 балла – очень высокий риск наличия МС. Для респондентов, набравших более 41 балла, даны рекомендации обратиться к специалистам для проведения углубленного обследования.

В оценке эффективности опросника приняли участие случайные добровольцы (85 человек) возрастом 25-65 лет (мужчин – 25 чел., женщин – 60 чел.). Тестирование проводилось с соблюдением этических стандартов при наличии добровольного информированного согласия. После опроса респонденты были разделены на три возрастные группы (до 40 лет, 40-60 лет и 61+). При сравнении групп по количественному признаку использовались параметрический (t-критерий Стьюдента) метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволил установить, что факторы риска развития МС присутствуют у 68,2% лиц, прошедших тестирование ($P < 0,05$). Респонденты возрастной группы 61+6 человек) были исключены из анализа в силу немногочисленности, а также с учетом того, что у большинства лиц данного возраста диагностированы коморбидные заболевания, требующие проведения фармакотерапии на постоянной основе, что не позволяет достоверно оценить наличие и тяжесть МС.

Распределение респондентов по риску развития МС в остальных возрастных группах представлено на рис. 1. В группе респондентов моложе 40 лет низкий риск развития/наличия МС был выявлен у 42% (17 чел.) ($P < 0,05$), и у 15% (6 чел.) опрос показал вероятность умеренного риска. Во второй возрастной группе наличие низкого риска зафиксировано в 43,6% случаев (17 человек) ($P < 0,05$), у 17,9% (7 чел.) опрошиваемых отмечается умеренный, и у 17,9% (7 чел.) в совокупности - высокий и очень высокий риск развития/наличия МС, что подтверждает неуклонный рост распространенности метаболических нарушений с возрастом. Весьма интересным представлялось оценить риск развития МС в зависимости от пола. Как видно из рис. 2, группы высокого и очень высокого риска составили лица мужского пола, несмотря на преобладание женщин среди респондентов. Последнее можно объяснить тем, что женщины обладают большей комплаентностью и, согласно ряду исследований, практически в два раза чаще обращаются за медицинской помощью [10]. По результатам опроса респонденты получили соответствующие рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая, что в клинической практике выявление метаболических нарушений

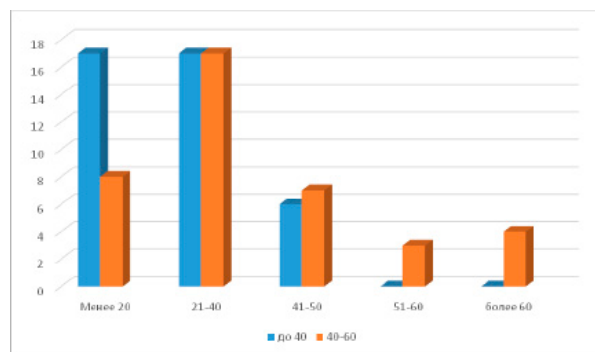


Рис. 1. Риск развития МС среди респондентов в зависимости от возрастной группы
Fig. 1. Risk of developing metabolic syndrome among respondents depending on age group.

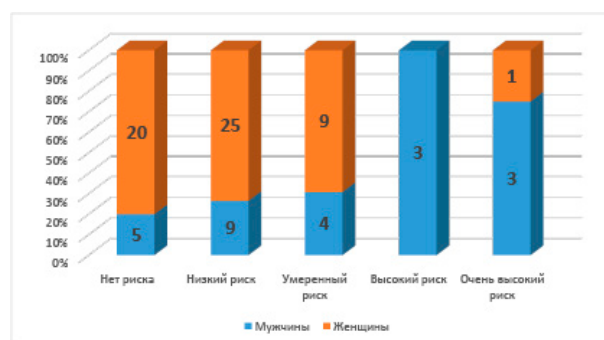


Рис.2. Риск развития МС в зависимости от половой принадлежности.
Fig. 2. Risk of developing metabolic syndrome depending on gender.

чаще всего происходит случайно, применение подобных стандартизированных тест-опросников можно рассматривать как эффективный способ ранней диагностики (самодиагностики) и оптимизации лечебно-диагностического и профилактического алгоритма. Своевременное обращение к специалисту позволит существенно модифицировать имеющиеся факторы риска, начать немедикаментозную и медикаментозную коррекцию выявленных патологических состояний.

Благодарность: выражаем благодарность Поборчей А.В., специалисту по адаптивной физической культуре, за разработку интерактивной формы опросника и предоставление доступа респондентам к онлайн-платформе.

Acknowledgments: We would like to express our gratitude to A.V. Poborchay, a specialist in adaptive physical education, for developing the interactive questionnaire form and providing respondents with access to the online platform.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков Н. М., Титов А. А., Корнеева С. И. и др. Метаболический синдром как актуальная проблема здравоохранения (аналитический обзор). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023;67(2):136-141. doi:10.47470/0044-197X-2023-67-2-136-141.
2. Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Кантур Т. А., Новгородцева Т. П., Денисенко Ю. К. Распространённость и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):302-312.
3. Косыбаева А. Е., Чоудхари С., Погуляева И. В., Кожамбердиева Д. А., Батинова С. Ф. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы). *Международный студенческий научный вестник*. 2018;1. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18124>. (Дата обращения: 20.01.2026).
4. Александров В.А. Метаболический синдром: перспективы использования ангиопоэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений. *Медицинский совет*. 2023; 17(16):68-74. doi:10.21518/ms2023-303.
5. Toshima T., Yoshizumi T., Inokuchi S., Kosai-Fujimoto Y., Kurihara T., Yoshiya S., et al. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2020;22(4):511-20.
6. Абдельлатиф А. М., Шишова Т. А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(1-1):13-16.
7. Koenen M., Hill M. A., Cohen P., Sowers J. R. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ. Res.* 2021;128:951-968. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
8. Шпилевская Ю. Р., Штонда М. В. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинские новости*. 2021;5:4-8.
9. Dobrowolski P., Prejbisz A., Kuryłowicz A. etc. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines. *Arch. Med. Sci.* 2022;18(5):1133-1156 doi:10.5114/aoms/152921.
10. Кислицина О. А., Чубарова Т. В. Факторы, влияющие на обращаемость россиян за меди-

цинской помощью: гендерный аспект. *Женщина в российском обществе*. 2023;(2):94-108.

REFERENCES

1. Agarkov N. M., Titov A. A., Korneeva S. I. Metabolic syndrome as a pressing healthcare problem (analytical review). *Healthcare of the Russian Federation*. 2023;67(2):136-141. (In Russ.). doi:10.47470/0044-197X-2023-67-2-136-141.
2. Kytikova O. Yu., Antonyuk M. V., Kantur T. A., Novgorodtseva T. P., Denisenko Yu. K. Prevalence and biomarkers of metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):302-312. (In Russ.).
3. Kosybaeva A. E., Choudhary S., Pogulyaeva I. V., Kozhamberdieva D. A., Batirova S. F. Current concepts of metabolic syndrome (literature review). *International Student Scientific Bulletin*. 2018;(1). URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18124>. (Accessed 20.01.2026). (In Russ.).
4. Aleksandrov V. A. Metabolic syndrome: prospects for the use of angiopoetin-like proteins type 3 and 4 for the diagnosis of metabolic disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2023; 17(16):68-74. (In Russ.). doi:10.21518/ms2023-303.
5. Toshima T., Yoshizumi T., Inokuchi S., Kosai-Fujimoto Y., Kurihara T., Yoshiya S., et al. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2020;22(4):511-20.
6. Abdellatif A. M., Shishova T. A. Metabolic syndrome and its impact on cardiovascular complications in patients who have had acute coronary syndrome. *Modern problems of science and education*. 2017;(1-1):13-16. (In Russ.).
7. Koenen M., Hill M. A., Cohen P., Sowers J. R. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ. Res.* 2021;128:951-968. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
8. Shpilevskaya Y. R., Shtonda M. V. Metabolic syndrome: the modern aspects of diagnostics and treatment. *Meditsinskie novosti*. 2021;5:4-8. (In Russ.).
9. Dobrowolski P., Prejbisz A., Kuryłowicz A. etc. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines. *Arch Med Sci*. 2022;18(5):1133-1156. doi:10.5114/aoms/152921.
10. Kislitsina O. A., Chubarova T. V. Factors influencing the Russians' seeking medical care: gender aspect. *Woman in Russian society*. 2023;(2):94-108. (In Russ.).

УДК 612.438+591.144.4+591.446:615.37

DOI:10.5281/zenodo.19439731

РЕАКТИВНОСТЬ ТИМУСА, СЕЛЕЗЕНКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ

Кашченко С. А., Захаров А. А., Бобрышева И. В., Семенчук С. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 291045, кв. 50-летия обороны Луганска, д. 1г, Луганск, Россия

Для корреспонденции: Кашченко Светлана Аркадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ РФ, e-mail: Kashchenko_s@list.ru

For correspondence: Kashchenko S.A., PhD, Saint Luka State Medical University, e-mail: Kashchenko_s@list.ru
Information about authors:

Kashchenko S. A., <https://orcid.org/0000-0001-6793-1975>

Zakharov A. A., <https://orcid.org/0000-0002-7377-2891>

Bobrysheva I. V., <https://orcid.org/0000-0003-3087-1600>

Semenchuk S. N., <https://orcid.org/0000-0002-4308-3382>

РЕЗЮМЕ

Иммунная система живых организмов в течение жизни подвергается воздействию различных по своей природе и интенсивности стрессовых факторов. Целью настоящей работы явилось изучение морфологических проявлений реактивности тимуса, селезенки и лимфатических узлов крыс разных возрастных групп в динамике под влиянием иммуномодулятора циклоферона. Материал и методы. Исследовали 180 крысах-самцов трех возрастных серий. Все крысы получали циклоферон (ЦФе) один раз в день в/м по 6мг/кг массы тела по схеме (на 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23 сутки). Выведение животных из эксперимента производили на 7, 15, 30, 90 и 180 сутки. Тимус, селезенку, подмышечные лимфатические узлы измеряли и взвешивали. Результаты. Гистологические препараты изучали с помощью анализатора изображений на базе микроскопа Olympus CX-41. На окрашенных стеклах определяли площадь коркового и мозгового вещества тимических долек. В селезенке измеряли размеры лимфатических узелков, герминативных центров, площади белой и красной пульпы. В лимфоузлах определяли диаметры лимфатических узелков, герминативных центров, площадь коркового вещества. Статистические расчеты проводили с помощью «Statistika 6.0 for Windows». Достоверными считали отличия при $P \leq 0,05$. Заключение. Согласно полученным данным повышенная реактивность со стороны лимфоидных органов неполовозрелых животных наблюдается на протяжении 30-ти суток, у репродуктивных животных - на протяжении 15 суток после введения препарата. У крыс старческого возраста инъекции иммуномодулятора вызывают преимущественно снижение интенсивности течения инволютивных процессов в тимусе и незначительную активизацию на протяжении 2-х недель лимфоузлов и селезенки.

Ключевые слова: тимус, селезенка, лимфатические узлы, иммуностимуляция, циклоферон.

REACTIVITY OF THE THYMUS, SPLEEN, AND LYMPH NODES OF WHITE RATS UNDER THE ACTION OF IMMUNOSTIMULATION

Kashchenko S. A., Zakharov A. A., Bobrysheva I. V., Semenchuk S. N.

SUMMARY

The immune system of living organisms is exposed to various stress factors throughout life. The aim of this work was to study the morphological manifestations of thymus, spleen and lymph nodes reactivity in rats of different age groups in dynamics under the influence of immunomodulator cycloferon. Material and methods. 180 male rats of three age series were investigated. All rats received cycloferon (CFe) once a day by i.m. at 6mg/kg of body weight according to the scheme (on days 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23). The animals were removed from the experiment on days 7, 15, 30, 90, and 180. The thymus, spleen, and axillary lymph nodes were measured and weighed. Results. The histological specimens were examined using an image analyzer based on the Olympus CX-41 microscope. The area of the cortical and medullary layers was determined on stained slides. In the spleen, the sizes of the lymph nodules, germinal centers, and the areas of the white and red pulp were measured. In the lymph nodes, the diameters of the lymph nodules, germinal centers, and the area of the cortex were determined. Statistical calculations were performed using Statistika 6.0 for Windows. Differences were considered significant at $P \leq 0.05$. Conclusion. According to the data obtained, increased reactivity of the lymphoid organs in immature animals was observed for 30 days, and in reproductive animals for 15 days after the administration of the drug. In elderly rats, injections of the immunomodulator caused a decrease in the intensity of involutinal processes in the thymus and a slight activation of the lymph nodes and spleen for 2 weeks.

Key words: thymus, spleen, lymph nodes, immunostimulation, cycloferon.

Иммунная система живых организмов в течение жизни подвергается воздействию различных по своей природе и интенсивности стрессовых факторов, среди которых ухудшение экологического состояния окружающей среды, возрастание психоэмоциональных нагрузок, развитие синдрома хронической усталости. Промышленный регион Донбасса является одним из наиболее загрязнённых в экологическом плане, что само по себе служит причиной формирования иммунной депрессии. В литературе содержится научная информация, полученная в клинических лабораториях, которая освещает изменения иммунологического равновесия при разнообразных патологических состояниях. Работы морфологического направления в данной области исследования встречаются в ограниченном количестве [1-3]. Вместе с тем существенное значение имеет исследование морфогенеза центральных и периферических органов иммунной системы при использовании разнообразных лекарственных веществ, в частности, иммуномодулятора циклоферона, активно применяющегося в клинической практике [4].

В этой связи целью настоящей работы явилось исследование морфологических проявлений реактивности тимуса, селезенки и лимфатических узлов крыс разных возрастных групп в динамике под влиянием иммуномодулятора циклоферона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 180 крысах-самцах. Первую серию составили неполовозрелые крысы с исходной массой 30-40 г. Вторая серия включала животных массой 100-150 г, в 3-ю серию были включены животные массой 280-350 г. Все крысы получали циклоферон (ЦФе) один раз в день в/м по 6мг/кг массы тела по схеме (на 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23 сутки) [5]. Контрольные особи получали изотонический раствор хлористого натрия в эквивалентных объёмах. Эксперимент проводился в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных целей» (Директива 2010/63/EU). Выведение животных из эксперимента производили через 7, 15, 30, 90 и 180 суток после прекращения введения ЦФе в условиях чистой операционной под тотальной ингаляционной эфирной анестезией и, в соответствии с ГОСТ 33215-2014, не были связаны с причинением болевых ощущений. Тимус, селезенку, подмышечные лимфатические узлы измеряли, взвешивали на торзионных весах. Гистологические препараты толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином. Исследование производили с помощью аппаратно-программного комплекса на базе микроскопа

Olympus BX. Для морфометрического анализа снимки препаратов загружали в оригинальную компьютерную программу «Morpholog» [6]. Площадь сечения коркового вещества тимуса, лимфатических узлов и белой пульпы селезенки определяли способом «наложения масок». Определяли площадь коркового и мозгового вещества тимических долек. В селезенке измеряли лимфатические узелки, герминативные центры, площадь белой и красной пульпы. В подмышечных лимфатических узлах регистрировали параметры лимфатических узелков, их герминативных центров, площадь коркового вещества. Полученные результаты выражали в процентах. Статистические расчеты проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistika 6.0 for Windows». Достоверными считали отличия при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После введения циклоферона животным первой серии сохранялось обычное строение тимуса: дольчатость, интенсивное окрашивание коркового вещества, наличие телец Гассалья в мозговом веществе (рис. 1). Поскольку функциональное значение коркового вещества состоит в дифференцировке незрелых тимоцитов, поступающих из субкапсулярной зоны, величина площади, занимаемая им, служит показателем степени активности тимуса. В динамике площадь коркового вещества на 7-е и 15-е сутки уменьшилась на 7,53% и 2,51% по отношению к контролю, а мозгового – увеличилась. Это может объясняться высокой реактивностью тимуса у неполовозрелых крыс и активным выбросом лимфоцитов из коркового вещества тимических долек, вызванным введением иммуномодулятора. Масса тимуса достоверно превышала контрольные показатели на 23,89% (7 сут.), 53,73% (15 сут.) и 30,17% (30 сут.) (Таблица). Это в свою очередь, отражает повышенную функциональную активность органа в этот период. На 90-е и 180-е сутки соотношение коркового и мозгового вещества тимуса в контрольных и подопытных группах животных достоверно не различалось.

У животных второй группы масса тимуса имела более низкие значения относительно контрольных данных на 7-е (25,68%) и 15-е (10,60%) сутки. В дальнейшем (30, 90, 180 сут.) отличия по этому параметру сглаживались. Площадь коркового вещества превышала контрольный показатель лишь на 7-е сутки исследования.

Тимус животных третьей группы состоял из долек меньшего размера по сравнению с тимусом молодых крыс. Часть из них замещалась жировой и соединительной тканью. Реактивные изменения в тимусе крыс старческого возраста после

введения ЦФе происходили на фоне возрастной инволюции. Однако, на фоне введения иммуномодулятора, было отмечено увеличение площади коркового вещества на 7-е и 15-е сутки (на 7,92% и 4,39%) и возрастание абсолютной массы органа на 7, 15 и 30 сутки по отношению к контролю.

Выяснено, что особенность реактивных изменений в тимусе зависела от возраста животных: в группе неполовозрелых крыс в течение 15 суток после введения ЦФе наблюдалось уменьшение площади сечения коркового вещества, которое сочеталось с увеличением абсолютной массы органа. В тимусе половозрелых крыс наблюдалось снижение морфометрических значений в течение 2-х недель, в то время как у животных старческого возраста отмечалось увеличение массы органа в течение первых трех сроков, которое сопровождалось активной реакцией коркового вещества на фоне инволютивных процессов.

Селезёнка млекопитающих – это орган, непосредственно участвующий в реализации иммунного гомеостаза и коррекции дефекта иммунитета, вызванного множественными влияниями на организм.

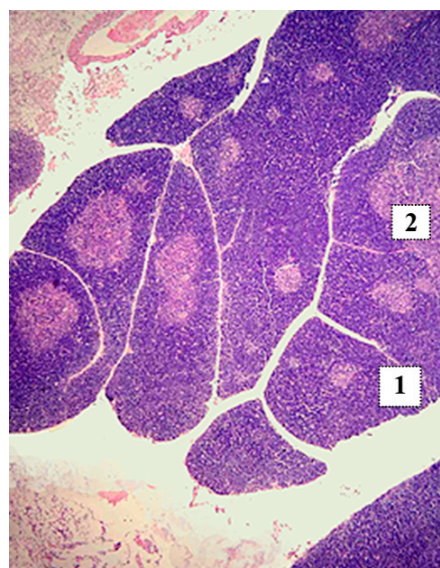


Рис. 1. Тимус неполовозрелой крысы через 15 суток после введения циклоферона: 1–корковое вещество, 2–мозговое вещество. Гематоксилин-эозин. Об x10
Fig. 1. Thymus of an immature rat 15 days after cycloferon administration: 1 – cortex, 2 – medulla. H&E. Ob x10

Таблица. Параметры тимуса и селезенки крыс трех возрастных периодов после введения циклоферона.

Table. Parameters of the thymus and spleen in rats of three age periods after administration of cycloferon.

Группа	Сутки	Тимус мг 1 гр	Селезенка мг 1 гр	Тимус мг 2 гр	Селезенка мг 2 гр	Тимус мг 3 гр	Селезенка мг 3 гр
Контроль	7	113,33±2,31	200,93±8,87	392,83±14,53	503,01±15,05	203,01±7,84	978,97±6,12
	15	134,67±4,15	226,17±2,19	352,01±11,71	498,83±6,15	195,01±7,66	949,17±7,28
	30	169,41±6,44	431,61±2,76	290,33±14,73	615,01±21,78	177,33±2,79	924,17±8,96
	90	457,01±6,47	558,01±2,63	339,33±13,85	822,67±19,93	81,67±2,08	927,01±5,95
	180	355,83±2,29	651,17±3,19	307,23±9,12	901,01±10,44	74,01±3,73	913,01±3,23
ЦФе	7	140,01±1,31*	253,51±1,35*	317,51±10,24*	593,01±12,02*	221,01±5,07*	952,17±5,63*
	15	206,67±3,15*	382,33±3,66*	303,51±11,91*	519,17±2,24*	212,83±4,65*	956,51±5,19
	30	220,41±2,06*	561,61±3,58*	278,67±15,68	595,33±16,01	190,17±3,13*	918,13±5,23
	90	460,33±4,63	606,83±6,64*	310,33±9,81	835,33±4,85	90,04±3,81	917,01±3,35
	180	349,01±8,07	657,33±5,9	300,83±8,97	908,51±17,24	75,04±4,34	919,51±4,36

Примечание: * - $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем.

Note: * - $p \leq 0.05$ compared to the control.

Определение морфометрических параметров селезёнки позволяет дать объективную оценку состояния её белой пульпы в разные сроки после введения ЦФе. В ответ на введение иммуномодулятора в группе неполовозрелых животных масса селезёнки, а также размеры лимфатических узлов белой пульпы на 7-е–90-е сутки достоверно превышали контрольные данные. Наблюдались сформированные герминативные центры в лимфоидных узелках, площадь белой пульпы превы-

шала параметры этого показателя у контрольных животных.

У животных второй группы установлено статистически значимое увеличение массы селезёнки по сравнению с контролем на 7-е сутки (17,89%) и 15-е сутки (4,01%). На 30-е–180-е сутки отличия не регистрировались. Появлялись группы, состоящие из двух-трёх узелков (рис. 2). Границы белой и красной пульпы отчётливо контурируются. Герминативные центры визуа-

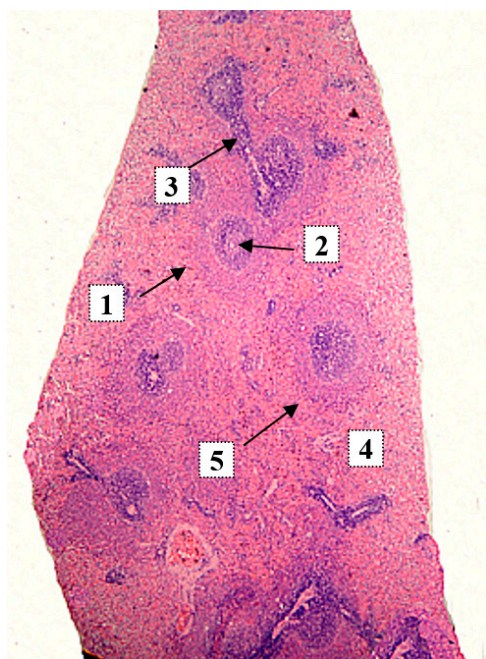


Рис.2. Селезёнка половозрелых крыс через 30 суток после введения циклоферона: 1–лимфатический узелок, 2–герминативный центр, 3–периаартериальная лимфоидная муфта, 4–красная пульпа, 5–краевая зона.

Гематоксилин-эозин. Об х 4

Fig. 2. Spleen of sexually mature rats 30 days after cycloferon administration: 1–lymph node, 2–germinal center, 3–periarterial lymphoid муфта, 4–red pulp, 5–marginal zone. H&E. Ob x 4

лизируются на протяжении всего эксперимента. Площадь сечения белой пульпы имела меньший показатель, чем в контроле на 3,87% (7 сут.) и 2,72% (15 сут.), диаметры лимфатических узелков на 18,08% и 11,62% соответственно.

У животных третьей группы абсолютная масса селезёнки от 7-х до 180-х суток после прекращения введения препарата, несущественно отличалась от соответствующих значений контрольных групп крыс. Лимфатические узелки белой пульпы имеют округлую и овальную форму. В сроки от 7-х до 180-х суток наблюдения размеры лимфатических узелков селезёнки, диаметры их герминативных центров, и площадь сечения белой пульпы существенно от контроля не отличались.

Морфологическое состояние лимфатических узлов выполняет роль маркера иммунной системы в целом. В подмышечных лимфатических узлах первой группы животных под влиянием ЦФе появились лимфатические узелки не только в корковом веществе, но и в паракортикальной зоне, их количество возросло на 16,31% (7-е сут.). Их диаметры превышали сравниваемые показатели в ранние сроки наблюдения на 14,11% (7 сут.),

7,11% (15 сут.), в последующие сроки существенных различий с контролем не выявлено. Зафиксировано превышение площади сечения коркового вещества на 7-е, 15-е и 30-е сутки наблюдения на 24,14%, 18,48% и 6,31% соответственно.

Во второй группе диаметры лимфатических узелков в лимфоузле на 7-е–30-е сутки исследования превышали контрольные значения на 20,34% (7 сут.), 20,97% (15 сут.) и 6,27% (30 сут.). Крупные центры размножения наблюдались от 7-х до 30-х суток, их размеры превосходили контрольные показатели на 30,92% (7 сут.), 24,49% (15 сут.) и 11,22% (30 сут.). Общее количество лимфатических узелков, содержащих герминативные центры, на 12,81% превышало данный показатель в контроле. Таким образом, после введения циклоферона половозрелым крысам в органах их иммунной системы развиваются морфологические изменения, отражающие высокую степень реактивности в условиях эксперимента.

В третьей группе животных количество лимфатических узелков, содержащих герминативные центры, на 7-е сутки после прекращения введения ЦФе превышало контрольный показатель на 14,58%. Крупные герминативные центры наблюдались на 7-15-е сутки (рис. 3). В эти же сроки размеры лимфатических узелков в лимфатических узлах подопытных животных превышали контрольные показатели на 19,08% и 12,08%, в

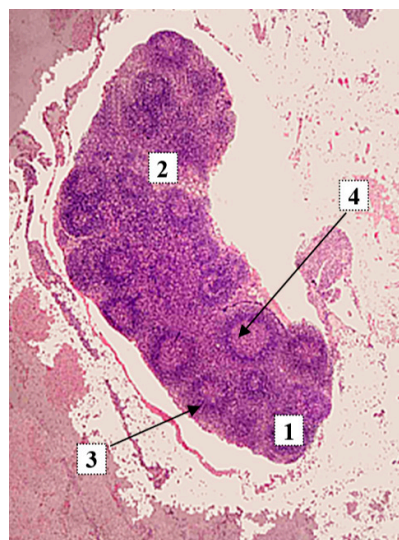


Рис. 3. Подмышечные лимфатические узлы крыс старческого возраста через 15 суток после введения циклоферона: 1–корковое вещество, 2–мозговое вещество, 3–лимфатический узелок, 4–герминативный центр. Гематоксилин-эозин. Об х4

Fig. 3. Axillary lymph nodes of senile rats 15 days after the administration of cycloferon: 1–corticium, 2–medulla, 3–lymphatic nodule, 4–germinal center. H&E. Ob x4

последующие сроки достоверных различий не отмечалось. Площадь коркового вещества лимфатического узла преобладала над контрольными значениями на 8,14% (7 сут.) и 6,31% (15 сут.). На 90–180-е сутки эти показатели у экспериментальных и контрольных животных становились равнозначными.

Результаты исследования свидетельствуют, что введение иммуномодулятора ЦФе крысам старческого возраста вызывает морфологическую перестройку лимфатических узлов, выражающуюся в увеличении количества лимфатических узелков с центрами размножения, укрупнении диаметров лимфатических узелков и их герминативных центров на 7-е–15-е сутки наблюдения, а также – в увеличении площади сечения коркового вещества в аналогичные сроки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании данные дополняют современные представления о динамических изменениях в органах иммунной системы, которые появляются у животных разных возрастных периодов при использовании иммуномодуляторов. В эксперименте на крысах была показана идентичная реактивность, проявляющаяся в увеличении площади коркового и мозгового вещества тимуса после применения различных видов иммуномодуляторов, что может объясняться активацией лимфоцитопозеза под их влиянием [7-9]. Кроме того установлено, что использование иммуномодулятора снижает степень развития акцидентальной инволюции тимуса, вызванной удалением селезенки, и способствует коррекции иммунодефицитного состояния [10]. По мнению Федоровой О.В. с соавт. одним из важных механизмов инволюции тимуса является избыточный апоптоз двойных позитивных Т-лимфоцитов коркового вещества и угнетение пролиферации корковых тимоцитов [11]. Parshin D. et al регистрировали повышение реактивности и перестройку лимфоузлов при использовании иммуномодуляторов. При разнообразных способах применения препаратов эффект проявлялся в разные временные промежутки, от 3 до 30 суток. По итогам эксперимента с введением иммуномакса авторы сделали заключение о том, что структурная перестройка лимфатических узлов с наибольшими изменениями регистрируется на 3 сутки, а при лимфотропном способе введения полиоксидония – на 7-4-е сутки от начала введения препарата [12]. Процессы, происходящие в органах иммуногенеза при иммунотерапии, могут быть опосредованы включением продукции факторов, контролирующих рост и развитие лимфоцитов. Это может объясняться миграционными свойствами иммунокомпетентных клеток,

а также отражать степень активности иммунных процессов [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным повышенная реактивность со стороны лимфоидных органов неполовозрелых животных наблюдается на протяжении 30-ти суток, у репродуктивных животных – на протяжении 15 суток после введения препарата. У крыс старческого возраста инъекции иммуномодулятора вызывают преимущественно снижение интенсивности течения инволютивных процессов в тимусе и незначительную активизацию на протяжении 2-х недель лимфоузлов и селезенки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арлашкина О. М., Меркулова Л. М., Стручко Г. Ю., Михайлова М. Н. Морфология селезенки потомства крыс со вторичным иммунодефицитом. *Acta medica Eurasica*. 2016;4:36-40.
2. Кварацхелия А. Г., Клочкова С. В., Никитюк Д. Б., Алексеева Н. Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016;5(3):77-83.
3. Стручко Г. И., Меркулова Л. М., Михайлова М. Н., Захид М. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты имунофана и полиоксидония (обзор литературы). *Вестник Чувашского университета*. 2010;3:140-145.
4. Иммунотерапия. Руководство для врачей / Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атуаллаханова, А. Е. Шульженко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭО-ТАР-Медиа; 2018.
5. Макалиш Т. П. Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(61):265-269.
6. Овчаренко В. В., Маврич В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень „Morpholog”. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
7. Бобрышева И. В. Морфофункциональные особенности тимуса крыс различных возрастных периодов после экспериментальной иммуностимуляции. *Морфология*. 2013;4:11-17.
8. Захаров А. А. Изменения в строении тимуса белых крыс после применения имунофана. *Морфология*. 2008;2(3):34-38.
9. Кашенко С. А., Захаров А. А. Особенности строения тимуса белых крыс после иммуно-

стимуляции и иммуносупрессии. Мир медицины и биологии. 2009;5(3-1):75-78.

10. Шаршембиев Д. А. Морфология тимуса в условиях иммуностимуляции. Вестник КРСУ. 2007;7(9):3-5.

11. Федорова О. В., Клаучек С. В., Капитонова М. Ю., Кузнецов С. Л., Моход Исмаил, Улла М. Акцидентальная инволюция тимуса в растущем организме при воздействии различных видов стрессоров. Морфология. 2006;130(6):56-61.

12. Parshin D., Mikhaylichenko V., Bondarenko N., Gorbunov A., Voronkov D., Voronov A., Bezrukov O., Trofimov P. Morphofunctional changes in lymph nodes during intralymphatic immunostimulation with various drugs in a rat model. Archiv Euro Medica. 2024;14(2):1-6.

REFERENCES

1. Arlashkina O. M., Merkulova L. M., Struchko G. Yu., Mikhailova M. N. Morphology of the spleen of the offspring of rats with secondary immunodeficiency. Acta medica Eurasica. 2016; 4:36-40. (In Russ.).

2. Kvaratskheliya A. G., Klochkova S. V., Nikityuk D. B., Alekseeva N. T. Morphological characteristics of the thymus and spleen under the influence of factors of various origins. Journal of Anatomy and Histopathology. 2016;5(3):77-83. (In Russ.).

3. Struchko G. I., Merkulova L. M., Mikhailova M. N., Zahid M. T-dependent immunoregulatory effects of immunophan and polyoxidonium (literature review). Bulletin of the Chuvash University. 2010;3:140-145. (In Russ.).

4. Immunotherapy. Manual for Physicians / Ed. by R. M. Khaitov, R. I. Atuallakhanov, and A. E. Shulzhenko. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.).

5. Makalish T. P. Morphofunctional features of the spleen under the influence of factors of various genesis on the body. Tavrichesky Medico-Biological Bulletin. 2013;16(61):265-269. (In Russ.).

6. Ovcharenko V. V., Mavrish V. V. Computer program for morphometric studies "Morpholog". Certificate of registration of the copyright for the work No. 9604, registration date 19.03.2004. (In Russ.).

7. Bobrysheva I. V. Morphofunctional features of the thymus of rats of different age periods after experimental immunostimulation. Morphology. 2013;4:11-17. (In Russ.).

8. Zakharov A. A. Changes in the structure of the thymus of white rats after the use of immunofan. Morphology. 2008;2(3):34-38. (In Russ.).

9. Kashchenko S. A., Zakharov A. A. Features of the structure of the thymus of white rats after immunostimulation and immunosuppression. World of Medicine and Biology. 2009; 5(3-1):75-78. (In Russ.).

10. Sharshembiev D. A. Morphology of the thymus under conditions of immunostimulation. Bulletin of KRSU. 2007;7(9):3-5. (In Russ.).

11. Fedorova O. V., Klauchek S. V., Kapitonova M. Yu., Kuznetsov S. L., Mohod Ismail, Ulla M. Accidental involution of the thymus in a growing organism under the influence of various types of stressors. Morphology. 2006;130(6):56-61.

УДК: 616.61-008.9:615.9:577.1

DOI:10.5281/zenodo.19440212

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ГИДРОКСИДОМ АЛЮМИНИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, ФУНКЦИЮ ПОЧЕК И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА KIM1 У КРЫС

Мухаммадиева Г. Ф., Якупова Т. Г., Репина Э. Ф., Гизатуллина А. А., Рябова Ю. В., Кудояров Э. Р.

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» 450106, ул. Степана Кувыкина, 94, Уфа, Россия

Для корреспонденции: 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», e-mail: ufniimt@mail.ru

For correspondence: Guzel F. Mukhammadiyeva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Genetics of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology; e-mail: ufniimt@mail.ru

Information about authors:

Muhammadiyeva G. F., <http://orcid.org/0000-0002-7456-4787>

Yakupova T. G., <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>

Repina E. F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>

Gizatullina A. A., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>

Ryabova Yu. V., <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Kudoyarov E. R., <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>

РЕЗЮМЕ

Хроническое воздействие алюминия, широко распространенного в окружающей среде, представляет угрозу для здоровья, причем почки являются одной из основных мишеней его токсичности. Поиск чувствительных биомаркеров раннего повреждения почек является актуальной задачей. Цель: изучить влияние хронической интоксикации гидроксидом алюминия на экспрессию гена Kim1 в почечной ткани, биохимические показатели крови и общий анализ мочи у крыс. Материал и методы. Проведен 4-месячный эксперимент на 40 белых аутбредных крысах-самках, разделенных на 5 групп: контроль и 4 опытные, получавшие гидроксид алюминия перорально в дозах 0,015; 0,15; 1,5 и 15 мг/кг. Оценивали биохимический профиль сыворотки крови, параметры мочи и экспрессию гена Kim1 в ткани почек методом ПЦР в реальном времени. Результаты. Выявлено дозозависимое влияние на биохимический статус. Статистически значимый рост активности ЛДГ зафиксирован при дозах 1,5 и 15 мг/кг. Сывороточный уровень общего белка повышался в диапазоне 0,015–1,5 мг/кг, а альбумина – только при 0,15 мг/кг. Концентрация мочевины снижалась при дозе 0,015 мг/кг и возрастала при 15 мг/кг, тогда как креатинин уменьшался при 0,015 и 0,15 мг/кг. В моче в первый месяц наблюдались переходящие сдвиги: рост суточного объема и падение плотности. Статистически значимых различий в уровне экспрессии гена Kim1 между опытными и контрольными группами не обнаружено. Комплекс выявленных нарушений указывает на развитие гепаторенальной дисфункции при хронической интоксикации гидроксидом алюминия. Отсутствие устойчивой активации Kim1 позволяет предположить, что патогенез нефротоксичности алюминия может отличаться от механизмов повреждения другими тяжелыми металлами. Заключение. Хроническое пероральное поступление гидроксида алюминия вызывает дозозависимые биохимические и функциональные нарушения. Полученные данные подчеркивают сложный характер нефротоксичности алюминия и необходимость дальнейших исследований для раскрытия его молекулярных механизмов.

Ключевые слова: гидроксид алюминия, хроническая интоксикация, нефротоксичность, биохимические показатели крови, функция почек, экспрессия гена Kim1, лабораторные крысы.

EFFECTS OF CHRONIC ALUMINUM HYDROXIDE INTOXICATION ON BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS, KIDNEY FUNCTION, AND KIM1 GENE EXPRESSION IN RATS

Muhammadiyeva G. F., Yakupova T. G., Repina E. F., Gizatullina A.A., Ryabova Yu. V., Kudoyarov E. R.

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

SUMMARY

Chronic environmental aluminum exposure represents a significant health risk, with renal tissue identified as a primary site of toxicity. Identifying sensitive biomarkers for early renal impairment is therefore a critical research objective. Aim: this study aimed to investigate the impact of chronic aluminum hydroxide intoxication on Kim1 gene expression in kidney tissue, serum biochemical parameters, and urinalysis in rats. Material and methods. A four-month experiment utilized 40 outbred female white rats, allocated into 5 groups: one control and four experimental groups. The experimental groups received oral aluminum hydroxide at doses of 0.015, 0.15, 1.5, and 15 mg/kg. The biochemical profile of blood serum, urine parameters, and Kim1 gene expression in kidney tissue were assessed using real-time

PCR. Results. A dose-dependent effect on biochemical status was revealed. A statistically significant increase in LDH activity was recorded at doses of 1.5 and 15 mg/kg. Serum total protein levels increased in the range of 0.015–1.5 mg/kg, while albumin levels increased only at 0.15 mg/kg. Urea concentrations decreased at a dose of 0.015 mg/kg and increased at 15 mg/kg, while creatinine decreased at 0.015 and 0.15 mg/kg. Transient changes were observed in urine during the first month: an increase in daily volume and a decrease in density. No significant differences in Kim1 gene expression were found between the experimental and control groups. The complex of detected disorders indicates the development of hepatorenal dysfunction in chronic aluminum hydroxide intoxication. The absence of stable Kim1 activation suggests that the pathogenesis of aluminum nephrotoxicity may differ from the mechanisms of damage caused by other heavy metals. Conclusion. Chronic oral exposure to aluminum hydroxide causes dose-dependent biochemical and functional impairments. The obtained results underscore the multifaceted character of renal damage induced by aluminum, indicating a necessity for additional studies to clarify the underlying molecular pathways.

Key words: aluminum hydroxide, chronic intoxication, nephrotoxicity, blood biochemical parameters, kidney function, Kim1 gene expression, laboratory rats.

Алюминий (Al) представляет собой металл, чрезвычайно распространенный в земной коре. Он находит широкое применение в различных отраслях промышленности, входит в состав многих товаров народного потребления, а также используется в качестве компонента пищевых добавок и ряда лекарственных средств [1]. Несмотря на естественное происхождение, антропогенная деятельность многократно увеличила его биодоступность, что привело к повсеместному воздействию на популяцию [2; 3]. Основными путями поступления алюминия в организм являются алиментарный (с пищей и водой) и ингаляционный. Особую озабоченность вызывает хроническое воздействие даже низких доз, поскольку алюминий, будучи неэссенциальным элементом, обладает кумулятивными свойствами и может оказывать токсическое действие на различные системы органов [4].

Попадая в системный кровоток, алюминий связывается с транспортными белками (преимущественно с трансферрином) и распределяется по организму, накапливаясь в костной ткани, печени, почках и головном мозге. Ключевыми механизмами его токсичности являются индукция окислительного стресса и нарушение клеточного метаболизма [5]. Ионы алюминия способны генерировать реактивные формы кислорода, инициируя перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран и нарушая функцию митохондрий, что приводит к сдвигу энергетического метаболизма в сторону анаэробного гликолиза и апоптозу клеток.

Многочисленные исследования демонстрируют связь хронической интоксикации алюминием с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и деменция, а также с нарушениями минерального и костного обмена при хронической болезни почек [6-8]. В свою очередь, в экспериментальных моделях на мышцах было показано, что воздействие алюминия приводит к развитию гепаторенальной дисфункции [9]. Почки, являясь основным органом выведения алюминия (более 95% путем клу-

бочковой фильтрации), особенно уязвимы при хронической нагрузке. В почечной ткани экспериментальных животных после воздействия солей алюминия были зарегистрированы гистопатологические изменения: повреждение канальцев, снижение антиоксидантной защиты (уровня GSH, активности CAT и SOD) и развитие окислительного стресса [10].

В контексте гепаторенальной токсичности поиск чувствительных и специфичных биомаркеров раннего повреждения приобретает первостепенное значение. Традиционные биохимические показатели крови (активность АСТ, АЛТ, ЩФ) и общий анализ мочи (ОАМ) часто изменяются на стадии уже выраженного патологического процесса. В связи с этим особый интерес представляют молекулярные маркеры, такие как молекула повреждения почек 1 (KIM1). KIM1 является трансмембранным гликопротеином, экспрессия которого в норме практически не обнаруживается в здоровой почечной ткани, но резко возрастает при повреждении проксимальных канальцев. Этот биомаркер считается одним из наиболее чувствительных и специфичных индикаторов раннего острого повреждения почек, вызванного различными нефротоксикантами, ишемией или воспалением [11]. Уровень KIM1 повышается задолго до изменений в традиционных показателях функции почек, что подтверждается как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, включая работы по цисплатин-индуцированной нефротоксичности [12; 13]. Более того, KIM1 участвует в фагоцитозе апоптотических клеток и модуляции воспалительного ответа, играя активную роль в репарации ткани [14]. При воздействии тяжелых металлов (например, кадмия) показана дозозависимая индукция KIM1, что подтверждает его ценность как универсального маркера канальцевого повреждения [15].

В то время как токсичность алюминия для почек и печени была описана в ряде работ, комплексных исследований, посвященных влиянию хронической интоксикации именно гидроксидом алюминия на экспрессию гена Kim1 в сочетании

с анализом биохимических и общеклинических показателей, недостаточно. Гидроксид алюминия широко применяется в качестве антацида и адъюванта в вакцинах, что обуславливает актуальность изучения его долгосрочных эффектов.

Исследование было направлено на оценку хронической интоксикации гидроксидом алюминия на следующие параметры у крыс: уровень экспрессии гена *Kim1* в почках, биохимические показатели крови и результаты общего клинического анализа мочи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве подопытных животных использовали 40 самок белых аутбредных крыс, чья начальная масса находилась в интервале от 170 до 230 г. Распределение особей по группам проводилось случайным образом. Всего было сформировано 5 равных групп по 8 крыс в каждой. Особи, включенные в контрольную группу (К-), на протяжении эксперимента получали эквивалентный объем 2% раствора крахмала, служившего растворителем. Четырем экспериментальным группам в течение 4 месяцев, с частотой пять раз в неделю, перорально через желудочный зонд вводили раствор гидроксида алюминия, приготовленный на основе 2% раствора крахмала. Дозировки для каждой группы отличались: группа 1 – 0,015 мг/кг, группа 2 – 0,15 мг/кг, группа 3 – 1,5 мг/кг, группа 4 – 15 мг/кг. Расчет дозы для каждого животного проводили индивидуально с учетом массы тела. Через 4 месяца от начала эксперимента всех животных вывели из опыта методом декапитации под анестезией углекислым газом с последующим забором материала для биохимических и генетических исследований.

Условия содержания подопытных животных были унифицированы. Крысы размещались в виварии со стандартными параметрами: температурный режим поддерживался на уровне 20–25°C, влажность воздуха составляла 30–70%, а световой день был установлен с 08:00 до 20:00 (12-часовой цикл освещения). Режим питания и общее содержание для всех групп были одинаковыми. Все процедуры, связанные с экспериментом, осуществлялись в полном соответствии с международными этическими принципами проведения исследований на животных, включая положения Хельсинкской декларации и Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Работа также регламентировалась национальными нормативами: ГОСТ 33215-2014 и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977. План эксперимента получил одобрение биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда

и экологии человека», что подтверждено протоколом № 01-10 от 09.10.2024.

После декапитации осуществляли забор крови для оценки функционального состояния почек. В полученной сыворотке проводилось измерение активности ключевых ферментов. Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) оценивалась кинетическим ультрафиолетовым (УФ) методом без добавления пиридоксальфосфата в соответствии с рекомендациями IFCC. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) определялась с использованием кинетического DGKC метода. Для анализа активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) применялся кинетический УФ метод. Также измеряли концентрацию метаболитов: мочевой кислоты ферментативным колориметрическим методом, общего белка – колориметрическим биуретовым методом, альбумина – колориметрическим методом с бромкрезоловым зеленым, мочевины – колориметрическим уреазно-салицилатным методом (Бергбота) и креатинина – кинетическим методом без депротенинизации (Яффе). В ходе исследования все лабораторные измерения выполнялись с применением готовых наборов реагентов производства компании «Вектор-Бест» (Россия). Анализ проводился на биохимическом анализаторе модели «Stat Fax 3300» (Awareness Technology, США), строго следуя методическим рекомендациям и протоколам, указанным фирмой-изготовителем оборудования и расходных материалов.

Для сбора мочи животных на сутки помещали в метаболические клетки Tecniplast (Ugo Basile, Италия), обеспечивающие отдельный сбор фекалий и мочи. В моче измеряли суточный диурез и относительную плотность (с использованием весов AD-200, Axis, Польша). Биохимический анализ мочи включал определение белка, гидроксидов, мочевой кислоты, мочевины и креатинина с использованием наборов «Вектор-Бест» на полуавтоматическом анализаторе «BTS 350» (BioSystems, Испания).

Образцы почек сразу после вскрытия замораживали в жидком азоте и гомогенизировали в реагенте Trizol (Extract RNA). Выделение тотальной РНК проводили с использованием набора ExtractRNA (Evrogen, Россия) согласно протоколу производителя. Для детекции экспрессии гена *Havcr1* (*Kim1*), признанного ранним и специфичным биомаркером повреждения проксимальных канальцев почек, были сконструированы праймеры с использованием Primer-BLAST (NCBI) на основе референсной последовательности NM_173149.2 (*Rattus norvegicus*): KIM1-Forward 5'-GCCATTTCCACTCCACTTCT-3' и KIM1-Reverse 5'-CCTGCTCTCTCCTTTCTTTC-3'. Специфичность подтверждена анализом кривой

плавления продукта амплификации. Валидность Kim1 как биомаркера доказана многочисленными исследованиями на моделях ишемии-реперфузии, цисплатиновой нефротоксичности и токсического повреждения [16-18]. Процедуру полимеразной цепной реакции выполняли в общем объеме 12,5 мкл, куда вносили 2,5 мкл матричной ДНК (50-100 нг), 1,25 мкл 25 mM MgCl₂, по 0,75 мкл прямого и обратного праймеров концентрацией 1 mM, 0,5 мкл смеси dNTP (0,2 mM), 0,5 мкл красителя SybrGreen и 0,18 мкл Taq-полимеразы (5 ед. активности). Термоциклирование проводили по следующему профилю: первичная денатурация при 94°C в течение 5 минут, затем 35 циклов, каждый из которых включал денатурацию при 94°C, отжиг праймеров в диапазоне 57–59°C и элонгацию при 72°C, завершаясь финальным синтезом при 72°C на протяжении 5 минут. Уровень экспрессии мРНК гена Kim1 стандартизировали относительно референсного гена Gapdh.

Статистический анализ полученных данных был выполнен в пакете IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Проверку соответствия эмпирического распределения нормальному закону осуществляли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Однородность дисперсий в сравниваемых выборках оценивали с использованием F-критерия Ливиня. Для определения достовер-

ности различий между экспериментальными группами применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В зависимости от результатов проверки дисперсий, для последующего попарного сравнения средних значений использовались разные апостериорные критерии: в случае подтверждения однородности дисперсий применялся тест Тьюки, а при их неоднородности – критерий Тамхеяна. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе хронического эксперимента по изучению токсического действия гидроксида алюминия была проведена комплексная оценка биохимических, генетических показателей и параметров мочи у экспериментальных животных.

Результаты биохимического исследования крови демонстрируют существенные изменения при длительном введении гидроксида алюминия (табл.). У животных, которым вводились дозы 1,5 и 15 мг/кг данного соединения, была зарегистрирована статистически значимо повышенная активность ЛДГ. Уровень достоверности различий по сравнению с контрольной группой составил $p=0,002$ для первой указанной дозы и $p=0,022$ для второй. При этом активность АСТ, АЛТ и ЩФ значимо не отличалась от контрольных значений ($p > 0,05$).

Таблица. Сравнительный анализ биохимических показателей крови крыс при воздействии хлорида алюминия в различных дозах.

Table. Comparative analysis of biochemical parameters of rat blood under the influence of aluminum chloride in different doses.

Показатель	К- (0)	0,015 мг/кг (1)	0,15 мг/кг (2)	1,5 мг/кг (3)	15 мг/кг (4)
АСТ, Ед/л	219,71 ± 19,97	219,15 ± 13,40	236,60 ± 17,68	236,55 ± 4,95	228,41 ± 11,55
АЛТ, Ед/л	59,94 ± 3,11	58,01 ± 2,72	65,33 ± 10,13	58,11 ± 1,48	60,64 ± 4,49
ЛДГ, Ед/л	2036,5 ± 160,09	2084,1 ± 187,64	1869,3 ± 113,24	2687,6 ± 85,56*,#, \diamond	2580,0 ± 89,50*, \diamond
ЩФ, Ед/л	233,50 ± 29,20	194,88 ± 19,15	212,88 ± 22,81	202,12 ± 30,07	197,62 ± 16,82
Белок, г/л	70,95 ± 1,17	80,85 ± 3,05*	81,10 ± 2,55*	77,96 ± 1,66	74,34 ± 1,66
Альбумин, г/л	33,91 ± 0,60	36,21 ± 0,79	37,85 ± 0,52*	33,95 ± 0,93 \diamond	33,17 ± 0,97 \diamond
Мочевая к-та, мкмоль/л	116,12 ± 4,97	131,75 ± 7,34	124,88 ± 7,15	124,62 ± 6,73	120,75 ± 4,69
Мочевина, ммоль/л	10,11 ± 0,35	8,66 ± 0,35*	11,08 ± 0,37#	10,46 ± 0,49#	11,49 ± 0,27*,#
Креатинин, мкмоль/л	299,85 ± 1,79	272,76 ± 6,42*	252,22 ± 1,06*,#	293,76 ± 1,87 \diamond	292,55 ± 39,79
Триглицериды, ммоль/л	1,13 ± 0,08	1,55 ± 0,39	0,83 ± 0,06*	1,37 ± 0,15 \diamond	1,12 ± 0,07 \diamond
Холестерин, ммоль/л	1,16 ± 0,18	1,57 ± 0,20	0,97 ± 0,20	1,61 ± 0,22	1,15 ± 0,22

Примечания: значками отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия: * - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; # - различия статистически значимы по сравнению с 1 группой; \diamond - различия статистически значимы по сравнению со 2 группой.

Анализ уровня общего белка в плазме крови выявил его статистически значимое увеличение. Данный показатель был статистически значимо выше у животных, получавших гидроксид алюминия в дозах 0,015, 0,15 и 1,5 мг/кг, в сравнении с контрольной группой ($p=0,02$, $p=0,003$ и $p=0,005$, соответственно). Уровень альбумина был статистически значимо повышен только в группе 0,15 мг/кг ($p<0,01$), тогда как в группах 1,5 и 15 мг/кг он не отличался от контроля, но был значимо ниже, чем в группе 0,15 мг/кг ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно).

Анализ азотистого обмена выявил разнонаправленные изменения. Уровень мочевины был значимо снижен в группе 0,015 мг/кг ($p=0,023$) и повышен в группе 15 мг/кг ($p=0,014$) по сравнению с контролем. Концентрация креатинина была значимо снижена в группах 0,015 и 0,15 мг/кг ($p<0,001$). Статистически значимых изменений уровня мочевой кислоты зафиксировано не было ($p>0,05$).

Среди показателей липидного обмена статистически значимые различия были зафиксированы для триглицеридов. Их уровень был снижен в группе 0,15 мг/кг по сравнению с контролем ($p=0,022$) и повышен в группах 1,5 и 15 мг/кг по сравнению с группой 0,15 мг/кг ($p=0,009$ и $p=0,019$, соответственно). Уровень холестерина значимо не изменился ни в одной из экспериментальных групп.

Для изучения молекулярных механизмов возможного повреждающего действия гидроксида алюминия на почки был выполнен анализ экспрессии гена *Kim1* в почечной ткани. Сравнительная оценка уровней мРНК этого гена показала, что существенных различий между контрольной группой и всеми опытными группами

(получавшими алюминий в дозировках 0,015, 0,15, 1,5 и 15 мг/кг) не обнаружено (рис.). Однако при попарном сравнении данных внутри экспериментальных групп были выявлены статистически значимые различия: транскрипционная активность гена *Kim1* у животных, которым вводили дозу 1,5 мг/кг, оказалась значительно выше, чем у тех, кто получал 0,15 мг/кг ($p=0,036$). При этом значимых различий между группой, получавшей максимальную дозу (15 мг/кг), и группами 0,15 мг/кг и 1,5 мг/кг установлено не было.

В динамике четырехмесячного эксперимента были зафиксированы значимые, но транзиторные изменения в параметрах мочи. На первом месяце наблюдения отмечалось значимое увеличение суточного диуреза в группах 0,015, 1,5 и 15 мг/кг ($p=0,042$, $p=0,013$ и $p=0,013$, соответственно) и снижение его относительной плотности в группах 0,015 и 15 мг/кг ($p=0,025$ и $p<0,001$, соответственно). К четвертому месяцу эти различия нивелировались. Содержание белка в моче было значимо снижено на первом месяце эксперимента во всех опытных группах по сравнению с контролем ($p<0,05$ для всех сравнений), однако на втором и четвертом месяцах значимых межгрупповых различий не наблюдалось. Биохимический анализ мочи выявил динамику в уровне хлоридов, мочевины, креатинина и мочевой кислоты. В течение первого месяца эксперимента во всех группах, подвергавшихся воздействию препарата, отмечалось статистически значимое снижение концентрации мочевины. ($p<0,05$). Параллельно с этим было зафиксировано уменьшение содержания мочевой кислоты в группах, получавших гидроксид алюминия в дозах 1,5 и 15 мг/кг, что подтверждается значениями $p=0,013$ и $p=0,03$ соответственно. К завершению эксперимента (чет-

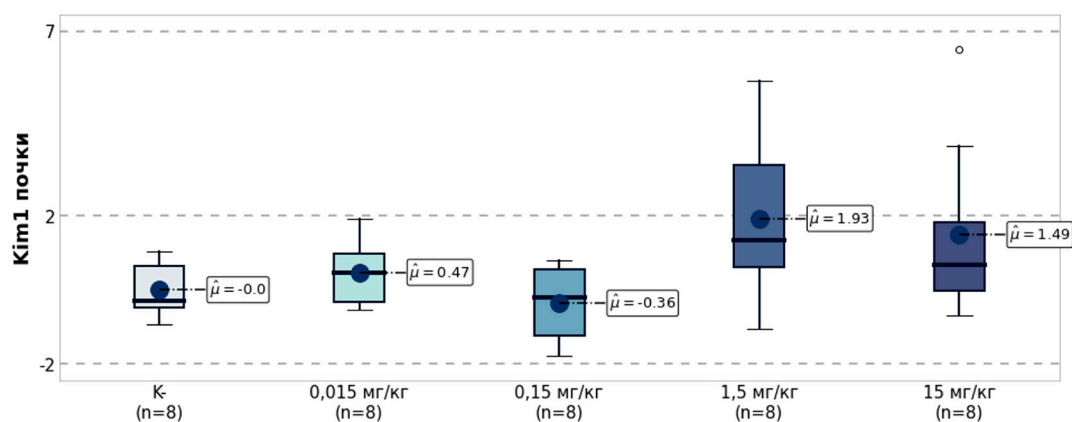


Рис. Экспрессия гена *Kim1* в почках крыс в условиях хронической интоксикации гидроксидом алюминия в зависимости от дозы

Fig. *Kim1* gene expression in rat kidneys under conditions of chronic aluminum hydroxide intoxication depending on the dose

вертый месяц) ранее наблюдавшиеся различия в уровне мочевины между опытной и контрольной группой нивелировались. В то же время, концентрация мочевой кислоты у крыс, которым вводили максимальную дозу 15 мг/кг, продолжала оставаться статистически значимо меньшей по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный эксперимент имел целью всестороннее изучение токсического действия, вызванного длительным пероральным введением гидроксида алюминия в различных дозировках. Результаты работы указывают на сложную картину воздействия данного вещества на организм подопытных крыс, которая носит дозозависимый и динамический характер, проявляясь главным образом в сдвигах биохимических показателей и нарушении почечной функции.

Наиболее заметные отклонения были отмечены в биохимическом профиле крови. Статистически значимый рост активности фермента ЛДГ у животных, получавших 1,5 и 15 мг/кг исследуемого соединения, может свидетельствовать о повреждении клеточных мембран гепатоцитов, кардиомиоцитов или других тканей [19]. При этом активность специфичных печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ) оставалась в пределах нормы. Это позволяет предположить, что гидроксид алюминия в использованных дозах не вызывает прямого массивного некроза гепатоцитов, но может оказывать общее цитопатическое действие на другие органы и ткани или нарушать клеточный метаболизм.

Выявленные изменения в белковом обмене, а именно повышение уровня общего белка и альбумина в группах низких и средних доз, противоречат классическим представлениям о токсической нефропатии или патологии печени, для которых характерна гипопропротеинемия. Данный парадоксальный эффект может быть связан с компенсаторной активацией синтетической функции печени на ранних стадиях интоксикации либо с изменением гидротационного статуса организма. Последующая нормализация уровня альбумина в группах высоких доз (1,5 и 15 мг/кг) по сравнению с группой 0,15 мг/кг может указывать на срыв компенсаторных механизмов при увеличении токсической нагрузки.

Нарушение азотистого обмена, проявившееся в разнонаправленной динамике мочевины и снижении уровня креатинина в группах низких доз, свидетельствует о комплексном влиянии алюминия на функцию почек. Снижение креатинина может быть связано с угнетением мышечного метаболизма или нарушением его канальцевой секреции [20]. Повышение уровня мочевины в

группе 15 мг/кг, наряду с изменениями в анализе мочи, более явно указывает на развитие напряженности в работе почек.

Динамика показателей мочи предоставляет ценную информацию о функциональном состоянии почек. Наблюдавшийся на первом месяце эксперимента полиурийный синдром со снижением относительной плотности мочи является типичным неспецифическим ответом на воздействие нефротоксиканта [21]. Он может отражать нарушение концентрационной способности почек вследствие повреждения канальцевого аппарата или быть следствием осмотического диуреза. Последующая нормализация этих показателей к четвертому месяцу, несмотря на продолжающееся введение токсиканта, с высокой вероятностью свидетельствует о развитии адаптационных (компенсаторных) механизмов.

Транзиторное снижение экскреции белка с мочой в начале эксперимента является неожиданным результатом, который требует осторожной интерпретации. В отличие от многих тяжелых металлов, вызывающих протеинурию [22], алюминий, по-видимому, на начальном этапе может оказывать иное влияние на клубочковый фильтр или канальцевую реабсорбцию белков. Стабилизация этого показателя в дальнейшем также может говорить об адаптации.

Результаты исследования позволили установить ключевой факт: статистически значимого увеличения транскрипции гена *Kim1* в почечной ткани животных из всех опытных групп в сравнении с контролем обнаружено не было. Согласно данным литературы, белок *KIM1* рассматривается как один из наиболее чувствительных и селективных биомаркеров, указывающих на начальные стадии острого повреждения канальцевого аппарата почек [23]. Известно, что его синтез значительно усиливается при таких патологических состояниях, как ишемия, интоксикация солями тяжелых металлов (например, кадмия или ртути), а также под влиянием других повреждающих агентов. Отсутствие устойчивой активации *Kim1* в нашем эксперименте позволяет выдвинуть несколько гипотез. Во-первых, хроническое воздействие гидроксида алюминия в использованном диапазоне доз может не вызывать того типа острого канальцевого повреждения, который характерен для других нефротоксинов. Во-вторых, возможно, что основной механизм токсичности алюминия связан не с прямым цитопатическим действием на канальцы, а с другими путями, такими как накопление металла в клубочках, провокация окислительного стресса или развитие интерстициального фиброза, которые на ранних стадиях не сопровождаются выраженной активацией *Kim1*. Наличие значимых различий

в экспрессии Kim1 между некоторыми опытными группами (1,5 и 0,15 мг/кг) при отсутствии отличий от контроля указывает на сложный, нелинейный характер влияния дозы на молекулярные процессы в почке, что требует дальнейшего изучения.

Основным ограничением настоящего исследования является отсутствие данных гистологического анализа почек и печени, которые позволили бы верифицировать функциональные и молекулярные изменения на морфологическом уровне. Кроме того, для более глубокого понимания механизмов токсичности целесообразно в будущем исследовать маркеры оксидативного стресса, апоптоза и фиброза, а также оценить уровень накопления алюминия в тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хроническое пероральное поступление гидроксида алюминия приводит к развитию комплекса дозозависимых биохимических и функциональных нарушений, наиболее выраженно затрагивающих почки. При этом отсутствие устойчивой активации гена Kim1 позволяет предположить, что патогенез алюминий-индуцированной нефропатии может отличаться от классических моделей токсического повреждения канальцев, вызываемых другими тяжелыми металлами. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для раскрытия тонких молекулярных механизмов хронической токсичности алюминия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021-2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» п. 6.1.9.

Funding. The work was carried out within the framework of the industry research program of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for 2021-2025, «Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia,» paragraph 6.1.9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alasfar R. H., Isaifan R. J. Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ*

Sci Pollut Res Int. 2021;28(33):44587-44597. doi:10.1007/s11356-021-14700-0.

2. Igbokwe I. O., Igbokwe E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol.* 2019;12(2):45-70. doi:10.2478/intox-2019-0007.

3. Брусенцова А. В., Турчанинов Д. В., Гогадзе Н. В., Зуева В. А., Вильмс Е. А. Гигиеническая оценка пищевого поступления алюминия в организм у взрослого населения региона Западной Сибири. *Экология человека.* 2023;30(9):695-706. doi:10.17816/humeco321227.

4. Pires J. G. P., Schreider I. R. G., Cibin F. W. S., Scorza F. A., Wiggers G. A., Vassallo D. V. Metals, cardiovascular risk, and the interplay with oxidative stress: a mini-review. *Braz J Med Biol Res.* 2025;58:e14466. doi:10.1590/1414-431X2025e14466.

5. Rahimzadeh M. R., Rahimzadeh M. R., Kazemi S., Amiri R. J., Pirzadeh M., Moghadamnia A. A. Aluminum Poisoning with Emphasis on Its Mechanism and Treatment of Intoxication. *Emerg Med Int.* 2022;2022:1480553. doi:10.1155/2022/1480553.

6. Sanajou S., Erkekoğlu P., Şahin G., Baydar T. Role of aluminum exposure on Alzheimer's disease and related glycogen synthase kinase pathway. *Drug Chem Toxicol.* 2023;46(3):510-522. doi:10.1080/01480545.2022.2065291.

7. Jones A., Ali M. U., Mayhew A., Aryal K., Correia R. H., Dash D., Manis D. R., Rehman A., O'Connell M. E., Taler V., Costa A. P., Hogan D. B., Wolfson C., Raina P., Griffith L. Environmental risk factors for all-cause dementia, Alzheimer's disease dementia, vascular dementia, and mild cognitive impairment: An umbrella review and meta-analysis. *Environ Res.* 2025;270:121007. doi:10.1016/j.envres.2025.121007.

8. Coutinho L. A. S. A., Gueiros A. P. S., Vaz J. B., Russo E. C., Jorgetti V., Gueiros J. E. B. Renal osteodystrophy in a sample of patients on dialysis in Northeastern Brazil: a cross-sectional analysis. *J Bras Nefrol.* 2025;47(2):e20240174. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0174en.

9. Ibrahim M. N., Toama F. N., Hussein R. A. Adverse Effects of Aluminum Chloride on Histopathological and Physiological Changes in the Liver and Kidneys of Male Swiss Albino Mice (*Mus Musculus*). *Opera Med Physiol.* 2025;12(3):13-27. doi:10.24412/2500-2295-2025-3-13-27.

10. Kadhim A., Ben Slima A., Alneamah G., Makni M. Assessment of Histopathological Alterations and Oxidative Stress in the Liver and Kidney of Male Rats following Exposure to Aluminum Chloride. *J Toxicol.* 2024;2024:3997463. doi:10.1155/2024/3997463.

11. Su Y., Yang X., Cheng W. W., Shang X. M., Wang H. L., Shen H. C. Kidney injury molecule 1 in the early detection of acute kidney injury—a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1574945. doi:10.3389/fmed.2025.1574945.
12. Гречухина К. С., Чеботарева Н. В., Жукова Л. Г., Дорофеев А. С., Краснова Т. Н. NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обзорное исследование. *Современная онкология*. 2022;24(1):119-124. doi:10.26442/18151434.2022.1.201285.
13. Yang C., Xu H., Yang D., Xie Y., Xiong M., Fan Y., Liu X., Zhang Y., Xiao Y., Chen Y., Zhou Y., Song L., Wang C., Peng A., Petersen R. B., Chen H., Huang K., Zheng L. A renal YY1-KIM1-DR5 axis regulates the progression of acute kidney injury. *Nat Commun*. 2023;14(1):4261. doi:10.1038/s41467-023-40036-z.
14. Zhang P. L., Liu M. L. From acute tubular injury to tubular repair and chronic kidney diseases - KIM-1 as a promising biomarker for predicting renal tubular pathology. *Curr Res Physiol*. 2025;8:100152. doi:10.1016/j.crphys.2025.100152.
15. Pócsi I., Dockrell M. E., Price R. G. Nephrotoxic Biomarkers with Specific Indications for Metallic Pollutants: Implications for Environmental Health. *Biomark Insights*. 2022;17:11772719221111882. doi:10.1177/11772719221111882.
16. Vaidya V. S., Ozer J. S., Dieterle F., Collings F. B., Ramirez V., Troth S., Muniappa N., Thudium D., Gerhold D., Holder D. J., Bobadilla N. A., Marrer E., Perentes E., Cordier A., Vonderscher J., Maurer G., Goering P. L., Sistare F. D., Bonventre J. V. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):478-85. doi:10.1038/nbt.1623.
17. Kokura K., Kuromi Y., Endo T., Anzai N., Kazuki Y., Oshimura M., Ohbayashi T. A kidney injury molecule-1 (Kim-1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells. *J Gene Med*. 2016;18(10):273-281. doi:10.1002/jgm.2925.
18. Dase J., Rasyid H., Masadah R., Cangara M. H., Bukhari A., Dwiyantri R., Hatta M. Analysis of mRNA and protein kidney injury Molecule-1 (KIM-1) expression in a kidney model during the initiation phase of ischemia reperfusion injury. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;75:103373. doi:10.1016/j.amsu.2022.103373.
19. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P. D. Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018;2018(6). doi:10.1101/pdb.prot095497.
20. Wang X., Mu J., Ma K., Ma Y. Challenges of Serum Creatinine Level in GFR Assessment and Drug Dosing Decisions in Kidney Injury. *Adv Pharm Bull*. 2024;14(4):745-758. doi:10.34172/apb.42345.
21. Krishnan N., Moledina D. G., Perazella M. A. Toxic Nephropathies of the Tubulointerstitium: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(5):659-676. doi:10.1053/j.ajkd.2023.09.017.
22. Tsai H. J., Hung C. H., Wang C. W., Tu H. P., Li C. H., Tsai C. C., Lin W. Y., Chen S. C., Kuo C. H. Associations among Heavy Metals and Proteinuria and Chronic Kidney Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):282. doi:10.3390/diagnostics11020282.
23. Yoon S. Y., Kim J. S., Jeong K. H., Kim S. K. Acute Kidney Injury: Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):340. doi:10.3390/medicina58030340.

REFERENCE

1. Alasfar R. H., Isaifan R. J. Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(33):44587-44597. doi:10.1007/s11356-021-14700-0.
2. Igbokwe I. O., Igwenagu E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019;12(2):45-70. doi:10.2478/intox-2019-0007.
3. Brusentsova A. V., Turchaninov D. V., Gogadze N. V., Zueva V. A., Vilms E. A. Hygienic assessment of aluminum intake in the adult population of Western Siberia. *Human Ecology*. 2023;30(9):695-706. (In Russ.). doi:10.17816/humeco321227.
4. Pires J. G. P., Schreider I. R. G., Cibin F. W. S., Scorza F. A., Wiggers G. A., Vassallo D. V. Metals, cardiovascular risk, and the interplay with oxidative stress: a mini-review. *Braz J Med Biol Res*. 2025;58:e14466. doi:10.1590/1414-431X2025e14466.
5. Rahimzadeh M. R., Rahimzadeh M. R., Kazemi S., Amiri R. J., Pirzadeh M., Moghadamnia A. A. Aluminum Poisoning with Emphasis on Its Mechanism and Treatment of Intoxication. *Emerg Med Int*. 2022;2022:1480553. doi:10.1155/2022/1480553.
6. Sanajou S., Erkekoğlu P., Şahin G., Baydar T. Role of aluminum exposure on Alzheimer's disease and related glycogen synthase kinase pathway. *Drug Chem Toxicol*. 2023;46(3):510-522. doi:10.1080/01480545.2022.2065291.
7. Jones A., Ali M. U., Mayhew A., Aryal K., Correia R. H., Dash D., Manis D. R., Rehman A., O'Connell M. E., Taler V., Costa A. P., Hogan D. B., Wolfson C., Raina P., Griffith L. Environmental risk factors for all-cause dementia, Alzheimer's disease dementia, vascular dementia, and mild cognitive impairment: An umbrella review and meta-analysis.

Environ Res. 2025;270:121007. doi:10.1016/j.envres.2025.121007.

8. Coutinho L. A. S. A., Gueiros A. P. S., Vaz J. B., Russo E. C., Jorgetti V., Gueiros J. E. B. Renal osteodystrophy in a sample of patients on dialysis in Northeastern Brazil: a cross-sectional analysis. *J Bras Nefrol.* 2025;47(2):e20240174. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0174en.

9. Ibrahim M. N., Toama F. N., Hussein R. A. Adverse Effects of Aluminum Chloride on Histopathological and Physiological Changes in the Liver and Kidneys of Male Swiss Albino Mice (*Mus Musculus*). *Opera Med Physiol.* 2025;12(3):13-27. doi:10.24412/2500-2295-2025-3-13-27.

10. Kadhim A., Ben Slima A., Alneamah G., Makni M. Assessment of Histopathological Alterations and Oxidative Stress in the Liver and Kidney of Male Rats following Exposure to Aluminum Chloride. *J Toxicol.* 2024;2024:3997463. doi:10.1155/2024/3997463.

11. Su Y., Yang X., Cheng W. W., Shang X. M., Wang H. L., Shen H. C. Kidney injury molecule 1 in the early detection of acute kidney injury—a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1574945. doi:10.3389/fmed.2025.1574945.

12. Grechukhina K. S., Chebotareva N. V., Zhukova L. G., Dorofeev A. S., Krasnova T. N. NGAL and KIM-1 – early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(1):119-124. (In Russ.). doi:10.26442/18151434.2022.1.201285.

13. Yang C., Xu H., Yang D., Xie Y., Xiong M., Fan Y., Liu X., Zhang Y., Xiao Y., Chen Y., Zhou Y., Song L., Wang C., Peng A., Petersen R. B., Chen H., Huang K., Zheng L. A renal YY1-KIM1-DR5 axis regulates the progression of acute kidney injury. *Nat Commun.* 2023;14(1):4261. doi:10.1038/s41467-023-40036-z.

14. Zhang P. L., Liu M. L. From acute tubular injury to tubular repair and chronic kidney diseases - KIM-1 as a promising biomarker for predicting renal tubular pathology. *Curr Res Physiol.* 2025;8:100152. doi:10.1016/j.crphys.2025.100152.

15. Pócsi I., Dockrell M. E., Price R. G. Nephrotoxic Biomarkers with Specific Indications for Metallic Pollutants: Implications for Environmental Health. *Biomark*

Insights. 2022;17:11772719221111882. doi:10.1177/11772719221111882.

16. Vaidya V. S., Ozer J. S., Dieterle F., Collings F. B., Ramirez V., Troth S., Muniappa N., Thudium D., Gerhold D., Holder D. J., Bobadilla N. A., Marrer E., Perentes E., Cordier A., Vonderscher J., Maurer G., Goering P. L., Sistare F. D., Bonventre J. V. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):478-85. doi:10.1038/nbt.1623.

17. Kokura K., Kuromi Y., Endo T., Anzai N., Kazuki Y., Oshimura M., Ohbayashi T. A kidney injury molecule-1 (Kim-1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells. *J Gene Med.* 2016;18(10):273-281. doi:10.1002/jgm.2925.

18. Dase J., Rasyid H., Masadah R., Cangara M. H., Bukhari A., Dwiyantri R., Hatta M. Analysis of mRNA and protein kidney injury Molecule-1 (KIM-1) expression in a kidney model during the initiation phase of ischemia reperfusion injury. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;75:103373. doi:10.1016/j.amsu.2022.103373.

19. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P. D. Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. *Cold Spring Harb Protoc.* 2018;2018(6). doi:10.1101/pdb.prot095497.

20. Wang X., Mu J., Ma K., Ma Y. Challenges of Serum Creatinine Level in GFR Assessment and Drug Dosing Decisions in Kidney Injury. *Adv Pharm Bull.* 2024;14(4):745-758. doi:10.34172/apb.42345.

21. Krishnan N., Moledina D. G., Perazella M. A. Toxic Nephropathies of the Tubulointerstitium: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024;83(5):659-676. doi:10.1053/j.ajkd.2023.09.017.

22. Tsai H. J., Hung C. H., Wang C. W., Tu H. P., Li C. H., Tsai C. C., Lin W. Y., Chen S. C., Kuo C. H. Associations among Heavy Metals and Proteinuria and Chronic Kidney Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):282. doi:10.3390/diagnostics11020282.

23. Yoon S. Y., Kim J. S., Jeong K. H., Kim S. K. Acute Kidney Injury: Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(3):340. doi:10.3390/medicina58030340.

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ СИЛЫ МЫШЦ В ПРАКТИКЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЦП С ПОМОЩЬЮ ДИНАМОМЕТРИИ

Османов Э. А., Власенко С. В., Непейпиво М. В.

ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, ул. Маяковского 6, Евпатория, Россия

Для корреспонденции: Османов Эрнест Ахтемович, ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», e-mail: spaun55@mail.ru

For correspondence: Ernest A. Osmanov, Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, e-mail: spaun55@mail.ru

Information about authors:

Osmanov E. A., <https://orcid.org/0000-0003-3022-0269>

Vlasenko S. V., <https://orcid.org/0000-0002-1417-1164>

Nepeypivo M. V., <https://orcid.org/0009-0006-4232-6051>

РЕЗЮМЕ

Проблема диагностики и восстановления мышечной силы у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) в настоящее время привлекает исследователей и практиков. Целью настоящего исследования стало изучение силы мышц нижних конечностей у детей с ДЦП с помощью метода подошвенной динамометрии. Материал и методы. Исследование проведено у 23 детей мужского и женского пола больных ДЦП, форма спастическая диплегия (ОГ). Группу сравнения (ГС) составили 36 детей, находящихся в санатории с диагнозом часто болеющий ребенок, хронический тонзиллит, бронхит. Возраст исследуемых был от 8 до 14 лет (средний возраст 11,4±1,9). Все исследованные группы репрезентативны по возрасту и полу. Всем пациентам проводилось комплексное обследование. Степень выраженности пареза – по пятибалльной шкале. Динамометрия проводилась с помощью кистевого динамометра, по стандартной методике. Подошвенная динамометрия проводилась с помощью разработанного оригинального устройства, включающее кресло и основание со стоподержателем, динамометр. Результаты. Мышечная сила сгибателей пальцев (МССП) в верхних конечностях составляла в среднем 2,34±0,02 балла. Мышечная сила подошвенных сгибателей (ПС) составляла в среднем 1,78±0,36 балла. Кистевая динамометрия у мальчиков с ДЦП в среднем составила 7,23±0,32 кг, подошвенная – 1,75±0,14 кг. Обсуждение. Измерение мышечной силы сгибателей пальцев рук, тыльных сгибателей стоп показало достоверную разницу с показателями с ГС. Данные инструментального обследования и клинического тестирования выявило прямую коррелятивную взаимосвязь в ОГ. Нарушение центральной иннервации, вызывает нарушение нервно-трофического обеспечения активности мышц, что в свою очередь снижает двигательную активность ребенка, усугубляя состояние. Заключение. Таким образом, в практике реабилитации детей с ДЦП измерение мышечной силы является важнейшим условием формирования стратегии восстановительного лечения.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, динамометрия, сила мышц, реабилитация.

OBJECTIVIZATION OF MUSCLE STRENGTH IN THE PRACTICE OF REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRARY PALSY USING DYNAMOMETRY

Vlasenko S. V., Osmanov E. A., Nepeypivo M. V.

Research institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation, Evpatoria, Russia

SUMMARY

The problem of diagnosing and restoring muscle strength in children with cerebral palsy (CP) is currently attracting attention from researchers and practitioners. The aim of this study was to evaluate lower extremity muscle strength in children with CP using plantar dynamometry. Material and methods. The study involved 23 male and female children with cerebral palsy, primarily spastic diplegia (SD). The comparison group (CG) consisted of 36 children admitted to a sanatorium with diagnoses of frequently ill children, chronic tonsillitis, and bronchitis. The subjects ranged in age from 8 to 14 years (mean age 11,4±1,9). All study groups were representative in terms of age and gender. All patients underwent a comprehensive examination. The severity of paresis was assessed on a five-point scale. Dynamometry was performed using a hand dynamometer, using standard methods. Plantar dynamometry was performed using a developed original device, including a chair and a base with a foot holder, a dynamometer. Results. The muscle strength of the finger flexors (MSFF) in the upper limbs averaged 2,34 ± 0.02 points. The muscle strength of the plantar flexors (PF) averaged 1,78 ± 0.36 points. Wrist dynamometry in boys with cerebral palsy averaged 7,23±0,32 kg, plantar – 1,75±0,14 kg. Discussion. Measurement of the muscle strength of the flexors of the fingers, dorsiflexors of the feet showed a reliable difference from the indicators with the CG. The data of the instrumental examination and clinical testing revealed a direct correlative relationship in the OG. Violation of the central innervation causes a violation of the neurotrophic supply of muscle activity, which in turn reduces the child's motor activity, aggravating the condition. Conclusion. Thus, in the practice of rehabilitation of children with cerebral palsy, measuring muscle strength is the most important condition for the formation of a strategy for restorative treatment.

Key words: cerebral palsy, dynamometry, muscle strength, rehabilitation.

Проблема диагностики и восстановления мышечной силы у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) в настоящее время привлекает исследователей и практиков [1-3; 6; 10; 11]. Так как развитие двигательных навыков невозможно без адекватного мышечного участия в движении. Органическое поражение центральных структур нервной системы, развивающаяся на этом фоне спастичность отдельных мышечных групп приводит к формированию патологических порочных положений, поз в туловище, сегментах конечностей. Однако факт мышечной слабости, ее причины, диагностика и подходы к дифференцированному лечению были до настоящего времени мало изученными. Морфологические исследования мышц у детей с ДЦП констатировали факты наличия структурных изменений в мышцах, в виде нарастания объема соединительной ткани, уменьшения мышечных волокон, структурной перестройки мышц [4-9; 12]. Данные явления встречаются у всех пациентов с центральными параличами и описываются общим термином вторичная «саркопения», диагностика, которой включает «набор» клинических симптомов, ряд клинических и функциональных критериев. Одним, из которых является слабость мышц, диагностика которой проводится с помощью клинических шкал и кистевой динамометрии [4; 5; 9-11]. Однако, силовые показатели мышц нижних конечностей до настоящего времени было невозможно оценить.

Целью настоящего исследования стало изучение силы мышц нижних конечностей у детей с ДЦП с помощью метода подошвенной динамометрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Чайка» им. Геллиовичей» в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным комитетом по биоэтике. Заключение комиссии по биоэтике ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации» от 14.12.2022, № 7.

Исследование проведено у 23 детей мужского и женского пола больных ДЦП, форма спастическая диплегия (ОГ), диагноз был установлен в соответствии с критериями МКБ-10. Группы сравнения составили 36 детей, находящихся в санатории с диагнозом – часто болеющий ребенок, хронический тонзиллит, бронхит. Возраст исследуемых был от 8 до 14 лет (средний возраст $11,4 \pm 1,9$). Все исследованные группы репрезентативны по возрасту и полу. От родителей или законных представителей всех детей получено

информированное согласие на участие в данном исследовании.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование. Степень выраженности пареза – по пятибалльной шкале. Динамометрия проводилась с помощью кистевого динамометра, по стандартной методике. Сила кистей определялась при помощи пружинного динамометра ДРП-90 (НТМИЗ, Россия), имеющего диапазон измерений 20-90 даН и предел допускаемой погрешности $\pm 4,0$ даН. Испытуемый вытягивал руку с кистевым динамометром и отводил её в сторону перпендикулярно туловищу. Свободная рука при этом должна быть расслаблена и опущена вниз. После этого по команде он сжимал кистевой динамометр так сильно, как только сможет. Измерения производили поочередно для каждой руки.

Подошвенная динамометрия проводилась с помощью разработанного оригинального устройства, включающее кресло и основание со стоподержателем, динамометр. Основание выполнено в форме удлиненного параллелепипеда, одна широкая плоскость которого является опорной, а с другой его широкой плоскостью скреплен стоподержатель, размещенный по длине основания и выполненный в виде жесткого полутуфли с открытым носком и фиксирующими ремнями.

Стоподержатель размещен по длине основания и выполнен в виде жесткой полутуфли с открытым носком, стопа фиксируется ремнями. Динамометр жестко закреплен на перекладине, представляет кистевой динамометр, установленный на конце выдвижной консоли так, что его силовоспринимающий элемент размещен с возможностью регистрации усилия сжатия пальцев стопы, при этом упомянутая консоль размещена в пазу основания с возможностью закрепления в заданном положении. При выполнении исследования ребенок удобно размещается в кресле, так чтобы не падать. Высота кресла подбирается индивидуально, ноги свободно упираются в подошву без давления. Непосредственно перед проведением исследования исследователь объясняет ребенку, как нужно выполнять процедуру и при необходимости помогает выполнить с целью закрепления правильности выполнения движения. Оценивались показатели максимального давления при подошвенном сгибании стопы. Задания выполнялись три раза. Учитывался показатель на третий раз.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., USA). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значи-

мыми при $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ (критерий Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном обследовании пациентов с ДЦП были выявлены характерные патологические изменения. Уровень патологического гипертонуса был выражен незначительно, необходимости в целенаправленном его снижении не было.

Мышечная сила сгибателей пальцев (МССП) в верхних конечностях составляла в среднем $2,34 \pm 0,02$ балла. Мышечная сила подошвенных сгибателей (ПС) составляла в среднем $1,78 \pm 0,36$ балла. Движения были возможны в полном объеме, однако, при условии полной разгрузки. Статистической разницы в правой и левой конечности не выявлено ($p > 0,05$). Результаты динамометрии в группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты динамометрии в исследуемых группах (M±m)
Table 1. Results of dynamometry in the study groups (M±m).

Показатели динамометрии (кг)	ОГ (n=23)		ГС (n=36)	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Кистевая (КД)	7,23±0,32	8,13±0,34	18,34±0,12**	17,21±0,21**
Подошвенная (ПД)	1,75±0,14ΔΔ	1,67±0,52ΔΔ	19,54±0,25**	19,83±0,32**

Примечание: Достоверность отличий с показателями в группах: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; между показателями кистевой и подошвенной динамометрии: Δ - $p < 0,05$, ΔΔ - $p < 0,01$;

Результаты корреляционного анализа между показателями клинического исследования мы-

шечной силы и инструментального обследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Взаимосвязь между показателями клинического исследования мышечной силы и инструментального обследования у больных ДЦП

Table 2. The relationship between the indicators of clinical examination of muscle strength and instrumental examination in patients with cerebral palsy

Показатели	R	p
МССП/ КД	0,71	0,006
ПС/ ПД	0,31	0,02
МССП / ПС	0,85	0,001
КД / ПД	0,81	0,006

ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение мышечной силы сгибателей пальцев рук, тыльных сгибателей стоп показало достоверную разницу с показателями у здоровых детей. Данные инструментального обследования и клинического тестирования выявило прямую коррелятивную взаимосвязь. Снижение мышечной силы, является типичным патологическим проявлением заболевания. Нарушение центральной иннервации, вызывает нарушение нервно-трофического обеспечения активности мышц, что в свою очередь снижает двигательную активность ребенка, усугубляя состояние мышц. Икроножные мышцы, находящиеся в спастическом состоянии, так же показали достоверно низкие результаты в исследовании, что требует переосмысления роли ботулинотерапии в рутинном лечении пациентов со спастичностью. Так как, значительное снижение силы икроножной мышцы может привести к непредсказуемому отрицательному эффекту, нарушению ходьбы, сни-

жению или нивелированию ранее достигнутых результатов.

Обращает внимание достоверная разница в показателях силы мышц верхних (сила выше) и нижних конечностей. У здоровых детей достоверной разницы не выявлено. Учитывая, что трехглавая мышца голени играет важные роли в ходьбе, равновесии, формировании стопы и других [3; 7; 8; 12], развитию мышц голени необходимо уделять пристальное внимание. Дискуссионным остается вопрос ношение туторов на голеностопный сустав, жестко его фиксирующих, без каких-либо движений. Первоначальное мнение о том, что такие ортопедические устройства необходимы для профилактики формирования эквинусных контрактур по нашему мнению является научно необоснованным. И их применение оправдано в раннем послеоперационном периоде после устранения эквинусной контрактуры. Во всех остальных случаях, жесткая фиксация стопы в голеностопном суставе может привести к еще

большому ослаблению мышц и ухудшению двигательной активности ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в практике реабилитации детей с ДЦП измерение мышечной силы является важнейшим условием формирования стратегии восстановительного лечения. Без учета показателей силы мышц выбор процедур и вмешательств может привести к отрицательному результату. Поэтому объективизация состояния мышц с помощью диагностических приспособлений (кистевая динамометрия, подошвенная динамометрия) позволит грамотно выбрать подходы к реабилитации, необходимые процедуры, оценить правильность выбранной тактики и оценить ее эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробышева С. А., Чебышев И. А., Гробоной П. О. Оценка силовых способностей детей младшего школьного возраста со спастической диплегией в процессе занятий адаптивной физической культурой. Научные и образовательные основы в физической культуре и спорте. 2022;5(1):63-68. doi:10.57006/2782-3245-2022-5-1-63-68.
2. Верещагина Н.В., Свиридов С.Ю. Применение ручной и аппаратной динамометрии в комплексной оценке функциональных способностей рук у детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича. Медицинская техника. 2020;(4):34-40.
3. Дейнеко В. В., Крысюк О. Б., Сафонов Л. В., Шурыгин С. Н. Современные возможности и прогноз физической реабилитации детей с церебральным параличом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020;120(6):88-91. doi:10.17116/jnevro202012006188.
4. Долганов Д. В., Трофимов А. О., Долганова Т. И. Локомоторный профиль сократительного ресурса мышц у больных ДЦП и здоровых сверстников. Интегративная физиология. 2023;4(3):356-366. doi:10.33910/2687-1270-2023-4-3-356-366.
5. Игнатъева А. И., Соколова М. А. Сравнительная характеристика показаний и противопоказаний к применению разных видов механических тестов мышечной силы у пациентов с ДЦП. Медицинские технологии. Приложение. 2023;(3).
6. Клочкова О. А., Куренков А. Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. Во-

просы современной педиатрии. 2020;19(2):107-115. doi:10.15690/vsp.v19i2.2103.

7. Никитюк И. Е., Мошонкина Т. Р., Герасименко Ю. П., Виссарионов С. В., Баиндурашвили А. Г. Регуляция баланса у детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича после локомоторных тренировок в комбинации с электростимуляцией мышц и спинного мозга. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016;93(5):23-27. doi:10.17116/kurort2016523-27.

8. Латышева В. Я., Чечетин Д. А., Ядченко Н. М., Иванцов О. А., Федоров В. В., Барбарович А. С., Филюстин А. Е., Иванова Н. М. Реабилитация двигательной активности пациентов в постинсультном периоде: практическое руководство для врачей. Гомель:ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», УО «ГГМУ»; 2015.

9. Akkus Z., Erdogan A. N., Ucar O. Evaluation of quadriceps muscle strength and its correlation with functional performance in children with cerebral palsy. NeuroRehabilitation. 2023;42(2):223-232.

10. Carvalho R. G., Fernandes M. T., Albuquerque L. F. Effectiveness of electromyographic biofeedback to improve muscle strength in individuals with CP: A randomized controlled trial. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. 2022;58(4):551-560.

11. Frost F. A., Schmid S. P., Davis R. W. Handheld dynamometry as an outcome measure for upper limb rehabilitation in children with hemiplegic cerebral palsy. Pediatric Physical Therapy. 2022;34(2):124-131.

12. Smith C. R., Patton J. B., Ryan P. G. Dynamometry-based interventions for improving motor function in adolescents with CP: Evidence from recent studies. Developmental Medicine & Child Neurology. 2023;65(5):567-575.

REFERENCES

1. Drobysheva S. A., Chebyshev I. A., Grobovoy P. O. Assessment of Strength Abilities of Primary School-Age Children with Spastic Diplegia During Adaptive Physical Education Classes. Scientific and Educational Foundations in Physical Education and Sports. 2022;5(1):63-68. (In Russ.). doi:10.57006/2782-3245-2022-5-1-63-68.
2. Vereshchagina N. V., Sviridov S. Yu. Application of Manual and Hardware Dynamometry in a Comprehensive Assessment of Functional Abilities of the Hands in Children with Severe Forms of Cerebral Palsy. Medical Equipment. 2020;(4):34-40. (In Russ.).
3. Deineko V. V., Krysyuk O. B., Safonov L. V., Shurygin S. N. Current Possibilities and Prognosis of Physical Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy. Korsakov Journal of Neurology

- and Psychiatry. 2020;120(6):88-91. (In Russ.). doi:10.17116/jnevro202012006188.
4. Dolganov D. V., Trofimov A. O., Dolganova T. I. Locomotor Profile of Muscle Contractile Resource in Patients with Cerebral Palsy and Healthy Peers. *Integrative Physiology*. 2023;4(3):356-366. (In Russ.). doi:10.33910/2687-1270-2023-4-3-356-366.
13. 5. Ignatyeva A. I., Sokolova M. A. Comparative characteristics of indications and contraindications for the use of different types of mechanical muscle strength tests in patients with cerebral palsy. *Medical technologies. Supplement*. 2023;(3). (In Russ.).
6. Klochkova O. A., Kurenkov A. L. Muscle weakness and loss of motor skills in patients with cerebral palsy. *Issues of modern pediatrics*. 2020;19(2):107-115. (In Russ.). doi:10.15690/vsp.v19i2.2103.
7. Nikityuk I. E., Moshonkina T. R., Gerasimenko Yu. P., Vissarionov S. V., Baindurashvili A. G. Balance regulation in children with severe forms of cerebral palsy after locomotor training in combination with electrical stimulation of muscles and spinal cord. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2016;93(5):23-27. (In Russ.). doi:10.17116/kurort2016523-27.
8. Latysheva V. Ya., Chechetin D. A., Yadchenko N. M., Ivantsov O. A., Fedorov V. V., Barbarovich A. S., Filyustin A. E., Ivanova N. M. Rehabilitation of motor activity of patients in the post-stroke period: a practical guide for doctors. Gomel: State Institution «RNPC RMI ECH», Educational Institution «GGMU»; 2015. (In Russ.).
9. Akkus Z., Erdogan A. N., Ucar O. Evaluation of quadriceps muscle strength and its correlation with functional performance in children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*. 2023;42(2):223-232.
10. Carvalho R. G., Fernandes M. T., Albuquerque L. F. Effectiveness of electromyographic biofeedback to improve muscle strength in individuals with CP: A randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2022;58(4):551-560.
11. Frost F. A., Schmid S. P., Davis R. W. Handheld dynamometry as an outcome measure for upper limb rehabilitation in children with hemiplegic cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy*. 2022;34(2):124-131.
12. Smith C. R., Patton J. B., Ryan P. G. Dynamometry-based interventions for improving motor function in adolescents with CP: Evidence from recent studies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2023;65(5):567-575.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПЕРСОНАЛА БРИГАД ЭКСТРЕННОГО РЕАГИРОВАНИЯ СЛУЖБЫ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

Писарев А. А.¹, Богданова А. М.¹, Люлько О. М.², Кудинов В. В.¹, Колток И. А.¹, Польской И. П.¹, Кондратенко А. А.¹, Бетин С. В.¹, Грудницкий А. Ю.¹, Дементенко С. Е.¹, Карпцов О. А.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи», 295024, ул. 60 лет Октября, 30, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Писарев Анатолий Аркадьевич, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, кандидат медицинских наук, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

For correspondence: Anatoliy A. Pisarev, head of Department of Mobilization Training for Healthcare system and Disaster Medicine, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

Information about authors:

Pisarev A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9204-5198>

Bogdanova A. M., <https://orcid.org/0000-0002-3041-6328>

Lyulko O. M., <https://orcid.org/0000-0002-7144-3904>

Kudinov V. V., <https://orcid.org/0009-0000-9141-5997>

Koltok I. A., <https://orcid.org/0009-0006-9564-1186>

Polskoy I. P., <https://orcid.org/0009-0003-6096-5314>

Kondratenko A. A., <https://orcid.org/0009-0003-2696-0595>

Betin S. V., <https://orcid.org/0009-0002-8430-3596>

Grudnitskiy A. Y., <https://orcid.org/0009-0008-8464-6381>

Dementienko S. E., <https://orcid.org/0009-0002-3229-9927>

Karptsov O. A., <https://orcid.org/0009-0006-3134-1379>

РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена оценке психосоматического статуса, в частности, анализу выраженности соматических симптомов у медицинского персонала, осуществляющего профессиональную деятельность в службах медицины катастроф. Материал и методы. В ноябре 2025 г. проведено анкетирование с использованием шкалы критерия В соматического симптоматического расстройства SSD-12 среди 59 сотрудников отдела службы медицины катастроф (39 мужчин, 20 женщин; средний возраст 35,8±10,4 года) в Республике Крым. Для сравнения к анализу приобщены данные анкетирования с применением опросника SSD-CN среди медицинских работников службы скорой медицинской помощи, участвовавших в ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС) в Китае. Результаты и обсуждение. Установлено наличие минимальной степени выраженности соматизационных симптомов по шкале оценки выраженности признаков критерия В соматического симптоматического расстройства (M=0,1±0,03; Me=0; IQR 0–1). Сравнение с литературными данными в Китае показало наличие более выраженной степени проявления этих симптомов в десятки раз у персонала служб скорой медицинской помощи в Китае. Заключение. Выявленные существенные различия показателей психосоматического статуса персонала экстренных медицинских служб, по всей видимости, обусловлены организационными особенностями, отличиями в подходах к планированию, управлению персоналом, подготовке, региональными особенностями функционирования отдела службы медицины катастроф.

Ключевые слова: медицина катастроф, персонал, психосоматический статус, медико-санитарные последствия чрезвычайных ситуаций.

PSYCHOSOMATIC STATUS OF EMERGENCY RESPONSE MEDICAL TEAM PERSONNEL IN THE DISASTER MEDICINE SERVICE OF THE REPUBLIC OF CRIMEA

Pisarev A. A.¹, Bogdanova A. M.¹, Lyulko O. M.², Kudinov V. V.¹, Koltok I. A.¹, Polskoy I. P.¹, Kondratenko A. A.¹, Betin S. V.¹, Grudnitskiy A. Y.¹, Dementienko S. E.¹, Karptsov O. A.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Crimean Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Simferopol, Russia

SUMMARY

This study is devoted to the assessment of psychosomatic status, with a particular focus on the analysis of somatic symptom severity among medical personnel engaged in professional activities within disaster medicine services. Material and methods. In November 2025, a survey was conducted using the Somatic Symptom Disorder Scale (SSD-12) among 59 employees of the Disaster Medicine Service Department (39 men, 20 women; mean age 35,8±10,4 years) in the Republic of Crimea. For comparison, survey data obtained with SSD-CN questionnaires among emergency medical personnel, including ambulance services, involved in the mitigation of medical and sanitary consequences of emergencies in China were also analyzed. Results and discussion. The assessment of the psychosomatic status of personnel from the Disaster Medicine Service Department revealed minimal somatization symptoms ($M=0,1\pm0,03$; $Me=0$; IQR 0–1). Comparison with literature data from China indicated substantially higher levels of these symptoms among emergency medical personnel, particularly ambulance staff, with approximately half of respondents exhibiting moderate to severe somatization symptoms. Conclusion. The observed differences in psychosomatic status among emergency medical personnel are likely attributable to organizational factors, differences in personnel management and planning, training approaches, and regional characteristics of the functioning of disaster medicine service departments.

Key words: disaster medicine, personnel, psychosomatic status, somatization, medical and sanitary consequences of emergencies.

Актуальность и необходимость оценки, анализа и мониторинга показателей соматического и психического здоровья и статуса медицинского персонала, деятельность которого связана с оказанием экстренной помощи, в особенности задействованного в ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС) различного генеза в догоспитальном периоде, обусловлена множеством факторов, среди которых следует выделить выполнение профессиональных трудовых функций в сжатые сроки, число пораженных, превышающее имеющиеся медицинские силы и средства, как следствие - высокую нагрузку, а также осложненные медико-тактические условия, в которых происходит оказание медицинской помощи. Нарушения, проявляющиеся в виде соматического симптоматического расстройства у медицинского персонала, могут манифестировать в виде одного изолированного или комбинации соматических симптомокомплексов, характеризующихся изменениями в настроении, что в свою очередь может потенцировать выраженную тревожность, формировать устойчивую депрессию и, как следствие, приводить к ущербу при выполнении трудовых профессиональных функций [1]. По данным исследований на уровне глобального здравоохранения [2], встречаемость соматического симптоматического расстройства у медицинского персонала составляет более 30%, что значительно выше, чем в общей популяции у представителей иных профессиональных сообществ [3; 4]. К группе риска из числа работников можно отнести персонал служб скорой медицинской помощи, медицины катастроф, работников отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (в т.ч. педиатрического профиля), хирургического профиля [5-7], так как представители вышеуказанных профессиональных сообществ могут иметь тяжелые проявления соматических симптоматических расстройств, что

приводит с одной стороны к снижению качества предоставляемых медицинских услуг, с другой – персонал по данным исследований относился к группе с более высоким уровнем суицидального [8] и других рисков для жизни и здоровья. Несмотря на очевидную важность вышеуказанного вопроса, глобальные исследования психосоматического статуса у персонала экстренных служб, в особенности работников служб скорой медицинской помощи и медицины катастроф, как медицинского персонала “первого контакта” с пораженными, остаются немногочисленными. Такая ситуация может объясняться несколькими факторами. Во-первых, исследования в области медицины катастроф и медико-психологического мониторинга персонала, принимающего участие в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС часто фокусируются на более острых и специфических состояниях, таких как посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, тревога и депрессия, для оценки которых используются иные (специализированные) опросники. Использование шкалы SSD-12 позволяет рассматривать соматизацию в рамках современной диагностической парадигмы DSM-5, где ключевым является не наличие соматических симптомов как таковых, а психологическая реакция субъекта на них, что в условиях острой ЧС и в раннем посттравматическом периоде обуславливает преимущественное использование методик, ориентированных на оценку непосредственных психологических реакций на травматическое событие. И третьей причиной может быть относительная новизна шкалы SSD-12, так как она была валидирована в 2016 году. Таким образом, проведение исследований как показателей здоровья в целом, так и психосоматического статуса медицинского персонала, участвующего в ликвидации медико-санитарных последствий, в особенности скорой медицинской помощи и

медицины катастроф, функционирующих на границе очага поражения, являются чрезвычайно важными и нацелены на совершенствование контроля и управления психосоматическим статусом персонала, в т.ч. предотвращение развития и рисков возникновения такого мультифакториального патологического состояния как соматическое симптоматическое расстройство, направленные на поддержание кадрового благополучия организации в целом.

На основании вышеизложенного, становится очевидной необходимость комплексного мониторинга показателей психосоматического статуса с дальнейшей разработкой подходов, учитывающих в том числе региональные особенности, среди персонала медицинских служб, участвующих в ликвидации последствий ЧС и стихийных бедствий, в том числе и совершенствования мер по привлечению дополнительных ресурсов со стороны как работодателей, так и профильного ведомства, для поддержки специалистов сферы здравоохранения в области исследований по оценке профессиональных рисков для здоровья.

Целью исследования явилось изучение наличия и выраженности соматических симптомов у персонала службы медицины катастроф, участвующего в ликвидации последствий ЧС и катастроф, в Республике Крым.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ноябре 2025 г. проведено одномоментное открытое нерандомизированное аналитическое исследование по оценке наличия и выраженности соматических симптомов у 59 практически здоровых мужчин ($n=39$) и женщин ($n=20$) – медицинского персонала отдела службы медицины катастроф с выездными бригадами экстренного реагирования и мобильным медицинским отрядом, средний возраст – $35,8 \pm 10,4$ года. Весь опрошенный персонал участвовал в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, опыт работы не менее 2 лет, не имел хронических заболеваний. Работа соответствует требованиям Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией в 1964 г. и пересмотренной в 1975–2013 гг. [9]. Данные, полученные от медицинского персонала отдела службы медицины катастроф с выездными бригадами экстренного реагирования и мобильным медицинским отрядом собирались с использованием печатной версии анкеты на русском языке на бумажном носителе анонимно. Участники были проинформированы о целях и методологии исследования и дали добровольное информированное согласие. Для анкетирования использовалась русскоязычная версия шкалы критерия В соматического симптоматического расстройства Somatic Symptom Disorder

В Criteria Scale, SSD-12 [10] в адаптации А. А. Золотаревой [11]. Данная шкала валидирована и широко используется в научных исследованиях, адаптирована и переведена на различные языки. Опросник включает 12 пунктов, оценивающих когнитивные, эмоциональные и поведенческие аспекты соматизации. Методика предусматривает оценку выраженности каждого признака по шкале от 0 до 4 баллов (б.), при этом суммарный показатель может варьировать от 0 до 48 баллов. Клинически значимая соматизация определяется при значении $SSD-12 \geq 22$ баллов [12]. Базы данных PubMed, Medline и Google Scholar были использованы для поиска исследований, опубликованных с 2015 по 2025 годы. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием StatTech v. 1.2.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования медицинского персонала отдела службы медицины катастроф с выездными бригадами экстренного реагирования и мобильным медицинским отрядом, участвовавших в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС на территории Республики Крым свидетельствовали о практически отсутствии соматических симптомов у респондентов. Средний показатель ($0,1 \pm 0,03$) и медиана (0; IQR 0–1) по шкале SSD 12 был крайне низким, что указывает на минимальное проявление соматизационных симптомов среди участников исследования. Наблюдаемые значения варьировали от 0 до 1, не превышали клинического порога ни у одного участника.

Сравнение полученных показателей с данными исследований персонала медицинских служб, участвовавших в ликвидации последствий ЧС, с использованием шкалы самооценки соматического симптоматического расстройства (SSD-CN) [13] демонстрирует значительные отличия (Таблица) в наличии выраженных соматических симптомов более чем у половины медицинского персонала служб скорой и экстренной медицинской помощи (отделение неотложной медицины, Западнокитайская больница, центр медицины катастроф, г. Чэнду, Китай), участвовавших в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС, что в свою очередь указывает на потребность в использовании корпоративных методов улучшения состояния и показателей здоровья. Сравнение носит описательный характер и не предполагает прямой статистической сопоставимости шкал. Эта разница, вероятно, может быть обусловлена различиями в системах подготовки медицинских кадров, здравоохранения, труда и управления человеческими ресурсами в ЧС. Так, например, китайские медицинские организации

сталкиваются с дисбалансом в кадровом обеспечении, чрезмерной нагрузкой стационарных отделений (переполнение) и, соответственно числом пациентов на медицинского работника, несбалансированность в дистрибуции материальных медицинских ресурсов, число пациентов

и их требования, предъявляемые к медицинской организации и персоналу, что создает предпосылки к созданию психологического давления на медицинских работников и возникновению выгорания и развитию соматизационных симптомов.

Таблица. Показатели психосоматического статуса медицинского персонала, участвовавшего в ликвидации последствий ЧС.

Table. Psychosomatic status indicators of medical personnel involved in emergency response operations.

Показатель психосоматического статуса	Характеристики респондентов	Опросник
данное исследование: M=0,1±0,03 б.; Me=0 б.; IQR 0–1 б., отсутствие клинических проявлений соматических симптомов	39 муж. и 20 жен., медицинский персонал отдела службы медицины катастроф с выездными бригадами экстренного реагирования и мобильным медицинским отрядом, Республика Крым, Российская Федерация, ср. возраст 35,8±10,4 лет, опыт работы от 2 лет, 50% ночные смены	русскоязычная версия шкалы критерия В соматического симптома SSD-12 [10, 11]
39,58±13,61 б., 53% респондентов – соматические симптомы средней и тяжелой степени (данные анализа литературы) [13]	1540 медсестёр отделений неотложной помощи, 79% муж., 21% жен., 20-50 лет, опыт работы от 5 лет, 60% ночные смены	шкала самооценки соматического симптома SSD-CN [13]

Вышеуказанные факторы должны подталкивать работодателей и управленческий персонал медицинских организаций и системы в целом продолжать мероприятия по совершенствованию условий труда (например, развивать гибкое управление рабочей нагрузкой, повышать финансирование, корректировать механизмы продвижения по службе и поддерживать персонал в рамках корпоративной политики медицинской организации, направленные на снижение выгорания и возникновения соматизационных симптомов [14-16].

Непрерывное развитие как глобального здравоохранения, так и систем управления медицинской помощью, в т.ч. при ЧС во многих странах, несмотря на значительный прогресс, наряду с природными, техногенными, биологосоциальными катастрофами различного уровня и масштаба, приводит к увеличению нагрузки на один из самых важных ресурсов – человеческий (особенно в условиях относительного кадрового дефицита), что создает предпосылки в виде повышения нагрузки на персонал, деятельность которого в условиях современности требует максимально высокого уровня профессиональных навыков и компетенций. Медицинский персонал экстренных служб (скорая медицинская помощь,

медицина катастроф), в особенности при осуществлении профессиональной деятельности в догоспитальном периоде в условиях массовых санитарных и безвозвратных потерь, систематически сталкивается с различными травмирующими факторами, что и является триггером возникновения и формирования посттравматических соматических и стрессовых расстройств, в т.ч. развития изолированных или комбинированных соматических симптомов. Для управления рисками развития соматических и психических расстройств у персонала в медицинских организациях, оказывающих экстренную медицинскую помощь, в т.ч. участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий ЧС и, в особенности, в догоспитальном периоде оказания медицинской помощи, должны функционировать корпоративные программы персонализированной медико-психологической поддержки медицинских работников [17-19].

Целью получения данных, приведенных в этой статье, была первичная оценка наличия и выраженности соматических симптомов. В дальнейших исследованиях планируется расширение методов исследований и анализа полученных показателей с целью разработки новых универсальных протоколов самооценки персонала, что по-

зволит повысить качество и значимость данного вида исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардинальные отличия в полученных данных психосоматического статуса изучаемых респондентов в Республике Крым и Китае, по всей видимости, связаны с особенностями в организации (штатная численность персонала, профиль деятельности выездных специализированных бригад скорой медицинской помощи – ЧС, наличие в структуре центра медицины катастроф и скорой медицинской помощи психофизиологической лаборатории, наличие телемедицинского центра, наличие специализированных бригад экстренной консультативной медицинской помощи и медицинской эвакуации, отличия в подходах к планированию, управлению персоналом, подготовке (регулярные тренировки на различных моделях ЧС, командно-штабные и тактико-специальные учения, в т.ч. межсубъектные, федеральные в режиме ВКС, участие в научно-практических мероприятиях, система непрерывного медицинского образования а также наличие в структуре учреждения тренировочного центра, поддержания профессиональных компетенций на высоком уровне, системная модернизация медицинского оборудования, иных технических средств службы медицины катастроф и скорой медицинской помощи), региональные особенности функционирования отдела службы медицины катастроф.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing Inc.; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
- Haller H., Cramer H., Lauche R., Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:279-287. doi:10.3238/arztebl.2015.0279.
- Agarwal A. K., Southwick L., Gonzales R. E., Bellini L. M., et al. Digital engagement strategy and health care worker mental health: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2024;7:e2410994. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.10994.
- O'Brien W. H., Singh R. S., Horan K., Moeller M. T., et al. Group-based acceptance and commitment therapy for nurses and nurse aides working in long-term care residential settings. *J Altern Complement Med.* 2019;25:753-761. doi:10.1089/acm.2019.0087.
- Henningsen P. Management of somatic symptom disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20:23-31. doi:10.31887/DCNS.2018.20.1/penningsen
- Tomenson B., McBeth J., Chew-Graham C. A., MacFarlane G., et al. Somatization and health anxiety as predictors of healthcare use. *Psychosom Med.* 2012; 74:656-664. doi:10.1097/PSY.0b013e31825cb140.
- Eshghi K., Larson R. C. Disasters: lessons from the past 105 years. *Dis PrevManag.* 2008;17:62-82. doi:10.1108/09653560810855883.
- Moslehi S., Tavan A., Khezeli M., Soleimanpour S., Narimani S. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2025;33:161. doi:10.1186/s13049-025-01479-z.
- Gierk B., Kohlmann S., Kroenke K., et al. The somatic symptom scale-8 (SSS-8): a brief measure of somatic symptom burden. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):399-407. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12179.
- Toussaint A., Löwe B., Brähler E., Jordan P. The Somatic Symptom Disorder - B Criteria Scale (SSD-12): Factorial structure, validity and population-based norms. *J. Psychosom. Res.* 2017;97:9-17. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.03.017.
- Золотарева А.А. Психометрические свойства русскоязычной версии шкалы критерия В соматического симптоматического расстройства (Somatic Symptom Disorder– B Criteria Scale). *Психиатрия.* 2024;22(3):55-62. doi:10.30629/2618-6667-2024-22-3-55-62.
- van der Feltz-Cornelis C. M., Sweetman J., van Eck van der Sluijs J. F., Kamp C. A. D., et al. Diagnostic accuracy of the Dutch version of the Somatic Symptom Disorder - B Criteria Scale (SSD-12) compared to the Whiteley Index (WI) and PHQ-15 in a clinical population. *J. Psychosom. Res.* 2023;173:111460. doi:10.1016/j.jpsychores.2023.111460.
- Li N., Xie N., Chen X., Zhang H., Zhong L., et al. Somatization symptoms and burnout: a correlational study among emergency nurses. *Front Public Health.* 2025; 13:1647123. doi:10.3389/fpubh.2025.1647123.
- Tong L., Zhu L., Zhang H., Zhong L., et al. Effort-reward imbalance and health outcomes in emergency nurses: the mediating role of work-family conflict and intrinsic effort. *Front Public Health.* 2025;12:1515593. doi:10.3389/fpubh.2024.1515593.
- Matthew J., Mike L., Huang H. C., Wang C. H., et al. Effects of personalized music intervention on nurse burnout: a feasibility randomized controlled trial. *Nurs. Health. Sci.* 2022;24:836-844. doi:10.1111/nhs.12984.
- Borgmann L. S., Kroll L. E., Müters S., Rattay P., Lampert T. Work-family conflict,

self-reported general health and work-family reconciliation policies in Europe: results from the European working conditions survey 2015. *SSM Popul. Health.* 2019;9:100465. doi:10.1016/j.ssmph.2019.100465.

17. Turnbach E., Coates L., Vanek F. D., Cotter E., et al. United States Clinician Well-being Study Consortium, Philadelphia, PA. Emergency nurses' well-being in magnet hospitals and recommendations for improvements in work environments: a multicenter cross-sectional observational study. *J. Emerg. Nurs.* 2024;50:153-160. doi:10.1016/j.jen.2023.06.012.

18. Alghamdi A. A. The Psychological Challenges of Emergency Medical Service Providers During Disasters: A Mini-Review February 2022. *Front. Psychiatry.* 2022;13:773100. doi:10.3389/fpsy.2022.773100.

19. World Health Organization. Mental Health: Strengthening Our Response. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. (Accessed: December 23, 2025).

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing Inc.; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.

2. Haller H., Cramer H., Lauche R., Dobos G. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:279-287. doi:10.3238/arztebl.2015.0279.

3. Agarwal A. K., Southwick L., Gonzales R. E., Bellini L. M., et al. Digital engagement strategy and health care worker mental health: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2024;7:e2410994. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.10994.

4. O'Brien W. H., Singh R. S., Horan K., Moeller M. T., et al. Group-based acceptance and commitment therapy for nurses and nurse aides working in long-term care residential settings. *J Altern Complement Med.* 2019; 25:75-761. doi:10.1089/acm.2019.0087.

5. Henningsen P. Management of somatic symptom disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018; 20:23-31. doi:10.31887/DCNS.2018.20.1/phenningesen

6. Tomenson B., McBeth J., Chew-Graham C. A., MacFarlane G., et al. Somatization and health anxiety as predictors of healthcare use. *Psychosom. Med.* 2012;74:656-664. doi:10.1097/PSY.0b013e31825cb140.

7. Eshghi K., Larson R. C. Disasters: lessons from the past 105 years. *Dis. Prev. Manag.* 2008;17:62-82. doi:10.1108/09653560810855883

8. Moslehi S., Tavan A., Khezeli M., Soleimanpour S., Narimani S. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2025;33:161. doi:10.1186/s13049-025-01479-z.

9. Gierk B., Kohlmann S., Kroenke K., et al. The somatic symptom scale-8 (SSS-8): a brief measure of somatic symptom burden. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):399-407. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12179

10. Toussaint A., Löwe B., Brähler E., Jordan P. The Somatic Symptom Disorder - B Criteria Scale (SSD-12): Factorial structure, validity and population-based norms. *J. Psychosom. Res.* 2017;97:9-17. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.03.017.

11. Zolotareva A. A. Psychometric Properties of the Russian Version of the Somatic Symptom Disorder - B Criteria Scale. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2024;22(3):55-62. (In Russ.). doi:10.30629/2618-6667-2024-22-3-55-62.

12. van der Feltz-Cornelis C. M., Sweetman J., van Eck van der Sluijs J. F., Kamp C. A. D., et al. Diagnostic accuracy of the Dutch version of the Somatic Symptom Disorder - B Criteria Scale (SSD-12) compared to the Whiteley Index (WI) and PHQ-15 in a clinical population. *J. Psychosom. Res.* 2023;173:111460. doi:10.1016/j.jpsychores.2023.111460.

13. Li N., Xie N., Chen X., Zhang H., et al. Somatization symptoms and burnout: a correlational study among emergency nurses. *Front. Public Health.* 2025;13:1647123. doi:10.3389/fpubh.2025.1647123.

14. Tong L., Zhu L., Zhang H., Zhong L., et al. Effort-reward imbalance and health outcomes in emergency nurses: the mediating role of work-family conflict and intrinsic effort. *Front Public Health.* 2025;12:1515593. doi:10.3389/fpubh.2024.1515593.

15. Matthew J., Mike L., Huang H. C., Wang C. H., et al. Effects of personalized music intervention on nurse burnout: a feasibility randomized controlled trial. *Nurs. Health. Sci.* 2022;24:836-844. doi:10.1111/nhs.12984.

16. Borgmann L. S., Kroll L. E., Müters S., Rattay P., Lampert T. Work-family conflict, self-reported general health and work-family reconciliation policies in Europe: results from the European working conditions survey 2015. *SSM Popul. Health.* 2019;9:100465. doi:10.1016/j.ssmph.2019.100465.

17. Turnbach E., Coates L., Vanek F. D., Cotter E., et al. United States Clinician Well-being Study Consortium, Philadelphia, PA. Emergency nurses' well-being in magnet hospitals and recommendations for improvements in work environments: a multicenter cross-sectional observational study. *J. Emerg. Nurs.* 2024;50:153-160. doi:10.1016/j.jen.2023.06.012.

18. Alghamdi A. A. The Psychological Challenges of Emergency Medical Service Providers During Disasters: A Mini-Review February 2022. *Front. Psychiatry*. 2022;13:773100. doi:10.3389/fpsy.2022.773100.

19. World Health Organization. Mental Health: Strengthening Our Response. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. (Accessed: December 23, 2025).

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1, BRCA2, CHEK2 НА КОНЦЕНТРАЦИЮ СА-125 У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Салиева Г. М.¹, Кубышкин А. В.¹, Фомочкина И. И.¹, Головкин И. О.¹, Пономарева Е. В.²,

Крамаренко А. А.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Крымский республиканский онкологический диспансер имени В. М. Ефетова», 295007, ул. Беспалова, д. 49А, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Салиева Гюзель Мустафаевна, аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: gyuzelsaliewa@gmail.com

For correspondence: Gyuzel M. Salieva, postgraduate student of the department of general and clinical pathophysiology Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: gyuzelsaliewa@gmail.com

Information about authors:

Salieva G. M., <https://orcid.org/0000-0001-9224-4464>

Kubyskhin A. V., <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Fomochkina I. I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Golovkin I. O., <https://orcid.org/0000-0002-3578-5130>

Ponomareva E. V., <https://orcid.org/0000-0003-2361-1704>

Kramarenko A. A., <https://orcid.org/0000-0002-2237-6183>

РЕЗЮМЕ

Рак яичников (РЯ) отличается крайне неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью, что связано преимущественно с поздней диагностикой на III–IV стадиях из-за бессимптомного течения. Стандартный скрининг, включающий определение СА-125 и УЗИ, имеет ограниченную чувствительность и специфичность, особенно у женщин в предменопаузе. Важным фактором риска РЯ являются герминальные мутации в генах BRCA1/2, однако их влияние на уровень СА-125 изучено недостаточно. Целью данного исследования является изучение корреляции между носительством мутаций в генах наследственной предрасположенности к РЯ и сывороточным уровнем СА-125, а также анализ особенностей изменения концентрации СА-125 в зависимости от менопаузального статуса у женщин с диагнозом РЯ. Материал и методы. В исследование были включены 93 пациентки с диагнозом РЯ, возрастом от 25 до 77 лет. Критерии включения: гистологически подтвержденный диагноз эпителиального РЯ и наличие данных об уровне биохимического онкомаркера СА-125 до проведения любого из видов лечения при ретроспективном анализе медицинской документации. Все пациентки прошли генотипирование методом ПЦР в режиме реального времени с оценкой кривых плавления с дальнейшим ретроспективным анализом уровней СА-125 до начала лечения и сопоставлением данных. Результаты. 21,5% (20/93) пациенток оказались носительницами мутаций. Анализ показал статистически значимое ($p=0,0021$) повышение уровня СА-125 у пациенток в предменопаузе по сравнению с постменопаузой. У носительниц выявленных мутаций концентрация СА-125 была достоверно выше, чем у пациенток без мутаций, как в общей группе, так и в подгруппах по менопаузальному статусу. При этом у самих носительниц уровень маркера не зависел от менструальной функции ($p=0,363$). Заключение. Комплексный подход к диагностике РЯ, подразумевающий сопоставление молекулярно-генетических изменений и уровней биохимических онкомаркеров, способствует индивидуализации и повышению эффективности действующих скрининговых программ.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-генетическое тестирование, СА-125, BRCA1, скрининг

ANALYSIS OF THE EFFECT OF BRCA1, BRCA2, AND CHEK2 MUTATIONS ON CA-125 CONCENTRATION IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

Salieva G. M.¹, Kubyskhin A. V.¹, Fomochkina I. I.¹, Golovkin I. O.¹,
Ponomareva E. V.², Kramarenko A. A.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Crimean Republican Oncological Dispensary named after V. M. Efetov, Simferopol, Russia

SUMMARY

Ovarian Cancer (OC) has an extremely poor prognosis and high mortality, primarily associated with late diagnosis

at stages III-IV due to asymptomatic progression. Standard screening, including CA-125 determination and ultrasound, has limited sensitivity. An important risk factor for OC is germline mutations in BRCA1/2 genes; however, their influence on CA-125 levels has been insufficiently studied. The aim of this study is to analyse the correlation between carrying mutations in genes associated with hereditary predisposition to OC and the serum level of CA-125, as well as to analyze CA-125 concentration changes depending on menopausal status in women with OC. Material and methods. The study included 93 OC patients, aged 25 to 77 years. Inclusion criteria were a histologically confirmed diagnosis of OC and availability of data on the pre-treatment levels of CA-125. All patients underwent genotyping using real-time PCR with melting curve analysis, followed by a retrospective analysis of pre-treatment CA-125 levels and data comparison. Results. 21.5% of patients were found to be carriers of mutations. The analysis showed a significant ($p=0.0021$) increase in CA-125 levels in premenopausal patients. In mutation carriers, concentration of CA-125 was significantly higher than in patients without mutations, both in the overall group and in subgroups based on menopausal status. At the same time, among the carriers, the marker level did not depend on menstrual function ($p=0.363$). Conclusion. A comprehensive approach to OC diagnosis, involving the correlation of molecular-genetic changes and biochemical markers levels, contributes to the personalization and increased effectiveness of existing screening programs.

Key words: ovarian cancer, genetic testing, CA-125, BRCA1, screening

Несмотря на более низкую заболеваемость эпителиальным раком яичников (РЯ) по сравнению с другими злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы, прогноз при данной онкопатологии является наиболее неблагоприятным, а летальность остается критически высокой. Так, общая выживаемость после постановки диагноза РЯ составляет менее 50% [1]. Кроме того, ежегодно отмечается тенденция к росту как первичной заболеваемости, так и смертности от РЯ [2].

Главным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз РЯ, является преимущественно первичное бессимптомное течение, в связи с чем диагноз, как правило, устанавливается на поздних клинических стадиях (III-IV). Кроме того, РЯ характеризуется агрессивной и быстрой прогрессией и метастазированием лимфогенным и имплантационным путем, высоким риском развития резистентности к химиопрепаратам и рецидивов [1; 3].

Такие особенности клинической картины РЯ диктуют необходимость приоритизации диагностики заболевания на ранних стадиях, формирования четких превентивных стратегий, а также персонализированного подхода к терапии. Однако на сегодняшний день «золотой стандарт» ранней диагностики РЯ отсутствует. Современные клинические рекомендации онкогинекологического общества в качестве стандарта включают комбинированную стратегию: комплексную оценку анамнеза, физикального статуса, методов медицинской визуализации и медико-генетическое тестирование. Для скрининговых целей в рутинной практике утвержден протокол, подразумевающий определение сывороточного уровня ракового антигена 125 (cancer antigen 125, CA-125) с последующим трансвагинальным УЗИ при его повышении [4; 5].

Несмотря на широкое применение, CA-125 обладает рядом недостатков, ограничивающих его скрининговую ценность. Низкая специфичность

обусловлена повышением его уровня при различных гинекологических и экстрагенитальных патологиях [6]. Чувствительность метода на I-II стадиях РЯ также остается недостаточной, а его результат зависит от немалого числа неонкологических факторов (возраст, овариальная функция, индекс массы тела, хирургический анамнез). Использование мультимаркерных панелей биохимических онкомаркеров, безусловно, повышает чувствительность проводимого скрининга, но данный метод также не является универсальным.

На сегодняшний день актуальным является вопрос интеграции молекулярно-генетических исследований (МГИ) и скрининговых программ, основанных на определении уровней биохимических онкомаркеров. Однако вопрос о наличии корреляции между молекулярно-генетическим профилем опухоли и концентрацией наиболее распространенных онкомаркеров (CA-125, He4) остается спорным.

Важнейшим фактором, влияющим на концентрацию CA-125, является менопаузальный статус. Так, связь между наличием РЯ и повышением CA-125 в крови сильнее для женщин в постменопаузе, в связи с чем пороговое значение CA-125 для данной категории женщин ниже и составляет 35 Ед/мл (для женщин в предменопаузе – 50 Ед/мл) [6; 7]. Проблема заключается в необходимости проведения активного скрининга для женщин в предменопаузе с отягощенным семейным анамнезом и наличием генетического риска и эффективности определения CA-125 для данной категории пациенток.

Известно, что герминальные мутации в генах BRCA1, BRCA2 ассоциированы с наибольшим риском развития РЯ и являются ведущим фактором запуска канцерогенеза в 15-20% случаев, а средний кумулятивный риск развития РЯ у носительниц мутаций к 80 годам достигает 40% для гена BRCA1 и 17% – для BRCA2 [8]. Однако данные о влиянии носительства мутаций в данных генах и изменением сывороточной концентрации

СА-125, отраженные в различных исследованиях, отличаются. Влияние наличия молекулярно-генетических изменений в других генах, связанных с риском развития РЯ, также не изучено в полной мере.

Целью данного исследования является изучение корреляции между носительством мутаций в генах наследственной предрасположенности к РЯ и сывороточным уровнем СА-125, а также анализ особенностей изменения концентрации СА-125 в зависимости от менопаузального статуса у женщин с диагнозом РЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 93 пациентки с диагнозом РЯ, проходивших лечение в условиях ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический онкологический диспансер имени В.М. Ефетова» и Центр клинической онкологии и гематологии, г. Симферополь, возрастом от 25 до 77 лет. Средний возраст составил $60,1 \pm 9,6$ лет. Критериями включения послужили гистологически подтвержденный диагноз эпителиального РЯ и наличие данных об уровне биохимического онкомаркера СА-125 до проведения любого из видов лечения (хирургический или противоопухолевая лекарственная терапия) при ретроспективном анализе медицинской документации.

Базой для проведения МГИ являлась Центральная научно-исследовательская лаборатория Ордена Трудового Красного знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный университет имени В.И. Вернадского».

В качестве исходного материала для генотипирования служила геномная ДНК, полученная из венозной крови пациенток. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью набора реагентов «Extract DNA Blood» («Евроген», Россия), работа которого основана на связывании ДНК с силикатной матрицей в специальных фильтр-пробирках.

Детекцию исследуемых мутаций проводили с использованием технологии мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с HRM-анализом (оценка кривых плавления) с использованием набора праймеров «HRR-скрининг» («Тестген», Россия). Данная система обеспечивает генотипирование по 16 патогенным вариантам в генах наследственного риска РЯ и РМЖ – BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2.

По результатам генотипирования пациентки были разделены на группы по двум критериям: в зависимости от наличия или отсутствия носительства мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, а также в зависимости от менопаузального статуса.

Статистическая обработка и интерпретация полученных данных выполнялись с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), в котором был создан первичный массив данных с регистрацией ключевых клинико-морфологических параметров пациенток, включенных в исследование. Дальнейший статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 10.

Все количественные переменные представлены в виде среднего арифметического со стандартной ошибкой ($M \pm m$), а также с использованием интервальных оценок. Первоначальным этапом анализа была оценка соответствия распределения признаков нормальному закону с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Пороговым значением для принятия гипотезы о нормальности был выбран уровень $p \geq 0,1$. В связи с отклонением распределения от нормального использовался непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате генотипирования носительницами 21 мутаций в исследованных генах оказались 21,5% пациенток (20/93). При этом 5 мутаций (23,8%) были выявлены на этапе обследования пациенток до исследования и являлись соматическими, 16 мутаций (76,2%) обнаружены при тестировании образцов крови пациенток и являлись герминальными.

Мутации в гене BRCA1 составили 76,2% (16/21) всех выявленных случаев, причем большинство из них были герминальными. Мутации, выявленные только в опухолевой ткани (без подтверждения в крови) детектированы в трех случаях (18,8%). В гене BRCA2 выявлены всего три мутации (14,3%), две из которых были соматическими (66,7%). Герминальный полиморфизм CHEK2c.470T>C выявлен в двух случаях (9,5%), в одном наблюдении – в комбинации с мутацией BRCA2.

Для оценки потенциального влияния гормонального статуса и наиболее объективного анализа пациентки были распределены по двум подгруппам согласно менструальной функции (пред- и постменопауза) на момент проведения анализа (таблица 1).

Статистический анализ выявил значимо более высокий уровень СА-125 у пациенток в предменопаузе ($p = 0,0021$), что свидетельствует о необходимости применения разных пороговых значений при анализе значимости повышения данного онкомаркера у данных групп пациенток.

Для проведения дальнейшего анализа пациентки были разделены на 4 группы с учетом наличия или отсутствия ассоциации канцерогенеза

**Таблица 1. Концентрация онкомаркера СА-125 в зависимости от менструальной функции.
Table 1. Concentration of the tumor marker CA-125 depending on menstrual function.**

	Предменопауза	Постменопауза	p*	Всего
Количество наблюдений	n1 = 28	n2 = 65	0.0021	93
Среднее содержание (Ед/мл)	291.9	185.9		265.3
Стандартное отклонение	182.4	111.9		164.2
Медиана	273.5	169.0		213.0
IQR (межквартильный размах)	180.0	148.0		225.0

**Таблица 2. Концентрация онкомаркера СА-125 в зависимости от менструальной функции у носительниц мутаций и у пациенток без выявленных мутаций.
Table 2. Concentration of the tumor marker CA-125 depending on menstrual function in mutation carriers and in patients without detected mutations**

	Предменопауза	Постменопауза	Всего
BRCA1+, BRCA2+, CHEK2+ РЯ			
Количество наблюдений	n1 = 14	n2 = 6	20
Среднее содержание (Ед/мл)	403.6	298.5	369.1
Стандартное отклонение	128.9	146.1	164.3
Медиана	355.0	273.5	345.5
IQR (межквартильный размах)	223.3	291.5	224.5
BRCA1-, BRCA2- CHEK2- РЯ			
Количество наблюдений	n1 = 14	n2 = 59	73
Среднее содержание (Ед/мл)	190.6	166.4	265.3
Стандартное отклонение	148.5	106.9	164.2
Медиана	157.0	134.0	213.0
IQR (межквартильный размах)	136.5	116.0	225.0
p	0.0008	0.012	0.0001

с мутациями в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, а также менопаузального статуса (таблица 2).

Сравнение уровней СА-125 у пациенток с выявленными мутациями и без них показало статистически значимые различия в целом и в каждой подгруппе, выделенной в соответствие с менструальной функцией, в отдельности. В то же время концентрация маркера у носительниц мутаций не зависела от менструального статуса ($p=0,363$). Это наблюдение свидетельствует в пользу необходимости учета концентрации СА-125 при направлении пациенток на МГИ (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема поиска наиболее оптимального подхода к ранней диагностике РЯ до сегодняшнего

дня остается нерешённой. Все более очевидной является необходимость интеграции различных методов исследования для достижения максимальной чувствительности и специфичности диагностического поиска. Исходя из действующих клинических рекомендаций, в данном контексте на первый план выходит проведение МГИ и определение уровней биохимических онкомаркеров. Однако вопрос наличия корреляции носительства мутаций в генах наследственной предрасположенности к РЯ и сывороточной концентрацией онкомаркеров остается актуальным.

Так, по данным исследования Gschwantler-Kaulich и соавторов, концентрация СА-125 у носительниц мутаций в гене BRCA1 была значительно выше по сравнению с пациентками, у

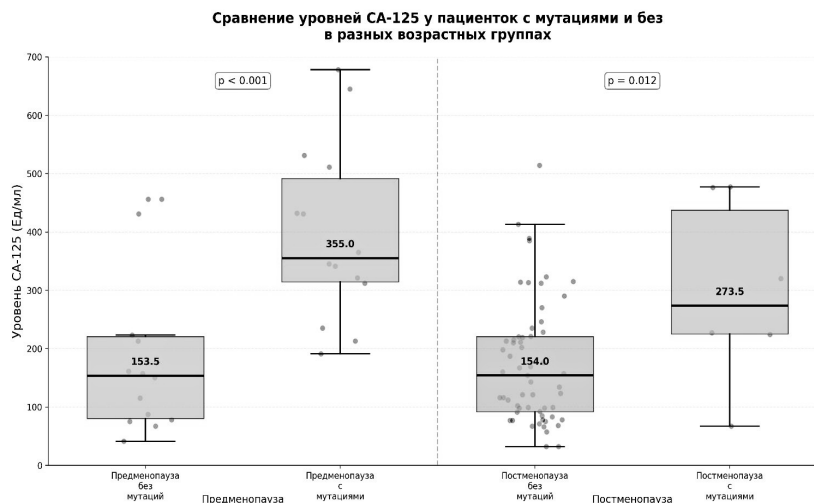


Рис. 1. Концентрация онкомаркера СА-125 в зависимости от менструальной функции у носительниц мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 и у пациенток без выявленных мутаций
Fig. 1. CA-125 tumor marker levels depending on menstrual status in BRCA1, BRCA2, CHEK2 mutation carriers and in patients without detected mutations.

которых мутации не были выявлены [9]. Напротив, результаты недавнего исследования Gebhart et al. свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы СА-125 при общем сравнении групп с BRCA-положительным и отрицательным РЯ [10]. Hermsen и соавторы также не выявили существенной разницы уровней СА-125 у женщин с высоким наследственным риском и здоровых женщин из контрольной группы [11].

В нашем исследовании были выявлены значимые различия концентрации СА-125 при сравнении групп пациенток в пред- и постменопаузе в целом. Для пациенток в постменопаузе обнаружены более низкие значения СА-125 до начала лечения, что подтверждает обоснованность использования более низких референтных значений онкомаркера для данной группы с целью исключения ложноотрицательных результатов и повышения специфичности исследования.

В то же время в случаях РЯ, ассоциированного с мутациями в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, отмечается статистически значимое повышение уровней онкомаркера СА-125 по сравнению со случаями с отрицательными результатами генотипирования вне зависимости от менопаузального статуса. Однако анализ уровней СА-125 у носительниц мутаций в пред- и постменопаузе не показал существенных различий.

Такие результаты могут свидетельствовать о более агрессивном течении РЯ у носительниц мутаций, однако с точки зрения ранней диагностики, не позволяют рекомендовать снижение порогового значения СА-125 при осуществлении динамического наблюдения здоровых женщин-носительниц мутаций, которые составляют

группу высокого риска. Тем не менее, повторное определение индивидуального уровня СА-125 в динамике и более частое исследование в данной группе пациенток дают многообещающие результаты [10].

Интеграция МГИ и скрининговых методов диагностики, основанных на определении уровней различных сывороточных онкомаркеров, может способствовать дальнейшей персонализации и улучшения ранней диагностики РЯ [12]. Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу возможности повышения эффективности МГИ в случае приоритетного направления пациенток с высокими уровнями СА-125 (свыше 350-400 Ед/мл) до начала лечения на генотипирование вне зависимости от менопаузального статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день выделить один универсальный и стандартизированный метод ранней диагностики РЯ не представляется возможным, однако комплексный подход, подразумевающий учет и сопоставление молекулярно-генетических изменений и уровней биохимических онкомаркеров, способствует индивидуализации и повышению эффективности действующих скрининговых программ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shah S., Cheung A., Kutka M., Sheriff M., Boussios S. Epithelial Ovarian Cancer:

- Providing Evidence of Predisposition Genes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(13):8113. doi:10.3390/ijerph19138113.
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
 3. Smolarz B., Biernacka K., Łukasiewicz H., Samulak D., Piekarska E., Romanowicz H., Makowska M. Ovarian Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors' Molecular Backgrounds. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(10):4611. doi:10.3390/ijms26104611.
 4. Hong M. K., Ding D. C. Early Diagnosis of Ovarian Cancer: A Comprehensive Review of the Advances, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics*. 2025;15(4):406. doi:10.3390/diagnostics15040406.
 5. Sessa C., Balmaña J., Bober S. L., Cardoso M. J., Colombo N., Curigliano G., et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):33-47. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.004.
 6. Matsas A., Stefanoudakis D., Troupis T., Kontzoglou K., Eleftheriades M., Christopoulos P., Panoskaltis T., Stamoula E., Iliopoulos D. C. Tumor Markers and Their Diagnostic Significance in Ovarian Cancer. *Life*. 2023;13(8):1689. doi:10.3390/life13081689.
 7. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C., Balmana J., Cardoso M. J., Gilbert F., et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl 5):v103-v110. doi:10.1093/annonc/mdw327.
 8. O'Mahony D. G., Ramus S. J., Southey M. C., Meagher N. S., Hadjisavvas A., John E. M., Hamann U., Imyanitov E. N., et al. Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles Consortium. Ovarian cancer pathology characteristics as predictors of variant pathogenicity in BRCA1 and BRCA2. *British Journal of Cancer*. 2023;128(12):2283-2294. doi:10.1038/s41416-023-02263-5.
 9. Gschwantler-Kaulich D., Weingartshofer S., Rappaport-Fürhauser C., Zeilinger R., Pils D., Muhr D., et al. Diagnostic markers for the detection of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189641. doi:10.1371/journal.pone.0189641.
 10. Gebhart P., Singer C. F., Gschwantler-Kaulich D. CA125 Levels in BRCA mutation carriers – a retrospective single center cohort study. *BMC Cancer*. 2023;23(1):610. doi:10.1186/s12885-023-11116-6.
 11. Hermsen B. B. J., von Mensdorff-Pouilly S., Berkhof J., van Diest P. J., Gille J. J. P., Menko F. H., et al. Serum CA-125 in relation to adnexal dysplasia and cancer in women at hereditary high risk of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1383-1389. doi:10.1200/JCO.2006.06.7884.
 12. Wang H., Liu P., Xu H., Dai H. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(12):14141-14148.

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГЛИКОДЕЛИНА НА ДИНАМИКУ НАКОПЛЕНИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тройнич Я. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера), 614000, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия

Для корреспонденции: Тройнич Яна Николаевна, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, e-mail: yananiktroynich@mail.ru

For correspondence: Yana N. Troynich, Department of Histology, Cytology and Embryology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, e-mail: yananiktroynich@mail.ru

Информация об авторе:

Troynich Y. N., 0000-0002-1053-6031

РЕЗЮМЕ

Белки, связанные с беременностью, способствуют развитию иммунологической толерантности организма матери к эмбриону. Один из них, белок гликоделин, предложен для решения проблем, возникающих при трансплантации. Цель работы: экспериментальная оценка *in vivo* модулирующего влияния гликоделина на интенсивность накопления субпопуляций Т-лимфоцитов в паренхиме селезенки в условиях аллогенной трансплантации клеток костного мозга. Материал и методы. Работа выполнена на крысах-самцах Wistar (3-21 сут.). Объект исследования – селезенка. Сформированы 3 группы: 1) интактный контроль; 2) внутрибрюшинное введение взвеси костного мозга (ВКМ); 3) введение ВКМ в сочетании с гликоделином. Методом иммуногистохимии оценивали накопление разных субпопуляций Т-лимфоцитов по экспрессии маркеров CD4, CD8, и содержание дендритных клеток (S100). Результаты. Введение ВКМ вызвало увеличение объема лимфоидной ткани органа, имелся рост пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы (CD4, CD8), до конца исследования в органе растет присутствие дендритных клеток. Это проявилось гиперплазией функциональных зон белой пульпы селезенки. Гликоделин на фоне аллогенной трансплантации клеток костного мозга способствовал стабилизации иммунного ответа на трансплантат. Показан его иммуномодулирующий эффект: в органе имелось снижение дендритных клеток (S-100), что обусловило снижение экспрессии маркеров CD4+ и CD8+ в зонах дифференцировки лимфоцитов. Заключение. Рекombинантный гликоделин является перспективным иммуносупрессивным белком, который, воздействуя на клетки иммунной системы, формирует толерантную среду и может предотвращать развитие реакции трансплантат против хозяина.

Ключевые слова: аллогенный трансплантат, гликоделин, костный мозг, селезенка, Т-лимфоциты, дендритные клетки, крысы Wistar.

THE EFFECT OF RECOMBINANT GLYCodelIN ON THE DYNAMICS OF T-LYMPHOCYTES ACCUMULATION IN THE SPLEEN DURING ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN THE EXPERIMENT

Troynich Ya. N.

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

SUMMARY

Pregnancy-associated proteins promote the development of maternal immunological tolerance to the embryo. One of them, the protein called glycodeilin, has been proposed as a solution to problems that arise during transplantation. The aim of the investigation was experimental evaluation of the modulating effect of glycodeilin on the migration intensity and accumulation of T-lymphocyte populations (*in vivo*) in the spleen parenchyma after allogeneic bone marrow cell transplantation. Material and methods. The study was performed on male Wistar rats (duration 3-21 days). The object of the study was the spleen. Three groups were formed: 1) intact control; 2) intraperitoneal administration of bone marrow suspension (BMS); 3) administration of BMS in combination with glycodeilin. Immunohistochemistry method was used for identification of different T-lymphocytes accumulations (by the expression of CD4, CD8 markers) and estimating a number of dendritic cells (S100). Results. Intraperitoneal administration of bone marrow cells resulted in activation of the organ's lymphoid tissue, increased proliferation and differentiation of immune cells (CD4, CD8), also an increased number of dendritic cells till the end of experiment. This was manifested by functional zones hyperplasia in the spleen (white pulp hyperplasia). Glycodeilin, administered during allogeneic bone marrow transplantation, helped in stabilizing the immune response to the graft. Its immunomodulatory effect was demonstrated by the decreased number of dendritic cells (S-100) that was found out in the organ and led to a significant reduction in the expression of CD4+ and CD8+ markers in lymphocyte differentiation zones. Conclusion. Recombinant glycodeilin is a promising

immunosuppressive protein that creates a tolerant environment by acting on immune system cells and can prevent the development of graft-versus-host disease.

Key words: allogeneic transplant, glycodeclin, bone marrow, spleen, T-lymphocytes, dendritic cells, Wistar rats.

Ключевой проблемой в трансплантологии клеток красного костного мозга является реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). Особую роль в разрешении этой реакции играет точечное подавление иммунного ответа. Известно, что белки, связанные с беременностью, являются факторами, вызывающими иммунологическую толерантность организма матери к эмбриону. Поэтому гликоделин – белок, связанный с беременностью, был предложен для решения проблем, возникающих при трансплантации [1; 2]. Иммуномодулирующие свойства гликоделина дают основания рассматривать его как ключевой компонент, обеспечивающий формирование иммунной толерантности материнского организма к плоду [3]. Обладает иммуномодулирующей активностью организма к аллоантигенам [4-6]. Аллогенный трансплантат клеток костного мозга индуцирует нежелательную РТПХ [7-11]. Мишенью для РТПХ могут стать многие органы и ткани [6-8; 11], однако известно, что именно селезенка играет ключевую роль в реализации иммунной защиты. Пролиферация и дифференцировка лимфоидных клеток, при участии клеток микроокружения, определяет судьбу развития иммунного ответа. Белая пульпа селезенки является местом инфильтрации CD8⁺-клеток, а дисбаланс в соотношении популяций CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов ассоциирован с неблагоприятным прогностическим исходом [10]. В частности, гликоделин снижает численность активированных CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов и ингибирует экспрессию ключевых факторов, вовлечённых в процессы отторжения трансплантата, включая гранзим В, зомезодермин (EOMES), интерлейкин-2, а также провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, что в совокупности обуславливает подавление клеточно-опосредованного иммунного ответа [2; 6]. Гликоделин проявляет мультифакторную иммуномодулирующую активность, направленную на индукцию и поддержание специфической иммунологической толерантности в гестационный период [11]. Данный факт позволил спрогнозировать, что стабилизирующий эффект гликоделина, как иммуномодулирующего соединения, может способствовать качественному изменению клеточного состава селезенки при локальном иммунном ответе. Несмотря на очевидно важную роль клеток селезенки в формировании иммунных реакций во

время трансплантации органов, а также при развитии побочных эффектов, морфологические и иммунологические изменения, происходящие в ткани органа все еще недостаточно изучены.

Цель работы: экспериментальная оценка *in vivo* модулирующего влияния гликоделина на интенсивность накопления субпопуляций Т-лимфоцитов в паренхиме селезенки в условиях аллогенной трансплантации клеток костного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Работа выполнена на базе кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера Минздрава Российской Федерации, а также в лаборатории клеточной иммунологии и нанобиотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (г. Пермь) в 2020–2024 гг. Содержание экспериментальных животных осуществлялось в условиях вивария с соблюдением требований ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами». Проведение исследования было одобрено биоэтической комиссией Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера (протокол от 03.03.2025 г.).

Характеристика объекта исследования

Для эксперимента были выбраны белые крысы-самцы линии Wistar ($n = 60$) в возрасте 2-3 месяцев со средней массой тела около 250 г. Животные были рандомизированы на три экспериментальные группы: первую группу ($n = 20$) составили интактные животные (контроль); во вторую группу ($n = 20$) вошли крысы, которым внутривентриально вводили взвесь костного мозга в дозе 10^7 клеток, предварительно обработанных камптотечином (50 мкг/мл; Tocris Bioscience, Великобритания) в объёме 100 мкл среды RPMI-1640 (Sigma, США); животные третьей группы ($n = 20$) получали взвесь костного мозга в комплексе с гликоделином. Инъекции гликоделина проводили внутримышечно в дозе 14 мг в 100 мкл физиологического раствора на 1-е, 5-е, 9-е и 12-е сутки эксперимента в концентрации, соответствующей физиологическим значениям, характерным для периода беременности ($\approx 0,75$ мкг/мл) [12]. В исследовании применяли рекомби-

нантный гликоделин (*E. coli*), MBS718444 (Германия), изготовленный по индивидуальному заказу и приобретенный на сайте [www.mybiosource.com/recombinant-protein/glycodelin-paep/718444] (<http://www.mybiosource.com/recombinant-protein/glycodelin-paep/718444>).

Дизайн исследования

Трансплантацию косного мозга осуществляли внутрибрюшинным введением клеточного материала экспериментальным животным с использованием шприца. Была предложена оригинальная авторская модель реакции «хозяин против трансплантата» (РХПТ), созданная по принципу аналогии с классической моделью реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [13]. Содержание экспериментальных животных осуществлялось в виварии ПГНИУ с соблюдением требований ГОСТ 33216–2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами». Выведение животных из эксперимента проводили на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки методом декапитации в соответствии с международными этическими нормами проведения исследований с использованием лабораторных животных. В качестве объекта исследования использовали селезенку.

Методы гистологического анализа

Для проведения морфологического исследования образцы тканей селезенки подвергали фиксации в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (рН=7,2). Технологический цикл гистологической проводки был реализован в автоматизированном вакуумном процессе замкнутого цикла Leica ASP 300 (Германия). Подготовленные образцы инкапсулировали в парафиновую среду HistoMix (Bio Optica, Италия/Германия). Изготовление серийных гистосрезов толщиной 4–5 мкм выполняли на санном микротоме Leica SM 2000R (Германия). С целью верификации общей морфологической структуры срезы окрашивали классическим методом с применением гематоксилина и эозина. Визуальный анализ и дескриптивную оценку микропрепаратов осуществляли при помощи систем световой и конфокальной микроскопии:

- Leica DM2500;
- Carl Zeiss LSM 710.

Цифровая обработка, захват и архивирование изображений производились с помощью Leica Application Suite и Zen 2010. Дополнительная фотофиксация и морфометрические измерения выполнялись на программно-аппаратном комплексе Olympus (Япония).

Иммуногистохимическое исследование

Для проведения иммуногистохимического (ИГХ) анализа изготавливали парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм, которые монтировали на высокоадгезивные предметные стекла с полили-

зиновым покрытием (Thermo, Великобритания). С целью стандартизации условий реакции процедуру окрашивания выполняли автоматизированным методом в стейнерах Autostainer 360 (Thermo, Великобритания). Дальнейшая визуализация образовавшихся иммунных комплексов осуществлялась с помощью полимерной системы детекции PolyVue Plus (Diagnostic BioSystems, США/Китай). Для качественной и количественной оценки клеточного состава применяли моноклональные антитела производства Cloud-Clone Corp. (Китай):

- S-100 (клон 4C4.9) – для идентификации дендритных клеток и элементов нейроэктодермального происхождения;
- CD4+ (клон SP35) – для верификации Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов;
- CD8+ (клон 144В) – для выявления цитотоксических Т-лимфоцитов.

Морфометрический анализ и оцифровка полученных препаратов проводились с использованием морфометрического комплекса Olympus (Япония). Количественную обработку данных и автоматизированный анализ изображений выполняли с использованием программного обеспечения Image-Pro Plus.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием методов описательной статистики и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента как для зависимых, так и для независимых выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование селезенки при введении фракции клеток костного мозга (2-я группа)

Главным и очевидным изменением с 3-х суток эксперимента, является выраженное увеличение объема белой пульпы селезенки (Рис. 1). Лимфоидные узелки характеризуются крупными размерами и высокой функциональной активностью. В их структуре отчетливо верифицируются признаки активной пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. При сопоставлении с группой контроля, выявлено значительное расширение маргинальной зоны. Краевой синус находится в состоянии умеренной дилатации и содержит гетерогенную популяцию форменных элементов крови. В области периартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ) наблюдается высокая плотность расположения клеток, образующих массивные скопления вокруг сосудистого русла. Наблюдается следующая динамика изме-

нений: на 7-е сутки: сохраняется приток клеток лимфоидного ряда, что приводит к дальнейшему увеличению площади белой пульпы. На 14 сутки описанная тенденция к гиперплазии лимфоидной ткани остается стабильной и прослеживается вплоть до завершения эксперимента. К 21 суткам зоны белой пульпы в 1,4 раза превышают размер этой зоны у животных контрольной группы (Рис. 1). В сосудах красной пульпы начиная с 3-х суток и до конца эксперимента признаки умеренного стаза клеток крови.

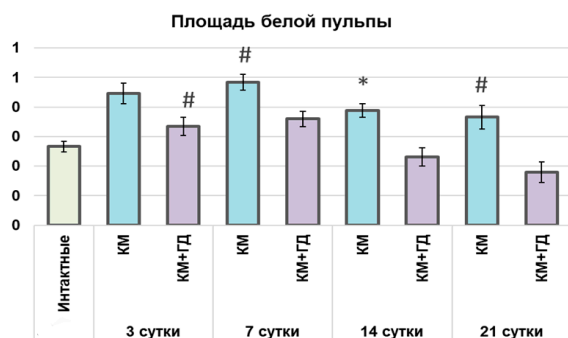


Рис.1. Динамика изменения площади белой пульпы в экспериментальных группах ($M \pm m$). **Примечание:** здесь и далее * - различия между группами костного мозга (КМ) и костного мозга и гликоделина (КМ+ГД), # - различия с интактными. Ось ординат – мкм³, ось абсцисс – сутки эксперимента.

Fig.1. Dynamics of white pulp area changes in the experimental groups ($M \pm m$). **Note:** from here on, * differences between the bone marrow (BM) and bone marrow + glycodelin (BM+GD) groups, # - differences with intact. The ordinate axis is in mcm^3 , and the abscissa axis is in days.

Определяющую роль, в реализации иммунного ответа селезенкой, играет микроокружение, в частности дендритные клетки [14]. В отдельных участках белой пульпы (ПАЛМ, маргинальной зоне) встречалось большое количество дендритных клеток, имеющих маркер экспрессии S-100 (Рис. 2). Число дендритных клеток неуклонно росло, вплоть до 21 суток эксперимента (по сравнению с группой контроля). Коэффициент экспрессии S-100 вырос уже к 3 суткам эксперимента и был несколько выше контрольной группы (Рис. 3). К концу эксперимента этот показатель вырос еще на 40%, в сравнении с группой интактных животных. В красной пульпе экспрессию S-100 верифицировали в тяжах виде диффузных скоплений позитивно окрашенных клеток.

Ранее нами показано, что субпопуляционный состав лимфоцитов селезенки, появляющийся на этапе дифференцировки, при введении костного мозга, достаточно разнообразный и имеет особенности в динамике эксперимента [4; 5]. В

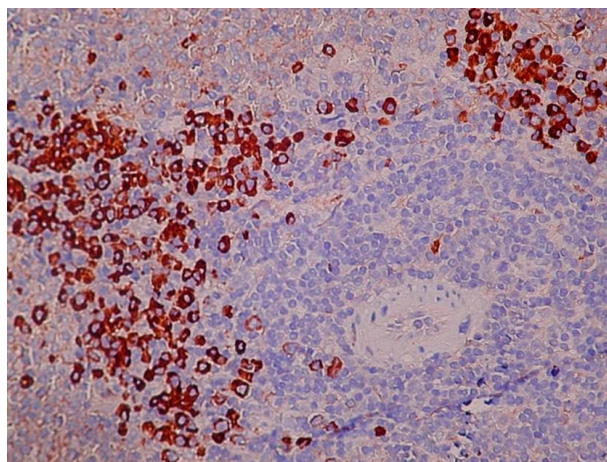


Рис.2. экспрессия маркера S-100 в дендритных клетках белой пульпы на фоне введения клеток костного мозга (21 сут). ИГХ исследование, Ув.х200

Fig. 2. Expression of the S-100 marker of dendritic cells in the background of bone marrow cells administration (21 days). IHC, 200x magnification

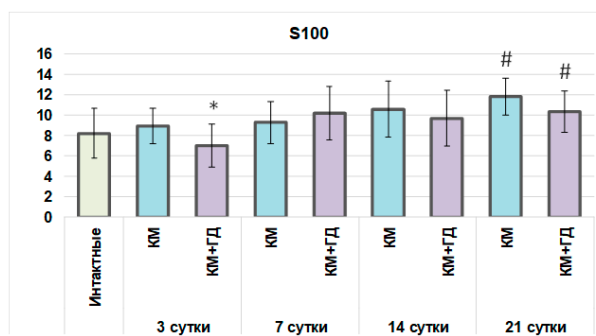


Рис. 3. Экспрессия S100 в клетках белой пульпы селезенки ($M \pm m$).

Примечание: здесь и далее * - различия между группами костного мозга (КМ) и костного мозга и гликоделина (КМ+ГД), # - различия с интактными. Ось ординат – мкм, ось абсцисс – сутки эксперимента.

Fig.3. S100 expression in the cells of splenic white pulp ($M \pm m$).

Note: from here on, * - differences between the bone marrow (BM) and bone marrow + glycodelin (BM+GD) groups, # - differences with intact. The ordinate axis is in microns, and the abscissa axis is in days of the experiment.

зонах белой пульпы начиная с 3х суток умеренное, местами единичное присутствие положительно окрашенных CD4 и CD8 клеток. Лимфоциты формировали диффузные скопления или лимфоцитарные муфточки вокруг сосудов. (Рис. 4). Экспрессия CD4 и CD8 маркеров интенсивно имела и в тяжах красной пульпы. Оценивали соотношение субпопуляций лимфоцитов в пределах белой пульпы: клетки CD4 интенсивно нака-

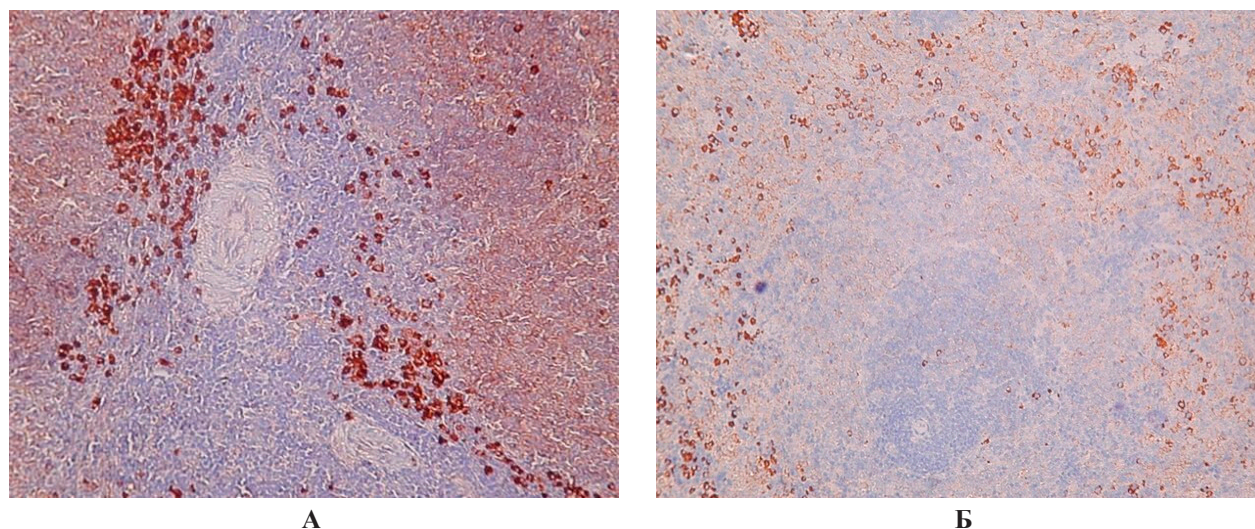


Рис.4. А). Экспрессия маркера CD4 в лимфоцитах белой пульпы на фоне введения клеток костного мозга (21 сутки); **Б).** Экспрессия маркера CD8 в лимфоцитах белой пульпы на фоне введения клеток костного мозга. (21 сутки). ИГХ исследование Ув.х100.

Fig.4. A). Expression of the CD4 marker in white pulp lymphocytes following bone marrow cell injection (21st day); **B).** Expression of the CD8 marker in white pulp lymphocytes in the background of bone marrow cells administration (21 days). IHC. Magnification: 100x.

пливались во всех зонах, превышая численность CD8 клеток (Рис. 7 и Рис. 8).

Таким образом, внутрибрюшинное введение клеток костного мозга вызвало активацию лимфоидной ткани органа. На протяжении всего эксперимента количество позитивноокрашенных клеток иммунной системы (CD4, CD8), превышало показатели контрольной группы. Это проявилось гиперплазией функциональных зон исследуемых органов. Начиная с 3-х суток наблюдали рост числа дендритных клеток, выявляемых по маркеру S-100. Во всех зонах органа дендритные клетки находились в контакте с лимфоцитами, что отразилось на качестве протекания процесса и роста объема лимфоидной ткани. К концу эксперимента (21 сутки) численность дендритных клеток оставалось высоким. В свою очередь, субпопуляции CD4+, CD8+ лимфоцитов имела тенденцию к росту и достоверно превышали показатели контрольной группы (Рис.7, 8).

Исследование селезенки при введении гликоделина в комплексе с фракцией клеток костного мозга (3-я группа)

К 3-м суткам эксперимента в паренхиме органа визуализировались сосуды венозного русла различного калибра, характеризующиеся выраженной дилатацией просвета и наличием форменных элементов крови. В красной пульпе отмечалось полнокровие: селезеночные тяжи были плотно заполнены клетками крови с преобладанием эритроцитарной массы. Росла площадь белой пульпы (по сравнению с показателями контрольной группы – Рис. 1). Наблюдалась четкая

дифференцировка и высокая функциональная активность всех структурных зон. Лимфоидные узелки были увеличены в размерах; в них регистрировались гистологические признаки активных пролиферативных процессов.

Периартериальные лимфоидные муфты (ПАЛМ) были представлены компактными клеточными группами – скоплениями вокруг центральных артерий, формирующими существенную часть общего объема белой пульпы. К 7-м суткам наблюдения сохранялась аналогичная гистологическая картина, свидетельствующая о стабильности выявленных морфологических изменений. Начиная с 14 суток площадь белой пульпы уменьшается в размерах (Рис. 1). Данная тенденция сохраняется к 21 суткам эксперимента.

Оценивая присутствие дендритных клеток, на фоне действия гликоделина, динамика накопления экспрессии белка S-100 имела волнообразный характер (Рис. 3). На 3 сутки экспрессии S-100 в клетках белой пульпы было достоверно меньше, чем в контрольной группе и группе сравнения. Клетки диффузно присутствовали в пределах всех зон белой пульпы, формировали контакты с лимфоидными клетками (Рис. 5).

В последующем, динамика накопления выросла и практически не уступала группе сравнения (2 группа). На 21 сутки имели снижение экспрессии S-100 белка по отношению к группе сравнения, но оставалось достоверно выше группы контроля (Рис. 3).

Оценивая субпопуляционный клеточный состав органа и динамику его изменений показате-

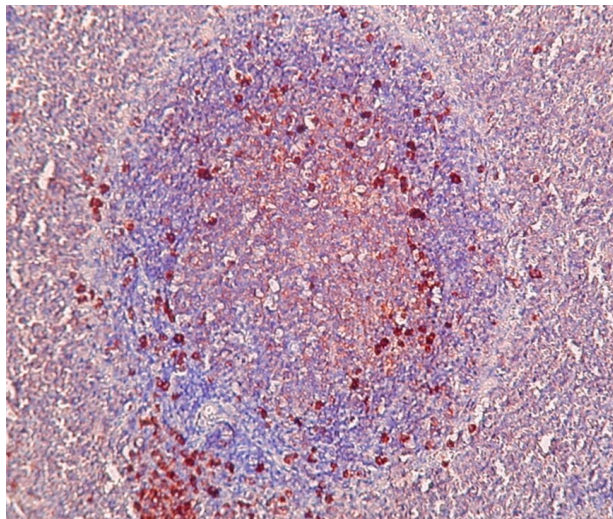
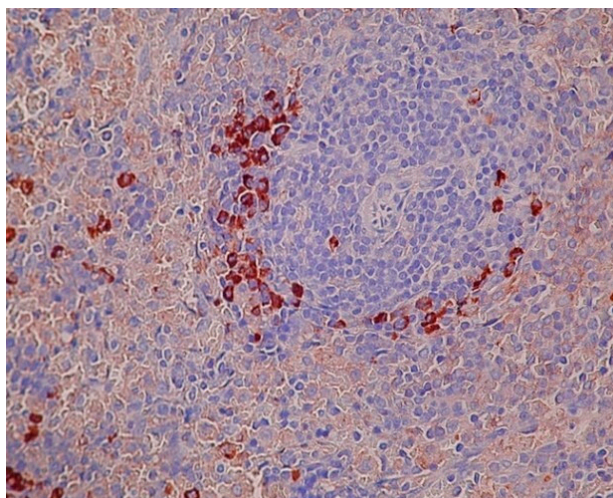
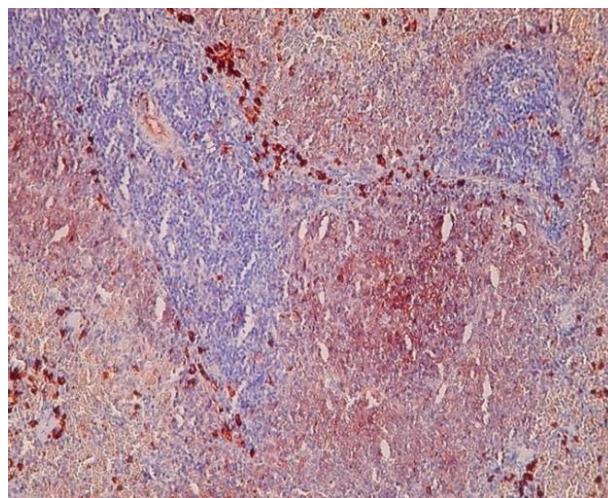


Рис.5. Экспрессия маркера S-100 в дендритных клетках белой пульпы на фоне введения гликоделина и клеток костного мозга (21 сут). ИГХ исследование, Ув.х100

Fig. 5. Expression of the S-100 marker in white pulp dendritic cells in the background of glycodelin and bone marrow cells administration (21 days). ИНС, 100x magnification.



А



Б

Рис. 6. А) Экспрессия маркера CD4 в лимфоцитах белой пульпы на фоне введения гликоделина и клеток костного мозга (21 сутки); **Б).** Экспрессия маркера CD8 в лимфоцитах белой пульпы на фоне введения гликоделина и клеток костного мозга (21 сутки). ИГХ исследование Ув.х100.

Fig. 6. А). Expression of the CD4 marker in white pulp lymphocytes after administration of glycodelin and bone marrow cells (21 days); **В).** Expression of the CD8 marker in white pulp lymphocytes after administration of glycodelin and bone marrow cells (21 days). ИНС, magnification 100

плантации клеток костного мозга приводит к стабилизации иммунного ответа. Положительный морфологический эффект от действия гликоделина был установлен к концу эксперимента (21 сутки), где в органе имелось снижение дендритных клеток (S-100), что и обусловило существенное снижение экспрессия маркеров CD4+ и CD8+ в

но, что в тяжах красной пульпы верифицировали диффузные скопления CD4+ и CD8+ лимфоциты. В белой пульпе Т-лимфоциты формируют плотное скопление вокруг центральной артерии, составляя значительную часть пульпы. По краю ПАЛМ верифицируется экспрессия CD4 и CD8 лимфоцитов и скопления макрофагов. Широкие маргинальные зоны заполнены клетками с фенотипом CD4, CD8, которые находились в контакте с ДК.

К завершению периода наблюдения (21-е сутки) все исследуемые функциональные зоны белой пульпы сохраняли высокую функциональную активность, при этом, площадь Т- и В-зависимых зон уменьшалась или значительно не изменялась (Рис. 6). Количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов статистически было меньше, чем у группы сравнения при введении клеток костного мозга (Рис. 7 и Рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что человеческий плацентарный белок гликоделин при аллогенной транс-

зонах дифференцировки лимфоцитов. Известно, что клетки трофобласта, продуцирующие гликоделин, снижают дифференцировку дендритных клеток в плаценте, что соответственно влияет на дифференцировку лимфоцитов, подавляя ее, что свидетельствует о формировании толерантной к трансплантату среды [14]. Результаты исследова-

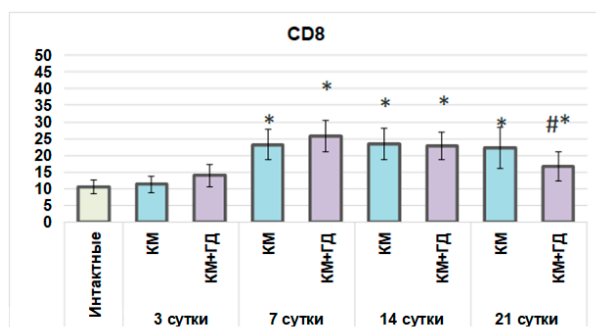


Рис. 7. Экспрессия CD8 в клетках белой пульпы селезенки ($M \pm m$). Примечание: здесь и далее * - различия между группами костного мозга (КМ) и костного мозга и гликоделина (КМ+ГД), # - различия с интактными. Ось ординат – мкм³, ось абсцисс – сутки эксперимента.

Fig. 7. CD8 expression in the cells of splenic white pulp ($M \pm m$). Note: from here on, * - differences between the bone marrow (BM) and bone marrow + glycodelin (BM+HD) groups, # - differences with intact. The ordinate axis is in mcm^3 , and the abscissa axis is in days.

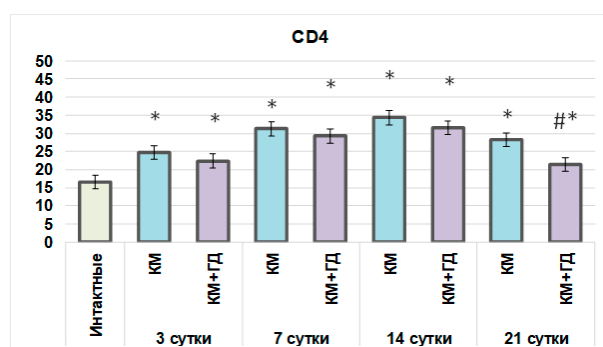


Рис. 8. Экспрессия CD4 в клетках белой пульпы селезенки ($M \pm m$)

Примечание: здесь и далее * - различия между группами костного мозга (КМ) и костного мозга и гликоделина (КМ+ГД), # - различия с интактными. Ось ординат – мкм, ось абсцисс – сутки эксперимента.

Fig.8. CD4 expression in the cells of splenic white pulp ($M \pm m$).

Note: from here on, * - differences between the bone marrow (BM) and bone marrow + glycodelin (BM+HD) groups, # - differences with intact. The ordinate axis is in mcm^3 , and the abscissa axis is in days.

ния показали, что рекомбинантный гликоделин является перспективным иммуносупрессивным белком, который, воздействуя на клетки иммунной системы, формирует толерантную среду и может предотвращать развитие РТПХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-04055 мк.

Funding. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research under research project No. 19-29-04055 мк.

ЛИТЕРАТУРА

1. Посисеева Л. В., Герасимов А. М., Петрова У. Л. Гликоделин в акушерско-гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее. Проблемы репродукции. 2020;26(3):11-22. doi: 10.17116/repro20202603111.
2. Dixit A. Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection. J.Clinical & Experimental Immunology. 2018;192(2):213-223. doi:10.1111/cei.13096.
3. Bochkova M. S., Zamorina S. A., Timganova V. P., Khrantsov P. V., Rayev M. B. The role of glycodelin in the regulation of the immune system in the context of developing pregnancy. J. Medical Immunology. 2019;21(4):603-616. doi:10.15789/1563-0625-2019-4-603-616.
4. Заморина С. А., Логинова Н. П., Тройнич Я. Н., Чемурзиева Н. В., Бочкова М. С., Тимганова В. П., Власова В. В., Раев М. Б. Влияние гликоделина на формирование иммунного ответа на уровне Т-хелперов и Т-регуляторных клеток в эксперименте in vivo. Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2021. doi:10.31857/s2686738921060184.
5. Талаев В. Ю., Матвейчев А. В., Плеханова М. В.. Дендритные клетки: созревание, миграция и функции. Н.Новгород. Растр-НН; 2015.
6. Beilhack A., Schulz S., Baker J., Beilhack G. F., Wieland C., Herman E. I., Baker E. M., Cao Y. A., Contag C. H., Negrin R. S. In vivo analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets. J. Blood. 2005;106:1113-1122.
7. Alok A. The role of glycodelin as an immune-modulating agent at the fetomaternal interface. Journal of reproductive immunology. 2009;83:124-127. doi:10.1016/j.jri.2009.06.261 .
8. Ferrera J. L., Levine J. E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. J. Lancet. 2009;373:1550-1561. doi:10.1016/s0140-6736(09)60237-3 .
9. Wysocki C. A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. leukocyte migration and graft-versus-host disease. J. Blood. 2005;105:4191-4199. doi:10.1182/blood-2004-12-4726 .
10. Yanik G., Cooke K.R., The lung as a target organ of graft-versus-host disease. Semin. Hematol. 2006;43:42-52. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.09.004 .
11. Zinocrer S., Svitland L., Dressel R., Rolstad B. Kinetics of lymphocyte reconstitution after

allogeneic bone marrow transplantation: markers of graft-versus-host disease. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011;90:177-187. doi: 10.1189/jlb.0211067.

12. Бутылин П. А. Экспериментальные модели изучения механизмов острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) на грызунах. *Трансляционная медицина*. 2015;(2-3):90-97.

13. Корсунский И. А. Роль регуляторных Т-клеток CD4+CD25+ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина. *Онкогематология*. 2008;(3):45-51.

14. Morelli A. E., Thomson A. W. Nat Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Rev Immunol*. 2007 Aug;7(8):610-21. doi:10.1038/nri2132.

REFERENCES

1. Posiseeva L. V., Gerasimov A. M., Petrova U. L. Glycodelin in obstetrics and gynecology: past, present, future. *Problems of Reproduction*. 2020;26(3):11-22. (In Russ.). doi:10.17116/repro20202603111.

2. Dixit A. Immunomodulatory activity of glycodelin implications in allograft rejection. *J. Clinical & Experimental Immunology*. 2018;192(2):213-223. doi:10.1111/cei.13096.

3. Bochkova M. S., Zamorina S. A., Timganova V. P., Khramtsov P. V., Rayev M. B. The role of glycodelin in the regulation of the immune system in the context of developing pregnancy. *J. Medical Immunology*. 2019;21(4):603-616. doi:10.15789/1563-0625-2019-4-603-616.

4. Zamorina S. A., Loginova N. P., Troynich Ya. N., Chemurzieva N. V., Bochkova M. S., Timganova V. P., Vlasova V. V., Raev M. B. The influence of glycodelin on the formation of an immune response at the level of T-helper and T-regulatory cells in an in vivo experiment. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2021. doi:10.31857/s2686738921060184. (In Russ.).

5. Talaev V. Yu., Matveichev A. V., Plekhanova M. V. Dendritic cells: maturation, migration, and functions. N. Novgorod. Rastr-NN; 2015. (In Russ.).

6. Beilhack A., Schulz S., Baker J., Beilhack G. F., Wieland C., Herman E. I., Baker E. M., Cao Y. A., Contag C. H., Negrin R. S. In vivo analyzes of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets. *J. Blood*. 2005;106:1113-1122.

7. Alok A. The role of glycodelin as an immunomodulating agent at the fetomaternal interface. *Journal of reproductive immunology*. 2009;83:124-127. doi:10.1016/j.jri.2009.06.261 .

8. Ferrera J. L., Levine J. E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *J. Lancet*. 2009;373:1550-1561. doi:10.1016/s0140-6736(09)60237-3 .

9. Wysocki C. A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B. R., Serody J. S. leukocyte migration and graft-versus-host disease. *J. Blood*. 2005;105:4191-4199. doi:10.1182/blood-2004-12-4726 .

10. Yanik G., Cooke K. R., The lung as a target organ of graft-versus-host disease. *Semin. Hematol*. 2006;43:42-52. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.09.004 .

11. Zinocrer S., Svitland L., Dressel R., Rolstad B. Kinetics of lymphocyte reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation: markers of graft-versus-host disease. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011;90:177-187. doi: 10.1189/jlb.0211067.

12. Butylin P. A. Experimental models for studying the mechanisms of acute graft-versus-host disease (GVHD) in rodents. *Translational Medicine*. 2015;(2-3):90-97. (In Russ.).

13. Korsunsky I. A. The role of regulatory T cells CD4+CD25+ and bone marrow mesenchymal stem cells in suppressing graft-versus-host disease. *Oncohematology*. 2008;(3):45-51. (In Russ.)

14. Morelli A. E., Thomson A. W. Nat. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Rev Immunol*. 2007 Aug;7(8):610-21. doi:10.1038/nri2132.

АНЕВРИЗМЫ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ

Жариков Ю. О.¹, Редина С. О.¹, Шилова А. Н.¹, Орлюк М. А.²,

Шабанова Д. Н.¹, Антонян С. Ж.³, Макаров И. В.¹, Жарикова Т. С.^{1,4}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, ГСП-1, ул.Трубецкая, д.8, стр.2, Москва, Россия

²Университет «Синергия», 129090, ул. Мещанская, д.9/14, стр. 1, Москва, Россия

³ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, Россия

⁴МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, Москва, Россия

Для корреспонденции: Юрий Олегович Жариков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: dr_zharikov@mail.ru

For correspondence: Yuri O. Zharikov, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: dr_zharikov@mail.ru

Information about authors:

Zharikov Yu. O., <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

Redina S. O., <https://orcid.org/0000-0002-4910-1035>

Shilova A. N., <https://orcid.org/0009-0002-1889-5503>

Orlyuk M. A., <https://orcid.org/0009-0000-0176-4588>

Shabanova D. A., <https://orcid.org/0000-0003-2199-8677>

Antonyan S. Zh., <https://orcid.org/0000-0003-1463-1244>

Makarov I. V., <https://orcid.org/0009-0005-1294-8880>

Zharikova T. S., <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>

РЕЗЮМЕ

Аневризма селезеночной артерии является редкой формой сосудистой патологии, которая сопряжена с высоким риском летального исхода при разрыве. Целью проведенного обзора литературы был анализ данных, посвященных предикторам риска развития осложнений аневризмы данной локализации и их значимости для течения заболевания. Для подготовки обзора использовали базы данных PubMed, Medline, Cochrane Library и eLibrary.Ru за период с 2015 по 2025 годы. Для поиска информации были использованы ключевые слова и словосочетания: аневризма селезеночной артерии, морфология, разрыв, факторы риска (на английском языке – «splenic artery aneurysm», «morphology», «rupture», «risk factors»). При прогнозировании течения заболевания и оценке риска развития жизнеугрожающих осложнений должны учитываться такие состояния как беременность, диаметр аневризмы и ее кальцификация, наличие цирроза печени и портальная гипертензия, так как эти состояния являются по данным литературы неблагоприятными фоном для стабильности аневризмы селезеночной артерии.

Ключевые слова: аневризма селезеночной артерии, морфология, разрыв, факторы риска.

SPLenic ARTERY ANEURYSMS: CLINICAL AND INSTRUMENTAL RISK FACTORS OF COMPLICATED COURSE

Zharikov Yu. O.¹, Redina S. O.¹, Shilova A. N.¹, Orlyuk M. A.², Shabanova D. A.¹, Antonyan S. Zh.³, Makarov I. V.¹, Zharikova T. S.^{1,4}

¹Sechenov University, Moscow, Russia

²Synergy University, Moscow, Russia

³N. V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

⁴M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

SUMMARY

Splenic artery aneurysm is a rare form of vascular pathology, which is associated with a high risk of death in case of rupture. The purpose of the literature review was to analyze data on the predictor of the risk of aneurysm complications of this localization and their significance for the course of the disease. The PubMed, Medline, Cochrane Library and eLibrary.Ru databases for the period from 2015 to 2025 were used to prepare the review. The following keywords and phrases were used to search for information: splenic artery aneurysm, morphology, rupture, risk factors. When predicting the course of the disease and assessing the risk of life-threatening complications, conditions such as preg-

nancy, the diameter of the aneurysm and its calcification, the presence of cirrhosis of the liver and portal hypertension should be taken into account, since these conditions are, according to the literature, an unfavorable background for the stability of the splenic artery aneurysm.

Key words: splenic artery aneurysm; morphology; rupture; risk factors.

Аневризма селезеночной артерии (АСА) является редкой формой абдоминальной сосудистой патологии, которая сопряжена с высоким риском летального исхода при разрыве. При этом случаи разрыва АСА обычно представляют собой внезапную и неожиданную смерть пациента вследствие массивного внутрибрюшного кровотечения [1].

Селезеночная артерия является наиболее крупной ветвью чревного ствола. Как правило, она проходит выше и спереди от селезеночной вены вдоль верхнего края поджелудочной железы в забрюшинном пространстве. Через диафрагмально-селезеночную связку артерия подходит к селезенке, где делится на свои конечные ветви. Поджелудочной железе селезеночная артерия отдает от 6 до 10 небольших артерий, кровоснабжая, таким образом, перешеек, тело и хвост органа. От дистальной части селезеночной артерии в 10% случаев отходит нижняя панкреатическая артерия, которая кровоснабжает тело и хвост железы и, анастомозируя с артериальными сосудами головки, образует большую артерию поджелудочной железы [2]. СА определяется как аневризматическая, когда в толще ее стенки, преимущественно в дистальной трети, наблюдается очаговое расширение мешковидной формы, составляющее в диаметре более 50% по сравнению с нормальным диаметром сосуда (0,43-0,49 см) [2]. Частота поражения СА колеблется от 0,8% при ангиографии до 0,04%-0,1% при прицельном патологоанатомическом исследовании [3].

Аневризмы селезеночной артерии являются третьими по частоте среди всех абдоминальных аневризм после аорты и подвздошных артерий, составляя 46-70% всех висцеральных артериальных аневризм. Заболевание чаще поражает женщин, что связано с гормональными изменениями, особенно во время беременности [4-7].

Статистические данные наблюдений показывают, что частота аневризм селезеночной артерии находится на третьем месте среди аневризм брюшной полости после аневризм инфраренального отдела аорты и подвздошных артерий [3].

По классификации выделяют истинные и ложные АСА. При истинной аневризме стенка селезеночной артерии истончается и выпячивается вследствие повреждения эластических и мышечных элементов, которые заменяются неэластич-

ной соединительной тканью, деформирующейся под давлением крови в просвете сосуда. В случаях псевдоаневризмы полость последней заполняется кровью благодаря дефекту в стенке артерии, сами же стенки артерии в образовании ложной аневризмы не участвуют [8].

Основными факторами, способствующими формированию и развитию аневризм селезеночной артерии, являются: атеросклероз, беременность, фиброзно-мышечная дисплазия, деструктивный панкреатит, портальная гипертензия. В зоне повышенного риска находятся пациенты после трансплантации печени. АСА у женщин выявляются в 4 раза чаще, чем у мужчин [1]. Эстроген-дефицитное состояние, проявляющееся у женщин старших возрастных групп при наступлении менопаузы, делает сосудистую стенку артерий более подверженной патологическим изменениям, увеличивая тем самым риск возникновения АСА [9]. При фиброзно-мышечной дисплазии происходит дегенерация эластических волокон в средней оболочке селезеночной артерии с замещением их рыхлым коллагеном, что чередуется с зонами потери мышечных волокон и расширением просвета сосуда, в области которых отмечается повреждение внутренней эластической мембраны [10]. Деструктивные формы тяжелого панкреатита способствуют образованию псевдоаневризмы селезеночной артерии. Агрессивные ферменты поджелудочной железы воздействуют на стенку артерии, приводя её к аррозии и повреждению [11]. В большинстве случаев этиология аневризм селезеночной артерии остаётся неопределённой. Однако, каким бы ни был этиологический фактор, итоговым звеном патогенеза развития аневризмы является локальная неспособность соединительной ткани артериальной стенки поддерживать целостность сосуда на фоне гемодинамической нагрузки [12].

Стабильные аневризмы селезеночной артерии являются относительным показанием к хирургическому лечению. Как правило, следует рассмотреть вопрос о вмешательстве при АСА, если она носит симптоматический характер, быстро увеличивается в размере или сопряжена с высоким риском разрыва. Показатель летальности при разрыве АСА составляет 25%, а у беременных достигает 75% с 95%-ой летальностью плода [2].

Целью проведенного обзора литературы был анализ данных, посвященных предикторам риска развития осложнений АСА и их значимости для прогнозирования течения заболевания.

Методологическая база исследований основывалась на анализе состояния проблемы разрыва АСА и факторов риска, ассоциированных с ним, путем использования различных баз литературных данных, включая PubMed, MEDLINE, Cochrane Library и публикаций в российских профильных журналах, размещенных в базе данных eLibrary.ru, за последние 10 лет. Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Выбранные литературные данные систематизировались и в дальнейшем использовались для подготовки настоящего обзора.

Симптоматически АСА могут манифестировать двумя клиническими картинами: до разрыва и после разрыва. Наиболее распространенным симптомом перед разрывом является боль в животе, обычно локализуемая в эпигастральной и/или левой подреберной областях с различной интенсивностью от легкого дискомфорта до приступа колик. Эта боль может усиливаться при изменении положения тела, физических упражнениях или наклонах, может иррадиировать в спину, плечи, шею и в левую руку, имитируя острый коронарный синдром. Позже она может локализоваться в правом подреберье, имитируя заболевание желчного пузыря и язву двенадцатиперстной кишки. В сочетании с болью возникают неспецифические симптомы, большинство из которых относятся к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и рвота, диспепсия, симптомы язвы желудка или двенадцатиперстной кишки или заболевания желчного пузыря. Геморрагический шок и нарушение кровообращения могут произойти в течение нескольких минут [2].

По результатам исследований, хронический панкреатит представляет собой один из ключевых факторов риска, способствующих формированию истинных аневризм, сопровождающихся выраженными спаячными процессами. Кроме того, портальная гипертензия значительно повышает вероятность разрыва таких аневризм и способствует их увеличению в размерах [13; 14-17]. Отдельно следует отметить, что курение выступает значимым предиктором прогрессирования аневризматического расширения: согласно имеющимся данным, коэффициент риска у курильщиков достигает 4,34 [15; 16; 18-20]. Среди редких ассоциаций особое внимание заслуживают наследственная геморрагическая телеангиэктазия, при которой частота встречаемости аневризм

селезеночной артерии (АСА) в 4,57 раза выше, чем в контрольной группе, а также болезнь Гоше, при которой распространенность АСА составляет 2,1% по сравнению с 1% в общей популяции [21].

По данным литературы, факторами риска разрыва АСА являются беременность, симптоматическое течение, увеличение аневризмы в динамике, диаметр аневризмы более 2 см, портальная гипертензия и трансплантация печени. Было продемонстрировано, что среди предложенных предикторов разрыва АСА беременность является наиболее значимым фактором [22].

В основе формирования и последующего разрыва АСА при беременности выделяют два возможных механизма. Первый механизм – это воздействие гормонов эстрогена и прогестерона на рецепторы, находящиеся в стенке артерии. Изменения уровня этих гормонов приводят к значительному патологическому изменению структуры сосудистой стенки – происходит разрушение внутренней эластической мембраны, а также фрагментация эластичных волокон. Эти дегенеративные процессы приводят к выпячиванию стенок, особенно в местах отхождения их ветвей, где гладкие миоциты и эластические волокна расположены более редко [23].

Второй механизм – это последствия физиологических изменений в виде увеличения объема циркулирующей крови и сердечного выброса, сопровождающих течение беременности. Это приводит к увеличению кровотока, застойным явлениям в портальной системе и артериовенозному шунтированию в селезенке. Эти изменения в сочетании с измененной структурой артерий значительно увеличивают предрасположенность к образованию и разрыву аневризмы [23].

В одном из недавних отечественных исследований [24] был сделан вывод о том, что рост аневризмы тесно связан с увеличением диаметра ствола селезеночной артерии, который, в свою очередь, связан с давлением, оказываемым артериальным кровотоком. Риск разрыва прямо пропорционален диаметру аневризмы. Небольшие АСА (менее 2 см) чаще всего являются бессимптомными и обнаруживаются при обследовании по поводу других заболеваний. Гигантские аневризмы (более 5 см), как правило, сопровождаются развитием клинических симптомов и часто приводят к осложнениям. Риск разрыва при гигантских АСА составляет до 28%, при этом смертность составляет 40%.

Портальная гипертензия и цирроз являются также значимыми факторами риска разрыва. На фоне цирроза, а также трансплантации печени наблюдается дефицит антитрипсина альфа-1 (ААТ), участвующего в ингибировании протеазы, путем образования комплекса с различными

протеолитическими соединениями (трипсин, химотрипсин, эластаза поджелудочной железы, коллагеназа кожи, ренин и урокиназа). В условиях дефицита ААТ наблюдается ферментативное разрушение стенки сосудов. Связанные с циррозом изменения гемодинамики системно приводят к увеличению сердечного выброса и портальной гиперемии. Гемодинамические изменения в сочетании с портальной гипертензией создают дополнительную нагрузку на сосудистую стенку, что приводит к разрыву аневризмы [25].

В 20-25% всех случаев разрыва аневризмы селезеночной артерии может произойти двойной разрыв. При двойном разрыве кровь из поврежденного сосуда сначала истекает в сальниковую сумку, что не всегда сопровождается клиническими симптомами. Затем — в брюшную полость через сальниковое отверстие, что приводит к тяжелой клинической картине и нестабильности гемодинамики в течение первых двух суток [26].

Разрыв аневризмы СА также может произойти в селезеночную вену, что приведет к образованию артериовенозной фистулы (АВФ). В течение длительного времени данный процесс может оставаться бессимптомным, тем не менее гемодинамические изменения, которые развиваются из-за артериовенозного шунтирования, могут привести к портальной гипертензии, а также сердечной недостаточности с высоким риском летального исхода [27].

Доподлинно неизвестно о влиянии кальцификации на прочность и жесткость артериальной стенки аневризмы. Авторами одного из исследований была создана модель артериальной стенки, которая демонстрировала различные результаты изменения прочности под влиянием кальцификации, в большинстве случаев наблюдалось её снижение [28].

Кальцификация тесно связана с размером аневризмы селезеночной артерии. В исследовании последних лет сообщается, что увеличение кальцификации аневризмы связано с уменьшением размера АСА (p -value=0,003). Оценка кальцификации была осуществлена у 102 пациентов в течение 6 месяцев. Исходный размер аневризмы не имел никакой взаимосвязи с уровнем кальцификации. Однако по мере увеличения последнего прогрессирование роста АСА замедлилось: показатели диаметра АСА с наибольшим объемом кальцификации составили 44,8 мм (p -value = 0,002), в то время как диаметр АСА без кальцификации равнялся 11,5мм (p -value = 0,007) [29].

Однако, связь между кальцификацией и разрывом аневризмы селезеночной артерии, а также ингибирующая роль кальцификации в процессе роста АСА подтверждены не были. Было сделано заключение о том, что кальцификация по типу

«яичной скорлупы» на ранних стадиях развития аневризмы может предотвратить расширение её диаметра. Однако данные исследования применимы только для относительно небольших аневризм, средним диаметром до 15,1 мм. В исследовании не участвовали пациенты с гигантскими аневризмами, а также пациенты с другими факторами риска. На данном этапе исследований был сделан вывод о том, что такой тип кальцификации является фактором, не влияющим на скорость расширения АСА [30].

В связи с неспецифическими симптомами АСА, а также частым ее бессимптомным течением, диагностика патологии усложняется. Сегодня золотым стандартом диагностики является ангиография, однако она сопряжена с осложнениями выполнения артериальной пункции. Компьютерная томография с внутривенным контрастным веществом используется для демонстрации аневризмы в трехмерном пространстве, но не применяется для пациентов с почечной недостаточностью и аллергией на рентген-контрастное вещество [31].

Во время беременности диагностика патологии осложнена. Разрыв АСА ошибочно диагностируется как отслойка плаценты (31,7%), разрыв матки (24,4%) и тромбозомболия легочной артерии (17,1%). Тем не менее, плановый скрининг висцеральных сосудов для диагностики АСА и ее осложнений с использованием миниинвазивных методов визуализации рекомендуется, что связано с редкостью возникновения данной патологии [22].

Не существует общепринятых рекомендаций по лечению АСА и ее осложнений, тем не менее можно выделить несколько принципов ведения пациентов с данной патологией. АСА с характеристиками, указывающими на низкий риск разрыва, можно успешно контролировать с помощью последовательной визуализации без хирургического лечения. Хирургическое вмешательство необходимо, если аневризма является истинной, бессимптомной, более 2 см в диаметре; увеличивающейся, независимо от диаметра; при обнаружении во время беременности или в детородном возрасте; у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией; а также при обнаружении псевдоаневризмы [32]. Появление эндоваскулярных методов эмболизации аневризм приобрело популярность за последнее десятилетие из-за низкого риска возникновения осложнений. Транскатетерная эндоваскулярная эмболизация может быть выполнена с помощью желатиновых гелей, стальных спиралей, съёмных баллонов или клеевого материала. Обычно ее выполняют при обнаружении АСА в дистальной части сосуда или паренхиме органа. При обнаружении АСА в

проксимальной части сосуда рекомендуется постановка стента, так как введение спирали в просвет селезеночной артерии может привести к ее эмболизации или эмболизации чревного ствола. Примечательно, что стентирование более эффективно при веретенообразных аневризмах, а спиральная эмболизация – при извитых мешотчатых. Тем не менее, открытое хирургическое лечение, включающее лигирование селезеночной артерии, аневризмэктомия и спленэктомия (по показаниям) остается единственным мето-

дом лечения в случаях гигантской АСА, разрыве аневризмы и ее сочетанными локальными осложнениями [33].

В связи с высоким риском разрыва аневризмы и высокой летальностью важно подчеркнуть необходимость комплексного подхода с использованием многофазного МСКТ-исследования как на первичных этапах обследования, так и при контроле эффективности проведенного лечения [11].

Все вышеперечисленные предикторы риска разрыва приведены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы риска осложненного течения АСА
Table 1. Risk factors for complicated course of splenic artery aneurysm

Факторы риска	Значение	Источник
Беременность	Влияние эстрогена и прогестерона на рецепторы, находящиеся в стенке артерии.	[22]
	Увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса сопровождающих течение беременности.	[23]
Диаметр аневризмы	Диаметр аневризмы тесно связан с увеличением диаметра ствола селезеночной артерии, который, в свою очередь, связан с давлением, оказываемым артериальным кровотоком. Риск разрыва прямо пропорционален диаметру аневризмы.	[24]
Портальная гипертензия и цирроз	Связанные с циррозом изменения гемодинамики системно приводят к увеличению сердечного выброса и портальной гипертензии. Гемодинамические изменения в сочетании с портальной гипертензией создают дополнительную нагрузку на сосудистую стенку, что приводит к разрыву аневризмы.	[25]
Кальцификация	Происходит увеличение жесткости и возможное снижение прочности кальцинированной ткани аневризмы по сравнению с некальцинированной.	[30]

Современные методы диагностики и лечения *Экспрессия генов как биомаркер аневризмы*

В рамках изучения патогенеза аневризмы, стоит также отметить молекулярные основы, включающие в себя сложные процессы, исследование которых на уровне экспрессии генов выявило ключевые механизмы, лежащие в основе их развития и прогрессирования. Центральную роль в формировании аневризм играет иммунное воспаление, что подтверждается активацией генов, связанных с воспалительным ответом, хемотаксисом и дисрегуляцией иммунных процессов в сосудистой стенке [34; 35].

Основываясь на данных о других типах аневризм, можно выделить несколько категорий генов, которые потенциально могут служить биомаркерами для аневризм селезеночной артерии. К ним относятся воспалительные маркеры, такие как TNF (фактор некроза опухоли) и IL-1 β , которые являются ключевыми провоспалительными цитокинами, активно экспрессирующимися в стенках аневризм [36, 37]. CXCL1 и CCL3, хемокины, участвуют в привлечении иммунных

клеток в зону воспаления. CD6 и CCR7, являясь маркерами иммунной активации, показали корреляцию с риском разрыва интракраниальных аневризм [37; 38].

Другая важная категория – маркеры ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, такие как ACTA2 и FN1, связанные с функцией гладкомышечных клеток и структурой сосудистой стенки. PALLD участвует в организации цитоскелета и может указывать на структурные изменения в стенке аневризмы [38; 39].

Наконец, метаболические маркеры, например, SLC2A12 – транспортер глюкозы, показал значимое снижение экспрессии в тканях интракраниальных аневризм. G0S2 и HPSE – маркеры, связанные с липидным метаболизмом и риском разрыва аневризмы брюшной аорты, также могут быть исследованы в контексте аневризм селезеночной артерии [40; 41]. Изучение экспрессии данных генов позволит лучше понять патогенез аневризм селезеночной артерии и разработать новые методы диагностики и прогнозирования риска осложнений.

Современные ультразвуковые методы диагностики

Дуплексное ультразвуковое исследование демонстрирует его высокую чувствительность – 94,4%, однако их специфичность остаётся относительно низкой и составляет 42,9% по сравнению с «золотым стандартом» – цифровой субтракционной ангиографией (ДСА). В то же время контрастно-усиленное ультразвуковое исследование может служить ценным дополнением к магнитно-резонансной ангиографии (МРА), особенно у пациентов с низким риском повторного вмешательства [42; 43].

В последние годы, согласно исследованиям 2024-2025 годов, значительные перспективы открываются благодаря внедрению новейших технологий визуализации: 4D КТ-ангиография позволяет не только детально визуализировать анатомию сосудов, но и оценивать гемодинамические параметры, что критически важно для принятия решений при лечении аневризм. Параллельно активно развивается направление, связанное с применением искусственного интеллекта (ИИ) для автоматизированной диагностики сосудистых патологий [44-46].

В области машинного обучения радиомические модели, основанные на анализе изображений, показывают многообещающие результаты в диагностике и прогнозировании риска разрыва интракраниальных аневризм, достигая чувствительности 84% и специфичности 82%. Эти подходы обладают потенциалом для адаптации и к висцеральным аневризмам, включая аневризмы селезеночной артерии (АСА) [47].

Кроме того, разрабатываются специализированные системы искусственного интеллекта для автоматизированной градации травм селезенки по шкале AAST, что может существенно ускорить и уточнить диагностику в сложных клинических случаях, особенно при сочетании АСА с сопутствующими повреждениями органов брюшной полости [45; 46].

Однако, несмотря на высокую эффективность, особое внимание в последних исследованиях уделяется необходимости создания интерпретируемых алгоритмов ИИ – таких, чьи решения могут быть понятны и объяснимы для клиницистов. Это особенно важно в экстренных ситуациях, например при разрыве АСА, когда от скорости и обоснованности принятого решения напрямую зависит исход для пациента [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аневризмы селезеночной артерии являются редко диагностируемой хирургической патологией сосудистого абдоминального русла вследствие бессимптомного течения. При прогнозировании

течения заболевания и оценке риска развития жизнеугрожающих осложнений должны учитываться такие состояния как беременность, диаметр аневризмы и ее кальцификация, наличие цирроза печени и портальная гипертензия, так как эти состояния являются по данным литературы неблагоприятными фоном при аневризме селезеночной артерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weerakkody Y., Baba Y., Saber M., et al. Splenic artery aneurysm. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 17 Jul 2024) doi:10.53347/rID-9775.
2. Kassem M. M., Gonzalez L. Splenic Artery Aneurysm. (Updated 2023 Jul 17). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. An T. J., Chen X., Omar O. M. F., Sutphin P. D., Irani Z., Wehrenberg-Klee E., Iqbal S., Kalva S. P. The Natural History of Splenic Artery Aneurysms: Factors That Predict Aneurysm Growth. *J Vasc Interv Radiol.* 2024 Jul;35(7):972-978. doi:10.1016/j.jvir.2024.04.007.
4. Kovačević V., Ilić M., Gajin P., Atanasijević I., Matić P., Tanasković S., Ilijevski N. Spleen-preserving surgical treatment of splenic artery aneurysm secondary to chronic pancreatitis and primary biliary cholangitis. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2021;149(9-10):622-625.
5. Milosavljević V., Tadić B., Grubor N., Knežević Đ., Matić S. (Article title) *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2019;147(11-12):765-768.
6. Sellier J., Karam C., Beauchet A., Dallongeville A., Binsse S., Blivet S., Bourgault-Villada I., Charron P., Chinnet T., Eyries M., Fagnou C., Lesniak J., Lesur G., Lucas J., Nicod-Tran A., Ozanne A., Palmyre A., Soubrier F., El Hajjam M., Lacombe P. Higher prevalence of splenic artery aneurysms in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Vascular implications and risk factors. *PLoS One.* 2020 Jan 23;15(1):e0226681. doi:10.1371/journal.pone.0226681.
7. Salimi J., Omrani Z., Cheraghali R. Splenic artery aneurysm, case series of seven patients. *J Surg Case Rep.* 2021 Mar 25;2021(3):rjab046. doi:10.1093/jscr/rjab046.
8. Weerakkody Y., Monteiro J., Saber M., et al. Splenic artery pseudoaneurysm. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 17 Jul 2024). doi:10.53347/rID-19248.
9. Rodrigues, J., Wang, YF., Singh, A. et al. Estrogen enforces the integrity of blood vessels in

- the bone during pregnancy and menopause. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;(1):918-932. doi:10.1038/s44161-022-00139-0
10. Fibromuscular dysplasia of splenic artery – A case report of unusual clinical presentation AL-Abbasi, Mustafa et al. *Pathology.* Volume 54, S36
11. Corvino F, Giurazza F, Ierardi AM, Lucatelli P, Basile A, Corvino A, Niola R. Splenic Artery Pseudoaneurysms: The Role of ce-CT for Diagnosis and Treatment Planning. *Diagnostics (Basel).* 2022 Apr 17;12(4):1012. doi:10.3390/diagnostics12041012.
12. Kwon, Hyung Jun MDa; Cha, Jung Guen MDb; Park, Jinyoung MD, PhDa,* . Endovascular treatment of traumatic pseudoaneurysm of the ileal branch of the superior mesenteric artery in a 9-year-old girl: Case report and literature review. *Medicine.* 2024 April 26;103(17):e37978,. doi:10.1097/MD.00000000000037978.
13. Ikoma A., Nakai M., Loffroy R., Midulla M., Kamisako A., Higashino N., Sonomura T. Transcatheter arterial embolization of a splenic artery aneurysm with N-butyl cyanoacrylate/lipiodol/ethanol mixture with coil-assisted sandwich technique. *Quant Imaging Med Surg.* 2019 Feb;9(2):346-349. doi:10.21037/qims.2019.02.03.
14. Ganbold K., Jang Y., Mukhtar Y., Ko G. Y., Gwon J. G., Han Y., Cho Y. P. Factors predicting asymptomatic splenic artery aneurysm expansion in patients managed conservatively: A single-center, retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2025 Jan 31;104(5):e41418. doi:10.1097/MD.00000000000041418.
15. Ganbold K., Jang Y., Mukhtar Y., Ko G. Y., Gwon J. G., Han Y., Cho Y. P. Factors predicting asymptomatic splenic artery aneurysm expansion in patients managed conservatively: A single-center, retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2025 Jan 31;104(5):e41418. doi:10.1097/MD.00000000000041418.
16. Akbulut S., Otan E. Management of Giant Splenic Artery Aneurysm: Comprehensive Literature Review. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(27):e1016. doi:10.1097/MD.0000000000001016.
17. Panzera F., Inchingolo R., Rizzi M., Biscaglia A., Schievenin M. G., Tallarico E., Pacifico G., Di Venere B. Giant splenic artery aneurysm presenting with massive upper gastrointestinal bleeding: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 14;26(22):3110-3117. doi: 10.3748/wjg.v26.i22.3110.
18. Ornaghi S., Crippa I., Di Nicola S., Giardini V., La Milia L., Locatelli L., Corso R., Roncaglia N., Vergani P. Splenic artery aneurysm in obstetrical patients: A series of four cases with different clinical presentation and outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Nov;159(2):474-479. doi:10.1002/ijgo.14133.
19. Xu Y., Wu Z. A case of a pregnant woman with a special splenic artery aneurysm. *Malawi Med J.* 2022 Sep;34(3):220-222. doi:10.4314/mmj.v34i3.13. P
20. Kulkarni S., Chakole S., Dubey T., Yelne S. A Rare Case of Splenic Artery Aneurysm With Unusual Combination of Pancytopenia and Massive Splenomegaly in a Tertiary Care Hospital. *Cureus.* 2023 Oct 30;15(10):e47940. doi:10.7759/cureus.47940.
21. Manzi P., Vergatti A., Abate V., Altavilla N., Sibilio M., Venetucci P., Tirelli P., Rendina D., Barbato A. Splenic Artery Aneurysm in Gaucher Disease: A Hybrid Study Combining Case Report, Scoping Review, and Clinical Survey. *JIMD Rep.* 2025 Sep 25;66(6):e70044. doi:10.1002/jmd.70044.
22. Aung Y. Y., Berry C., Jayaram P. R., Woon E. V. Splenic artery aneurysm in pregnancy: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Jan;160(1):1-11. doi:10.1002/ijgo.14278.
23. Lee S. H., Yang S., Park I., Im Y. C., Kim G. Y. Ruptured splenic artery aneurysms in pregnancy and usefulness of endovascular treatment in selective patients: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2022;10(25):9057-9063 doi:10.12998/wjcc.v10.i25.9057.
24. Shabunin A. V., Bedin V. V., Tavobilov M. M., Karpov A. A., Alieva F. F. Giant splenic artery aneurysm: case report. *J Vasc Bras.* 2023;22:e20230108. doi:10.1590/1677-5449.20230108.
25. Kueppers F. The Expanding Scope of Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2024 Jan 6;8(1):58-61. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2023.12.001.
26. Law NL, Villada FA, Kruse MJ. Rupture of splenic artery aneurysm in a man with polycythemia vera and acquired von Willebrand syndrome. *BMJ Case Reports CP* 2021;14:e243316.
27. Erica Alexander, Ernesto Santos, Endovascular management of incidentally discovered splenic arteriovenous fistula resulting from ruptured splenic aneurysm: Case report and review of the literature, *Radiology Case Reports.* 2023;18(7):2465-2469. doi:10.1016/j.radcr.2023.04.021.
28. Gasser T. C., Miller C., Polzer S., Roy J. A quarter of a century biomechanical rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms. Achievements, clinical relevance, and ongoing developments. *Int J Numer Meth Biomed Engng.* 2023;39(4):e3587. doi:10.1002/cnm.3587.
29. Klopff J., Fuchs L., Scherthaner R., Domenig C. M., Gollackner B., Brostjan C., Neumayer C., Eilenberg W. The prognostic impact of vascular calcification on abdominal aortic aneurysm

- progression. *J Vasc Surg.* 2022 Jun;75(6):1926-1934. doi:10.1016/j.jvs.2021.11.062.
30. Sano M., Hoshina K., Kawahara T., Kimura M., Akai T., Isaji T., Yamamoto K., Takayama T. Egg-shell like Calcification as a Protective Factor for Splenic Artery Aneurysm Dilatation. *Ann Vasc Surg.* 2020 Feb;63:193-197. doi:10.1016/j.avsg.2019.08.102.
31. Weerakkody Y., Baba Y., Saber M., et al. Splenic artery aneurysm. Reference article, Radiopaedia.org. (Accessed on 24 Jul 2024) doi:10.53347/rID-9775.
32. Wang, S., Huang, W., Liu, J. et al. Selection of endovascular treatment strategies and analysis of the efficacy of different locations and types of splenic artery aneurysms. *CVIR Endovasc.* 2024 Jan 31;7(1):16. doi:10.1186/s42155-024-00427-9.
33. Sebai A., Elaifia R., Atri S., Hammami Y., Haddad A., Kacem J. M. Surgical management of a proximal splenic artery aneurysm: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024 Apr;117:109499. doi:10.1016/j.ijscr.2024.109499.
34. Poppenberg K. E., Chien A., Santo B. A., Chaves L., Veeturi S. S., Waqas M., Monteiro A., Dmytriw A. A., Burkhardt J. K., Mokin M., Snyder K. V., Siddiqui A. H., Tutino V. M. Profiling of Circulating Gene Expression Reveals Molecular Signatures Associated with Intracranial Aneurysm Rupture Risk. *Mol Diagn Ther.* 2023 Jan;27(1):115-127. doi:10.1007/s40291-022-00626-x.
35. Poppenberg K. E., Li L., Waqas M., Paliwal N., Jiang K., Jarvis J. N., Sun Y., Snyder K. V., Levy E. I., Siddiqui A. H., Kolega J., Meng H., Tutino V. M. Whole blood transcriptome biomarkers of unruptured intracranial aneurysm. *PLoS One.* 2020 Nov 6;15(11):e0241838. doi:10.1371/journal.pone.0241838.
36. Chhotaray S., Jal S. Identifying Biomarkers for Atherosclerosis via Gene Expression and Biological Networking. *Curr Cardiol Rev.* 2025;21(3):e1573403X340118. doi:10.2174/011573403X340118241113025519.
37. Wu Z., Yu W., Luo J., Shen G., Cui Z., Ni W., Wang H. Comprehensive transcriptomic analysis unveils macrophage-associated genes for establishing an abdominal aortic aneurysm diagnostic model and molecular therapeutic framework. *Eur J Med Res.* 2024 Jun 12;29(1):323. doi:10.1186/s40001-024-01900-w.
38. Dan-Dan Xu, Xiao-Qiang Liu, Zhi-Sheng Wu. CD6 and CCR7 as Genetic Biomarkers in Evaluating Intracranial Aneurysm Rupture Risk. *J. Integr. Neurosci.* 2024;23(3):55. doi:10.31083/j.jin2303055.
39. Liu X. W., Wang P., Zhang L., Zhu Y., Zhai J. Y., Wang C. N., Li J., Xiao J. Single-cell RNA sequencing and ATAC sequencing identify novel biomarkers for bicuspid aortic valve-associated thoracic aortic aneurysm. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Apr 8;11:1265378. doi:10.3389/fcvm.2024.1265378.
40. Zhao C., Ma Z., Shang J., Cui X., Liu J., Shi R., Wang S, Wu A. Bioinformatics analysis reveals potential biomarkers associated with the occurrence of intracranial aneurysms. *Sci Rep.* 2022 Aug 2;12(1):13282. doi:10.1038/s41598-022-17510-7.
41. Xiong T., Lv X. S., Wu G. J., Guo Y. X., Liu C., Hou F. X., Wang J. K., Fu Y.F., Liu F. Q. Single-Cell Sequencing Analysis and Multiple Machine Learning Methods Identified G0S2 and HPSE as Novel Biomarkers for Abdominal Aortic Aneurysm. *Front Immunol.* 2022 Jun 13;13:907309. doi:10.3389/fimmu.2022.907309.
42. Lamparski K. J., Procyk G., Sajdek M., Gąsecka A., Dryjańska-Lamparska A., Maj E., Januszewicz M., Wojtaszek M. Imaging modalities used in follow-up after coil embolization of splenic artery aneurysm - a systematic review. *Pol J Radiol.* 2025 May 13;90:e224-e233. doi:10.5114/pjr/203730.
43. Lamparski K., Procyk G., Bartnik K., Korzeniowski K., Maciąg R., Matsibora V., Sajdek M., Dryjańska A., Wnuk E., Rosiak G., Maj E., Januszewicz M., Gąsecka A., Ostrowski T., Kaszczewski P., Gałązka Z., Wojtaszek M. Can Color Doppler Ultrasound Be Effectively Used as the Follow-Up Modality in Patients Undergoing Splenic Artery Aneurysm Embolization? A Correlational Study between Doppler Ultrasound, Magnetic Resonance Angiography and Digital Subtraction Angiography. *J Clin Med.* 2023 Jan 19;12(3):792. doi:10.3390/jcm12030792.
44. Tanyeri A., Katmerlikaya A., Akbulut R., Çildağ M. B. Growth dynamics of splenic artery aneurysms: morphology, comorbidities, and vascular anatomical factors. *BMC Med Imaging.* 2025 Aug 19;25(1):333. doi:10.1186/s12880-025-01879-8.
45. Sarkar N., Kumagai M., Meyr S., Pothapragada S., Unberath M., Li G., Ahmed S. R., Smith E. B., Davis M. A., Khatri G. D., Agrawal A., Delproposto Z. S., Chen H., Caballero C. G., Dreizin D. An ASER AI/ML expert panel formative user research study for an interpretable interactive splenic AAST grading graphical user interface prototype. *Emerg Radiol.* 2024 Apr;31(2):167-178. doi:10.1007/s10140-024-02202-8.
46. Chen H., Unberath M., Dreizin D. Toward automated interpretable AAST grading for blunt splenic injury. *Emerg Radiol.* 2023 Feb;30(1):41-50. doi:10.1007/s10140-022-02099-1.
47. Zhong J., Jiang Y., Huang Q., Yang S. Diagnostic and predictive value of radiomics-based machine learning for intracranial aneurysm rupture status: a systematic review and meta-

analysis. *Neurosurg Rev.* 2024 Nov 12;47(1):845. doi:10.1007/s10143-024-03086-5.

48. Panossian V. S., Ma Y., Song B., Proaño-Zamudio J. A., van Zon VPC, Nzenwa I. C., Tabari A., Velmahos G. C., Kaafarani H..M..A., Bertsimas D., Daye D. Using Interpretable Artificial

Intelligence Algorithms in the Management of Blunt Splenic Trauma: Applications of Optimal Policy Trees as a Treatment Prescription Aid to Improve Patient Mortality. *Bioengineering (Basel)*. 2025 Mar 24;12(4):336. doi:10.3390/bioengineering12040336.

РУТИННЫЕ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА ЧЕЛОВЕКА

Шурыгина О. В.¹, Ковальчук Ю. И.¹, Халиулин А. В.¹, Гусева О. С.¹, Кутихин Д. Ю.¹,

Русаков Д. Ю.¹, Ратенкова Н. В.²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России - Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

²Республиканский Центр Охраны Здоровья Семьи и Репродукции Министерства Здравоохранения Республики Дагестан, 367008, ул. Гоголя, 41, Махачкала, Россия

Для корреспонденции: Ковальчук Юлия Игоревна, специалист Лаборатории морфологических и общеклинических исследований, ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава РФ, e-mail: yu.i.kovalchuk@samsmu.ru

For correspondence: Kovalchuk Yulia Igorevna, specialist of the Laboratory of Morphological and General Clinical Research, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: yu.i.kovalchuk@samsmu.ru

Information about authors:

Shurygina O. V., <http://orcid.org/0000-0002-1413-3328>

Kovalchuk Y. I., <http://orcid.org/0009-0005-6006-0122>

Khaliulin A. V., <https://orcid.org/0000-0003-4689-8904>

Guseva O. S., <https://orcid.org/0000-0003-0499-4631>

Kutikhin D. Y., <http://orcid.org/0000-0001-6944-8565>

Rusakov D. Y., <http://orcid.org/0000-0001-8821-5599>

Ratenkova N. V., <https://orcid.org/0000-0002-9755-6819>

РЕЗЮМЕ

Проблема оценки фертильности мужчины становится все более актуальной в связи с появлением в последние годы существенного разнообразия методов исследования. Отсутствие универсального способа оценки параметров эякулята делает возможным их детальное рассмотрение. В данном литературном обзоре проведен анализ большинства существующих методик. Цель обзора - систематизация данных об основных и инновационных методах оценки эякулята человека. Поиск статей проведен в базах данных PubMed, Elsevier, Google Scholar, eLibrary с 2018 по 2025 годы по следующим ключевым словам: спермограмма, жизнеспособность сперматозоидов, фрагментация ДНК, электронная микроскопия, проточная цитометрия. Были рассмотрены научные статьи, описывающие различные методы исследования эякулята, их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: методы исследования спермы, фертильность, спермограмма, мужское бесплодие, жизнеспособность сперматозоидов, фрагментация ДНК.

ROUTINE AND INNOVATIVE METHODS FOR ASSESSING THE QUALITY OF HUMAN EJACULATE

Shurygina O. V.¹, Kovalchuk Y. I.¹, Khaliulin A. V.¹, Guseva O. S.¹, Kutikhin D. Y.¹, Rusakov D. Y.¹,
Ratenkova N. V.²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Republican Center for Family Health and Reproduction of the Ministry of Health of the Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia

SUMMARY

The problem of assessing male fertility is becoming increasingly relevant due to the emergence of a significant variety of research methods in recent years. The lack of a universal way to evaluate the parameters of the ejaculate makes it possible to examine them in detail. This literature review analyzes most of the existing methods. The purpose of the review is to systematize data on basic and innovative methods for assessing human ejaculate. The articles were searched in the databases PubMed, Elsevier, Google Scholar, eLibrary from 2018 to 2025 for the following keywords: spermogram, sperm viability, DNA fragmentation, electron microscopy, flow cytometry. Scientific articles describing various methods of ejaculate research, their advantages and disadvantages were reviewed.

Key words: sperm research methods, fertility, spermogram, male infertility, sperm viability, DNA fragmentation.

Одной из наиболее важных и обсуждаемых тем в современной медицине является проблема бесплодия. Она актуальна не только в Российской Федерации, но и за её пределами, оказывая существенное влияние на социальную и демографическую ситуацию. Около 15% пар репродуктивного возраста по всему миру сталкиваются с трудностями при зачатии [1], при этом мужской фактор выявляется в 50% случаев [2], и в 40 % случаев заболевание носит идиопатический характер [3]. Эти данные свидетельствуют о значительном масштабе проблемы и подчёркивают необходимость более тщательного подхода в изучении и совершенствовании методов оценки фертильности спермы.

Несмотря на наличие и широкую распространённость использования различных методов исследования эякулята, врачи всё же сталкиваются с вариабельностью и низкой воспроизводимостью результатов, а также с недостаточной чувствительностью используемых диагностических подходов. Одна из главных причин этих неудач кроется в отсутствии стандартов и протоколов проведения анализа, что приводит к значительным различиям результатов, получаемых в разных лабораториях.

Для более комплексного подхода в наблюдении за пациентами требуется разработка и внедрение более совершенных и точных методов исследования, которые будут учитывать не только стандартные параметры эякулята, но и новые биомаркёры, генетические и молекулярные данные.

Целью данного литературного обзора является систематизация и обсуждение регулярно используемых методов исследования эякулята с критическим анализом их достоинств и ограничений, а также характеристика более перспективных методов, которые помогут повысить точность диагностики мужского бесплодия.

В настоящее время для оценки оплодотворяющей способности спермы конкретного образца наиболее широко используются следующие методы: анализ эякулята (спермограмма), MAR-тест (Mixed Antiglobulin Reaction – тест на смешанную антиглобулиновую реакцию), метод VitalScreen для оценки жизнеспособности сперматозоидов и биохимическое исследование эякулята. Рассмотрим их особенности, преимущества и недостатки.

Стандартным и наиболее распространённым методом анализа эякулята является спермограмма¹. Этот метод позволяет оценить ряд физических свойств спермы (объем эякулята, кислотно-

щелочной баланс (рН), время разжижения, вязкость) и дает количественную характеристику (концентрация сперматозоидов, их подвижность, жизнеспособность). Метод также оценивает состояние сперматозоидов путем выявления агрегации и агглютинации. Неотъемлемой частью методики является определение морфологии сперматозоидов по строгим критериям, при котором сперматозоиды условно делят на нормальные, не имеющие аномалий, и патологические, к которым относят все сперматозоиды имеющие любые отклонения [4]. Этот метод доступен, он широко используется в большинстве медицинских учреждений и является основным методом первичной диагностики мужского бесплодия. Данный анализ позволяет получить общее представление о состоянии мужской репродуктивной функции, он не требует сложного оборудования, что делает его пригодным для ежедневного использования.

Несмотря на широкое распространение этой методики, нельзя отрицать её некоторые недостатки. Метод обладает ограниченной чувствительностью: спермограмма не эффективна для диагностики в случае идиопатического бесплодия, предоставляет только базовую информацию о состоянии сперматозоидов и не всегда позволяет выявить специфические патологии, такие как повреждение ДНК сперматозоидов или наличие антиспермальных антител [5]. Кроме того, показатели спермограммы могут сильно варьировать в зависимости от внешних факторов. Чтобы не допустить ошибок, медперсонал должен уделять больше времени анализу и исследовать большее количество сперматозоидов, но ввиду этого возможна потеря точности рутинной работы лаборанта вследствие утомления². Несмотря на то, что нормативы спермограммы утверждены в 5 и 6 изданиях Лабораторного руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, разные лаборатории могут использовать различные способы анализа и интерпретации результатов, что приводит к различиям в оценке фертильности.

MAR – тест является важным методом выявления антиспермальных антител в семенной жидкости, плазме или на поверхности сперматозоидов [6]. Эти антитела могут связываться с поверхностью сперматозоидов, препятствуя их перемещению и снижая фертильность [7]. Тест проводится с добавлением антиглобулинового агента, который вызывает агглютинацию (адгезию) сперматозоидов, если они покрыты антите-

¹ Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, шестое издание. URL: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240030787>. (Дата обращения: 27.07.2025)

² Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, пятое издание. URL: <https://maximus2012.nethouse.ru/static/doc/0000/0000/0349/349989.hkxwiajzjz.pdf>. (Дата обращения: 02.08.2025)

лами. Известно, что наличие антиспермальных антител является важным диагностическим критерием иммунологического бесплодия [6]. Как и спермограмма, MAR – тест может быть выполнен практически в любой лаборатории и не требует сложного оборудования. Недостатком анализа является его ограниченная информативность, тест может выявить не все антиспермальные антитела, особенно если они присутствуют в небольших количествах и не дает информации о других возможных причинах бесплодия [8]. Для постановки окончательного диагноза необходимы дополнительные исследования, такие как спермограмма или тест на фрагментацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Метод VitalScreen подразумевает под собой окрашивание сперматозоидов эозином-нигрозином. Цель анализа состоит в том, чтобы выяснить, являются ли неподвижные сперматозоиды, обнаруженные в эякуляте с низкой подвижностью сперматозоидов, живыми или мёртвыми. Как повреждённая плазматическая мембрана сперматозоида, так и мембрана мёртвой клетки теряет свою полупроницаемость и образует поры, которые пропускают в клетку краситель, в то время как неповреждённая мембрана непроницаема для него [9]. Таким образом, эозин окрашивает мёртвые сперматозоиды, придавая им тёмно-розовый цвет, а живые клетки кажутся белыми из-за созданного нигрозином контраста между фоном и головками сперматозоидов [10]. Преимуществом этого теста является его простота, скорость выполнения и то, что он не требует сложного дорогостоящего оборудования и реактивов, а следовательно, может быть использован в любой лаборатории. Но диагностическая ценность данного метода не велика и для получения полной картины следует использовать его на практике в сочетании с другими методами. В дополнение, хотелось бы отметить, что, так как существуют различные методики окрашивания, каждая лаборатория выбирает наиболее удобную для нее методику и поэтому результаты и их интерпретация могут различаться.

Биохимическое исследование эякулята предполагает измерение уровня различных веществ, таких как фруктоза, цинк, лимонная кислота, простагландины и другие, количественная оценка которых позволяет врачам-клиницистам сделать заключение о наличии отдельных патологических состояний: воспалительных процессов, дисфункции предстательной железы [11], простатита и многих других. Все эти показатели отражают качество спермы, так как данный подход позволяет тщательно оценить состояние не только эякулята, но и репродуктивной системы в целом [12]. Однако, ввиду влияния многих факторов, которые

способны менять параметры биохимических показателей спермы, достоверность данного теста недостаточна, так, например, анализ на фруктозу проводится после обычного анализа эякулята, что приводит к увеличению времени исследования и влияет на уровень фруктозы в эякуляте и, соответственно, точность диагноза [13].

Большинство современных методов подразумевают под собой использование компьютерных технологий, например, CASA (Computer-Assisted Sperm Analysis) – автоматизированная система анализа спермы [14]. Происходит захват изображения движения сперматозоидов и их структуры, а затем программное обеспечение анализирует их параметры. С помощью CASA можно автоматически измерять такие параметры, как концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфология, а также их скорость и направление [15]. Этот метод снижает влияние человеческого фактора, и, как следствие, снижает риск ошибок, обусловленных человеческим фактором, благодаря чему повышается точность измерений, что важно при оценке фертильности. С учётом того, что CASA представляет собой автоматизированную систему, возможна обработка больших объёмов данных за короткое время и получение более точных и воспроизводимых результатов, чем при работе с ручными методами анализа [16]. Кроме того, данная система может использоваться для прогнозирования способности спермы к замораживанию, что необходимо учитывать врачам эмбриологам при выборе более перспективных сперматозоидов [17]. CASA имеет ряд недостатков, таких как погрешности в определении неподвижных сперматозоидов и концентрации, отсутствие стандартизации оборудования и методики, четких критериев нормы.

С помощью проточной цитометрии определяют широкий спектр параметров: объем и морфологическую структуру клеток, клеточные пигменты, содержание ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК), белки, поверхностные клеточные маркеры, внутриклеточные маркеры, ферментативную активность, значение pH, состояние мембраны, текучесть и другие [18]. Этот метод также получил своё распространение в области репродуктивной медицины, ведь он является ценным ресурсом для оценки фертильного потенциала [19]. В проточных цитометрах в качестве источников света используются лазеры, которые генерируют как рассеянный, так и флуоресцентный свет, считываемый детекторами, такими как фотодиоды или фотоумножители. Эти световые сигналы преобразуются в электронные, которые затем анализируются и регистрируются с помощью специального программного обеспечения [20]. Этот метод позволяет анализировать не-

сколько параметров сперматозоидов одновременно, что делает его мощным инструментом для комплексной диагностики мужского бесплодия. Проточная цитометрия может быть использована как для исследования свежих образцов спермы, так и для оценки замороженных образцов перед применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и весьма часто используется в ВРТ для оценки качества спермы перед ИКСИ [21]. Так как метод позволяет быстро и точно оценить большое количество параметров сперматозоидов, включая их жизнеспособность и целостность ДНК, информативность исследования повышается по сравнению с рутинными методами. Но, как и большинство инновационных методов исследования спермы, этот анализ требует дорогостоящего оборудования и высококвалифицированного персонала.

Фрагментацией ДНК называют накопление одноцепочечных и двухцепочечных разрывов в структуре ДНК, что может происходить из-за различных факторов, включая оксидативный стресс, воздействие токсинов, воспалительные и инфекционные процессы [22]. Высокий уровень фрагментации ДНК может привести к снижению фертильности и неудачам в программах искусственного оплодотворения [23]. Однако, это не всегда однозначно указывает на бесплодие, поэтому результаты таких тестов следует интерпретировать совместно с другими исследованиями [24]. Наиболее широко используемые тесты на фрагментацию ДНК сперматозоидов: метод TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК (метод TUNEL), метод SCD для анализа дисперсии хроматина сперматозоида, метод SCSA для анализа структуры хроматина, метод ДНК-комет (COMET), а также окрашивание сперматозоидов анилиновым синим и хромомицином А3. Рассмотрим подробнее первые две из указанных методик.

Тест SCD (Sperm Chromatin Dispersion test) основан на том, что сперматозоиды с фрагментированной ДНК не образуют характерного свечения, рассеиваемого петлями ДНК, как это наблюдается у сперматозоидов с целостной ДНК. Это простой, точный, воспроизводимый и недорогой метод анализа фрагментации ДНК сперматозоидов [25], но его субъективность при оценке небольшого количества сперматозоидов является недостатком [26]. Стоит отметить, что важно учитывать и множество других факторов, в том числе процедуру подготовки спермы и контроль качества [27].

Метод TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) является одним из наиболее точных методов оценки уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Метод позволяет

выявлять как одноцепочечные, так и двухцепочечные разрывы ДНК [28], а также он более чувствителен, что является его преимуществом по сравнению с SCD тестом [29] и значительно повышает качество диагностики. Но метод требует дорогостоящих реагентов, специализированного оборудования и высокой квалификации медицинского персонала, что может ограничить его применение в повседневной практике [30].

НВА тест (hyaluronan-binding assay) еще один тест который используется для оценки образца спермы с целью количественного определения общего состояния зрелости сперматозоидов и их способности к оплодотворению [31]. Считается, что сперматозоиды, способные связываться с гиалуроновой кислотой, имеют неповрежденные акросомы и высокую целостность мембраны. Они также имеют нормальную морфологию и более низкую частоту фрагментации ДНК и хромосомных анеуплоидий, чем сперматозоиды, которые не связываются с гиалуроновой кислотой [32].

Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) является наиболее объективным методом определения дефектов сперматозоидов, как систематических, так и несистематических [33]. К систематическим (мономорфным) дефектам относят аномалии, затрагивающие подавляющее большинство сперматозоидов данной пробы, в то время как гетерогенная комбинация дефектов головки и хвоста, встречающаяся в разном процентном соотношении, является несистематическим (полиморфным) дефектом. Данный метод указывает на ультраструктурные изменения, позволяет детально изучить различные органеллы, четко характеризующие аномалии сперматозоидов, которые невозможно заподозрить при обычном микроскопическом исследовании. С помощью ПЭМ можно отличить специфические дефекты генетического происхождения от неспецифических структурных аномалий, характерных для приобретенных заболеваний, а также отличить структурные аномалии сперматозоидов от некроспермии [34]. Метод особенно эффективен в случаях идиопатического бесплодия, он обеспечивает более полный подход к изучению патологии спермы и постановке точного диагноза для выбора наиболее подходящего варианта лечения [35]. В лабораториях ультраструктурный анализ сперматозоидов применяется не так широко, поскольку требует высококвалифицированной технической поддержки и дорогостоящего оборудования. Однако это действенный способ преодоления ограничений, связанных с более широко используемым методом - световой микроскопии при анализе спермы, поскольку нормальный по результатам световой микроскопии сперматозоид может иметь морфологические дефекты [36].

Метод FLIM (Fluorescence-Lifetime Imaging Microscopy, флуоресцентная прижизненная визуализирующая микроскопия) позволяет оценить уровень флавинадениндинуклеотида (ФАД), который играет одну из важнейших ролей в правильной функциональной активности сперматозоидов, поскольку он выступает в качестве кофактора для флавопротеинов, необходимых для правильного метаболизма [37]. Это метод, позволяющий отображать пространственное распределение времени жизни возбуждённого состояния в наносекундном диапазоне на микроскопических изображениях [38]. FLIM можно использовать для разделения сперматозоидов по типу метаболической активности, которая соответствует подвижности сперматозоидов, измеряемой в стандартных тестах спермограммы [37]. FLIM универсален, специфичен, а также высоко чувствителен [39], что является его преимуществом перед спермограммой. До сих пор данный метод не является рутинным и требует определённой квалификации и навыков обработки данных [37].

Молекулярно-генетические исследования спермы представляют собой передовые методы анализа, которые позволяют изучать репродуктивное здоровье мужчин на уровне генов, белков и геномных последовательностей. Они предоставляют детализированную информацию о функциональном состоянии сперматозоидов, что особенно важно в случаях идиопатического бесплодия [40]. Рассмотрим три основных направления молекулярно-генетического анализа спермы: анализ экспрессии генов, протеомный анализ и секвенирование генома.

Анализ экспрессии генов – это анализ, направленный на исследование активности различных генов в сперматозоидах [41]. Важным аспектом этого метода является выявление того, какие гены активно экспрессируются (транскрибируются) в клетках, что может отражать функциональное состояние сперматозоидов и их способность к оплодотворению [42]. Принцип метода таков: сперматозоиды извлекаются из эякулята и подвергаются процессам выделения РНК, которая затем обратной транскрипцией преобразуется в кДНК (комплементарная ДНК). Методами ПЦР в реальном времени (qPCR), микрочипов (DNA microarray) или секвенирования РНК (RNA-seq) измеряется уровень экспрессии целевых генов [43-45]. Данный анализ очень точен и чувствителен, а также обладает прогностической ценностью [46].

Протеомный анализ позволяет идентифицировать биомаркеры, связанные с фертильностью, путем изучения белкового состава сперматозоидов и эякулята в целом. В данной методике сперматозоиды подвергаются лизису для вы-

деления белков, которые затем анализируются методами жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (LC-MS/MS) [47]. Протеомный анализ также может использоваться для оценки изменений, возникающих при обработке образцов спермы, которые могут влиять на методы лечения бесплодия [48]. Анализ высокоточен, однако требует длительной, качественной подготовки материала, а также дорогостоящего оборудования.

Секвенирование генома: полное секвенирование ДНК сперматозоидов позволяет выявить мутации и генетические аномалии, которые могут вызывать бесплодие. Во время процедуры, ДНК сперматозоидов выделяется и готовится к секвенированию, а затем применяется секвенирование следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), которое позволяет одновременно определять миллионы фрагментов ДНК, создавая полную карту генома сперматозоидов [49]. Секвенирование генома предоставляет абсолютно полную информацию о генетическом материале сперматозоидов, благодаря чему, мы можем выявить редкие и сложно диагностируемые генетические патологии, а полученные этим методом данные могут быть использованы для разработки персонализированных методов лечения, что повышает эффективность терапии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках статьи были рассмотрены основные методы исследования эякулята, включая спермограмму, MAR-тест, VitalScreen и биохимическое исследование эякулята. Каждый из этих методов имеет свои преимущества, однако также демонстрирует определённые недостатки, которые могут ограничивать их диагностическую и прогностическую ценность. Некоторые из методов представляют лишь базовую информацию и не всегда способны показать врачу полную картину, в связи с чем эти методики требуют использования дополнительных исследований.

Инновационные методы исследования эякулята: компьютерная система анализа сперматозоидов (CASA), проточная цитометрия, методы TUNEL и SCD для оценки фрагментации ДНК, просвечивающая электронная микроскопия, флуоресцентная прижизненная визуализирующая микроскопия (FLIM) и молекулярно-генетические исследования, значительно расширяют возможности диагностики. Эти методы позволяют получать более точные и детализированные данные, что особенно важно в сложных клинических случаях. Они снижают вероятность человеческой ошибки, улучшают воспроизводимость результатов, позволяют проводить комплексную оценку состояния сперматозоидов на клеточном

и молекулярном уровне, благодаря чему предоставляют уникальные возможности для изучения различных механизмов бесплодия. Это позволяет сделать подход к каждому пациенту более персонализированным и повысить диагностическую точность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Худоярова Д. Р., Шопулотова З. А. Бесплодие: причины и пути преодоления. *EJMNS*. 2024;4(9):124-128. doi:10.5281/zenodo.13849364.
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397(10271):319-333. doi:10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
3. Sharma A, Minhas S, Dhillo WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e442-e459. doi:10.1210/clinem/dgaa781.
4. Потехина Е. С., Михайлюк Е. В., Непомнящих А. С. Спермограмма как инструмент оценки мужской фертильности. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;1:11-14. doi:10.17513/srms.1093.
5. Гусякова О. А., Радомская В. М., Мурский С. И., Габрильчак А. И., Тукманов Г. В. Метаболические характеристики спермальной плазмы с различным числом сперматозоидов. *Лабораторная служба*. 2018;7(1):15-19. doi:10.17116/labs20187115-19.
6. Leathersich S., Hart R. J. Immune infertility in men. *Fertil Steril*. 2022;117(6):1121-1131. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.02.010.
7. Silva A. F., Ramalho-Santos J., Amaral S. The impact of antisperm antibodies on human male reproductive function: an update. *Reproduction*. 2021;162(4):R55-R71. doi:10.1530/REP-21-0123.
8. Gatimel N., Moreau J., Isus F., Moinard N., Parinaud J., Leandri R. D. Anti-sperm antibodies detection by a modified MAR test: Towards a better definition of its indications. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(6):717-723. doi:10.1016/j.rbmo.2018.09.011.
9. Manual of Sperm Function Testing in Human Assisted Reproduction. Agarwal A., Henkel R., Majzoub A., eds. United Kingdom: Cambridge University Press; 2021.
10. Mortimer D. A. Technical note on the assessment of human sperm vitality using eosin-nigrosin staining. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(6):851-855. doi:10.1016/j.rbmo.2020.03.002.
11. Ma C., Su H., Li H. Global Research Trends on Prostate Diseases and Erectile Dysfunction: A Bibliometric and Visualized Study. *Front Oncol*. 2021;10:627891. doi:10.3389/fonc.2020.627891.
12. Collodel G., Nerucci F., Signorini C., Iacoponi F., Moretti E. Associations between biochemical components of human semen with seminal conditions. *Syst Biol Reprod Med*. 2019;65(2):155-163. doi:10.1080/19396368.2018.1548668.
13. Hermansyah H., Abdullah M. F., Pakpahan C., P'tishom R., Supardi S., Ilhamsyah I. Examination of ejaculate fructose levels on male infertility patients at various times and centrifugation using semiautomatic method. *Arch Ital Urol Androl*. 2024;96(1):12186. doi:10.4081/aiua.2024.12186.
14. Hicks S. A., Andersen J. M., Witczak O., et al. Machine Learning-Based Analysis of Sperm Videos and Participant Data for Male Fertility Prediction. *Sci Rep*. 2019;9(1):16770. doi:10.1038/s41598-019-53217-y.
15. van der Horst G. Computer Aided Sperm Analysis (CASA) in domestic animals: Current status, three D tracking and flagellar analysis. *Anim Reprod Sci*. 2020;220:106350. doi:10.1016/j.anireprosci.2020.106350.
16. Schubert B., Badiou M., Force A. Computer-aided sperm analysis, the new key player in routine sperm assessment. *Andrologia*. 2019;51(10):e13417. doi:10.1111/and.13417.
17. Sicherle C. C., de Souza F. F., Freitas-Dell'Aqua C. P., et al. Effects of the cryopreservation process on dog sperm integrity. *Anim Reprod*. 2020;17(1):e20190081. doi:10.21451/1984-3143-AR2019-0081.
18. Ling X., Zou P., Ao L., et al. Flow Cytometric Analysis of Biomarkers for Detecting Human Sperm Functional Defects. *J Vis Exp*. 2022;(182):10.3791/63790. doi:10.3791/63790.
19. de Lima Rosa J., de Paula Freitas Dell'Aqua C., de Souza F. F., Missassi G., Kempinas W. G. Multiple flow cytometry analysis for assessing human sperm functional characteristics. *Reprod Toxicol*. 2023;117:108353. doi:10.1016/j.reprotox.2023.108353.
20. McKinnon K. M. Flow Cytometry: An Overview. *Curr Protoc Immunol*. 2018;120:5.1.1-5.1.11. doi:10.1002/cpim.40.
21. De Geyter C., Gobrecht-Keller U., Ahler A., Fischer M. Removal of DNA-fragmented spermatozoa using flow cytometry and sorting does not improve the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(10):2079-2086. doi:10.1007/s10815-019-01571-1.
22. Andrabi S. W., Ara A., Saharan A., Jaffar M., Gugnani N., Esteves S. C. Sperm DNA Fragmentation: causes, evaluation and management in male infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):306-319. doi:10.5935/1518-0557.20230076.

23. Farkouh A., Salvio G., Kuroda S., Saleh R., Vogiatzi P., Agarwal A. Sperm DNA integrity and male infertility: a narrative review and guide for the reproductive physicians. *Transl Androl Urol.* 2022;11(7):1023-1044. doi:10.21037/tau-22-149.
24. Le M. T., Dang H. N. T., Nguyen T. V., Nguyen T. T. T., Nguyen Q. H. V., Cao N. T. Effects of sperm preparation techniques on sperm survivability and DNA fragmentation. *J Int Med Res.* 2022;50(5):3000605221097492. doi:10.1177/03000605221097492.
25. Grèze C., Guttman A., Pons-Rejraji H., et al. Can the SCD test and terminal uridine nick-end labeling by flow cytometry technique (TUNEL/FCM) be used interchangeably to measure sperm DNA damage in routine laboratory practice?. *Basic Clin Androl.* 2019;29:17. doi:10.1186/s12610-019-0098-2.
26. Kuroda S., Karna K. K., Kaiyal R. S., et al. Novel sperm chromatin dispersion test with artificial intelligence-aided halo evaluation: A comparison study with existing modalities. *Andrology.* 2023;11(8):1581-1592. doi:10.1111/andr.13436.
27. Zhang F., Li J., Liang Z., et al. Sperm DNA fragmentation and male fertility: a retrospective study of 5114 men attending a reproductive center. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(5):1133-1141. doi:10.1007/s10815-021-02120-5.
28. Hassanen E., Elqusi K., Zaki H., Henkel R., Agarwal A. TUNEL assay: Establishing a sperm DNA fragmentation cut-off value for Egyptian infertile men. *Andrologia.* 2019;51(10):e13375. doi:10.1111/and.13375.
29. Ragosta M. E., Traini G., Tamburrino L., et al. Sperm Chromatin Dispersion Test Detects Sperm DNA Fragmentation Mainly Associated with Unviable Spermatozoa and Underestimates the Values with Respect to TUNEL Assay. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4481. doi:10.3390/ijms25084481.
30. Rui B. R., Angrimani D., Bicudo L. C., Losano J., Nichi M., Pereira R. A fast, low-cost and efficient method for the diagnosis of sperm DNA fragmentation in several species. *Reprod Domest Anim.* 2018;53(1):171-175. doi:10.1111/rda.13087.
31. Dimitriadis I. L., Bormann C., Kanakasabapathy M. K., Thirumalaraju P., Kandula H., Yogesh V., et al. Automated smartphone-based system for measuring sperm viability, DNA fragmentation, and hyaluronic binding assay score. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0212562. doi:10.1371/journal.pone.0212562.
32. Fan X., Man S. W., Rui Z., Joon H., Guoqiang S. Semantic segmentation of urban building surface materials using multi-scale contextual attention network. *ISPRS.* 2023;202:158-168. doi:10.1016/j.isprs.2023.06.001.
33. Moretti E., Signorini C., Noto D., Corsaro R., Collodel G. The relevance of sperm morphology in male infertility. *Front Reprod Health.* 2022;4:945351. doi:10.3389/frph.2022.945351.
34. Bossi R. L., Cabral M., Oliveira M., et al. Ultrastructural analysis of Lyophilized Human Spermatozoa. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(3):473-479. doi:10.5935/1518-0557.20210028.
35. Ивченко Е. В., Головки К. П., Иванькова Е. М., Соколова М. О., Глушаков Р. И. Применение методов электронной микроскопии в экспериментальной и клинической медицине. Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. *Физико-математические науки,* 2025;18(1):111-128. doi:10.18721/JPM.18110.
36. Silva M. V., Rocha L. O., Travençolo B. A. N., Guimarães E. C., Beletti M. E. Methods Used to Assess Bull Sperm Chromatin Integrity and Its Correlation with In Vitro Embryo Production Efficiency. *Vet Sci.* 2025;12(2):184. doi:10.3390/vetsci12020184.
37. Vishnyakova P., Nikonova E., Jumaniyazova E., et al. Fluorescence lifetime imaging microscopy as an instrument for human sperm assessment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;645:10-16. doi:10.1016/j.bbrc.2023.01.016.
38. Dumas J. P., Jiang J. Y., Gates E. M., Hoffman B. D., Pierce M. C., Boustany N. N. FRET efficiency measurement in a molecular tension probe with a low-cost frequency-domain fluorescence lifetime imaging microscope. *J Biomed Opt.* 2019;24(12):1-11. doi:10.1117/1.JBO.24.12.126501.
39. Datta R., Heaster T. M., Sharick J. T., Gillette A. A., Skala M. C. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications. *J Biomed Opt.* 2020;25(7):1-43. doi:10.1117/1.JBO.25.7.071203.
40. Fainberg J., Kashanian J. A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. doi:10.12688/f1000research.17076.1.
41. Kamel A., Saberiyan M., Adelian S., Teimori H. DNAH5 gene and its correlation with linc02220 expression and sperm characteristics. *Mol Biol Rep.* 2022;49(10):9365-9372. doi:10.1007/s11033-022-07787-2.
42. Faraji S., Rashki Ghaleno L., Sharafi M., et al. Gene Expression Alteration of Sperm-Associated Antigens in Human Cryopreserved Sperm. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(6):503-510. doi:10.1089/bio.2020.0165.
43. Li W., Zhang L., Yin X., Yu T. Expression of miR-135a-5p and its target gene JAK2 in spermatozoa of patients with asthenozoospermia.

Andrologia. 2021;53(11):e14214. doi:10.1111/and.14214.

44. Chen H., Murray E., Sinha A., et al. Dissecting mammalian spermatogenesis using spatial transcriptomics. *Cell Rep.* 2021;37(5):109915. doi:10.1016/j.celrep.2021.109915.

45. Karoii D. H., Azizi H., Skutella T. Whole transcriptome analysis to identify non-coding RNA regulators and hub genes in sperm of non-obstructive azoospermia by microarray, single-cell RNA sequencing, weighted gene co-expression network analysis, and mRNA-miRNA-lncRNA interaction analysis. *BMC Genomics.* 2024;25(1):583. doi:10.1186/s12864-024-10506-9.

46. Xu H., Wang X., Wang Z., et al. MicroRNA expression profile analysis in sperm reveals hsa-mir-191 as an auspicious omen of in vitro fertilization. *BMC Genomics.* 2020;21(1):165. doi:10.1186/s12864-020-6570-8.

47. Сазонова Н. Г., Макаренко Т. А., Оловяникова Р. Я., Кутяков В. А., Салмина А. Б. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(1):69-82. doi:10.17816/JOWD68169-82.

48. Castillo J., de la Iglesia A., Leiva M., Jodar M., Oliva R. Proteomics of human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2023;38(12):2312-2320. doi:10.1093/humrep/dead170.

49. Georget M., Pisan E. Approches diagnostiques basées sur le séquençage à haut débit [Next Generation Sequencing (NGS) for beginners]. *Rev Mal Respir.* 2023;40(4):345-358. doi:10.1016/j.rmr.2023.01.026.

50. Kherraf Z. E., Cazin C., Bouker A., et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet.* 2022;109(3):508-517. doi:10.1016/j.ajhg.2022.01.011.

REFERENCES

1. Khudoyarova D. R., Shopulotova Z. A., Infertility: causes and ways to overcome. *EJMNS.* 2024;4(9):124-128. doi:10.5281/zenodo.13849364. (In Russ.).

2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet.* 2021;397(10271):319-333. doi:10.1016/S0140-6736(20)32667-2.

3. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):e442-e459. doi:10.1210/clinem/dgaa781.

4. Potekhina E. S., Mikhaylyuk E. V., Nepomnyaschikh A. S. Spermogram as an instrument for assessing male fertility. Scientific review. *Medical sciences.* 2020;1:11-14. doi:10.17513/srms.1093. (In Russ.).

5. Gusyakova O. A., Radomskaya V. M., Murskiy S. I., Gabrilchak A. I., Tukmanov G. V. Metabolic characteristics of sperm plasma with a different numbers of spermatozoa. *Laboratory Service.* 2018;7(1):15-19. doi:10.17116/labs20187115-19. (In Russ.).

6. Leathersich S., Hart R. J. Immune infertility in men. *Fertil Steril.* 2022;117(6):1121-1131. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.02.010.

7. Silva A. F., Ramalho-Santos J., Amaral S. The impact of antisperm antibodies on human male reproductive function: an update. *Reproduction.* 2021;162(4):R55-R71. doi:10.1530/REP-21-0123.

8. Gatimel N., Moreau J., Isus F., Moinard N., Parinaud J., Leandri R. D. Anti-sperm antibodies detection by a modified MAR test: Towards a better definition of its indications. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(6):717-723. doi:10.1016/j.rbmo.2018.09.011.

9. Manual of Sperm Function Testing in Human Assisted Reproduction. Agarwal A., Henkel R., Majzoub A., eds. United Kingdom: Cambridge University Press; 2021.

10. Mortimer D. A. Technical note on the assessment of human sperm vitality using eosin-nigrosin staining. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):851-855. doi:10.1016/j.rbmo.2020.03.002.

11. Ma C., Su H., Li H. Global Research Trends on Prostate Diseases and Erectile Dysfunction: A Bibliometric and Visualized Study. *Front Oncol.* 2021;10:627891. doi:10.3389/fonc.2020.627891.

12. Collodel G., Nerucci F., Signorini C., Iacoponi F., Moretti E. Associations between biochemical components of human semen with seminal conditions. *Syst Biol Reprod Med.* 2019;65(2):155-163. doi:10.1080/19396368.2018.1548668.

13. Hermansyah H., Abdullah M. F., Pakpahan C., P'tishom R., Supardi S., Ilhamsyah I. Examination of ejaculate fructose levels on male infertility patients at various times and centrifugation using semiautomatic method. *Arch Ital Urol Androl.* 2024;96(1):12186. doi:10.4081/aiua.2024.12186.

14. Hicks S. A., Andersen J. M., Witczak O., et al. Machine Learning-Based Analysis of Sperm Videos and Participant Data for Male Fertility Prediction. *Sci Rep.* 2019;9(1):16770. doi:10.1038/s41598-019-53217-y.

15. van der Horst G. Computer Aided Sperm Analysis (CASA) in domestic animals: Current status, three D tracking and flagellar analysis. *Anim Reprod Sci.* 2020;220:106350. doi:10.1016/j.anireprosci.2020.106350.

16. Schubert B., Badiou M., Force A. Computer-aided sperm analysis, the new key player in routine

- sperm assessment. *Andrologia*. 2019;51(10):e13417. doi:10.1111/and.13417.
17. Sicherle C. C., de Souza F. F., Freitas-Dell'Aqua C. P., et al. Effects of the cryopreservation process on dog sperm integrity. *Anim Reprod*. 2020;17(1):e20190081. doi:10.21451/1984-3143-AR2019-0081.
18. Ling X., Zou P., Ao L., et al. Flow Cytometric Analysis of Biomarkers for Detecting Human Sperm Functional Defects. *J Vis Exp*. 2022;(182):10.3791/63790. doi:10.3791/63790.
19. de Lima Rosa J., de Paula Freitas Dell'Aqua C., de Souza F. F., Missassi G., Kempinas W. G. Multiple flow cytometry analysis for assessing human sperm functional characteristics. *Reprod Toxicol*. 2023;117:108353. doi: 10.1016/j.reprotox.2023.108353.
20. McKinnon K. M. Flow Cytometry: An Overview. *Curr Protoc Immunol*. 2018;120:5.1.1-5.1.11. doi:10.1002/cpim.40.
21. De Geyter C., Gobrecht-Keller U., Ahler A., Fischer M. Removal of DNA-fragmented spermatozoa using flow cytometry and sorting does not improve the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(10):2079-2086. doi:10.1007/s10815-019-01571-1.
22. Andrabi S. W., Ara A., Saharan A., Jaffar M., Gugnani N., Esteves S. C. Sperm DNA Fragmentation: causes, evaluation and management in male infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):306-319. doi:10.5935/1518-0557.20230076.
23. Farkouh A., Salvio G., Kuroda S., Saleh R., Vogiatzi P., Agarwal A. Sperm DNA integrity and male infertility: a narrative review and guide for the reproductive physicians. *Transl Androl Urol*. 2022;11(7):1023-1044. doi:10.21037/tau-22-149.
24. Le M. T., Dang H. N. T., Nguyen T. V., Nguyen T. T. T., Nguyen Q. H. V., Cao N. T. Effects of sperm preparation techniques on sperm survivability and DNA fragmentation. *J Int Med Res*. 2022;50(5):3000605221097492. doi:10.1177/03000605221097492.
25. Grèze C., Guttmann A., Pons-Rejraji H., et al. Can the SCD test and terminal uridine nick-end labeling by flow cytometry technique (TUNEL/FCM) be used interchangeably to measure sperm DNA damage in routine laboratory practice?. *Basic Clin Androl*. 2019;29:17. doi:10.1186/s12610-019-0098-2.
26. Kuroda S., Karna K. K., Kaiyal R. S., et al. Novel sperm chromatin dispersion test with artificial intelligence-aided halo evaluation: A comparison study with existing modalities. *Andrology*. 2023;11(8):1581-1592. doi:10.1111/andr.13436.
27. Zhang F., Li J., Liang Z., et al. Sperm DNA fragmentation and male fertility: a retrospective study of 5114 men attending a reproductive center. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(5):1133-1141. doi:10.1007/s10815-021-02120-5.
28. Hassanen E., Elqusi K., Zaki H., Henkel R., Agarwal A. TUNEL assay: Establishing a sperm DNA fragmentation cut-off value for Egyptian infertile men. *Andrologia*. 2019;51(10):e13375. doi:10.1111/and.13375.
29. Ragosta M. E., Traini G., Tamburrino L., et al. Sperm Chromatin Dispersion Test Detects Sperm DNA Fragmentation Mainly Associated with Unviable Spermatozoa and Underestimates the Values with Respect to TUNEL Assay. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4481. doi:10.3390/ijms25084481.
30. Rui B. R., Angrimani D., Bicudo L. C., Losano J., Nichi M., Pereira R. A fast, low-cost and efficient method for the diagnosis of sperm DNA fragmentation in several species. *Reprod Domest Anim*. 2018;53(1):171-175. doi:10.1111/rda.13087.
31. Dimitriadis I. L., Bormann C., Kanakasabapathy M. K., Thirumalaraju P., Kandula H., Yogesh V., et al. Automated smartphone-based system for measuring sperm viability, DNA fragmentation, and hyaluronic binding assay score. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0212562. doi:10.1371/journal.pone.0212562.
32. Fan X., Man S. W., Rui Z., Joon H., Guoqiang S. Semantic segmentation of urban building surface materials using multi-scale contextual attention network. *ISPRS*. 2023;202:158-168. doi:10.1016/j.isprsijprs.2023.06.001.
33. Moretti E., Signorini C., Noto D., Corsaro R., Collodel G. The relevance of sperm morphology in male infertility. *Front Reprod Health*. 2022;4:945351. doi:10.3389/frph.2022.945351.
34. Bossi R. L., Cabral M., Oliveira M., et al. Ultrastructural analysis of Lyophilized Human Spermatozoa. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(3):473-479. doi:10.5935/1518-0557.20210028.
35. Ivchenko E. V., Golovko K. P., Ivankova E. M., Sokolova M. O., Glushakov R. I. Application of electron microscopy techniques in experimental and clinical medicine. *St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics*. 2025;18(1):111-128. doi:10.18721/JPM.18110. (In Russ.).
36. Silva M. V., Rocha L. O., Travençolo B. A. N., Guimarães E. C., Beletti M. E. Methods Used to Assess Bull Sperm Chromatin Integrity and Its Correlation with In Vitro Embryo Production Efficiency. *Vet Sci*. 2025;12(2):184. doi:10.3390/vetsci12020184.
37. Vishnyakova P., Nikonova E., Jumaniyazova E., et al. Fluorescence lifetime imaging microscopy as an instrument for human sperm assessment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;645:10-16. doi:10.1016/j.bbrc.2023.01.016.

38. Dumas J. P., Jiang J. Y., Gates E. M., Hoffman B. D., Pierce M. C., Boustany N. N. FRET efficiency measurement in a molecular tension probe with a low-cost frequency-domain fluorescence lifetime imaging microscope. *J Biomed Opt.* 2019;24(12):1-11. doi:10.1117/1.JBO.24.12.126501.
39. Datta R., Heaster T. M., Sharick J. T., Gillette A. A., Skala M. C. Fluorescence lifetime imaging microscopy: fundamentals and advances in instrumentation, analysis, and applications. *J Biomed Opt.* 2020;25(7):1-43. doi:10.1117/1.JBO.25.7.071203.
40. Fainberg J., Kashanian J. A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-670. doi:10.12688/f1000research.17076.1.
41. Kamel A., Saberiyan M., Adelian S., Teimori H. DNAH5 gene and its correlation with linc02220 expression and sperm characteristics. *Mol Biol Rep.* 2022;49(10):9365-9372. doi:10.1007/s11033-022-07787-2.
42. Faraji S., Rashki Ghaleno L., Sharafi M., et al. Gene Expression Alteration of Sperm-Associated Antigens in Human Cryopreserved Sperm. *Biopreserv Biobank.* 2021;19(6):503-510. doi:10.1089/bio.2020.0165.
43. Li W., Zhang L., Yin X., Yu T. Expression of miR-135a-5p and its target gene JAK2 in spermatozoa of patients with asthenozoospermia. *Andrologia.* 2021;53(11):e14214. doi:10.1111/and.14214.
44. Chen H., Murray E., Sinha A., et al. Dissecting mammalian spermatogenesis using spatial transcriptomics. *Cell Rep.* 2021;37(5):109915. doi:10.1016/j.celrep.2021.109915.
45. Karoii D. H., Azizi H., Skutella T. Whole transcriptome analysis to identify non-coding RNA regulators and hub genes in sperm of non-obstructive azoospermia by microarray, single-cell RNA sequencing, weighted gene co-expression network analysis, and mRNA-miRNA-lncRNA interaction analysis. *BMC Genomics.* 2024;25(1):583. doi:10.1186/s12864-024-10506-9.
46. Xu H., Wang X., Wang Z., et al. MicroRNA expression profile analysis in sperm reveals hsa-mir-191 as an auspicious omen of in vitro fertilization. *BMC Genomics.* 2020;21(1):165. doi:10.1186/s12864-020-6570-8.
47. Sazonova N. G., Makarenko T. A., Olovyannikova R. Y., Kutyaikov V. A., Salmina A. B. Proteomic analysis methods and their role in the diagnosis of obstetric and gynecological pathology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(1):69-82. doi: 10.17816/JOWD68169-82. (In Russ.).
48. Castillo J., de la Iglesia A., Leiva M., Jodar M., Oliva R. Proteomics of human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2023;38(12):2312-2320. doi:10.1093/humrep/dead170.
49. Georget M., Pisan E. *Approches diagnostiques basées sur le séquençage à haut débit [Next Generation Sequencing (NGS) for beginners].* *Rev Mal Respir.* 2023;40(4):345-358. doi:10.1016/j.rmr.2023.01.026.
50. Kherraf Z. E., Cazin C., Bouker A., et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet.* 2022;109(3):508-517. doi:10.1016/j.ajhg.2022.01.011.

Подписано в печать: 24.03.2026 г.

Дата выхода в свет:

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7