

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Рецензируемый научно-практический журнал

## Цели и задачи

- Предоставление открытой бесплатной платформы для обмена передовыми результатами фундаментальных и клинических исследований широко распространенных заболеваний человека, проблем репродуктивного здоровья, эпидемиологических, экологических и гигиенических аспектов профилактики.
- Журнал публикует оригинальные статьи, интересные случаи из практики, а также обзоры, дискуссии и лекции.

**Главный редактор** Брусина Елена Борисовна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, г. Кемерово, Россия

**Заместитель главного редактора** Кан Сергей Львович, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, Россия

**Научный редактор** Кувинов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени профессора Н.А. Барбараш, г. Кемерово, Россия

**Ответственный секретарь** Леванова Людмила Александровна, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, г. Кемерово, Россия

**Редакционная коллегия:** Абу-Абдаллах Мишель, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан. Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор; ФБНУ «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, Россия. Алешкин Андрей Владимирович, член-корреспондент РАН, д.б.н., к.м.н., профессор РАН; ФБНУ «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, зам. директора по медицинской биотехнологии, г. Москва, Россия. Артымух Наталья Владимировна, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, Россия. Атьков Олег Юрьевич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры профилактики и производственной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Москва, Россия. Барбараш Ольга Леонидовна, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, Россия. Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, Россия. Ботвинкин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, Россия. Брико Николай Иванович, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, Россия. Бухтияров Игорь Валентинович, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, Россия. Гончаров Артемий Евгеньевич, д.м.н., доцент, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, г. Санкт-Петербург, Россия. Григорьев Евгений Валерьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, профессор РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, Россия. Еленин Владимир Игоревич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, Россия. Занько Сергей Николаевич, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь. Кира Евгений Федорович, заслуженный дея-

тель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, Россия. Крамер Аксель, профессор; медицинский университет Грайзвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайзвальд, Германия. Кутихин Антон Геннадьевич, д.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом экспериментальной медицины, г. Кемерово, Россия. Куркин Владимир Александрович, д. фарм. н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, Россия. Лех Медард, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша. Ливзан Мария Анатольевна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Омск, Россия. Попонникова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, г. Кемерово, Россия. Потеряева Елена Леонидовна, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, г. Новосибирск, Россия. Радзинский Виктор Евсеевич, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, Россия. Рудаков Николай Викторович, д.м.н., профессор; ФБНУ «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, главный научный сотрудник, г. Омск, Россия. Салмина Алла Борисовна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, г. Красноярск, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, Россия. Сидоренко Сергей Владимирович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заведующий научно-исследовательским отделом микробиологии и молекулярной эпидемиологии, г. Санкт-Петербург, Россия. Турчанинов Денис Владимирович, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены, питания человека, г. Омск, Россия. Тутельян Виктор Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», научный руководитель, г. Москва, Россия. Цубке Вольфганг, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия. Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор; ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, Россия. Уразова Ольга Ивановна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, Россия. Эл-Джефут Моамар, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Караг, Иордания. Ельшашар Абуабакр, профессор, университет Бенги, Бенга, Египет. Южалин Арсений, кандидат наук, онкологический центр имени М. Д. Андерсона, Техасский Университет (Хьюстон, США). Яковлев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, Россия.

**История издания журнала:** издается с 2016г.

**Периодичность:** 4 раза в год

**Префикс DOI:** 10.23946

**Свидетельство о регистрации средства массовой информации:** ПИ №Ф77-65159 от 28 марта 2016 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

**Условия распространения материалов:**

контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License

**Учредитель, издатель, редакция:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации  
**Адрес:** 650056, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

**Телефон/факс редакции:** (3842)73-48-56

**Сайт:** <https://fcm.kemsmu.ru/jour>

**E-mail:** [journal\\_author@kemsmu.ru](mailto:journal_author@kemsmu.ru)

**Подписано в печать:** 23.09.2025г.

**Дата выхода в свет:** 30.09.2025г.

**Копирайт:** © обложка, оформление, составление, редактирование, KemTM, 2025

**Индексирование:**

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 по специальностям:

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.2.1. Гигиена (медицинские науки)

3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Журнал входит в библиографическую базу РИНЦ, представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке <https://www.femb.ru>

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://fcm.kemsmu.ru/jour/issue/archive/>), в Научной электронной библиотеке: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru).

Правила публикации авторских материалов: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

**Подписной индекс:** П3593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать».

**Цена:** свободная

**Заведующий редакцией:** к.фил.н., доцент Грунина Л.П.

**Технический редактор:** Торопова О.В.

**Редактор-корректор:** Ясинская Е.Л.

**Верстка:** Тимошенко Р.А.

**Отпечатано:** ООО «Принт»

**Адрес типографии:** 650024, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, ул. Сибирская, д. 35а, тел. (3842)35-21-19

**Формат:**

Печать офсетная

Тираж 150 экз.

Заказ №: 1347

# FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

Peer-reviewed journal

## Aim and Scope

- The aim of the journal "Fundamental and Clinical Medicine" is to provide an open free platform for exchanging advanced results of fundamental and clinical research on common human diseases, reproductive health problems, epidemiological, environmental and hygienic aspects of prevention.
- The journal publishes original articles, interesting cases from practice, as well as reviews, discussions and lectures.

**Editor-in-Chief** **Elena B. Brusina**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology and Infectious diseases, Kemerovo (Russian Federation)

**Deputy Editor-in-Chief** **Sergey L. Kaen**, MD, Dr. Sci., Associate Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)

**Scientific Editor** **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, Dr. Sci.; Kemerovo State Medical University, Head of the Professor N.A. Barbarash Department of Normal Physiology, Kemerovo (Russian Federation)

**Executive Secretary** **Lyudmila A. Levanova**, MD, Dr. Sci.; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo (Russian Federation)

**Editorial Board** **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon). **Vasily G. Akimkin**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation). **Andrey V. Aleshkin**, Dr. Sci., Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Deputy Director for Medical Biotechnology, Moscow (Russian Federation). **Natalia V. Artymuk**, MD, Dr. Sci., Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation). **Oleg Yu. Atkov**, MD, Dr. Sci., Professor, Honored Science Worker, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Occupational Pathology and Industrial Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow (Russian Federation). **Olga L. Barbarash**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation). **Tatiana E. Belokrinitckaya**, MD, Dr. Sci., Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation). **Alexandr D. Botvinkin**, MD, Dr. Sci., Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation). **Nikolay I. Briko**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation). **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation). **Artemy E. Goncharov**, MD, Dr. Sci., Associate Professor, Institute of experimental medicine, Head of Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Saint-Petersburg (Russian Federation). **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor RAS; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation). **Vladimir I. Zlobin**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation). **Sergey N. Zan'ko**, MD, Dr. Sci., Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus). **Evgeniy F. Kira**, MD, Dr. Sci., Pro-

fessor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation). **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany). **Anton G. Kutikhin**, MD, Dr. Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head of the Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Kemerovo (Russian Federation). **Vladimir A. Kurkin**, MD, Dr. Sci., Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation). **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland). **Maria A. Livzan**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Omsk State Medical University, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation). **Tatiana V. Poponnikova**, MD, Dr. Sci., Professor; Kemerovo State Medical University, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo (Russian Federation). **Elena L. Poteryaeva**, MD, Dr. Sci., Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation). **Viktor E. Radzinskiy**, MD, Dr. Sci., Professor; Academician of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation). **Nikolay V. Rudakov**, MD, Dr. Sci., Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Research Officer, Omsk (Russian Federation). **Alla B. Salmina**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk (Russian Federation); Research Center of Neurology, Brain Research Department, Laboratory of Experimental Neurocytology, Head and Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation). **Sergey V. Sidorenko**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Department of Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg (Russian Federation). **Denis V. Turchaninov**, MD, Dr. Sci., Professor; Omsk State Medical University, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk (Russian Federation). **Viktor A. Tutelyan**, MD, Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation). **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany). **Vladislav V. Tsukanov**, MD, Dr. Sci., Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation). **Olga I. Urazova**, MD, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation). **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Muthah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan). **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt). **Sergey V. Yakovlev**, MD, Dr. Sci., Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation). **Arseniy E. Yuzhalin**, PhD, The University of Texas MD Anderson Cancer Center: Houston, Texas, USA

**Founded:** the journal has been published since 2016.

**Frequency:** 4 times per year

**DOI Prefix:** 10.23946 Mass Media

**Registration Certificate:** PI No FS77-65159 as of 28 March 2016 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

**Distribution:** content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

**Founder, Publisher, Editorial Office:** Kemerovo State Medical University Address: 22a, Voroshilov str., Kemerovo, Kemerovo region-Kuzbass, 650056

Editorial office phone number: +7 (3842) 73-48-56

Website: <https://fcm.kemsmu.ru/jour>  
E-mail: [journal\\_author@kemsmu.ru](mailto:journal_author@kemsmu.ru)

**Signed and confirmed for publication:** 2025/09/23

**Published:** 2025/09/30

**Copyright:** © Cover, compilation, design, editing. Kemerovo State Medical University, 2025

**Indexation:** the Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by the Higher Attestation Commission in the following research fields:

- 3.1.4. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences)
- 3.1.8. Internal Medicine (Medical Sciences)

3.1.20. Cardiology (Medical Sciences)

3.2.1. Hygiene (Medical Sciences)

3.2.2. Epidemiology (Medical Sciences)

3.3.3. Pathophysiology (Medical Sciences)

The Journal is available in the Russian Science Citation Index database and in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://fcm.kemsmu.ru/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru). Authors guidelines: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

**Subscription index:** P3593 (Russian Post catalogue), 80843 ("Rospechat" catalogue)

**Price:** flexible

**Managing Editor:** Cand. Sci (Philology), Associate Professor Lyudmila P. Grunina

**Content Editor:** Olga V. Toropova

**Editors-proofreaders:** Elena L. Yasinskaya

**Printed by LLC «Print»**

**Address:** 35a, Sibirskaya Street, Kemerovo, Kemerovo Region- Kuzbass, 650024, phone +7(3842)35-21-19

**Format** 60x90 1/8.

Offset printing.  
Print run 150 copies.

Oder № 1347

## СОДЕРЖАНИЕ

### ГИГИЕНА

Меньщикова Ю.В., Вильмс Е.А.,  
Турчанинова М.С., Круч Н.А., Брусенцова А.В.  
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ  
КРАСНОГО И ПЕРЕРАБОТАННОГО МЯСА  
ВЗРОСЛЫМ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ  
ОБЛАСТИ (г. Омск, Россия)

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гамов О.Г.  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА  
ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ  
CLOSTRIDIODES DIFFICILE У ПАЦИЕНТОВ,  
ПЕРЕНЕСШИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ  
РЕЗЕКЦИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)  
(г.о. Красногорск, Россия)

Кудашева С.В., Лебедева И.Б., Брусина Е.Б.  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19  
У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ  
(г. Кемерово, Россия)

### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Сафонова А.О., Дударева Ю.А., Антошкина Л.В.,  
Пономарева Е.А., Функнер Т.В.  
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН  
С ЙОДОДЕФИЦИТНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ  
В СОЧЕТАНИИ С НОСИТЕЛЬСТВОМ  
АНТИТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ,  
ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ  
ПРИРОДНОГО ЙОДОДЕФИЦИТА  
(г. Барнаул, Россия)

Репина Е.С., Юрьев С.Ю., Костелей Я.В.,  
Зими́на Н.Д.  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛИЗА  
СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА С ПОМОЩЬЮ  
ФОНОКАРДИОГРАФИИ С НОВЫМИ  
МАТЕМАТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ  
ОБРАБОТКИ АУДИОГРАММ (г. Томск, Россия)

### КАРДИОЛОГИЯ

Бабичук А.В., Зверева Т.Н., Синькова М.Н.,  
Барбараш О.Л.  
МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ  
АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ: ОПЫТ И  
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ  
ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ  
(г. Кемерово, Россия)

## TABLE OF CONTENTS

### HYGIENE

5 Yulia V. Menshchikova, Elena A. Vilms,  
Maria S. Turchaninova, Nikolay A. Kruch,  
Anna V. Brusentsova  
HYGIENIC ASSESSMENT OF RED AND PRO-  
CESSED MEAT CONSUMPTION AMONG THE  
ADULT POPULATION OF OMSK REGION  
(Omsk, Russia)

### EPIDEMIOLOGY

15 Oleg G. Gamov  
EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION  
OF CLOSTRIDIODES DIFFICILE  
INFECTION IN PATIENTS UNDERGOING  
PANCREATODUODENECTOMY (NARRATIVE  
REVIEW) (Krasnogorsk Urban District, Russia)

24 Svetlana V. Kudasheva, Irina B. Lebedeva,  
Elena B. Brusina  
EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19  
IN HEALTHCARE WORKERS (Kemerovo, Russia)

### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

36 Alina O. Safonova, Yulia A. Dudareva,  
Larisa V. Antoshkina, Elena A. Ponomareva,  
Tatiana V. Funkner  
REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN WITH  
IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND  
ANTITHYROID AUTOANTIBODIES LIVING  
IN THE IODINE-DEFICIENT REGION (Barnaul,  
Russia)

47 Ekaterina S. Repina, Sergey Yu. Yuriev,  
Yana V. Kosteley, Natalia D. Zimina  
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS  
OF FETAL HEART RATE ANALYSIS USING  
PHONOCARDIOGRAPHY WITH NOVEL  
MATHEMATICAL METHODS OF AUDIOGRAM  
PROCESSING (Tomsk, Russia)

### CARDIOLOGY

61 Anastasia V. Babichuk, Tatiana N. Zvereva,  
Margarita N. Sinkova, Olga L. Barbarash  
MOBILE APPLICATION AS A TOOL FOR  
OUTPATIENT REHABILITATION: EXPERIENCE  
AND OUTCOMES IN PATIENTS AFTER  
CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY  
(Kemerovo, Russia)

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ**

Богданов Л.А., Кошелев В.А.,  
Мухамадияров Р.А., Фролов А.В.,  
Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Шабаетв А.Р.,  
Ляпин А.А., Кутихин А.Г.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОННО-  
МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО  
ПЕРЕХОДА В НАТИВНЫХ И ЗАМЕНЕННЫХ  
ЭЛЕМЕНТАХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ  
(г. Кемерово, Россия)

Перова Е.К., Авлиякулыева А.М., Цыпунов В.Е.,  
Горина Я.В., Лопатина О.Л.  
НАРУШЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ  
ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В УСЛОВИЯХ  
СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ  
(г. Красноярск, Россия)

Студенников А.Е., Поленок Е.Г., Костянко М.В.,  
Гордеева Л.А., Мун С.А., Захаров В.Н.,  
Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е.,  
Колпинский Г.И., Глушков А.Н.  
АССОЦИАЦИИ СТЕРОИД-СПЕЦИФИЧЕСКИХ  
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ С  
ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
CART-АНАЛИЗ (г. Кемерово, Россия)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Аммар Р.Д., Терещенко Е.А.,  
Абдужабборов Х.М., Маркова М.А.  
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
ПЕРВОГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ СОСТОЯНИЕ  
ДЕКОМПЕНСАЦИИ, С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО  
ИСХОДА (г. Москва, Россия)

72

**PATHOPHYSIOLOGY**

Leo A. Bogdanov, Vladislav A. Koshelev,  
Rinat A. Mukhamadiyarov, Alexey V. Frolov,  
Evgenia A. Senokosova, Ekaterina S. Prokudina,  
Amin R. Shabaev, Anton A. Lyapin,  
Anton G. Kutikhin

ELECTRON MICROSCOPY ANALYSIS  
OF ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL  
TRANSITION IN NATIVE AND PROSTHETIC  
BLOOD VESSELS AND HEART VALVES  
(Kemerovo, Russia)

87

Ekaterina K. Perova, Aylar M. Avliyakulyeva,  
Vitaliy E. Tsyapunov, Yana V. Gorina,  
Olga L. Lopatina  
SOCIAL BEHAVIOR DISORDERS IN  
ALZHEIMER'S DISEASE IN SOCIAL ISOLATION  
(Krasnoyarsk, Russia)

100

Artem E. Studennikov, Elena G. Polenok,  
Mikhail V. Kostyanko, Lyudmila A. Gordееva,  
Stella A. Mun, Vadim N. Zakharov,  
Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov,  
Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy,  
Andrey N. Glushkov  
ASSOCIATIONS OF STEROID-SPECIFIC  
IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES WITH TUMOR  
CELL PROLIFERATION IN BREAST CANCER  
PATIENTS: CART ANALYSIS (Kemerovo, Russia)

110

**INTERNAL MEDICINE**

Rakan D. Ammar, Ekaterina A. Tereshchenko,  
Khurshed M. Abdujabborov, Maria A. Markova  
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS  
WITH DECOMPENSATED TYPE 1 DIABETES  
MELLITUS: IDENTIFYING PREDICTORS OF  
ADVERSE OUTCOME (Moscow, Russia)

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ГИГИЕНА

УДК 613.28(571.13)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-5-14>

# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ КРАСНОГО И ПЕРЕРАБОТАННОГО МЯСА ВЗРОСЛЫМ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

МЕНЬЩИКОВА Ю.В., ВИЛЬМС Е.А. ✉, ТУРЧАНИНОВА М.С., КРУЧ Н.А., БРУСЕНЦОВА А.В.

Омский государственный медицинский университет, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

## Основные положения

Проведена оценка потребления мясных продуктов разными группами населения Сибирского региона с использованием методов изучения фактического питания. Оценена доля красного и переработанного мяса в рационе и соответствие рекомендуемым величинам.

## Резюме

**Цель.** Дать оценку величин потребления красного и переработанного мяса взрослым населением Омской области для определения значимости в качестве фактора риска хронических неинфекционных заболеваний. **Материалы и методы.** На квотированной выборке населения Омской области ( $n = 506$ ) в 2023 г. частотным методом определены величины и частота потребления различных мясных продуктов, проведена оценка потребления в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Дана сравнительная оценка доли обследуемых с превышением рекомендуемых величин потребления в группах по половому и территориальному признаку. **Результаты.** Превышение рекомендуемых величин потребления красного мяса имеется у каждого второго жителя региона ( $51,2 \pm 2,2\%$ ), а в совокупности с переработанным мясом – у  $71,2 \pm 2,0\%$  жителей. Колбасные изделия в структуре потребления мясных продуктов занимали  $28,5\%$ , мясо птицы –  $17,5\%$ , пельмени –  $13,5\%$ , блюда из свинины и говядины – по  $10,9\%$ . Красное мясо составляло  $50,8\%$  потребляемых

мясных продуктов. Среднее недельное потребление красного мяса среди обследованных составило  $624,4 \pm 21,5$  г, мужчины потребляли больше мяса, чем женщины:  $690,6 \pm 35,1$  г в неделю против  $568,8 \pm 26,0$  г, соответственно ( $p = 0,002$ ). Доля переработанного мяса в рационе составляла  $42\%$  от всех мясных продуктов. Наибольшие уровни потребления мясных продуктов, а также отдельных анализируемых видов мяса (красное мясо, переработанное мясо, красное переработанное мясо) отмечены у городских жителей, в сравнении с сельскими ( $p = 0,000$ ), и лиц мужского пола, в сравнении с женщинами ( $p = 0,015$ ). Возрастные различия в потреблении как мясных продуктов, так и отдельных видов мяса были статистически незначимы. **Заключение.** Избыточное потребление красного и переработанного мяса у большей части взрослого населения региона создает дополнительные онкологические и кардио-метаболические риски здоровью населения.

**Ключевые слова:** питание населения, красное мясо, переработанное мясо, частота потребления

**Корреспонденцию адресовать:**

Вильмс Елена Анатольевна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, e-mail: wilms26@yandex.ru

© Меньщикова Ю.В. и др.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Омского государственного медицинского университета (протокол №36/2 03 февраля 2021 г.). Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Меньщикова Ю.В., Вильмс Е.А., Турчанинова М.С., Круч Н.А., Брусенцова А.В. Гигиеническая оценка потребления красного и переработанного мяса взрослым населением Омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):5-14. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-5-14>

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам Управления Роспотребнадзора по Омской области и Центра гигиены и эпидемиологии в Омской области за помощь в сборе материала для исследования.

Поступила:

24.04.2025

Поступила после доработки:

18.06.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

## Сокращения

МАИР – Международное агентство по изучению рака

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ORIGINAL RESEARCH  
HYGIENE

# HYGIENIC ASSESSMENT OF RED AND PROCESSED MEAT CONSUMPTION AMONG THE ADULT POPULATION OF OMSK REGION

YULIA V. MENSCHCHIKOVA, ELENA A. VILMS ✉, MARIA S. TURCHANINOVA, NIKOLAY A. KRUCH,  
ANNA V. BRUSENTOVA*Omsk State Medical University, Lenina Street, 12, Omsk, 644099, Russia*

## HIGHLIGHTS

An assessment of meat consumption by different population groups in the Omsk Region (Siberia) was conducted using methods of studying actual dietary intake. The share of red and processed meat in the diet and its compliance with recommended levels were evaluated.

## Abstract

**Aim.** To assess the consumption of red and processed meat among the adult population of Omsk Region in order to determine its significance as a risk factor for chronic non-communicable diseases. **Materials and Methods.** In 2023, a quota-based sample of the adult population of Omsk Region (n = 506) was surveyed. The frequency method was used to determine the amount and frequency of consumption of various meat products. Consumption was assessed in accordance with the World Health Organization guidelines. A comparative analysis was performed to evaluate the proportion of respondents who exceed the recommended meat consumption levels by sex and place of residence. **Results.** Excessive consumption of red meat was observed in every second resident of the Omsk region ( $51.2 \pm 2.2\%$ ), in particular in combination with processed meat ( $71.2 \pm 2.0\%$ ). Sausage products accounted for 28.5% of total meat intake, poultry for 17.5 %, dumplings for 13.5 %, and pork and

beef dishes for 10.9 % each. Red meat accounted for 50.8 % of consumed meat products. Average weekly red meat consumption was  $624.4 \pm 21.5$  g, and men consumed more than women ( $690.6 \pm 35.1$  g per week versus  $568.8 \pm 26.0$  g, respectively,  $p = 0.002$ ). Processed meat accounted for 42 % of all meat products consumed. The highest consumption levels of meat products, including specific categories (red meat, processed meat, and red processed meat), were observed among urban residents compared with rural residents ( $p = 0.000$ ), and among men compared with women ( $p = 0.015$ ). Age-related differences in meat consumption, both overall and by category of meat products, were not statistically significant. **Conclusion.** Excessive consumption of red and processed meat among the majority of the adult population in the Omsk region poses additional cancer and cardiometabolic health risks.

**Keywords:** population nutrition, red meat, processed meat, consumption frequency

### Corresponding author:

Dr. Elena A. Vilms, Lenina Street, 12, Omsk, 644099, Russia, e-mail: wilms26@yandex.ru

© Yulia V. Menschchikova, et al.

**Ethics Statement.** The study was conducted in accordance with the permission of the Local Ethics Committee of Omsk State Medical University (protocol No. 36/2, February 03, 2021). All participants gave voluntary informed consent to participate in the study.

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** None declared.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the staff of the Office of Rospotrebnadzor in Omsk Oblast and the Center for Hygiene and Epidemiology in Omsk Oblast for their assistance in collecting material for the study.

**For citation:** Yulia V. Menschchikova, Elena A. Vilms, Maria S. Turchaninova, Nikolay A. Kruch, Anna V. Brusentsova. Hygienic assessment of red and processed meat consumption among the adult population of Omsk region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(2):5-14. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-5-14>

Received:  
24.04.2024

Received in revised form:  
18.06.2025

Accepted:  
30.08.2025

Published:  
30.09.2025

## Введение

Мясо является важнейшим источником основных питательных веществ, включая белок со сбалансированным аминокислотным составом, жир, жирные кислоты, минералы, такие как железо, цинк, магний, селен, фосфор, а также витамины А и группы В [1]. Красным мясом называют мясо млекопитающих, в то время как к белому мясу относится мясо птицы [2].

Рассматривая эволюцию питания человека, можно отметить, что постепенно от редкого и труднодоступного продукта мясо к настоящему времени стало повседневной пищей, как в промышленно развитых странах, так и странах с развивающейся экономикой. Мясные продукты в современных условиях присутствуют постоянно в рационе людей многих стран мира [3].

Современная наука о питании располагает данными о содержании необходимых организму пищевых веществ и эссенциальных нутриентов в разных видах мясной продукции, однако имеет место обсуждение негативного влияния потребления мяса на здоровье человека за счет первоначальных компонентов и ингредиентов, добавляемых в переработанные мясные продукты [1, 2]. Наиболее часто упоминаемыми факторами, связанными с потреблением *красного* мяса, являются высокая доля насыщенных жиров в нем, а также присутствие гемового железа, которое может усиливать образование канцерогенных соединений при воздействии высоких температур. Содержание жира в мясе также является одним из факторов, влияющих на риск образования канцерогенных соединений при приготовлении [4, 5].

Принимая участие в реакциях с образованием свободных радикалов и активных форм кислорода, гемовое железо приводит к окислительному повреждению ДНК. Активные формы кислорода участвуют в перекисном окислении липидов – сложном процессе, который, в конечном итоге, приводит к образованию цитотоксичных и генотоксичных альдегидов, таких как малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал [5]. В целом, в красном мясе изначально больше концентрация веществ, которые при термической обработке или взаимодействии с другими компонентами могут образовывать канцерогенные соединения. Наблюдения показывают, что белое мясо обычно содержит меньше органических загрязнителей, чем красное [4, 6].

Рассматривая *переработанное* мясо – преобразованное посредством соления, вяления, фер-

ментации, копчения или других процессов для улучшения вкуса или улучшения сохранности, – выделяют следующие ингредиенты: натрий и консерванты, добавляемые в мясо, N-нитрозосоединения, полициклические ароматические углеводороды гетероциклические ароматические амины. Эти соединения могут добавляться к мясу или образовываться при воздействии высоких температур, жарке, копчении [1, 2, 4, 5]. Нитраты и нитриты играют важную роль в безопасности и качестве консервированных мясных продуктов, используя в качестве консервантов, поскольку они ингибируют рост и образование нейротоксина *Clostridium botulinum*, препятствуют развитию окислительной прогорклости, придают специфический вкус консервированному мясу и реагируют с миоглобином, стабилизируя красный цвет мяса [7].

Последние данные, полученные в результате крупных проспективных когортных исследований в США и Европе, а также метаанализов эпидемиологических исследований, указывают на то, что долгосрочное потребление все большего количества красного мяса и в особенности переработанного мяса связано с повышенным риском общей смертности, развития сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака и диабета 2-го типа как у мужчин, так и у женщин [1, 8].

Были найдены убедительные доказательства связи между повышенным риском колоректальной аденомы, рака легких, ишемической болезни сердца и инсульта, рака толстой кишки и мочевого пузыря для избыточного потребления общего, красного и переработанного мяса [10]. Избыточное потребление мяса может быть вредным для здоровья в связи со значительным влиянием на кардиометаболический и онкологический риск [11].

На основе оценки Международного агентства по изучению рака (МАИР) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала потребление красного мяса как возможно канцерогенное, а потребление переработанного красного мяса – как канцерогенное [2, 11]. Всемирный фонд исследований рака рекомендует ограничить потребление красного мяса до 500 г в неделю и избегать обработанного мяса [12].

Оценить величины потребления мяса и мясопродуктов в популяции российских жителей представляется достаточно сложной задачей, учитывая необходимость подробного изучения характера и питания и состава потребляемых продуктов. Нами была предпринята попытка

дать ориентировочную оценку фактического содержания красного и переработанного мяса в рационе взрослого населения Омской области.

### Цель исследования

Дать оценку величин потребления красного и переработанного мяса взрослым населением Омской области для определения значимости в качестве фактора риска хронических неинфекционных заболеваний.

### Материалы и методы

Объект исследования – взрослое население Омской области. Была сформирована квотированная в зависимости от пола, возраста и места проживания выборка ( $n = 506$ ) не отличающаяся по возрастному-половому составу от структуры взрослого населения региона, которая включала 231 мужчину и 275 женщин, медиана возраста – 45 (32; 59) лет. Жители города составили 50,2 %, проживающие в сельской местности – 49,8 %. Период исследования – 2023 год.

С учетом потенциальной выбраковки участников (принятой на уровне 25 %) составлялся план исследования, включавший не менее 280 человек, распределенных по полу, возрасту, месту проживания (город Омск, сельские муниципальные районы области), пропорционально структуре населения региона. Учитывалась численность каждой возрастной группы генеральной совокупности (18–29, 30–44, 45–64, 65 лет и старше), соотношение населения по месту проживания (сельское, городское), полу. Критериями включения в исследование являлись: наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального респондента плану исследования (по полу, возрасту, территории и времени проживания на территории региона не менее 2 лет).

Оценку величин фактического потребления пищевых продуктов проводили методом анализа частоты потребления пищи, рекомендованным для эпидемиологических исследований питания [13, 14].

Сбор информации проводили методом активного опроса в форме интервью. Участникам был предложена для заполнения стандартная анкета-опросник, содержащая вопросы, касающиеся характера, количества и частоты потребляемых пищевых продуктов и блюд в течение предшествующего месяца (по 67 продуктам, в том числе по 12, относящимся к категории «мясо и мясопродукты»). Определялось, как часто

за последний месяц они потребляли каждый продукт стандартного размера порции и количество порций за один прием. Было 8 возможных ответов, начиная от «не употреблял» до «5 или более раз в день» [15]. Предварительно были разъяснены правила заполнения, цель опроса, пояснено, что результаты исследования будут использованы в обобщенном виде.

По каждому участнику исследования рассчитывалось индивидуальное потребление, как по отдельным группам продуктов, так и в зависимости от принадлежности их к красному и переработанному мясу. Расчет индивидуальных величин потребления продуктов, в частности мяса и мясных продуктов, проводился с помощью оригинальной компьютерной программы на основе модуля Visual Basic к MS Excel. Полученные величины потребления в граммах сравнивались с рекомендациями ВОЗ, а также с рекомендуемыми величинами потребления продуктов<sup>1</sup>].

К *красному непереработанному* мясу были отнесены такие продукты, как говядина, свинина, баранина в любом виде, а также котлеты ипельмени домашнего приготовления. К *переработанному* мясу относили следующие продукты: колбасу вареную, колбасу копченую, ветчину, сосиски, сардельки, консервы мясные, котлеты ипельмени промышленного изготовления. К *белому непереработанному* было отнесено мясо птицы.

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета программ Statistica-6. Критический уровень значимости ( $p$ ) для процедур статистической обработки установлен равным 0,05. Характер распределения количественных данных проверяли критериями Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели выражены с помощью медианы (P50) и интерквартильного размаха (P25; P75) ввиду отличного от нормального распределения по большинству шкал. В таблицах справочно также приведены значения средних величин потребления и их стандартных ошибок (выражения вида  $M \pm m$ ). Статистическую значимость различий в двух независимых группах проверяли с помощью U-критерия, в трех и более группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Ограничения исследования. Использованный метод анализа частоты потребления пищи

<sup>1</sup> Приказ Минздрава России от 19.08.2016 N 614 (ред. от 30.12.2022) "Об утверждении рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания" [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71385784/?ysclid=m9gndesb3w974288030> (Дата обращения 14.04.2025).

относится к группе методов ретроспективного воспроизведения питания и может недостаточно точно количественно оценивать величины индивидуального потребления нутриентов (завышать или занижать). Использованный стандартный опросник содержал 67 продуктов и блюд, однако некоторые современные (ультрапереработанные) продукты в него не включены, что потенциально могло снизить результаты расчетов потребления. Кроме того, опросник не учитывал способ приготовления пищи (домашнего или не домашнего приготовления). Для повышения точности полученных данных процедура интервью была тщательно стандартизирована, интервьюеры были обучены, проинструктированы, уточняли характер приготовления блюд с мясными продуктами (домашнее / не домашнее приготовление) и использовали альбом размеров порций блюд [16].

## Результаты

В рационе обследуемых мясо и мясные продукты были представлены продуктами как из красного, так и из белого мяса. Структура потребления мяса и мясных продуктов среди городского и сельского населения значимых отличий не имела ( $p > 0,05$ ). Основной вклад в нее внесли колбасные изделия (колбаса вареная и копченая, сосиски) – 28,5 %, мясо птицы

– 17,5 %, пельмени – 13,5 %, свинина и говядина (по 10,9 %).

Колбасы вареные употреблялись в вдвое больших количествах, чем копченые колбасы. Доля в рационе мясных консервов, баранины и свиного сала была низка и суммарно не превышала 5 % от всех потребляемых мясных продуктов.

При анализе ответов респондентов обнаружено, что уровень потребления мяса мужской популяцией был выше, чем у женщин ( $p = 0,015$ ), в том числе по всем видам колбасных изделий ( $p < 0,005$ ), тушенке ( $p = 0,003$ ), из непереработанного мяса – говядине ( $p = 0,004$ ), баранине ( $p = 0,001$ ), салу ( $p = 0,001$ ) (таблица 1). В одинаковых количествах мужчины и женщины употребляли свинину, мясо птицы, котлеты и пельмени.

Горожане, в отличие от жителей сельской местности, характеризовались существенно большим содержанием в рационе мясных продуктов ( $p = 0,000$ ), а именно: всех видов колбас ( $p = 0,000$ ), сосисок ( $p = 0,006$ ), говядины ( $p = 0,000$ ), баранины ( $p = 0,001$ ), котлет ( $p = 0,004$ ), мясных консервов ( $p = 0,005$ ).

Возрастные различия в потреблении как мясных продуктов, так и отдельных видов мяса были статистически не значимы.

Среднее недельное потребление красного мяса среди обследованных составило  $624,4 \pm 21,5$  г, от-

Продукты / Products	Всего / Total	Мужчины / Men	Женщины / Women	P	Город / Urban	Село / Rural	P
Сало / Lard	2,5	2,9	2,2	<b>0,001</b>	2,9	2,2	0,183
Сосиски, сардельки / Sausages	12,8	14,9	11,0	<b>0,002</b>	14,1	11,5	<b>0,006</b>
Колбаса копченая / Smoked sausage	9,9	10,9	9,0	<b>0,005</b>	10,6	9,1	0,000
Колбаса вареная / Boiled sausage	21,3	23,2	19,6	<b>0,004</b>	24,6	17,9	0,000
Говядина / Beef	16,9	19,4	14,9	<b>0,004</b>	21,8	12,0	0,000
Свинина / Pork	16,9	17,5	16,5	0,511	18,8	15,0	0,507
Консервы мясные (тушенка) / Canned meat (stew)	1,5	1,8	1,3	<b>0,003</b>	1,7	1,3	<b>0,005</b>
Печень животных / Animal liver	5,2	5,3	5,0	0,902	4,7	5,6	0,515
Мясо птицы / Poultry meat	26,9	25,2	28,4	0,641	30,3	23,5	0,173
Баранина / Lamb	3,4	3,9	3,0	<b>0,001</b>	4,2	2,6	<b>0,001</b>
Котлеты / Cutlets	15,1	16,2	14,2	0,211	16,9	13,3	<b>0,004</b>
Пельмени из мяса / Meat dumplings	21,6	25,4	18,4	0,089	19,7	23,5	0,110
Суммарное потребление мясных продуктов / Total consumption of meat products	173,2	188,2	160,6	<b>0,015</b>	192,5	153,7	0,000

**Таблица 1.** Величины потребления мясных продуктов различными группами населения, г/сутки.

**Table 1.** Amounts of meat consumption by different population groups, g/day.

мечены значимые половые различия, так, мужчины потребляли больше мяса, чем женщины:  $690,6 \pm 35,1$  г в неделю против  $568,8 \pm 26,0$  г соответственно ( $p = 0,002$ ). Красное мясо составляло 50,8 % потребляемых мясных продуктов.

В целом жители города потребляли больше блюд, содержащих красное мясо ( $695,9 \pm 30,8$ ) г в неделю, чем жители села ( $p = 0,000$ ) (таблица 2). Среди горожан различий по половому признаку не установлено ( $p = 0,285$ ), в то время как сельские жители характеризовались большим потреблением красного мяса мужчинами, нежели женщинами ( $p = 0,002$ ). По совокупному

населению медианные и средние величины потребления красного мяса в неделю превышали рекомендуемые.

Более половины опрошенных (51,2 %) включали в рацион красное мясо в количестве более 500 граммов в неделю, максимальная доля респондентов с таким уровнем потребления отмечена среди городских жителей:  $63,8 \pm 4,4$  % мужчин и  $57,0 \pm 4,2$  % женщин. Среди жителей села такие уровни потребления были характерны для каждого второго представителя мужской популяции ( $49,1 \pm 4,7$  %) и более трети женщин ( $36,4 \pm 4,1$  %) (рисунок 1).

**Таблица 2.**

Уровни потребления видов мяса различными группами населения, г/неделю.

**Table 2.**

Levels of meat consumption by different population groups, g/week.

**Примечание.**

\* – значимые различия показателей по полу или по месту проживания (город / село),  $p < 0,05$ ; U-критерий Манна-Уитни.

**Note.**

\* – significant differences by sex or place of residence (urban / rural),  $p < 0.05$ ; Mann-Whitney U-test.

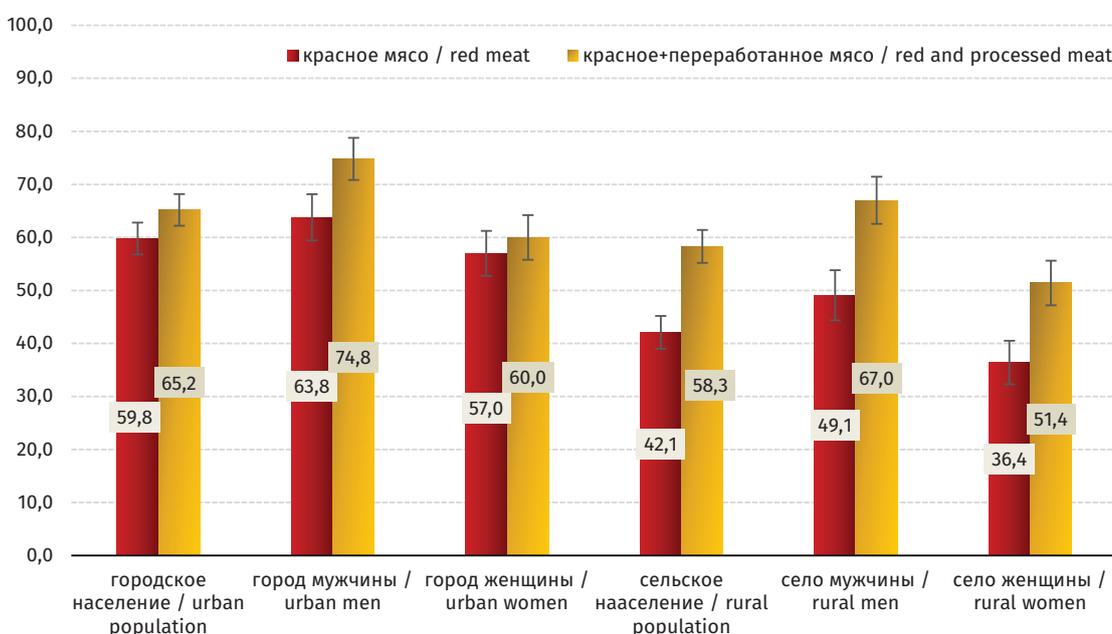
Группы / Groups	Суммарное потребление мясных продуктов / Total consumption of meat products		Красное мясо / Red meat		Переработанное мясо / Processed meat		Красное переработанное мясо / Processed red meat		Все красное и переработанное белое мясо / All red and processed white meat	
	Средняя Mean	Медиана Median	Средняя Mean	Медиана Median	Средняя Mean	Медиана Median	Средняя Mean	Медиана Median	Средняя Mean	Медиана Median
<b>Все население / Total population</b>	1212,3±39,4	1052,0 (601,5; 1534,8)	624,4±21,5	525,8 (298,1; 807,0)	521,7±20,9	425,8 (204,7; 699,0)	300,63±11,9	244,9 (114,5; 390,6)	845,4±29,6	714,3 (385,6; 1045,4)
<b>Мужчины / Men</b>	1317,3±65,2	1205,0 (645,0; 1656,74)*	690,6±35,1	606,8 (327,8; 910,5)*	590,1±34,8	499,7 (257,9; 746,6)*	339,5±19,4	286,3 (149,5; 416,5)*	941,2±49,1	821,4 (596,0; 1211,2)*
<b>Женщины / Women</b>	1124,1±46,9	980,1 (556,7; 1385,6)*	568,7±26,0	459,2 (251,8; 755,7)*	464,3±24,6	348,5 (174,0; 635,3)*	268,0±14,2	194,4 (97,6; 364,6)*	765,0±35,0	641,9 (339,4; 970,8)*
<b>Город / Urban</b>	1347,6±57,4	1255,2 (683,0; 1612,6)*	695,9±30,8	620,9 (342,7; 839,5)*	553,0±29,0	475,0 (237,9; 693,5)*	319,4±16,4	289,6 (133,7; 397,1)*	929,5±41,7	842,5 (460,9; 1127,0)
Город мужчины / Urban men	1364,6±85,9	1357,7 (665,6; 1637,6)	721,7±44,5	663,4 (367,7; 898,6)	570,0±42,3	508,8 (271,6; 658,8)	326,0±23,0	307,9 (159,3; 375,3)	965,7±61,4	872,2 (487,5; 1194,8)
Город женщины / Urban women	1332,6±77,2	1201,9 (690,3; 1571,1)	673,1±42,6	579,3 (333,4; 833,2)	538,1±39,9	441,8 (218,1; 710,8)	313,5±23,3	264,0 (118,8; 414,6)	897,7±56,8	775,5 (447,5; 1112,1)
<b>Село / Rural</b>	1075,9±52,7	858,3 (518,2; 1367,7)*	552,3±29,4	415,1 (250,7; 750,7)*	490,1±30,2	354,1 (175,2; 702,7)*	281,7±7,1	210,8 (98,8; 378,1)*	760,7±41,5	579,1 (332,5; 980,9)
Село мужчины / Rural men	1266,9±99,1	1064,0 (619,4; 1687,9)*	657,6±54,9	487,7 (308,1; 910,1)*	611,4±56,1	483,2 (243,1; 802,0)*	353,8±31,7	269,6 (138,1; 501,8)*	915,2±77,6	744,6 (409,8; 1225,0)*
Село женщины / Rural women	923,0±48,9	771,7 (483,6; 1262,7)*	468,1±27,9	366,4 (225,2; 671,2)*	393,1±28,2	304,2 (155,4; 508,8)*	224,1±16,0	168,0 (86,1; 307,9)*	637,1±38,8	503,0 (306,1; 872,2)*

Характеризуя *переработанное мясо*, стоит отметить, что наибольшие уровни потребления отмечены у мужчин ( $p = 0,001$ ), проживающих как в городе, так и в сельской местности. У каждого второго опрошенного представителя мужской популяции (49,7 %) количество переработанного мяса в недельном рационе составляло более 500 г. Среди женщин этот показатель был значительно ниже (36,9 %), с наименьшим среди женщин, проживающих в сельской местности (29,2 %).

Доля переработанного мяса (как красного, так и белого) составляла в рационе 42,0 % от всех мясных продуктов. У мужской популяции этот показатель был выше, чем у женщин – 43,9 % и 40,4 % соответственно ( $p = 0,032$ ), как и фактический уровень потребления ( $p = 0,001$ ), та-

**блица 2.** У жителей села блюда из переработанного мяса составляли 43,2 % среди других мясных продуктов, что больше, чем у горожан, – 40,3 % ( $p = 0,041$ ). В то же время абсолютное потребление на селе переработанного мяса было ниже потребления городскими жителями ( $p = 0,023$ ).

Суммарное потребление красного и переработанного мяса более 500 г в неделю было характерно для рациона  $74,8 \pm 4,0$  % мужчин, проживающих в городе, и  $67,0 \pm 4,4$  % сельских жителей мужского пола ( $p > 0,05$ ). Доля женщин с суммарным количеством потребления красного и переработанного мяса в неделю более 500 г была ниже, тем не менее, составила более половины опрошенных (**рисунок 1**).



**Рисунок 1.** Доля респондентов, потребляющих красное, красное и переработанное мясо (суммарно) более 500 грамм в неделю.

**Figure 1.** Proportion of respondents with a total amount of red meat and red and processed meat  $\geq 500$  g/week.

Поскольку из всех видов переработанного мяса наибольший интерес в плане негативного влияния на здоровье представляет *переработанное мясо млекопитающих*, определено присутствие и этого продукта в рационе. Так, питание горожан характеризовалось большим количеством красного переработанного мяса, нежели жителей сельской местности ( $p = 0,012$ ).

У респондентов мужского пола отмечено более высокое потребление, чем у женщин ( $p = 0,001$ ) (**таблица 2**), и большой удельный вес красного переработанного мяса в структуре потребления мясных продуктов, (25,5 % и 23,2 % соответственно) ( $p = 0,006$ ).

Основными продуктами-поставщиками красного переработанного мяса стали колбас-

ные изделия, преимущественно вареные колбасы, а также пельмени промышленного производства.

## Обсуждение

Как следует из «Рациональных норм потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания», рекомендуемая величина мяса и мясных продуктов в год составляет 74 кг. По данным Омскстата, среднедушевое потребление мяса и мясопродуктов в регионе в 2023 году достигло 80 кг (в пересчете на мясо) [17]. В проведенном нами исследовании фактическое индивидуальное потребление мясопродуктов взрослым населением региона составило  $63,2 \pm 2,1$  кг в год, что ниже рекомендуемых величин и приведен-

ных данных Омскстата. Особенно важно отметить, что при рекомендуемых 54 %, доля мяса птицы в рационе составила лишь 48 %.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что 65,2 % городского населения и 58,3 % жителей сельской местности потребляют блюда из красного и переработанного мяса в количестве более 500 г в неделю, что связано с кардиометаболическими и онкологическими рисками. Учитывая, что полученные в нашей работе величины потребления ниже данных официальной статистики, риск может быть ещё выше.

Исследование по изучению распространённости факторов риска онкопатологии в аналогичной популяции, проведенное нами в 2018 году, показало, что 70,7 % мужчин и 45,1 % женщин имели избыточное потребление красного и переработанного мяса. Величины, которыми мы располагаем на сегодняшний день, свидетельствуют об увеличении доли лиц, характеризующихся избыточным потреблением, среди женской популяции [18].

Полученные нами данные также согласуются с выводами исследований по аналогичной проблематике, проводимых в рамках перекрестного исследования ЭССЕ-РФ, где было установлено, что почти половина населения подвержена риску избыточного потребления

красного мяса, также было рекомендовано повысить информированность населения о роли красного и переработанного мяса в развитии неинфекционных заболеваний [19].

Согласно рекомендациям ВОЗ и МАИР, доля продуктов из переработанного мяса в рационе должна быть сведена к минимуму. Опираясь на полученные результаты, стоит отметить, что у значительной доли (42,8 %) опрошенных величина потребления переработанного мяса превышала 500 г в неделю.

## Заключение

В исследовании показано, что превышение рекомендуемых величин потребления красного мяса имелось у каждого второго жителя региона, а в совокупности с переработанным мясом – у 71,2 % жителей. Продуктами, которые преобладали в рационе, создавая риски для здоровья, оказались колбасные изделия, занимавшие 28,5 % в структуре потребления мясных продуктов, а также пельмени (13,5 %), блюда из свинины и говядины (по 10,9 %). Наибольшие уровни потребления отмечены у городских жителей и лиц мужского пола. Избыточное потребление красного и переработанного мяса большей частью взрослого населения региона создает дополнительные онкологические и кардиометаболические риски здоровью населения.

## Вклад авторов

**Ю.В. Меньщикова:** сбор и анализ данных, написание текста рукописи.

**Е.А. Вильмс:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; полная ответственность за содержание.

**М.С. Турчанинова:** сбор и анализ данных, редактирование текста.

**Н.А. Круч:** сбор и анализ данных, редактирование текста.

**А.В. Брусенцова:** сбор и анализ данных, редактирование текста.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

**Yulia V. Menshchikova:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Elena A. Vilms:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Maria S. Turchaninova:** collected the data; performed the data analysis.

**Nikolay A. Kruch:** collected the data; performed the data analysis.

**Anna V. Brusentsova:** collected the data; performed the data analysis.

All authors approved the final version of the article.

## Литература :

- Huang Y., Cao D., Chen Z., Chen B., Li J., Guo J. et al. Red and processed meat consumption and cancer outcomes: Umbrella review. *Food Chem.* 2021;356:129697. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129697>
- Bouvard V., Loomis D., Guyton K.Z., Grosse Y., Ghissassi F.E., Benbrahim-Tallaa L. et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;(16):1599–600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1)
- Gorbunova N.A. Assessing the role of meat consumption in human evolutionary changes. A review. *Theory and Practice of Meat Processing.* 2024;9(1):53–64. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2024-9-1-53-64>
- Domingo J.L., Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem. Toxicol.* 2017;105:256–261. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.028>
- Cascella M., Bimonte S., Barbieri A., Del Vecchio V., Caliendo D., Schiavone V. et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect. Agent. Cancer.* 2018;13:3. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0174-9>

6. Domingo J.L., Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? *Environ. Res.* 2016;145:109–115. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.031>
7. Apata E.S., Lasisi O.T., Olalaye O.O., Apata O.C., Okolosi J.E., Uthman-Akinhanmi Y.O., et al. Effect of replacing nitrite with ginger powder in brine solution on the quality of cured beef. *Theory and Practice of Meat Processing.* 2025;1(10):67–74. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2025-10-1-67-74>
8. Dong X., Zhuang Z., Zhao Y., Song Z., Xiao W., Wang W., et al. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption, Plasma Metabolome, and Risk of Ischemic Heart Disease: A Prospective Cohort Study of UK Biobank. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(7):e027934. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027934>
9. Farvid M.S., Sidahmed E., Spence N.D., Mante Angua K., Rosner B.A., Barnett J.B. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2021;36(9):937–951. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00741-9>
10. Shi W., Huang X., Schooling C.M., Zhao J.V. Red meat consumption, cardiovascular diseases, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2023;44(28):2626–2635. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad336>
11. WHO. *Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat.* Ссылка активна на 20.07.2025. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>
12. WHO report says eating processed meat is carcinogenic: Understanding the findings. Ссылка активна на 20.07.2025. <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/2015/11/03/report-says-eating-processed-meat-is-carcinogenic-understanding-the-findings/>
13. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Баева В.С. Изучение фактического питания с помощью анализа частоты потребления пищи: создание вопросника и оценка достоверности метода. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 1998;1(5):14–19.
14. *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство.* Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. <https://doi.org/10.33029/9704-6280-5-NKD-2021-1-1008>
15. Мартинчик А.Н. *Нутрициология. Основы питания человека.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. <https://doi.org/10.33029/9704-7782-3-NOP-2023-1-504>
16. Мартинчик А.Н., Батурич А.К. *Альбом порций продуктов и блюд.* М.: Институт питания РАМН, 1995.
17. Федеральная служба государственной статистики. *Потребление основных продуктов питания в Омской области (на душу населения в год; килограммов).* Ссылка активна на 14.04.2025. <https://55.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/potreblenie2023.htm?ysclid=m9gmzv6aou336947464>
18. Круч О.Н., Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Ширлина Н.Г. Распространённость факторов риска онкопатологии среди жителей Омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(2):77–86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>
19. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Потребление переработанного красного мяса в общей популяции трудоспособного возраста: социально-демографические, поведенческие и медицинские детерминанты. *Вопросы питания.* 2024;93(5):65–72. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-65-72>

## References:

1. Huang Y, Cao D, Chen Z, Chen B, Li J, Guo J et al. Red and processed meat consumption and cancer outcomes: Umbrella review. *Food Chem.* 2021;356:129697. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129697>
2. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16:1599–600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1)
3. Gorbunova NA. Assessing the role of meat consumption in human evolutionary changes. A review. *Theory and Practice of Meat Processing.* 2024;9(1):53–64. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2024-9-1-53-64>
4. Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol.* 2017;105:256–261. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.028>
5. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer.* 2018;13:3. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0174-9>
6. Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? *Environ Res.* 2016;145:109–115. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.031>
7. Apata ES, Lasisi OT, Olalaye OO, Apata OC, Okolosi JE, Uthman-Akinhanmi YO et al. Effect of replacing nitrite with ginger powder in brine solution on the quality of cured beef. *Theory and Practice of Meat Processing.* 2025;1(10):67–74. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2025-10-1-67-74>
8. Dong X, Zhuang Z, Zhao Y, Song Z, Xiao W, Wang W et al. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption, Plasma Metabolome, and Risk of Ischemic Heart Disease: A Prospective Cohort Study of UK Biobank. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(7):e027934. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027934>
9. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante Angua K, Rosner BA, Barnett JB. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(9):937–951. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00741-9>
10. Shi W, Huang X, Schooling CM, Zhao JV. Red meat consumption, cardiovascular diseases, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44(28):2626–2635. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad336>
11. WHO. *Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat.* Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>. Accessed: July 6, 2025.
12. WHO report says eating processed meat is carcinogenic: Understanding the findings. Available at: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/2015/11/03/report-says-eating-processed-meat-is-carcinogenic-understanding-the-findings/>. Accessed: July 6, 2025.
13. Martinchik AN, Baturin AK, Baeva BC. Izuchenie fakticheskogo pitaniya s pomoshh'ju analiza chastoty potrebleniya pishhi: sozdanie voprosnika i ocenka dostovernosti metoda. *Proflaktika zabolovaniy i ukreplenie zdorov'ya.* 1998;1(5):14–19. (In Russ).
14. *Nutriciologija i klinicheskaja dietologija: nacional'noe rukovodstvo.* Tutel'jana VA, Nikitjuka DB, editors. Moscow: GEOTAR-MediaPubl, 2021. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/9704-6280-5-NKD-2021-1-1008>
15. Martinchik AN. *Nutriciologija. Osnovy pitaniya cheloveka.* Moscow: GEOTAR-MediaPubl, 2023. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/9704-7782-3-NOP-2023-1-504>
16. Martinchik AN, Baturin AK. *Al'bom porcij produktov i bljud.* Moscow: Institut pitaniya RAMN; 1995. (In Russ).
17. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. *Potreblenie osnovnyh produktov pitaniya v Omskoj oblasti (na dushu naselenija v god; kilogrammov).* (In Russ). Available at: <https://55.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/potreblenie2023.htm?ysclid=m9gmzv6aou336947464>. Accessed: July 6, 2025.
18. Kruch ON, Turchaninov DV, Vilms EA, Shirlina NG. Prevalence of oncopatology risk factors among residents of the Omsk region. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2023;8(2):77–86. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>
19. Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN. Unprocessed red meat consumption in the general working-age population: sociodemographic, behavioral and health-related determinants. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024;93(5):65–72. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-65-72> (in Russ).

## Сведения об авторах

**Меньщикова Юлия Владимировна**, аспирант кафедры гигиены, питания человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0001-7728-3617

**Вильмс Елена Анатольевна** ✉, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0002-0263-044X

**Турчанинова Мария Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0002-2823-607X

**Круч Николай Александрович**, магистрант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0002-9368-1292

**Брусенцова Анна Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0002-8796-7526

## Authors

**Dr. Yulia V. Menshchikova**, MD, Postgraduate Student, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0001-7728-3617

**Dr. Elena A. Vilms** ✉, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0002-0263-044X

**Dr. Maria S. Turchaninova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0002-2823-607X

**Mr. Nikolay A. Kruch**, Master's student, Omsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0002-9368-1292

**Dr. Anna V. Brusentsova**, MD, Cand. Sci., (Medicine), Associate Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0002-8796-7526

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК [616-022.1-06:616.37-089.86]-039.71

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-15-23>

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНУЮ РЕЗЕКЦИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГАМОВ О.Г. ✉

Ильинская больница,

ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2, д. Глухово, г. о. Красногорск, Московская обл., 143421, Россия

## Основные положения

У пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, риск развития инфекции, обусловленной *Clostridioides difficile*, значительно возрастает вследствие ряда различных провоцирующих факторов. Эффективная профилактика клостридиозной инфекции в этой группе требует строгого контроля лекарственной терапии, своевременной диагностики и применения превентивных мер, включая соблюдение противоэпидемических мероприятий в стационаре.

## Резюме

**Цель.** Обобщение и анализ современных данных об эпидемиологических особенностях и мерах профилактики инфекции, обусловленной *Clostridioides difficile*, у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, с акцентом на факторы риска, частоту возникновения инфекции и стратегии снижения заболеваемости в послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** Проведен поиск в базах данных MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane, PubMed, Google Scholar, а также в прямых и обратных ссылках на исследования, опубликованные в период между июнем 2005 г. и июнем 2025 г. Были включены систематические обзоры и мета-анализы, одноцентровые, многоцентровые, поперечные, наблюдательные, проспективные, когортные исследования, а также рандомизированные контролируемые испытания на русском и английском языках. **Результаты.** Установлено, что пациенты, перенесшие панкреатодуоденальную резекцию, находятся в группе высокого риска по развитию

инфекции, обусловленной *Clostridioides difficile* вследствие сочетания ряда факторов. Отмечена высокая распространенность *C. difficile* в хирургических отделениях и связь с тяжелым течением, особенно при инфицировании гипервирулентными риботипами (например, 027). **Заключение.** Инфекция, обусловленная *C. difficile*, представляет серьезную угрозу для пациентов после панкреатодуоденальной резекции. Своевременная диагностика, контроль инфекции и рациональное использование антисекреторных и антибактериальных препаратов являются ключевыми мерами профилактики. Необходимы дальнейшие эпидемиологические и клинические исследования, направленные на уточнение факторов риска и разработку эффективных протоколов ведения таких пациентов.

**Ключевые слова:** инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи, антибиотик-ассоциированная диарея, хирургическая инфекция, послеоперационные осложнения, кишечная микробиота, факторы риска, профилактика

### Корреспонденцию адресовать:

Гамов Олег Геннадьевич, 143421, Россия, Московская обл., г. о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2, e-mail: gamovog@mail.ru

© Гамов О. Г.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Гамов О.Г. Эпидемиология и профилактика инфекции, обусловленной *Clostridioides difficile* у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию (обзор литературы). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):15-23. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-15-23>

Поступила:

26.05.2025

Поступила после доработки:

25.07.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

## Сокращения

КДИ – инфекция, обусловленная *Clostridioides difficile*  
ПДР – панкреатодуоденальная резекция  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибиторы протонной помпы  
SOFA – Sequential Organ Failure Assessment  
CDC – федеральное агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (Centers for Disease Control and Prevention)

REVIEW ARTICLE  
EPIDEMIOLOGY

# EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION IN PATIENTS UNDERGOING PANCREATODUODENECTOMY (NARRATIVE REVIEW)

OLEG G. GAMOV ✉

Ilyinskaya Hospital, Rublyovskoye Predmestye Street, 2, Building 2, Glukhovo Village, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143421, Russia

## HIGHLIGHTS

Patients undergoing pancreatoduodenectomy are at significantly increased risk of developing *Clostridioides difficile* infection due to a variety of predisposing factors. Effective prevention of *C. difficile* infection in this group requires strict control of pharmacotherapy, timely diagnosis, and preventive measures, including adherence to infection control protocols in the hospital setting.

## Abstract

**Aim.** To summarize and analyze current data on the epidemiological characteristics and preventive measures of *Clostridioides difficile* infection in patients after pancreatoduodenectomy, with a focus on risk factors, infection incidence, and strategies to reduce postoperative morbidity. **Materials and Methods.** A comprehensive literature search was conducted using MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane, PubMed, and Google Scholar databases, as well as through citation tracking of studies published between June 2005 and June 2025. The review included systematic reviews and meta-analyses, single- and multicenter studies, cross-sectional, observational, prospective, cohort studies, and randomized controlled trials in both Russian and English. **Results.** Patients who underwent pancreatoduodenectomy were found to

be at high risk of developing *Clostridioides difficile* infection due to a combination of factors. High prevalence of *C. difficile* was noted in surgical departments, with severe disease particularly associated with hypervirulent ribotypes (e.g., 027). **Conclusion.** *C. difficile* infection poses a serious threat to patients after pancreatoduodenectomy. Timely diagnosis, strict infection control, and rational use of antiseptics and antibacterial agents are key preventive measures. Further epidemiological and clinical studies are needed to better define risk factors and to develop effective management protocols for these patients.

**Keywords:** healthcare-associated infection, antibiotic-associated diarrhea, surgical infection, postoperative complications, gut microbiota, risk factors, infection control

### Corresponding author:

Dr. Oleg G. Gamov, Rublyovskoye Predmestye Street, 2, Building 2, Glukhovo Village, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143421, Russia, e-mail: gamovog@mail.ru  
© Oleg G. Gamov.

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Oleg G. Gamov. Epidemiology and prevention of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing pancreatoduodenectomy (narrative review). *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):15-23. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-2-15-23>

**Received:**  
26.05.2025

**Received in revised form:**  
25.07.2025

**Accepted:**  
30.08.2025

**Published:**  
30.09.2025

## Введение

*Clostridioides difficile* (ранее известная как *Clostridium difficile*) – это грамположительная, спорообразующая анаэробная бактерия из семейства *Peptostreptococcaceae* класса *Clostridia*.

*Clostridioides difficile*-ассоциированная инфекция (КДИ) – заболевание, возникающее вследствие дисбаланса кишечной микробиоты с избыточной колонизацией *Clostridioides difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки [1].

КДИ – основная и самая распространенная причина внутрибольничной диареи [2]. Клинически КДИ, как правило, проявляется частым жидким стулом, лихорадкой и болью в эпигастриальной области. Исследования показывают, что пациенты, перенесшие панкреатодуоденальную резекцию (ПДР), имеют повышенный риск развития КДИ. В частности, в 2023 году был опубликован анализ данных Национальной выборки пациентов, получивших стационарное лечение в США за 2016 – 2019 годы, который выявил, что среди пациентов, перенесших ПДР, распространенность КДИ составляла 2,03 % [3].

При отсутствии адекватного антибактериального лечения инфекция может прогрессировать, вызывая значительные воспалительные изменения в стенке толстой кишки, которые сопровождаются некрозом слизистой оболочки и формированием псевдомембран. В тяжелых случаях заболевание может осложниться токсическим мегаколонном, перфорацией кишечной стенки и развитием сепсиса [4].

## Цель исследования

Обобщение и анализ современных данных об эпидемиологических особенностях и мерах профилактики КДИ у пациентов, перенесших ПДР, с акцентом на факторы риска, частоту возникновения инфекции и стратегии снижения заболеваемости в послеоперационном периоде.

## Материалы и методы

Был проведен поиск в базах данных MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane, PubMed, Google Scholar, а также в прямых и обратных ссылках на исследования, опубликованные в период между июнем 2005 г. и июнем 2025 годов. Были включены систематические обзоры и мета-анализы, одноцентровые, многоцентровые, поперечные, наблюдательные, проспективные, когортные исследования, а также рандомизиро-

ванные контролируемые испытания (РКИ) на русском и английском языках.

## Результаты

### Эпидемиология КДИ

В начале 2000-х годов показатели заболеваемости КДИ стали резко возрастать. Быстрое распространение КДИ, которое превысило распространенность *Staphylococcus aureus* в медицинских организациях, было обусловлено появлением штамма NAP1/B1/027, отличающегося по своему генетическому составу, факторам вирулентности и профилям восприимчивости к противомикробным препаратам [5]. Распространение этого ранее редкого и гипервирулентного варианта *C. difficile* коррелировало не только с общим ростом заболеваемости КДИ, но и с увеличением тяжести заболевания и рецидивов, устойчивостью к антибиотикотерапии и более высокими показателями смертности [6]. Дальнейшие молекулярные исследования выявили два различных варианта риботипа 027 – FQR1 и FQR2, которые независимо приобрели мутации, обеспечивающие устойчивость к фторхинолонам [7]. Это было связано с тем, что данные антибиотики широко применялись в медицинской практике в конце XX и начале XXI века, создавая сильное селекционное давление [8]. Линия FQR1, предположительно возникшая в США, проникла в Азию и Швейцарию, тогда как FQR2 получила более широкое распространение, с быстрым ростом в США, Канаде и странах Европы [7].

Появление гипервирулентного штамма *C. difficile* побудило медицинские организации усилить эпиднадзор и проводить более детальные исследования распространения возбудителя. За последние десятилетия сообщалось о новых штаммах, вызывающих КДИ с худшими последствиями для здоровья, таких как риботипы 014/020, 017, 056, 106 и 078/126 [9, 10]. Однако, несмотря на то, что эти клональные линии ассоциируются с тяжелыми формами инфекции, существуют данные, что сам по себе тип штамма не всегда определяет клиническую тяжесть заболевания, особенно вне эпидемических вспышек [11, 12]. Вопрос гипервирулентности отдельных риботипов все еще остается предметом научных дискуссий. Например, поперечные и одноцентровые исследования не выявили существенной разницы в тяжести заболевания между риботипами 027 и 078 [13, 14]. В то же время недавний метаанализ

2024 года показал, что инфекции, вызванные риботипом 027, ассоциируются с более высоким риском тяжелого течения заболевания и осложнений по сравнению с другими риботипами. В частности, 30-дневная смертность, связанная с КДИ, составила 10,2 % для риботипа 027, что значительно выше, чем для риботипов 078 (5,3 %), 001 (3,8 %) и 014 (1,7 %). После же стратификации по методам типирования статистическая значимость этой связи уменьшалась, что указывает на возможное влияние других факторов. [6]. Еще одно исследование 2024 года выявило, что риботип 027 значительно чаще демонстрирует сниженную чувствительность к ванкомицину по сравнению с другими риботипами (OR 13,4;  $p < 0,0001$ ), что может способствовать более тяжелому течению заболевания и повышенному риску рецидивов [15]. Исследование 2023 года, основанное на полном геномном секвенировании, выявило высокие показатели рецидивов инфекции, вызванной риботипом 106. Это подчеркивает его эпидемиологическую значимость и потенциальную связь с тяжелым течением заболевания [16]. Вместе с тем крупномасштабное исследование с участием более 5 000 пациентов не обнаружило статистически значимой связи между риботипами 014/020 и 078/126 и тяжестью заболевания. Основными факторами, ассоциированными с тяжелым течением, оказались клинические показатели, такие как высокий балл по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), лейкоцитоз и низкий уровень альбумина [17]. Учитывая значительную роль иммунного ответа организма в формировании клинической картины, необходимы дальнейшие исследования для более точного понимания взаимосвязи между генотипом возбудителя и тяжестью течения инфекции.

В исследованиях, изучающих показатели КДИ в странах Азии, Европы, Африки и Северной Америки, отмечается, что доля КДИ в популяции госпитализированных пациентов с диареей составляет 14,8–17 % [18, 19]. Однако среди лиц с диареей, ни разу не проходивших стационарное лечение, варьирует от 4 до 8 %, что, по-видимому, подтверждает КДИ как инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [19]. В медицинской организации средняя (приемлемая) плотность инцидентности КДИ составляет 5,3 случая на 10 000 койко-дней (варьирует 2,8–9,3 случая на 10 000 койко-дней) и может осложнять до 1 % госпитализаций [18].

Примечательно, что в некоторых работах за последние 2 десятилетия показан рост внебольничных случаев инфекции (от 20 до 40 % всех случаев КДИ), при которых симптомы заболевания возникают вне стационара, в течение первых 48 часов пребывания в стационаре или через 12 недель и более после выписки [20–22]. Другие же исследования утверждают, что наблюдается снижение случаев КДИ у амбулаторных пациентов [23]. Недавний систематический обзор 49 исследований показал, что средняя распространенность внебольничных КДИ составляет 5 %, а заболеваемость – 7,5 случая на 100 000 человеко-лет, что значительно ниже распространенности, указанной в отчете по надзору CDC [23, 24].

#### **Источники и факторы передачи КДИ**

Контаминация объектов окружающей среды в помещениях, где находятся пациенты с КДИ, является повсеместной, что делает их одним из основных факторов передачи инфекции. Микробиологические обследования жилых помещений и больничных палат, где находились пациенты с КДИ, показали практически 100 % обсемененность туалетных комнат, унитазов, поверхностей, к которым часто притрагиваются люди (ручки дверей, прикроватные тумбочки, бортики кроватей и т.д.) [25].

Источниками инфекции могут быть как пациенты с явной клинической картиной КДИ, так и бессимптомные носители [26]. Помимо самих бактерий, в окружающей среде активно распространяются их споры. После завершения антибактериальной терапии пациента с КДИ, распространение спор *C. difficile* в окружающую среду может происходить еще в течение нескольких недель [27]. Таким образом, бессимптомные носители и реконвалесценты являются крупнейшим резервуаром клостридоидной инфекции (количество бессимптомных носителей примерно в 3 раза превышает число пациентов с клиническими проявлениями заболевания) [28].

#### **Панкреатодуоденальная резекция. Общая характеристика медицинской технологии**

ПДР представляет собой сложное хирургическое вмешательство, которое проводится для лечения различных опухолей поджелудочной железы. Стандартная ПДР включает удаление двенадцатиперстной кишки, проксимального отдела тощей кишки, общего желчного протока, желчного пузыря, головки поджелудочной железы и в ряде случаев дистальную гастрэктомию [29]. Эта

процедура является важнейшим методом лечения рака поджелудочной железы, особенно если опухоль ограничена головкой поджелудочной железы и не имеет отдаленных метастазов. Операция позволяет добиться контроля над болезнью и, в ряде случаев, полного излечения [30].

Несмотря на очевидные преимущества и совершенствование хирургических техник, частота послеоперационных осложнений после ПДР остается высокой и достигает 38–52 % [31].

#### **Факторы, провоцирующие развитие КДИ у пациентов в послеоперационном периоде**

Хирургические пациенты подвергаются воздействию уникальных факторов риска, повышающих их восприимчивость к КДИ, особенно после операций на ЖКТ:

Антибиотики. Профилактическое или терапевтическое применение антибиотиков во время и после операции нарушает нормальную микробиоту кишечника, способствуя колонизации *C. difficile*. [32].

Иммуносупрессия. Хирургический стресс и использование иммунодепрессантов могут ослабить иммунную систему, увеличивая риск обострения инфекции [33].

Нарушение работы ЖКТ. Хирургические вмешательства на органах ЖКТ могут изменять моторику и микробиоту кишечника, создавая благоприятные условия для размножения *C. difficile* [34].

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Пациентам, перенесшим ПДР, часто назначают ИПП в послеоперационном периоде для контроля секреции желудочной кислоты и защиты целостности анастомозов ЖКТ [35]. Применение препаратов, подавляющих секрецию желудочной кислоты, таких как блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и ИПП, может быть потенциальным фактором риска развития КДИ. Несколько исследований указывают на связь между использованием препаратов, снижающих кислотность желудка, в первую очередь ИПП, и развитием КДИ [36, 37]. В то же время недавний анализ 2024 года, проведенный коллегами из Университета Земмельвейса, Венгрия, показал, что ИПП незначительно увеличивают риск КДИ по сравнению с плацебо или другими антисекреторными препаратами. Авторы проанализировали 7 РКИ с 25 118 участниками и не нашли существенной разницы в риске КДИ между двумя группами (RR = 0,94, 95% ДИ 0,55–1,59). Этот результат противоречит данным более ранних наблюдательных исследований, которые демонстрировали поло-

жительную связь между использованием ИПП и риском КДИ [38]. Необходимы дополнительные хорошо спланированные исследования для уточнения вклада ИПП в неблагоприятные исходы у хирургических пациентов.

Длительное пребывание в стационарных условиях и частые госпитализации. Пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, такие как ПДР, имеют многократные и длительные госпитализации, причем зачастую в разных медицинских организациях, что увеличивает вероятность экзогенного инфицирования *C. difficile* [39].

Коморбидность. Сопутствующие заболевания, такие как, например, анемия, болезни печени и почек, нарушение водно-электролитного баланса, а также дефицит массы тела, особенно у хирургических пациентов, увеличивают риск КДИ [40].

Пожилой возраст. Пациенты старше 65 лет имеют повышенный риск КДИ. Исследование выявило возраст  $\geq 65$  лет как независимый фактор риска послеоперационного КДИ [40].

Диагностические сложности. Симптомы КДИ, такие как диарея и боль в эпигастральной области, могут быть ошибочно приняты за обычное послеоперационное течение или другие осложнения [41].

Важно отметить, что КДИ может значительно снизить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде. Пациенты с КДИ нуждаются в более длительном пребывании в стационаре, что увеличивает затраты на лечение и риск других осложнений, включая вторичные инфекции [42].

#### **Методы контроля внутрибольничного распространения КДИ**

Профилактические мероприятия чрезвычайно важны в борьбе с КДИ. Учитывая множественные источники распространения и факторы передачи инфекции, способность *C. difficile* к образованию спор и биопленок, их высокую выживаемость в окружающей среде и длительное бессимптомное персистирование в организме человека, наилучшим профилактическим подходом является мультимодальный.

Пациент с КДИ представляет собой источник распространения *C. difficile* и должен быть немедленно изолирован в отдельную палату с отдельным санузелом [43].

Меры предосторожности в отношении изоляции могут быть прекращены не ранее, чем через 48 ч после устранения симптомов КДИ

(купирования диареи) и восстановления микробиоты кишечника [43].

Пациентам рекомендовано ежедневно мыться в душе для уменьшения контаминации кожных покровов спорами *C. difficile* [44].

При работе с пациентом с КДИ предпочтительно отдавать мытью рук с мылом и водой, т.к. антисептики для рук на спиртовой основе (впрочем, как и на основе других действующих веществ) не эффективны в отношении спор *C. difficile* [43, 44].

Использование средств индивидуальной защиты (СИЗ). При работе с пациентами с КДИ медицинские работники должны соблюдать барьерные меры предосторожности – надевать одноразовый халат и перчатки [44, 45].

Использование одноразовых материалов является предпочтительным для лечения и ухода за пациентами с КДИ [44, 45].

Текущую и заключительную дезинфекцию изделий медицинского назначения, палат и иных помещений, где пребывали пациенты с КДИ, необходимо проводить дезинфицирующими средствами, эффективными в отношении бактериальных спор [44, 45].

Рациональное использование антибиотиков. Управляемое применение антибактериальных препаратов как для лечения, так и для профилактики, способствует уменьшению частоты развития КДИ на 24–60 % (лечение) и на 60–71 % (профилактика) [46]. Например, исследование, проведенное в 2019 году Cengiz T.B. и коллегами, направленное на оценку эффективности программ рационального использования антибиотиков показало, что изменение политики антибиотикопрофилактики на основе локальных данных о чувствительности микроорганизмов привело к снижению частоты КДИ с 8,1 % до 1,9 % у пациентов после ПДР [47].

В РФ имеются актуальные клинические рекомендации, разрешенные к применению с 1 января 2025 года по диагностике, лечению и профилактике *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых «Энтероколит, вызванный *Clostridioides diffi-*

*cile (C. difficile)*». Авторы документа рекомендуют также соблюдать превентивные меры предосторожности при контакте с пациентом с подозрением на клостридиодидную инфекцию до получения результатов лабораторного обследования. Кроме того, при невозможности размещения пациента с инфекцией *C. difficile* в отдельной палате, допускается когортная изоляция, т.е. нахождение нескольких пациентов с клостридиодидным колитом в одной палате при условии размещения их отдельно от пациентов, инфицированных другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (например, метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* или ванкомицин-резистентными энтерококками) для предотвращения перекрестной передачи инфекции в стационаре [48].

## Заключение

*C. difficile* остается значимой причиной ИСМП и все чаще регистрируется у амбулаторных пациентов с ростом заболеваемости рецидивирующей КДИ в последние годы. Важно понимать эпидемиологию *C. difficile*, включая изменения преобладающих риботипов, чтобы добиться постоянных скоординированных эпидемиологических мер, которые помогут в выявлении случаев, мониторинге тенденций и обнаружении потенциальных резервуаров инфекции. Пациенты, перенесшие ПДР, находятся в группе повышенного риска развития КДИ. Эффективная профилактика и контроль инфекции, обусловленной *C. difficile* в этой группе пациентов требуют комплексного подхода, включающего рациональное использование ИПП, строгие меры эпидемиологического контроля и индивидуальную оценку рисков. Не менее важным аспектом профилактики КДИ является и грамотное управление антимикробной терапией. Даже такие эффективные препараты как ванкомицин могут способствовать развитию устойчивости бактерий при неправильном использовании, что создает дополнительные сложности в лечении инфекции.

## Вклад автора

**О.Г. Гамов:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; полная ответственность за содержание.

Автор утвердил окончательную версию статьи.

## Author contribution

**Oleg G. Gamov:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

Author approved the final version of the article.

## Литература :

1. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у колопроктологических больных (обзор литературы). *Колопроктология*. 2017;1(59):59–67. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-1-59-67>
2. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G., Dumyati G., Kainer M.A., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(13):1198–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801> Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2022;386(24):2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMx210023>
3. Tariq R., Tahir M.W., Khanna S. A233 Outcomes of *Clostridioides difficile* infection in surgical patients: results from national inpatient sample 2016–2019. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 1):64–65. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwac036.233>
4. Sailhamer E.A., Carson K., Chang Y., Zacharias N., Spaniolas K., Tabbara M., et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch. Surg.* 2009;144(5):433–439. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.51>
5. Akorful R.A.W., Odooom A., Awere-Duodu A., Donkor E.S. The Global Burden of *Clostridioides difficile* Infections, 2016–2024: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect. Dis. Rep.* 2025;17(2):31. <https://doi.org/10.3390/idr17020031>
6. Abou Chakra C.N., Gagnon A., Lapointe S., Granger M.-F., Lévesque S., Valiquette L. The strain and clinical outcome of *Clostridioides difficile* infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect. Dis.* 2024;11(3):ofae085. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae085>
7. He M., Miyajima F., Roberts P., Ellison L., Pickard D.J., Martin M.J., et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat. Genet.* 2013;45:109–113. <https://doi.org/10.1038/ng.2478>
8. Linder J.A., Huang E.S., Steinman M.A., Gonzales R., Stafford R.S. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am. J. Med.* 2005;118(3):259–268. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.09.015>
9. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., Brazier J.S., Wilcox M.H., Rupnik M., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377(9759):63–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61266-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61266-4)
10. Goorhuis A., Bakker D., Corver J., Debast S.B., Harmanus C., Notermans D.W., et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(9):1162–1170. <https://doi.org/10.1086/592257>
11. Gerding D.N., Johnson S., Rupnik M., Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* 2014;5(1):15–27. <https://doi.org/10.4161/gmic.26854>
12. Depestel D.D., Aronoff D.M. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J. Pharm. Pract.* 2013;26(5):464–475. <https://doi.org/10.1177/0897190013499521>
13. Walk S.T., Micic D., Jain R., Lo E.S., Trivedi I., Liu E.W., et al. *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(12):1661–1668. <https://doi.org/10.1093/cid/cis786>
14. Venugopal A.A., Riederer K., Patel S.M., Szpunar S., Jahamy H., Valenti S., et al. Lack of association of outcomes with treatment duration and microbiologic susceptibility data in *Clostridium difficile* infections in a non-NAP1/BI/027 setting. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012;44(4):243–249. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.631029>
15. Eubank T.A., Dureja C., Gonzales-Luna A.J., Hurdle J.G., Garey K.W. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Clostridioides difficile* Is Associated With Specific Ribotypes. *Open Forum Infect. Dis.* 2024;11(11):ofae588. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae588>
16. Suárez-Bode L., López-Causapé C., Arcay R.M., Oliver A., Mena A. Whole Genome Sequencing Evidences High Rates of Relapse in *Clostridioides difficile* Infection Caused by the Epidemic Ribotype 106. *Appl. Microbiol.* 2023;3:64–75. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol3010005>
17. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7):e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
18. Borren N.Z., Ghadermarzi S., Hutfless S., Ananthkrishnan A.N. The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PLoS ONE.* 2017;12(5):e0176797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176797>
19. Curcio D., Cané A., Fernández F.A., Correa J. *Clostridium difficile*-associated Diarrhea in Developing Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect. Dis. Ther.* 2019;8(1):87–103. <https://doi.org/10.1007/s40121-019-0231-8>
20. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., Khanna S., Furuya-Kanamori L., Abuzeid N., et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:8. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3>
21. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L., Kammer P.P., Orenstein R., St Sauver J.L., et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(1):89–95. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.398>
22. Du T., Choi K.B., Silva A., Golding G.R., Pelude L., Hizon R., et al. Characterization of Healthcare-Associated and Community-Associated *Clostridioides difficile* Infections among Adults, Canada, 2015–2019. *Emerg. Infect. Dis.* 2022;28(6):1128–1136. <https://doi.org/10.3201/eid2806.212262>
23. Álvarez-Villalobos N.A., Ruiz-Hernandez F.G., Méndez-Arellano A.C., Azamar-Márquez J.M., Camacho-Ortiz A. Epidemiologic profile of community-acquired *Clostridioides difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2025;153:e46. <https://doi.org/10.1017/S0950268825000202>
24. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridioides difficile* infections. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/clostridioides-difficile-infections-annual-epidemiological-report-2016-2017>. Accessed: July 6, 2017.
25. Shaughnessy M.K., Bobr A., Kuskowski M.A., Johnston B.D., Sadowsky M.J., Khoruts A., et al. Environmental Contamination in Households of Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016;82(9):2686–2692. <https://doi.org/10.1128/AEM.03888-15>
26. De-la-Rosa-Martínez D., Villaseñor-Echavarrí R., Vilar-Compte D., Mosqueda-Larrauri V., Zinsler-Peniche P., Blumberg S. Heterogeneity of *Clostridioides difficile* asymptomatic colonization prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Gut Pathogens.* 2015;17(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00674-0>
27. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M., Bobulsky G.S., Donskey C.J. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(1):21–27. <https://doi.org/10.1086/649016>
28. Guerrero D.M., Becker J.C., Eckstein E.C., Kundrapu S., Deshpande A., Sethi A.K., et al. Asymptomatic carriage of toxigenic *Clostridium difficile* by hospitalized patients. *J. Hosp. Infect.* 2013;85(2):155–158. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.07.002>
29. Changazi S.H., Ahmed Q., Bhatti S., Siddique S., Abdul Raffay E., Farook M.W., et al. Whipple Procedure: A Five-Year Clinical Experience in Tertiary Care Center. *Cureus.* 2020;12(11):e11466. <https://doi.org/10.7759/cureus.11466>
30. Zhang C., Zirona A., Vierkant R.A., Starlinger P., Warner S., Smoot R., et al. Quality of Life and Gastrointestinal Symptoms in Long-term Survivors of Pancreatic Cancer Following Pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* 2024;279(5):842–849. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006053>
31. Шатверян Г.А., Чардаров Н.К., Никода В.В., Багмет Н.Н., Таджибова И.М., Лишова Е.А. и др. Ближайшие результаты после панкреатодуоденальных резекций у пациентов в возрасте 70 лет и старше. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;(1):25–32. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202001125>
32. Mada P.K., Alam M.U. *Clostridioides difficile* infection. [Updated 2024 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>. Accessed: July 6, 2025.
33. Abdelsattar Z.M., Krapohl G., Alrahmani L., Banerjee M., Krell R.W., Wong S.L., et al. Postoperative burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2015;36(1):40–46. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.8>
34. Lundeen S.J., Otterson M.F., Binion D.G., Carman E.T., Peppard W.J. *Clostridium difficile* enteritis: an early postoperative complication in inflammatory bowel disease patients after colectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11(2):138–142. <https://doi.org/10.1007/s11605-006-0022-x>
35. Butler J.R., Rogers T., Eckart G., Martens G.R., Ceppa E.P., House M.G., et al. Is antisecretory therapy after pancreatoduodenectomy necessary?

- Meta-analysis and contemporary practices of pancreatic surgeons. *J. Gastrointest. Surg.* 2015;19(4):604–612. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2765-8>
36. Huang C.H., Tseng Y.H., Tsai W.S., Su C.C., Cheng C.L., Kao Yang Y.H., et al. Association Between Risk of *Clostridium difficile* Infection and Duration of Proton Pump Inhibitor or H2-Receptor Antagonist Use in Hospitalized Patients. *Infect. Dis. Ther.* 2024;13(2):373–383. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00922-5>
  37. Heard K.L., Killington K., Mughal N., Moore L.S.P., Hughes S. Clinical outcomes of temocillin use for invasive *Enterobacteriales* infections: a single-centre retrospective analysis. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021;3(1):dlab005. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab005>
  38. Floria D.-E., Obeidat M., Váncsa S., Kávási S.B., Földvári-Nagy L., Hegyi P., et al. Proton Pump Inhibitors are Not Associated with an Increased Risk of *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. SSRN. 2024. Available at: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5011563>. Accessed: July 6, 2025.
  39. Miller A.C., Sewell D.K., Segre A.M., Pemmaraju S.V., Polgreen P.M. Risk for *Clostridioides difficile* Infection Among Hospitalized Patients Associated With Multiple Healthcare Exposures Prior to Admission. *J. Infect. Dis.* 2021;224(4):684–694. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa773>
  40. Eeuwijk J., Ferreira G., Yarzabal J.P., Robert-Du Ry van Beest Holle M. A Systematic Literature Review on Risk Factors for and Timing of *Clostridioides difficile* Infection in the United States. *Infect. Dis. Ther.* 2024;13(2):273–298. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00919-0>
  41. Manzoor F., Manzoor S., Pinto R., Brown K., Langford B.J., Daneman N. Does this patient have *Clostridioides difficile* infection? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023;29(11):1367–1374. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.06.010>
  42. Armstrong E.P., Malone D.C., Franic D.M., Pham S.V., Gratie D., Amin A. Patient Experiences with *Clostridioides difficile* Infection and Its Treatment: A Systematic Literature Review. *Infect. Dis. Ther.* 2023;12(7):1775–1795. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00833-x>
  43. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7):e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
  44. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Reguła J., Ryzdewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Prz Gastroenterol.* 2020;15(1):1–21. <https://doi.org/10.5114/pg.2020.93629>
  45. Jury L.A., Guerrero D.M., Burant C.J., Cadnum J.L., Donskey C.J. Effectiveness of routine patient bathing to decrease the burden of spores on the skin of patients with *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2011;32(2):181–184. <https://doi.org/10.1086/657911>
  46. Turner N.A., Anderson D.J. Hospital Infection Control: *Clostridioides difficile*. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):98–108. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701234>
  47. Cengiz T.B., Jarrar A., Power C., Joyce D., Anzlovar N., Morris-Stiff G. Antimicrobial Stewardship Reduces Surgical Site Infection Rate, as well as Number and Severity of Pancreatic Fistulae after Pancreatoduodenectomy. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2020;21(3):212–217. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.108>
  48. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Андреев Д.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ), Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

## References:

1. Safin AL, Achkasov SI, Sukhina MA, Sushkov OL. Risk factors for diarrhea associated with *Clostridium difficile*, in coloproctological patients (review). *Koloproktologia*. 2017;1(59):59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-1-59-67>
2. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G., Dumyati G., Kainer M.A., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(13):1198–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801> Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 2022;386(24):2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMc210023>
3. Tariq R., Tahir M.W., Khanna S. A233 Outcomes of *Clostridioides difficile* infection in surgical patients: results from national inpatient sample 2016–2019. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2023;6(Suppl 1):64–65. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwac036.233>
4. Sailhamer E.A., Carson K., Chang Y., Zacharias N., Spaniolas K., Tabbara M., et al. Fulminant *Clostridioides difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch. Surg.* 2009;144(5):433–439. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.51>
5. Akorful R.A.A., Odooom A., Awere-Duodu A., Donkor E.S. The Global Burden of *Clostridioides difficile* Infections, 2016–2024: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect. Dis. Rep.* 2025;17(2):31. <https://doi.org/10.3390/idr17020031>
6. Abou Chakra C.N., Gagnon A., Lapointe S., Granger M.-F., Lévesque S., Valiquette L. The strain and clinical outcome of *Clostridioides difficile* infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect. Dis.* 2024;11(3):ofae085. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae085>
7. He M., Miyajima F., Roberts P., Ellison L., Pickard D.J., Martin M.J., et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat. Genet.* 2013;45:109–113. <https://doi.org/10.1038/ng.2478>
8. Linder J.A., Huang E.S., Steinman M.A., Gonzales R., Stafford R.S. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am. J. Med.* 2005;118(3):259–268. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.09.015>
9. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H., Brazier J.S., Wilcox M.H., Rupnik M., et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377(9759):63–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61266-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61266-4)
10. Goorhuis A., Bakker D., Corver J., Debast S.B., Harmanus C., Notermans D.W. et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(9):1162–1170. <https://doi.org/10.1086/592257>
11. Gerding D.N., Johnson S., Rupnik M., Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* 2014;5(1):15–27. <https://doi.org/10.4161/gmic.26854>
12. Depestel D.D., Aronoff D.M. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J. Pharm. Pract.* 2013;26(5):464–475. <https://doi.org/10.1177/0897190013499521>
13. Walk S.T., Micic D., Jain R., Lo E.S., Trivedi I., Liu E.W., et al. *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin. Infect. Dis.* 2012;55(12):1661–1668. <https://doi.org/10.1093/cid/cis786>
14. Venugopal A.A., Riederer K., Patel S.M., Szpunar S., Jahamy H., Valenti S., et al. Lack of association of outcomes with treatment duration and microbiologic susceptibility data in *Clostridium difficile* infections in a non-NAP1/BI/027 setting. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012;44(4):243–249. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.631029>
15. Eubank T.A., Dureja C., Gonzales-Luna A.J., Hurdle J.G., Garey K.W. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Clostridioides difficile* Is Associated With Specific Ribotypes. *Open Forum Infect. Dis.* 2024;11(11):ofae588. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae588>
16. Suárez-Bode L., López-Causapé C., Arcay R.M., Oliver A., Mena A. Whole Genome Sequencing Evidences High Rates of Relapse in *Clostridioides difficile* Infection Caused by the Epidemic Ribotype 106. *Appl. Microbiol.* 2023;3:64–75. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol3010005>
17. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7):e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
18. Borren N.Z., Ghadermarzi S., Hutfless S., Ananthkrishnan A.N. The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176797>
19. Curcio D., Cané A., Fernández F.A., Correa J. *Clostridium difficile*-associated Diarrhea in Developing Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect. Dis. Ther.* 2019;8(1):87–103. <https://doi.org/10.1007>

- s40121-019-0231-8
20. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V., Khanna S., Furuya-Kanamori L., Abuzeid N., et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14(8). <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3>
  21. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L., Kammer P.P., Orenstein R., St Sauver J.L., et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(1):89–95. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.398>.
  22. Du T., Choi K.B., Silva A., Golding G.R., Pelude L., Hizon R. et al. Characterization of Healthcare-Associated and Community-Associated *Clostridioides difficile* Infections among Adults, Canada, 2015–2019. *Emerg. Infect. Dis.* 2022;28(6):1128–1136. <https://doi.org/10.3201/eid2806.212262>
  23. Álvarez-Villalobos N.A., Ruiz-Hernandez F.G., Méndez-Arellano A.C., Azamar-Márquez J.M., Camacho-Ortiz A. Epidemiologic profile of community-acquired *Clostridioides difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2025;153:e46. <https://doi.org/10.1017/S0950268825000202>
  24. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/clostridioides-difficile-infections-annual-epidemiological-report-2016-2017>. Accessed: July 6, 2017.
  25. Shaughnessy M.K., Bobr A., Kuskowski M.A., Johnston B.D., Sadowsky M.J., Khoruts A., et al. Environmental Contamination in Households of Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016;82(9):2686–2692. <https://doi.org/10.1128/AEM.03888-15>
  26. De-la-Rosa-Martínez D., Villaseñor-Echavarrí R., Vilar-Compte D., Mosqueda-Larrauri V., Zinser-Peniche P., Blumberg S. Heterogeneity of *Clostridioides difficile* asymptomatic colonization prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Gut Pathogens.* 2015;17(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00674-0>
  27. Sethi A.K., Al-Nassir W.N., Nerandzic M.M., Bobulsky G.S., Donskey C.J. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010;31(1):21–27. <https://doi.org/10.1086/649016>
  28. Guerrero D.M., Becker J.C., Eckstein E.C., Kundrapu S., Deshpande A., Sethi A.K., et al. Asymptomatic carriage of toxigenic *Clostridium difficile* by hospitalized patients. *J. Hosp. Infect.* 2013;85(2):155–158. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.07.002>
  29. Changazi S.H., Ahmed Q., Bhatti S., Siddique S., Abdul Raffay E., Farooka M.W. et al. Whipple Procedure: A Five-Year Clinical Experience in Tertiary Care Center. *Cureus.* 2020;12(11):e11466. <https://doi.org/10.7759/cureus.11466>
  30. Zhang C., Zirona A., Vierkant R.A., Starlinger P., Warner S., Smoot R., et al. Quality of Life and Gastrointestinal Symptoms in Long-term Survivors of Pancreatic Cancer Following Pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* 2024;279(5):842–849. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000006053>
  31. Shatverian GA, Chardarov NK, Nikoda VV, Bagmet NN, Tazhibova IM, Lishova EA, et al. Short-term results of pancreatoduodenectomy in patients over 70 years old. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(1):25–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202001125>
  32. Mada P.K., Alam M.U. *Clostridioides difficile* infection. [Updated 2024 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>. Accessed: July 6, 2025.
  33. Abdelsattar Z.M., Krapohl G., Alrahmani L., Banerjee M., Krell R.W., Wong S.L., et al. Postoperative burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2015;36(1):40–46. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.8>
  34. Lundeen S.J., Otterson M.F., Binion D.G., Carman E.T., Peppard W.J. *Clostridium difficile* enteritis: an early postoperative complication in inflammatory bowel disease patients after colectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11(2):138–142. <https://doi.org/10.1007/s11605-006-0022-x>
  35. Butler J.R., Rogers T., Eckart G., Martens G.R., Ceppa E.P., House M.G., et al. Is antisecretory therapy after pancreatoduodenectomy necessary? Meta-analysis and contemporary practices of pancreatic surgeons. *J. Gastrointest. Surg.* 2015;19(4):604–612. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2765-8>
  36. Huang C.H., Tseng Y.H., Tsai W.S., Su C.C., Cheng C.L., Kao Yang Y.H., et al. Association Between Risk of *Clostridium difficile* Infection and Duration of Proton Pump Inhibitor or H2-Receptor Antagonist Use in Hospitalized Patients. *Infect. Dis. Ther.* 2024;13(2):373–383. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00922-5>
  37. Heard K.L., Killington K., Mughal N., Moore L.S.P., Hughes S. Clinical outcomes of temocillin use for invasive *Enterobacteriales* infections: a single-centre retrospective analysis. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021;3(1):dlab005. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab005>
  38. Floria D.-E., Obeidat M., Váncsa S., Kávási S.B., Földvári-Nagy L., Hegyi P., et al. Proton Pump Inhibitors are Not Associated with an Increased Risk of *Clostridioides Difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *SSRN.* 2024. Available at: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5011563>. Accessed: July 6, 2025.
  39. Miller A.C., Sewell D.K., Segre A.M., Pemmaraju S.V., Polgreen P.M. Risk for *Clostridioides difficile* Infection Among Hospitalized Patients Associated With Multiple Healthcare Exposures Prior to Admission. *J. Infect. Dis.* 2021;224(4):684–694. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa773>
  40. Eeuwijk J., Ferreira G., Yarzabal J.P., Robert-Du Ry van Beest Holle M. A Systematic Literature Review on Risk Factors for and Timing of *Clostridioides difficile* Infection in the United States. *Infect. Dis. Ther.* 2024;13(2):273–298. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00919-0>
  41. Manzoor F., Manzoor S., Pinto R., Brown K., Langford B.J., Daneman N. Does this patient have *Clostridioides difficile* infection? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023;29(11):1367–1374. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.06.010>
  42. Armstrong E.P., Malone D.C., Franic D.M., Pham S.V., Gratie D., Amin A. Patient Experiences with *Clostridioides difficile* Infection and Its Treatment: A Systematic Literature Review. *Infect. Dis. Ther.* 2023;12(7):1775–1795. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00833-x>
  43. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018;66(7):e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
  44. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Reguła J., Rydzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Prz Gastroenterol.* 2020;15(1):1–21. <https://doi.org/10.5114/pg.2020.93629>
  45. Jury L.A., Guerrero D.M., Burant C.J., Cadnum J.L., Donskey C.J. Effectiveness of routine patient bathing to decrease the burden of spores on the skin of patients with *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2011;32(2):181–184. <https://doi.org/10.1086/657911>
  46. Turner N.A., Anderson D.J. Hospital Infection Control: *Clostridioides difficile*. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):98–108. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701234>
  47. Cengiz T.B., Jarrar A., Power C., Joyce D., Anzlovar N., Morris-Stiff G. Antimicrobial Stewardship Reduces Surgical Site Infection Rate, as well as Number and Severity of Pancreatic Fistulae after Pancreatoduodenectomy. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2020;21(3):212–217. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.108>
  48. Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N. et al. Clinical practice guidelines of the scientific society for the clinical study of human microbiome, of the russian gastroenterological association and the russian society for the prevention of non-communicable diseases on the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(3):85–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

## Сведения об авторе

Гамов Олег Геннадьевич ✉, заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическому режиму, Акционерное общество «Ильинская больница».  
ORCID: 0009-0000-7062-7085

## Author

Dr. Oleg G. Gamov ✉, MD, Deputy Chief Executive Officer on Disease Surveillance, Ilyinskaya Hospital.  
ORCID: 0009-0000-7062-7085

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 578.834.1-036.22:616-051

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-24-35>

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19 У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

КУДАШЕВА С.В.<sup>1</sup> ✉, ЛЕБЕДЕВА И.Б.<sup>2</sup>, БРУСИНА Е.Б.<sup>2</sup><sup>1</sup>Кузбасская клиническая инфекционная больница  
ул. Волгоградская, д. 43б, г. Кемерово, 650036, Россия<sup>2</sup>Кемеровский государственный медицинский университет  
ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия

## Основные положения

Медицинские работники относятся к категории повышенного риска развития заболеваний с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. В условиях возрастающих биологических угроз необходимо продолжение изучения опыта пандемии COVID-19, в том числе ее региональных особенностей для совершенствования защиты медицинского персонала от биологических рисков.

## Резюме

**Цель.** Оценка региональных особенностей развития эпидемического процесса COVID-19 у медицинских работников. **Материалы и методы.** Выполнено сплошное описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности от COVID-19 основного населения и медицинских работников Кемеровской области – Кузбасса в период пандемии (2020–2022 гг.), которое предполагало изучение интенсивности проявлений эпидемического процесса COVID-19, распределения заболеваемости во времени и пространстве, структуры заболеваемости по полу, возрасту и врачебной специальности. Для оценки динамики эпидемического процесса оценивался темп роста и темп прироста (%) заболеваемости, смертности. Информация о случаях COVID-19 получена из Формы федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» № 2, Федерального регистра лиц, больных COVID-19 за 2020–2022 гг. (количество заболевших – 212997, в том числе медицинских работников – 7513), Формы №30 «Сведения о медицинской организации» за 2020–2022 гг. (количество медицинских работников – 99848), протоколов патологоанатомического вскрытия, Формы №013/у (n = 2848). Кроме того, изучены результаты определения антител к SARS-CoV-2 в 2020 г. у медицинских работников Кемеровской области – Кузбасса (n = 41355) до введения вакцинации. **Результаты.** Заболеваемость COVID-19 медицинских работников

была в 2,77 раза выше, чем населения, не занятого оказанием медицинской помощи (средний многолетний (2020–2022 гг.) показатель заболеваемости медицинских работников – 7524,44  $\frac{0}{000}$  (95 % ДИ [7386,94 – 7661,93]). Смертность среди медицинских работников составила 17,89  $\frac{0}{000}$  и была в 2,24 раза ниже, чем основного населения Кемеровской области – Кузбасса. После введения вакцинации в 2021 г. заболеваемость медицинских работников снизилась (5587,52  $\frac{0}{000}$  (95 % ДИ [5485,14 – 5689,90],  $T_{\text{сниж}} = 14,48$  %), смертность сократилась в 1,63 раза. Врачи-терапевты и врачи общих врачебных практик болели чаще врачей других специальностей (344,83 на 1000 врачей данного профиля). В период пандемии наиболее уязвимой возрастной группой среди медицинских работников оказалась категория от 50 до 64 лет (7491,76  $\frac{0}{000}$ ). **Заключение.** Заболеваемость медицинских работников COVID-19 на территории наблюдения была в 2,77 раза выше, чем населения. Самая высокая заболеваемость регистрировалась среди врачей (107,59  $\frac{0}{00}$ ) с максимальными показателями у врачей-терапевтов поликлиник и врачей общей практики (344,83  $\frac{0}{00}$ ). Смертность от COVID-19 среди медицинских работников была в 2,24 раза ниже, чем в общей популяции населения. Для совершенствования защиты медицинского персонала от биологических рисков необходимо продолжение изучения опыта пандемии, в том числе ее региональных особенностей.

**Ключевые слова:** COVID-19, медицинские работники, заболеваемость, смертность, эпидемический процесс

## Корреспонденцию адресовать:

Кудашева Светлана Владимировна, 650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 43б, e-mail: gikb8glv@mail.ru

© Кудашева С. В. и др.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований Кемеровского государственного медицинского университета (выписка из протокола № 275/к от 10.11.2021г.). Исследование не требует получения информированного согласия пациентов.

**Конфликт интересов.** Кудашева С.В. и Лебедева И.Б. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Е.Б. Брусина – главный редактор журнала «Фундаментальная и клиническая медицина», но в данном случае не имела никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кудашева С.В., Лебедева И.Б., Брусина Е.Б. Эпидемиологическая характеристика COVID-19 у медицинских работников. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2025;10(3):24-35. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-24-35>

**Поступила:**

19.07.2025

**Поступила после доработки:**

06.08.2025

**Принята в печать:**

30.08.2025

**Дата печати:**

30.09.2025

## Сокращения

COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция

ORIGINAL RESEARCH  
EPIDEMIOLOGY

# EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 IN HEALTHCARE WORKERS

SVETLANA V. KUDASHEVA <sup>1</sup>✉, IRINA B. LEBEDEVA<sup>2</sup>, ELENA B. BRUSINA<sup>2</sup><sup>1</sup>*Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital  
Volgogradskaya Street, 43b, Kemerovo, 650036, Russia*<sup>2</sup>*Kemerovo State Medical University  
Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia*

## HIGHLIGHTS

Healthcare workers belong to a high-risk category of developing airborne diseases. In the context of increasing biological threats, it is essential to continue studying the experience of the COVID-19 pandemic, including its regional features, in order to improve the protection of healthcare workers from biological risks.

## Abstract

**Aim.** To study regional features of the COVID-19 pandemic in healthcare workers. **Materials and Methods.** We conducted a descriptive epidemiological study of COVID-19 incidence and mortality in healthcare workers and general population of the Kemerovo Region during the pandemic (2020–2022). The study included analysis of pandemic intensity, and the structure of incidence by sex, age, and medical specialty. To evaluate epidemic dynamics, we estimated the growth rate and increase rate (%) of incidence and mortality. Data on COVID-19 cases were obtained from the Federal Statistical Reporting Form No. 2 “Information on Infectious and Parasitic Diseases,” the Federal Register of COVID-19 Patients for 2020–2022 (total number of cases: 212,997, including 7,513 healthcare workers), and Statistical Form No. 30 “Information on Medical Organizations” for 2020–2022 (total number of healthcare workers: 99,848), autopsy reports, and Form No. 013/u (n = 2,848). We have also analyzed the results of SARS-CoV-2 antibody testing among healthcare workers in Kemerovo Region in 2020 (n = 41,355) prior to the start of the vaccination. **Results.** The incidence of COVID-19 in healthcare workers was 2.77-fold higher than in the rest of the population (average long-term (2020–2022)

incidence among the healthcare workers was 7524.4 per 100,000 (95% CI [7386.9–7661.9]). Mortality among healthcare workers was 17.9 per 100,000, and was 2.24-fold lower than in the rest of the population. Following the introduction of vaccination in 2021, the incidence among the healthcare workers decreased (5,587.5 per 100,000 (95 % CI [5485.1–5689.9], reduction rate = 14.48 %), and mortality declined by 1.63-fold. Internists and general practitioners were affected more frequently as compared with other specialties (344.83 per 1,000 doctors of this category). During the pandemic, the most vulnerable age group among healthcare workers was 50–64 years old (7,491.8 per 100,000). **Conclusion.** The incidence of COVID-19 among healthcare workers in Kemerovo Region was 2.77-fold higher than in the general population. The highest incidence was observed among physicians (107.6 per 1,000), with maximum rates among outpatient internists and general practitioners (344.8 per 1,000). The mortality from COVID-19 among healthcare workers was 2.24-fold lower than in the general population. To improve the protection of medical personnel from biological risks, it is necessary to continue studying the experience of the pandemic, including its regional features.

**Keywords:** COVID-19, healthcare workers, incidence, mortality, epidemic process

### Corresponding author:

Dr. Svetlana V. Kudasheva, Volgogradskaya Street, 43b, Kemerovo, 650036, Russia, e-mail: gikb8glv@mail.ru

© Svetlana V. Kudasheva et al.

**Ethics Statement.** The study was approved by the Committee on Ethics and Evidence for Medical Scientific Research of the Kemerovo State Medical University (protocol No. 275/κ dated November 11, 2021). Informed consent has not been required for this study.

**Conflict of Interest.** Svetlana V. Kudasheva and Irina B. Lebedeva declare

that there is no conflict of interest. Elena B. Brusina is the Editor-in-Chief of the Journal Fundamental and Clinical Medicine, but in this case, she had no involvement in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's standard peer review process.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Svetlana V. Kudasheva, Irina B. Lebedeva, Elena B. Brusina. Epidemiological features of COVID-19 in healthcare workers. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):24-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-24-35>

**Received:**

19.07.2024

**Received in revised form:**

06.08.2025

**Accepted:**

30.08.2025

**Published:**

30.09.2025

## Введение

Опасные вирусные инфекции сопровождают человечество всю историю его существования. Только вирусом гриппа было вызвано более 130 крупных эпидемий и пандемий. Более трех лет население планеты находилось в условиях агрессивного воздействия пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) [1].

Большинством исследователей результат воздействия пандемии на различные категории населения расценивается как беспрецедентный, разнонаправленный и масштабный, как явление с отдаленными последствиями для здоровья [2].

Несмотря на окончание пандемии, по приносимому ущербу COVID-19 по итогам 2024 г. находится на 2-м месте в структуре экономической значимости инфекционных заболеваний (без туберкулеза, ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов) с финансовым бременем в 91 602873,0 тыс. руб.<sup>1</sup>

Одной из наиболее уязвимых категорий населения в период пандемии стали сотрудники медицинских организаций, относящиеся к группам с высоким и очень высоким риском заражения COVID-19 [3].

Ранние сообщения показали, что медицинские работники не только подвергались высокому риску заражения, но и часто тяжело переносили болезнь [4, 5].

Эпидемиология COVID-19 продолжает изучаться. Были описаны многочисленные факторы риска, что привело к признанию COVID-19 профессиональным заболеванием для медицинских работников [6]. В структуре профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием биологических факторов, в 2024 году на долю COVID-19 приходилось 30,5%<sup>2</sup>.

Пандемия оказала серьёзное влияние на психологическое благополучие медицинских работников во всём мире, о чём свидетельствует большое количество публикаций, посвященных депрессии, эмоциональному истощению и другим типам расстройств [6, 7, 8].

В литературе обсуждается влияние коморбидности на отдаленные исходы COVID-19 [9] и другие факторы риска [10, 11].

Значительная часть исследований посвящена эффективности вакцинации [12, 13] и мерам неспецифической профилактики [14].

Однако современные реалии требуют переосмысления влияния текущих вызовов и риска биологических угроз на распространение респираторных патогенов [15, 16], изучения действия на эпидемический процесс региональных особенностей. К их числу относятся плотность населения, урбанизация, миграционные потоки, структура населения, климатические и экологические условия, особенности организации медицинской помощи, обеспеченность медицинскими кадрами. Очевидно, что к настоящему времени система защиты медицинского персонала от воздействия биологического фактора не является оптимальной [17]. Для ее совершенствования требуется не только детальное изучение влияния пандемии на различные категории населения, но и научное обоснование системы мероприятий по сохранению здоровья медицинских работников в постпандемический период на основе оценки региональных особенностей развития эпидемического процесса COVID-19 с возможностью использования при аэрозольных инфекциях любой этиологии.

## Цель исследования

Оценка региональных особенностей развития эпидемического процесса COVID-19 у медицинских работников.

## Материалы и методы

Выполнено сплошное описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности от COVID-19 основного населения и медицинских работников Кемеровской области – Кузбасса в период пандемии (2020–2022 гг.), которое предполагало изучение интенсивности проявлений эпидемического процесса COVID-19, распределения заболеваемости во времени и пространстве, структуры заболеваемости по полу, возрасту и врачебной специальности. Для оценки динамики эпидемического процесса оценивался темп роста и темп прироста (%) заболеваемости, смертности.

Информация о случаях COVID-19 получена из Формы федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» № 2, Федерального

<sup>1</sup> Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году». [https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD\\_SEB.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf)

<sup>2</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. -

регистра лиц, больных COVID-19 за 2020–2022 гг. (количество заболевших – 212997, в том числе медицинских работников – 7513), Форма №30 «Сведения о медицинской организации» за 2020–2022 гг. (количество медицинских работников – 99848), протоколов патологоанатомического вскрытия, Форма №013/у (n = 2848). Кроме того, изучены результаты определения антител к SARS-CoV-2 в 2020 г. у медицинских работников Кемеровской области – Кузбасса (n = 41355) до введения вакцинации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft), пакета статистических программ Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft). Отличный от нормального характер распределения данных определен с помощью теста Шапиро-Вилка. Межгрупповое сравнение проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей и их 95 % доверительного интервала (ДИ). Для обнаружения значимых различий между двумя группами данные описывали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона. Скорректированные поправкой Йейтса значения  $\chi^2$  и p рассчитаны с 95 % доверительным интервалом. Для определения меры сходства заболеваемости COVID-19 врачей различных специальностей использовали кластерный анализ (метод полных связей) с построением дендрограммы по Евклидовому расстоянию.

Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть нулевую гипотезу  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний многолетний (2020–2022 гг.) показатель заболеваемости COVID-19 населения Кемеровской области – Кузбасса составил  $2718,89 \text{ ‰}$  (95% ДИ [2673,18 – 2764,60]) (**рисунок 1**). Ежегодно в период пандемии показатель заболеваемости удваивался (рост к предыдущему году в 2,31 раза в 2021 г. и в 2,19 раза – в 2022 г., за весь период пандемии  $T_{\text{роста}} = 409,09 \%$ ).

Заболеваемость COVID-19 медицинских работников была в 2,77 раза выше, чем населения, не занятого оказанием медицинской помощи (средний многолетний (2020–2022 гг.) показатель заболеваемости медицинских работников –  $7524,44 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [7386,94 – 7661,93]), **рисунок 1**. В первый год пандемии

медицинские работники болели COVID-19 в 6,7 раза чаще, чем население, показатель составил  $6533,68 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [6417,00 – 6650,36],  $p < 0,001$ ). В 2021 г. медицинские работники по-прежнему болели почти в 2,5 раза чаще населения ( $5587,52 \text{ ‰}$  и  $2254,23 \text{ ‰}$  соответственно,  $p < 0,001$ ), однако динамика заболеваемости медицинских работников отличалась от таковой у основного населения: после введения вакцинации в 2021 г. заболеваемость медицинских работников снизилась ( $5587,52 \text{ ‰}$  (95% ДИ [5485,14 – 5689,90],  $T_{\text{сниж}} = 14,48 \%$ ), в то время, как аналогичный показатель у основной популяции вырос в 2,31 раза ( $2254,23 \text{ ДИ}$  [2245,09 – 2263,37],  $p < 0,001$ ).

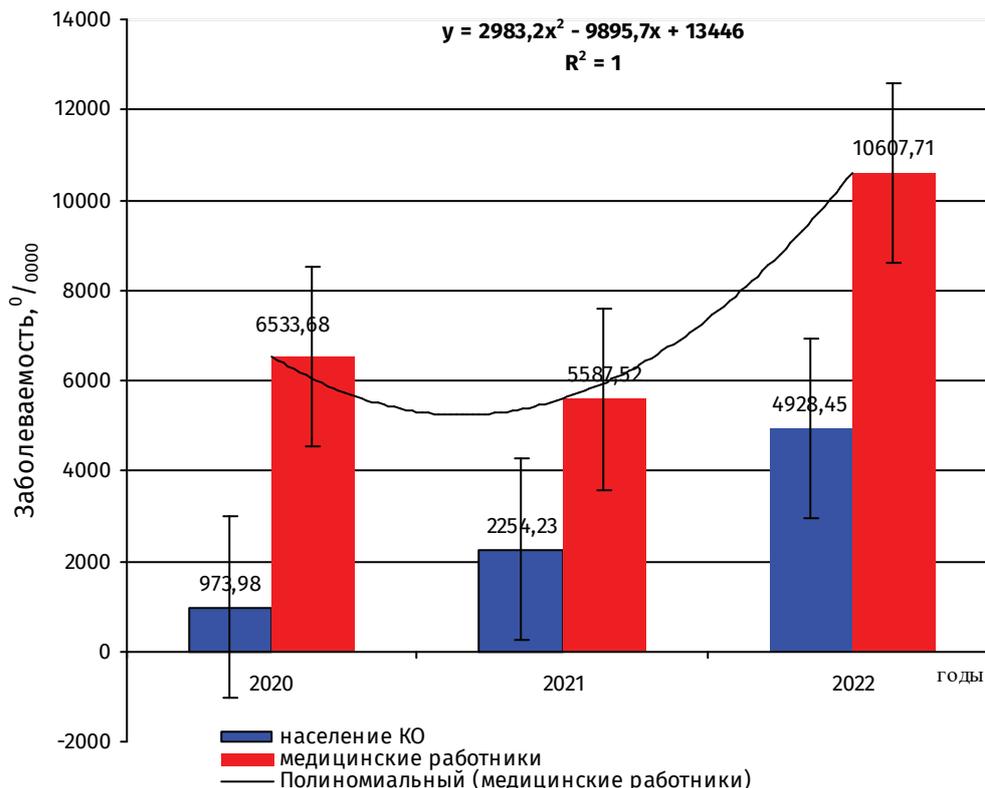
С заменой геноварианта SARS-CoV-2 (циркуляция высококонтагиозного Omicron) в 2022 г. заболеваемость медицинских работников увеличилась в 1,9 раза и достигла  $10607,71 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [10409,93 – 10805,49],  $T_{\text{роста}} = 89,85 \%$ ), превысив заболеваемость населения в 2,15 раза ( $10607,71 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [10409,93 – 10805,49]) и  $4928,4571 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [4915,01 – 4941,89]),  $p < 0,001$  соответственно).

Внутригодовая динамика заболеваемости COVID-19 медицинских работников в пандемический период (2020–2022 гг.) повторяла таковую у основного населения Кемеровской области – Кузбасса и отличалась только ярко выраженной большей интенсивностью проявлений. Подъем заболеваемости населения COVID-19 приходился на осенне-зимний период с началом в августе и сентябре –  $300,63 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [297,26 – 304,00]) и  $412,43 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [408,48 – 416,38]) соответственно и максимальной заболеваемостью в феврале –  $662,57 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [660,57 – 667,57]).

Заболеваемость COVID-19 в группе медицинских работников значительно возрастала в октябре –  $1061,63 \text{ ‰}$  (95 % ДИ [1005,46 – 1117,80]) и достигла максимума в феврале –  $1267,95 \text{ ‰}$  (95% ДИ [1206,62 – 1329,28]). Минимальный уровень заболеваемости был зафиксирован в апреле – мае  $190,29 \text{ ‰}$ , 95 % ДИ [166,41 – 214,17] и  $174,27 \text{ ‰}$ , 95 % ДИ [151,40 – 197,13] соответственно). Однако в 2021 г. период активизации эпидемического процесса COVID-19 у медицинских работников был более ранним и более продолжительным: с июля по ноябрь 2021 г. ( $825,90 \text{ ‰}$ , 95 % ДИ [776,49 – 875,31] и  $969,02 \text{ ‰}$ , 95 % ДИ [915,52 – 1022,51] соответственно), в то время как у основного населения максимальная

**Рисунок 1.**  
Заболееваемость COVID-19 медицинских работников и населения в Кемеровской области - Кузбассе в период пандемии (2020-2022 гг.).

**Figure 1.**  
Incidence of COVID-19 among the healthcare workers and in the general population in the Kemerovo Region during a pandemic (2020-2022).



интенсивность зарегистрирована в ноябре - декабре 2021 г. (871,60  $\%_{0000}$ , 95 % ДИ [865,88 – 877,33] и 365,40  $\%_{0000}$  95 % ДИ [361,68 – 369,12] соответственно) с последующим снижением заболеваемости.

Максимальная выраженность проявлений эпидемического процесса в период циркуляции геноварианта Omicron (2022 г.) как у основного населения (489,20  $\%_{0000}$ , 95 % ДИ [776,49 – 875,31] и 2394,69  $\%_{0000}$  95 % ДИ [915,52 – 1022,51],  $p < 0,0001$ ), так и в группе медицинских работников (1885,70  $\%_{0000}$ , 95 % ДИ [1815,45 – 1955,95] и 3751,05  $\%_{0000}$  95 % ДИ [3644,95 – 3857,15],  $p < 0,0001$ ) зарегистрирована в январе - феврале (рисунок 2).

До начала вакцинации из 41355 обследованных сотрудников медицинских организаций гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 имели 19200 сотрудников (46,43 %), (рисунок 3). Доля лиц с наличием антител (IgG) к SARS-CoV-2 не имела значимых различий в группах врачей, среднего и младшего медицинского персонала (53,58 %, 55,04 % и 53,63 % соответственно,  $p > 0,05$ ). Однако на протяжении всех трех лет пандемии наибольшая заболеваемость регистрировалась среди врачей – 107,59  $\%_{00}$ , показатель заболеваемости среднего медицинского персонала составил 61,99  $\%_{00}$  (OR = 1,83, 95 % ДИ [1,75-2,89],  $p < 0,0001$ ), младшего медицин-

ского персонала – 54,48  $\%_{00}$  (OR = 1,26, 95 % ДИ [1,15-2,38],  $p < 0,0001$ ).

Наиболее высокая доля лиц с антителами (IgG) к SARS-CoV-2 (до начала вакцинации) была зарегистрирована у медицинских работников отделений пульмонологии (80,95 %), хирургии сердца и сосудов (69,68 %), отделений неврологического (65,45 %), кардиологического (61,48 %), нейрохирургического (59,26 %), общехирургического (57,88 %), травматологического (56,40 %) и реанимационного профилей (52,29 %). Вместе с тем следует отметить, что в период работы вахтовым методом и вплоть до августа 2020 г. заболеваемость медицинских работников оставалась низкой, как и доля лиц, имеющих IgG к SARS-CoV-2.

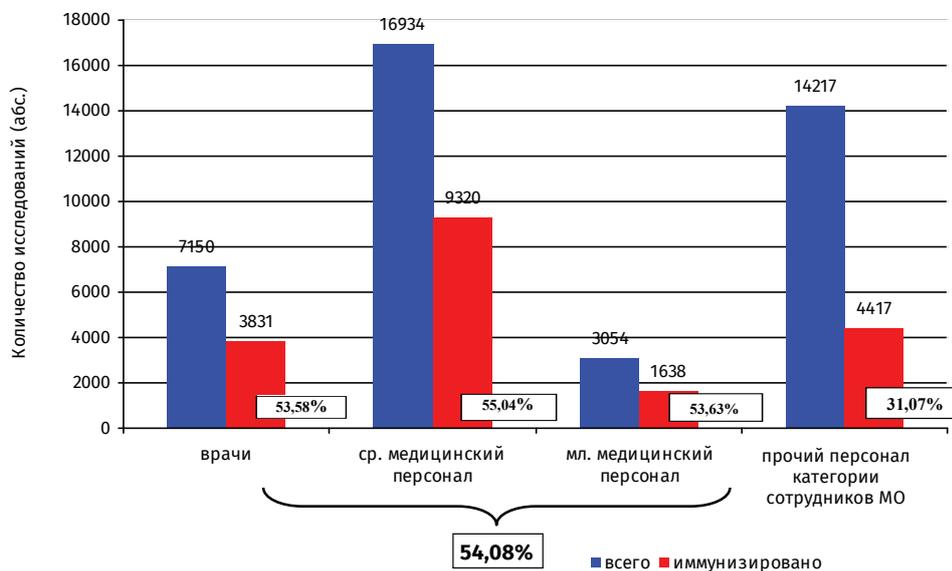
Наименее иммунизированными оказались сотрудники, относящиеся к прочему персоналу (31,07 %), которые не имели непосредственного контакта с пациентами.

При анализе заболеваемости COVID-19 врачей разных специальностей выявлено два основных кластера (расстояние объединения = 184): первый кластер составили врачи-терапевты и врачи общих врачебных практик (заболеваемость COVID-19 – 344,83 на 1000 врачей данного профиля) (рисунок 4). Второй кластер включил: стоматологов-терапевтов (заболеваемость 219,7  $\%_{00}$ ), онкологов, эндоскопистов



**Рисунок 2.** Внутригодовая динамика заболеваемости COVID-19 населения и медицинских работников в Кемеровской области – Кузбассе (2020-2022 гг.): А – средний многолетний уровень заболеваемости COVID-19; Б – заболеваемость COVID-19 в 2020 г.; В – заболеваемость COVID-19 в 2021 г.; Г – заболеваемость COVID-19 в 2022 г.

**Figure 2.** Annual COVID-19 incidence among healthcare workers and in the general population in the Kemerovo Region in 2020-2022. A. Average incidence of COVID-19; B. Incidence rate of COVID-19 in 2020; C. Incidence rate of COVID-19 in 2021; D. Incidence rate of COVID-19 in 2022.



**Рисунок 3.** Состояние гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 по категориям сотрудников медицинских организаций Кемеровской области – Кузбасса до начала вакцинации.

**Figure 3.** Humoral immunity to SARS-CoV-2 in various groups of healthcare workers in Kemerovo Region before the start of vaccination.

(194,44 ‰), эпидемиологов, дезинфектологов (183,38 ‰), кардиологов (183,31 ‰), хирургов (182,42 ‰), детских стоматологов (176,90 ‰), врачей-инфекционистов (166,67 ‰), анестезиологов реаниматологов (147,49 ‰), рентгенологов (147,21 ‰), травматологов-ортопедов (145,18 ‰), акушеров-гинекологов (140,63 ‰), фтизиатров (133,17 ‰), врачей скорой медицинской помощи (116,76 ‰) и трансфузиологов (61,64 ‰). Как видим, структура второго кластера неоднородна и внутри него выделяются подгруппы на более низких значениях расстояний: 195, 147, 87 и 29.

В 2020 г. среди населения, не занятого в оказании медицинской помощи, чаще болели лица старших возрастных групп: 50–64 года – 1600,53 ‰ (95 % ДИ [1565,92 – 1635,14]) и старше 65 лет – 1453,85 ‰ (95 % ДИ [1416,11 – 1491,59]). Наименьший показатель заболеваемости был зарегистрирован в группе детей 1–6 лет – 130,72 ‰ (95 % ДИ [114,23 – 147,21]), (рисунок 4).

В группе медицинских работников наиболее высокие показатели заболеваемости так же, как и у основного населения, регистрировались в старших возрастных группах 50–64 года и старше 65 лет (8637,94; 95 % ДИ [7935,67 – 9431,76] и 7375,00; 95 % ДИ [6894,15 – 7989,34]. Эта

структура заболеваемости сохранилась и в 2021 году: среди населения заболеваемость в группах 50–64 года и старше 65 лет составила 2867,91; 95% ДИ [2787,03 – 2951,36] и 3787,24; 95 % ДИ [3645,97 – 3933,04] соответственно. В аналогичных по возрасту группах медицинских работников заболеваемость COVID-19 была в 1,35–2,35 раза выше, чем основного населения, и составила 6762,59; 95 % ДИ [6336,54 – 7253,55] и 5135,66; 95 % ДИ [4909,18 – 5442,26] соответственно. В 2022 г. в группе основного населения наблюдалось изменение структуры заболеваемости с выраженным вовлечением в эпидемический процесс детей до 14 лет, максимальной заболеваемостью в группе детей до одного года (12677,35; 95 % ДИ [11126,91 – 14345,68] и у лиц старше 65 лет – 5915,47 ‰ (95 % ДИ [5585,38 – 6269,80]) (рисунок 5).

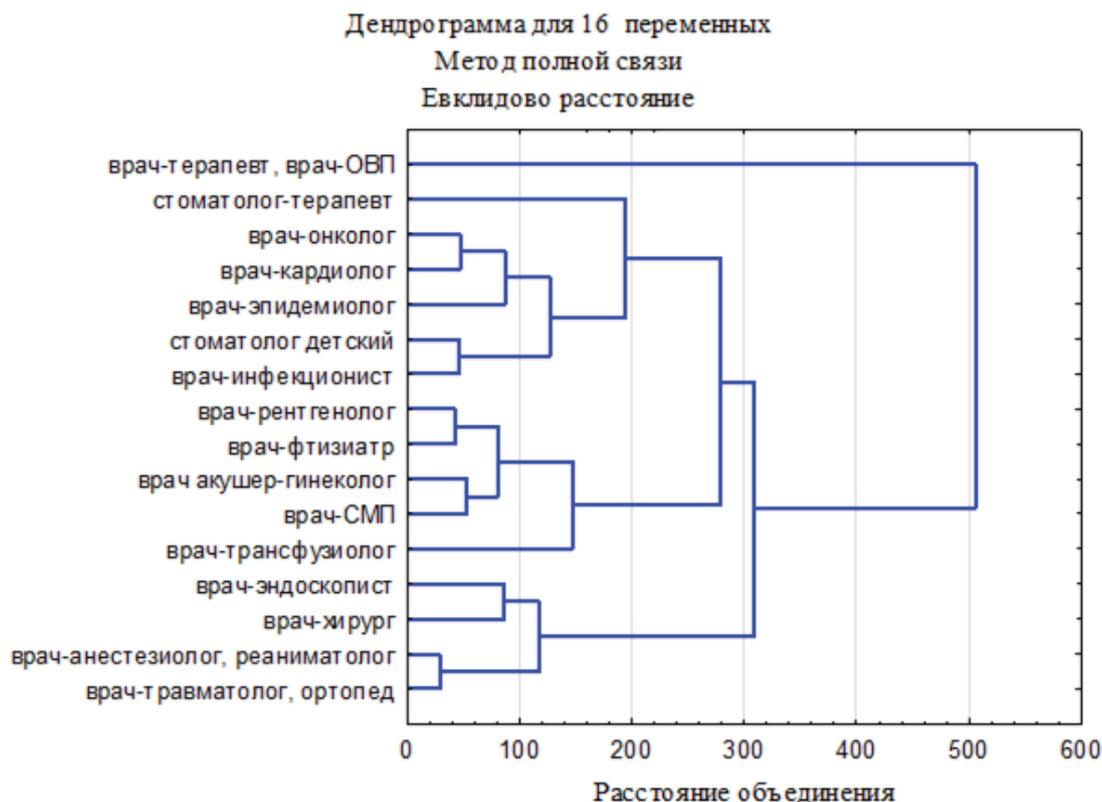
В группе медицинских работников заболеваемость COVID-19 у лиц 18–29 лет составила 6507,54 ‰ и статистически не отличалась от заболеваемости в возрастной группе 30–49 лет 7229,89 ‰,  $p = 0,1$ . Заболеваемость CoVID-19 в возрастных группах 30–49 лет и 50–64 года (7229,89 ‰ и 7491,76 ‰,  $p = 0,44$ ) также не имела статистических различий между группами. Лица возрастной группы 65 и старше болели на 19 % реже, чем 50–64 года (6357,57 ‰ и 7491,76 ‰,

**Рисунок 4.**

Кластерный анализ заболеваемости COVID-19 врачей различных специальностей в Кемеровской области – Кузбассе до начала вакцинации (метод полной связи, Евклидово расстояние).

**Figure 4.**

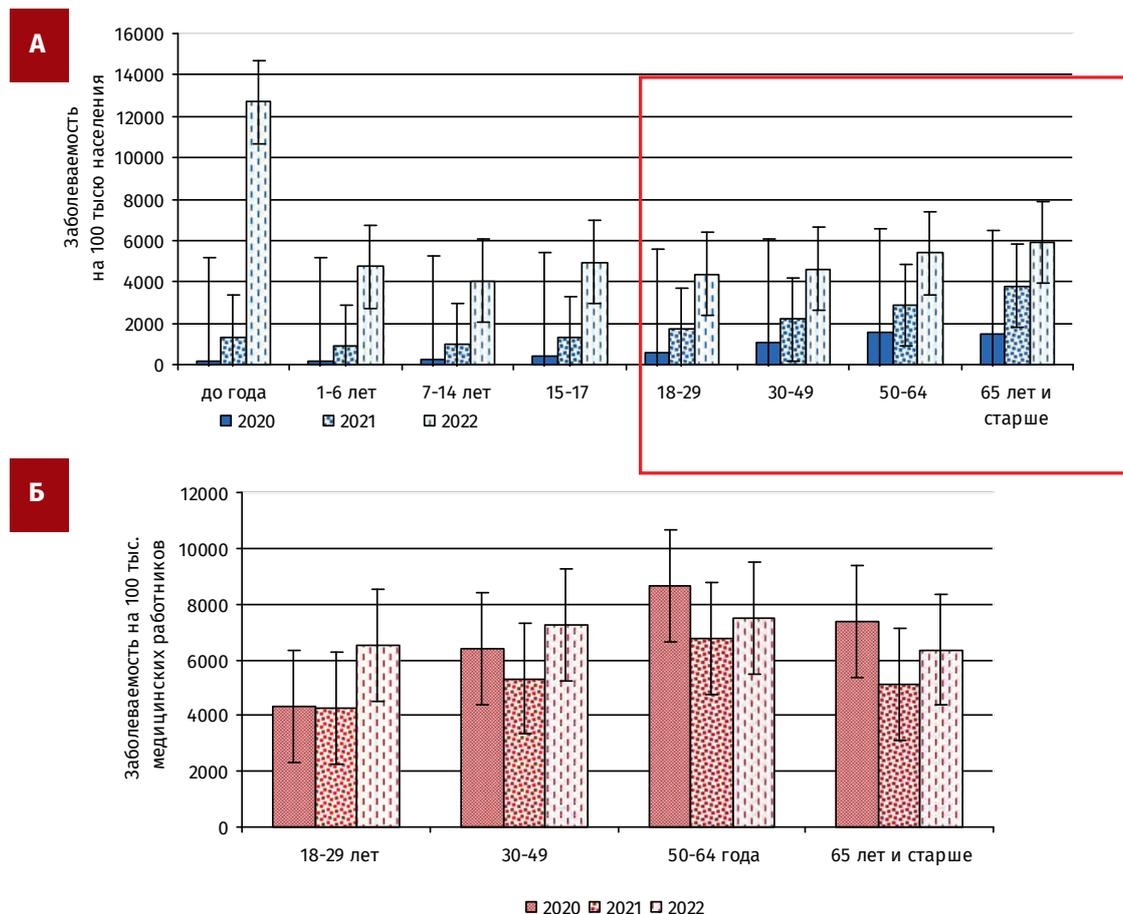
Hierarchical cluster analysis of COVID-19 incidence among healthcare workers of various specialties in Kemerovo Region before the start of vaccination (complete linkage method, Euclidean distance).



$p = 0,04$ ). В период пандемии наиболее уязвимой возрастной группой среди медицинских работников оказалась категория от 50 до 64 лет.

В 2020 г. женщины (за минусом медицинских работников) болели COVID-19 в 1,13 раза чаще мужчин ( $952,55 \text{ ‰}$  и  $842,44 \text{ ‰}$ , OR = 1,13; 95 % ДИ [1,1–1,16],  $\chi^2 = 87,90$   $p < 0,0001$ ). В 2021 г. со сменой геноварианта вируса SARS-

CoV-2 заболеваемость женщин была в 1,25 раза выше, чем среди мужчин ( $2437,60 \text{ ‰}$  и  $1949,79 \text{ ‰}$  соответственно, OR= 1,25; 95 % ДИ [1,23–1,28],  $\chi^2=711,3$ ,  $p < 0,0001$ ). В 2022 г. разница в заболеваемости женщин и мужчин сохранилась ( $5209,97 \text{ ‰}$  и  $4400,51 \text{ ‰}$  соответственно, OR = 1,19; 95 % ДИ [1,18–1,21],  $\chi^2=911,3$ ,  $p < 0,0001$ ).



**Рисунок 5.** Структура заболеваемости COVID-19 по возрастным группам: А - население, Б - медицинские работники, Кемеровская область - Кузбасс (2020-2022 гг.).

**Figure 5.** Age structure of the COVID-19 incidence in Kemerovo Region (A. General population; B. Healthcare workers (2020-2022)).

Среди медицинских работников в 2020 г. мужчины болели COVID-19 в 1,32 раза чаще, чем женщины ( $8196,26 \text{ ‰}$  и  $6342,80 \text{ ‰}$  соответственно, OR = 1,31; 95 % ДИ [1,16–1,50],  $\chi^2 = 17,79$ ,  $p < 0,0001$ ). В 2021 г. с введением вакцинации от новой коронавирусной инфекции полового различия в заболеваемости COVID-19 не выявлено ( $5798,75 \text{ ‰}$  и  $5562,77 \text{ ‰}$  соответственно,  $p = 0,56$ ). В 2022 г. медицинские работники-женщины болели COVID-19 в 1,22 раза чаще, чем медицинские работники мужского пола ( $10799,66 \text{ ‰}$  и  $9019,95 \text{ ‰}$  соответственно, OR = 1,22; 95 % ДИ [1,08–1,38],  $\chi^2=10,31$ ,  $p < 0,0012$ ) и были аналогичны различиям заболеваемости COVID-19 среди женского и мужского населения на территории Кузбасса.

Медицинские работники в течение двух лет в 98,00 % случаев были вакцинированы против COVID-19, тогда как общий охват населения Кемеровской области – Кузбасса составил в 2021 г. – 52,00 %, в 2022 г. – 25,00 %, средний показатель за 2 года среди населения составил 38,50 %.

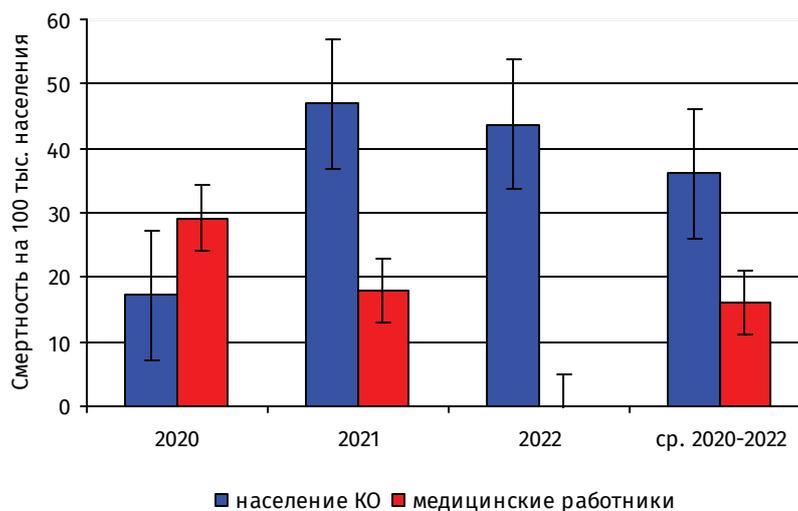
Высокий уровень охвата вакцинацией против COVID-19 медицинских работников безусловно оказал влияние на исходы заболеваний. Показатель смертности медицинских работников в 2020 г. в 1,7 раза превышал показатель населения, в 2021 г. был ниже в 2,6 раза, а в 2022 г. случаев неблагоприятного исхода среди медицинских работников не зарегистрировано (**рисунок 6**).

В первый год пандемии смертность медицинских работников составила  $29,21 \text{ ‰}$ , в то время как среди населения показатель соста-

**Рисунок 6.**

Смертность медицинских работников и населения, не занятого в оказании медицинской помощи, в Кемеровской области – Кузбассе (2020–2022 гг.).

**Figure 6.**  
Mortality among healthcare workers and in the general population in the Kemerovo Region (2020–2022).



вил  $17,23 \text{ ‰}$ , однако статистической значимости различий не выявлено ( $p = 0,15$ ). В 2021 г., когда была введена вакцинация от новой коронавирусной инфекции, смертность среди медицинских работников снизилась в 1,63 раза, составила  $17,89 \text{ ‰}$  и была в 2,62 раза ниже, чем среди основного населения Кемеровской области – Кузбасса ( $OR = 2,66$ ; 95 % ДИ [1,19–5,92],  $\chi^2 = 5,56$ ,  $p = 0,0184$ ). За три года пандемии (2020–2022 гг.) смертность в общей популяции населения превышала таковую среди медицинских работников в 2,24 раза ( $OR = 2,27$ ; 95 % ДИ [1,39–3,71],  $\chi^2 = 10,76$ ,  $p = 0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты наших исследований показали, что медицинские работники в период пандемии болели COVID-19 в 2,77 раза чаще, чем население, не занятое оказанием медицинской помощи ( $OR = 3,00$ ; 95 % ДИ [2,93–3,07],  $p < 0,0001$ ). Более высокая заболеваемость COVID-19 среди медицинских работников хорошо задокументирована [18]. Публикации в мировой научной литературе демонстрируют значительные вариации показателей заболеваемости у разных групп населения, что обусловлено различиями в размере популяции, вовлеченной в эпидемический процесс (мегаполисы, города с численностью населения менее 500 тыс.), разными подходами к учету случаев COVID-19, различиями в системе оказания медицинской помощи, системах надзора и контроля, доступности средств индивидуальной защиты, однако все исследователи подтверждают более высокую заболеваемость COVID-19 медицинских работников [19, 20, 21]. Так, Varyovchuk D.V. и соавт. сообщили, что риск заражения новой коронавирусной инфекцией среди меди-

цинского персонала во время пандемии был в 12 раз выше, чем среди населения в целом [22].

Выявленные в результате проведенного анализа отличия заболеваемости COVID-19 среди категорий медицинского персонала не соответствуют данным зарубежных исследований, согласно которым максимальная заболеваемость регистрировалась в группе средних медицинских работников [23, 24]. На территории Кемеровской области – Кузбасса, как и на территориях других субъектов Российской Федерации, на протяжении всех трех лет пандемии наибольшая заболеваемость регистрировалась среди врачей –  $107,59 \text{ ‰}$ , показатель заболеваемости среднего медицинского персонала составил  $61,99 \text{ ‰}$  ( $OR = 1,83$ , 95 % ДИ [1,75–2,89],  $p < 0,0001$ ), младшего медицинского персонала –  $54,48 \text{ ‰}$  ( $OR = 1,26$ , 95 % ДИ [1,15–2,38],  $p < 0,0001$ ). Уровень заболеваемости по различным субъектам Российской Федерации значительно отличался. Так, заболеваемость врачей Кузбасса была в 6,59 раза, среднего медицинского персонала – в 10,83 раза, а младшего медицинского персонала – в 7,57 раза ниже таковой в г. Перми [19]. По нашему мнению, это лишь подтверждает необходимость детального исследования рисков воздействия биологического фактора на медицинских работников в разных регионах с определением наиболее влияющих на заболеваемость COVID-19 детерминант.

Высокая заболеваемость терапевтов поликлиник и врачей общей врачебной практики (344,83 на 1 тыс. чел.) стала следствием их уникального положения в системе здравоохранения во время пандемии, описана многими исследователями и объясняется высокой частотой контактов с пациентами в инкубационном периоде или с недиагностированным COVID-19 в условиях огра-

ниченной доступности в первый год пандемии средств индивидуальной защиты. Архитектурно-планировочные решения первичного звена здравоохранения (коридорный тип поликлиник) способствовали быстрой воздушно-капельной передачи инфекции. Эта ситуация продемонстрировала уязвимость первичного звена здравоохранения [25, 26].

Внутригодовая динамика уровня заболеваемости медицинских работников соответствовала общепопуляционной и имела осенне-зимнюю сезонность. Однако в период активизации эпидемического процесса COVID-19, обусловленного циркуляцией геноварианта Delta, вовлечение в эпидемический процесс медицинских работников было более ранним и более продолжительным.

В общей популяции населения Кузбасса в течение анализируемого периода показатель заболеваемости женщин превышал показатель заболеваемости мужчин в 1,2 раза. В когорте медицинских работников заболеваемость женщин превзошла таковую у мужчин только в 2022 году, что отличается от данных по другим территориям Российской Федерации [19, 27].

В период пандемии наиболее уязвимой возрастной группой среди медицинских работников оказалась категория от 50 до 64 лет, что отличается от данных других исследований, где в структуре заболевших наибольший удельный вес составили более молодые возрастные группы (36–59 лет и 18–35 лет) с экстенсивным показателем 24,7 % [19, 27].

Следует отметить, что в период работы вахтовым методом и вплоть до августа 2020 г. заболеваемость медицинских работников оставалась низкой, как и доля лиц, имеющих IgG к SARS-CoV-2. Однако в последующем до начала вакцинации гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 имели 46,43 % сотрудников медицинских организаций. Инфицирование происходило как вне медицинской организации, так и в процессе выполнения профессиональных обязанностей.

Смертность от COVID-19 за 2020–2022 гг. среди медицинских работников была в 2,24 раза ниже, чем в общей популяции населения, что подтверждает эффективность вакцинации, охват которой среди медицинских работников за 2 года составил 98 % против 38,50 % у населения территории наблюдения. Данные о смертности, опубликованные другими исследователями, значительно варьируют и зависят от периода пандемии [28]. Многие исследователи пишут о необходимости продолжения изучения опыта пандемии для совершенствования защиты медицинского персонала от биологических рисков [17, 29]. Во всеобъемлющем обзоре Шулаковой Н.И. и соавт. (2024 г.) справедливо отмечено, что «исследования по изучению ... здоровья медицинских работников, а также связанных с ними факторов риска, носят фрагментарный характер и не охватывают в достаточной мере все необходимые аспекты», а потому требуют совершенствования системы профессиональной безопасности медицинских кадров [30].

## Заключение

Медицинские работники на территории наблюдения в период пандемии болели COVID-19 в 2,77 раза чаще, чем население, не занятое оказанием медицинской помощи. Самая высокая заболеваемость регистрировалась среди врачей (107,59 ‰) с максимальными показателями у врачей-терапевтов поликлиник и врачей общей практики (344,83 ‰). Смертность от COVID-19 среди медицинских работников была в 2,24 раза ниже, чем в общей популяции населения. Внутригодовая динамика заболеваемости медицинских работников соответствовала общепопуляционной и имела осенне-зимнюю сезонность. Наиболее уязвимая возрастная группа среди медицинских работников – от 50 до 64 лет. Для совершенствования защиты медицинского персонала от биологических рисков необходимо продолжение изучения опыта пандемии, в том числе ее региональных особенностей.

## Вклад авторов

**С.В. Кудашева:** сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**И.Б. Лебедева:** анализ результатов, полная ответственность за содержание.

**Е.Б. Брусина:** разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

**Svetlana V. Kudashева:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Irina B. Lebedeva:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Elena B. Brusina:** conceived and designed the study; performed a data analysis.

All authors approved the final version of the article.

## Литература :

- Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>
- Шматова Ю.Е. Влияние COVID-19 на психическое здоровье населения (как показатель человеческого потенциала): опыт зарубежных исследований. *Проблемы развития территории*. 2020;4(108):88–108. <https://doi.org/10.15838/ptd.2020.4.108.6>
- Медведева Е.А., Зыков К.А., Марьян Г.Г., Плоскирева А.А., Свитич О.А., Каира А.Н. и др. Анализ риска заболевания COVID-19 в поствакцинальный период по результатам многоцентрового исследования — анкетирования медицинских работников. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024;79(1):42–51. <https://doi.org/10.15690/vramn13998>
- Buerhaus P.I., Auerbach D.I., Staiger D.O. Older Clinicians and the Surge in Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;323(18):1777–1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4978>
- Hunter E., Price D.A., Murphy E., Schim van der Loeff I., Baker K.F., Lendrem D., et al. First experience of COVID-19 screening of healthcare workers in England. *Lancet*. 2020;395(10234):e77–e78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3)
- Smallwood N., Harrex W., Rees M., Willis K., Bennett C.M. COVID-19 infection and the broader impacts of the pandemic on healthcare workers. *Respirology*. 2022;27(6):411–426. <https://doi.org/10.1111/resp.14208>
- N Fountoulakis K., N Karakatsoulis G., Abraham S., Adorjan K., Ahmed H.U., Alarcón R.D., et al. Results of the COVID-19 mental health international for the health professionals (COMET-HP) study: depression, suicidal tendencies and conspiracism. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2023;58(9):1387–1410. <https://doi.org/10.1007/s00127-023-02438-8>
- Muller A.E., Hafstad E.V., Himmels J.P.W., Smedslund G., Flottorp S., Stensland S.Ø., et al. The mental health impact of the covid-19 pandemic on healthcare workers, and interventions to help them: A rapid systematic review. *Psychiatry Res.* 2020;293:113441. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113441>
- Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat. Med.* 2023;29(2):334–343. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9>
- Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., Debski M., Naing T.K.P., Garg P., et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2023;183(6):566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>
- Медведева Е.А., Зыков К.А., Марьян Г.Г., Плоскирева А.А., Свитич О.А., Каира А.Н. и др. Анализ риска заболевания COVID-19 в поствакцинальный период по результатам многоцентрового исследования – анкетирования медицинских работников. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2024;79(1):42–51. <https://doi.org/10.15690/vramn13998>
- Gholami M., Fawad I., Shadan S., Rowaiee R., Ghanem H., Hassan Khamis, et al. A COVID-19 and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;104:335–346. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.013>
- Gaio V., Santos A.J., Amaral P., Faro Viana J., Antunes I., Pacheco V., et al. COVID-19 vaccine effectiveness among healthcare workers: a hospital-based cohort study. *BMJ Open*. 2023;13(5):e068996. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068996>
- Егоров И.А., Смирнова С.С., Мищенко В.А., Вялых И.В., Маркарян А.Ю., Жуиков Н.Н. и др. Пандемия COVID-19: влияние мер специфической и неспецифической профилактики на риск заражения SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023;3:80–86. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-3-80-86>
- Sidibé M., Campbell J. Reversing a global health workforce crisis. *Bull. World Health Organ.* 2015;93(1):3. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.151209>
- Liu J.X., Goryakin Y., Maeda A., Bruckner T., Scheffler R. Global Health Workforce Labor Market Projections for 2030. *Hum. Resour. Health*. 2017;15(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12960-017-0187-2>
- Бухтияров И.В. Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(1):4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>
- Haley B.M., Patil P., Levy J.I., Spangler K.R., Tieskens K.F., Carnes F., et al. Evaluating COVID-19 Risk to Essential Workers by Occupational Group: A Case Study in Massachusetts. *J. Community Health*. 2024;49(1):91–99. <https://doi.org/10.1007/s10900-023-01249-x>
- Репин Т.М., Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю. Сравнительная оценка заболеваемости COVID-19 медицинских работников и совокупного населения г. Перми. *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(5):38–48. <https://doi.org/10.17816/pmj40538-48>
- D'Ettorre G., Pellicani V., Muratore M., Ceccarelli G. Occupational health surveillance of healthcare workers during COVID 19 pandemic: a narrative review. *Acta Biomed.* 2022;93(1):e2022007. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.10277>
- Dzinamarira T., Murewanhema G., Mhango M., Iradukunda P.G., Chitungo I., Mashora M., et al. COVID-19 Prevalence among Healthcare Workers. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;19(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010146>
- Varyvonchik D.V., Yavorovskiy O.P., Petrovska O.S., Ustinova L.A., Kalashnikov A.A., Kurdil N.V., et al. Occupational safety of healthcare workers in the terms of the Covid-19 pandemic as the public health aspect. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2024;52(5):604–609. <https://doi.org/10.36740/Merkur202405120>
- Jeremias A., Nguyen J., Levine J., Pollack S., Engellenner W., Thakore A., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in a Tertiary Community Hospital. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(12):1707–1709. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4214>
- Nienhaus A., Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(13):4881. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134881>
- Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(5):362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Tabah A., Ramanan M., Laupland K.B., Buetti N., Cortegiani A., Mellingerhoff J., et al. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *J. Crit. Care*. 2020;59:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.06.005>
- Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;3:27–35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
- Bandyopadhyay S., Baticulon R.E., Kadhum M., Alser M., Ojuka D.K., Badereddin Y., et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Glob. Health*. 2020;5(12):e003097. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003097>
- Mustafa S., Zhang Y., Zibwowa Z., Seifeldin R., Ako-Egbe L., McDarby G., et al. COVID-19 Preparedness and Response Plans from 106 countries: a review from a health systems resilience perspective. *Health Policy Plan.* 2022;37(2):255–268. <https://doi.org/10.1093/heapol/czab089>
- Шулакова Н.И., Тутельян А.В., Акимкин В.Г. Ключевые аспекты рисков в профессиональной деятельности медицинских работников. *Анализ риска здоровью*. 2024;2:185–195. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2024.2.17>

## References:

- Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, Suranova TG, Chernyavskaya OP, Polezhaeva NA. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12 (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>
- Shmatova YuE. Impact of COVID-19 on Mental Health of Population (as an Indicator of Human Potential): Experience of Foreign Studies. *Problems of Territory's Development*. 2020;4(108):88–108. (In Russ). <https://doi.org/10.15838/ptd.2020.4.108.6>
- Medvedeva EA, Maryin GG, Zykov KA, Svitich OA, Ploskireva AA, Nazarov DA, et al. Present new coronavirus infection and its impact on psychological well-being staff of medical institutions and universities. *Bashkortostan Medical Journal*. 2023;18(6):24–30. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/vramn13998>

4. Buerhaus PI, Auerbach DI, Staiger DO. Older Clinicians and the Surge in Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;323(18):1777–1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4978>
5. Hunter E, Price DA, Murphy E, Schim van der Loeff I, Baker KF, Lendrem D, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*. 2020;395(10234):e77–e78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3)
6. Smallwood N, Harrex W, Rees M, Willis K, Bennett CM. COVID-19 infection and the broader impacts of the pandemic on healthcare workers. *Respirology*. 2022;27(6):411–426. <https://doi.org/10.1111/resp.14208>
7. N Fountoulakis K, N Karakatsoulis G, Abraham S, Adorjan K, Ahmed HU, Alarcón RD, et al. Results of the COVID-19 mental health international for the health professionals (COMET-HP) study: depression, suicidal tendencies and conspiracism. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(9):1387–1410. <https://doi.org/10.1007/s00127-023-02438-8>
8. Muller AE, Hafstad EV, Himmels JPW, Smedslund G, Flottorp S, Stensland SØ, et al. The mental health impact of the covid-19 pandemic on healthcare workers, and interventions to help them: A rapid systematic review. *Psychiatry Res*. 2020;293:113441. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113441>
9. Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med*. 2023;29(2):334–343. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9>
10. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing T.K.P., Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med*. 2023;183(6):566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>
11. Medvedeva EA, Zykov KA, Marin HG, Ploskireva AA, Svitich OA, Kaira AN, et al. Analysis of the Risk of COVID-19 in the Post-Vaccination Period Based on the Results of a Multicenter Study – a Survey of Medical Workers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):42–51. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/vramn13998>
12. Gholami M, Fawad I, Shadan S, Rowaiee R, Ghanem H, Hassan Khamis, et al. A COVID-19 and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;104:335–346. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.013>
13. Gaio V, Santos AJ, Amaral P, Faro Viana J, Antunes I, Pacheco V, et al. COVID-19 vaccine effectiveness among healthcare workers: a hospital-based cohort study. *BMJ Open*. 2023;13(5):e068996. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068996>
14. Egorov IA, Smirnova SS, Mishchenko VA, Vyalykh IV, Markaryan AY, Zhukov NN, et al. COVID-19 Pandemic: Effect of Specific and Non-Specific Prevention Measures on the Risk of SARS-CoV-2 Infection in Employees of Healthcare Organizations. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii*. 2023;3:80–86. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-3-80-86>
15. Sidibé M, Campbell J. Reversing a global health workforce crisis. *Bull World Health Organ*. 2015;93(1):3. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.151209>
16. Liu JX, Goryakin Y, Maeda A, Bruckner T, Scheffler R. Global Health Workforce Labor Market Projections for 2030. *Hum Resour Health*. 2017;15(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12960-017-0187-2>
17. Bukhtiyarov IV. Epidemiological, clinical, and expert issues of occupational infectious diseases of workers during medical care in the COVID-19 pandemic. *Med truda i prom. ekol*. 2021;61(1):4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>
18. Haley BM, Patil P, Levy JL, Spangler KR, Tieskens KF, Carnes F, et al. Evaluating COVID-19 Risk to Essential Workers by Occupational Group: A Case Study in Massachusetts. *J Community Health*. 2024;49(1):91–99. <https://doi.org/10.1007/s10900-023-01249-x>
19. Repin TM, Feldblyum IV, Devyatkov MY. Comparative assessment of COVID-19 incidence among healthcare workers and general population in the city of Perm. *Perm Medical Journal*. 2023;40(5):38–48. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/pmj40538-48>
20. D'Etorre G, Pellicani V, Muratore M, Ceccarelli G. Occupational health surveillance of healthcare workers during COVID-19 pandemic: a narrative review. *Acta Biomed*. 2022;93(1):e2022007. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.10277>
21. Dzinamarira T, Murewanhema G, Mhango M, Iradukunda PG, Chitungo I, Mashora M, et al. COVID-19 Prevalence among Healthcare Workers. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010146>
22. Varyvonchik DV, Yavorovskiy OP, Petrovska OS, Ustinova LA, Kalashnikov AA, Kurdil NV, et al. Occupational safety of healthcare workers in the terms of the Covid-19 pandemic as the public health aspect. *Pol Merkur Lekarski*. 2024;52(5):604–609. <https://doi.org/10.36740/Merkur202405120>
23. Jeremias A, Nguyen J, Levine J, Pollack S, Engellenner W, Thakore A, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in a Tertiary Community Hospital. *JAMA Intern. Med*. 2020;180(12):1707–1709. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4214>
24. Nienhaus A, Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4881. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134881>
25. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
26. Tabah A, Ramanan M, Laupland KB, Buetti N, Cortegiani A, Mellinghoff J, et al. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *J Crit Care*. 2020;59:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2020.06.005>
27. Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, Ploskireva AA., Dubodelov DV, Tivanova E.V, et al. Gender-Age Distribution of Patients with COVID-19 at Different Stages of Epidemic in Moscow. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii*. 2020;3:27–35. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
28. Bandyopadhyay S, Baticulon RE, Kadhum M, Alser M, Ojuka DK, Badereddin Y, et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2020;5(12):e003097. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003097>
29. Mustafa S, Zhang Y, Zibwowa Z, Seifeldin R, Ako-Egbe L, McDarby G, et al. COVID-19 Preparedness and Response Plans from 106 countries: a review from a health systems resilience perspective. *Health Policy Plan*. 2022;37(2):255–268. <https://doi.org/10.1093/heapol/czab089>
30. Shulakova NI, Tutelyan AV, Akimkin VG. Key aspects of occupational risks for healthcare workers. *Health Risk Analysis*. 2024;2:185–195. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2024.2.17>

## Сведения об авторах

**Кудашева Светлана Владимировна** ✉, главный врач государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская клиническая инфекционная больница».  
ORCID: 0000-0001-5922-7232

**Лебедева Ирина Борисовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID:0000-0002-3848-9206

**Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID: 0000-0002-8616-3227

## Authors

**Dr. Svetlana V. Kudashева** ✉, MD, Chief Physician of the Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital.  
ORCID: 0000-0001-5922-7232

**Dr. Irina B. Lebedeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Kemerovo State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-3848-9206

**Prof. Elena B. Brusina**, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Kemerovo State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-8616-3227

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.2-02:616.441

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-36-46>

# РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С ЙОДОДЕФИЦИТНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С НОСИТЕЛЬСТВОМ АНТИТИРЕОИДНЫХ АНТИТЕЛ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИРОДНОГО ЙОДОДЕФИЦИТА

САФОНОВА А.О.<sup>1,2</sup>, ДУДАРЕВА Ю.А.<sup>1</sup>, АНТОШКИНА Л.В.<sup>2</sup>, ПОНОМАРЕВА Е.А.<sup>2</sup>, ФУНКНЕР Т.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет

ул. Ленина, д.40, г. Барнаул, 656038, Россия

<sup>2</sup>Алтайский государственный клинический перинатальный центр

ул. Фомина, д. 154, г. Барнаул, 656045, Россия

## Основные положения

Женщины, проживающие на территории природного йододефицита, в 62,6 % случаев имеют йододефицитное заболевание, при этом 38,6 % – в сочетании с носительством антител к ткани щитовидной железы, что отрицательно влияет на репродуктивное здоровье. Необходима оценка состояния щитовидной железы, уровня антител к ткани щитовидной железы, выявления латентного дефицита железа в период беременности и прегравидарная подготовка беременных женщин в группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений.

## Резюме

**Цель.** Изучить частоту гинекологических заболеваний и тиреоидный статус женщин с йододефицитным заболеванием в сочетании с носительством антититреоидных антител, проживающих на территории природного йододефицита. **Материалы и методы.** Проведено проспективное, контролируемое, многоцентровое исследование с участием 99 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории выраженного и умеренного йододефицита. В исследование включены: группа I (n = 22) – женщины с наличием йододефицитного заболевания, антител к ткани щитовидной железы, без нарушения функционального состояния щитовидной железы; группа II (n = 35) – женщины с йододефицитным заболеванием, без наличия носительства антител к ткани щитовидной железы; группа III (n = 34) – женщины с отсутствием йододефицитного заболевания и отсутствием антител к ткани щитовидной железы. Обследование пациенток сравнимых групп включало сбор клинико-anamnestических данных, оценку гинекологического статуса, проводилось определение в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО), антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ), содержание тиреоглобулина (ТГ). Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программного пакета Statistica 10. **Результаты.** На основании проведенного многоцентрового исследования выявлено, что более половины женщин (62,6 %) имеют йододефицитное заболевание, при этом 38,6 % – в сочетании с носительством антител к ткани щитовидной железы. Женщины с но-

сительством антител к ткани щитовидной железы значительно чаще отмечают быструю утомляемость, ухудшение памяти, имеется явная тенденция к избыточной массе тела и ожирению, практически более чем у половины женщин I группы – у 13 (59,1 %) индекс массы тела более 25,0 кг/м<sup>2</sup>, при этом во II группе – у 12 (34,3 %), ОШ = 2,77; 95 % ДИ [0,92; 8,32], p = 0,067. Высокая частота железодефицитной анемии/латентный дефицит железа у женщин с наличием аутоантител к ткани щитовидной железы на фоне йододефицитного заболевания практически в 3,6 раза повышает риск осложнений, по сравнению с женщинами без носительства аутоантител на фоне йододефицитного заболевания ОШ = 3,63; 95 % ДИ [1,17; 11,22], p = 0,023. Во второй группе преобладало бесплодие (вторичное) – 16 (45,7 %, ОШ = 6,33; 95 % ДИ [1,59; 25,22], p = 0,010. У женщин с йододефицитным заболеванием в сочетании с носительством антител выше частота родоразрешений оперативным путем в связи с осложненным течением беременности и родов – 8 (44,4%), p = 0,001. **Заключение.** Женщины репродуктивного возраста, проживающие на территории природного йододефицита, требуют мультидисциплинарного подхода, обследования состояния щитовидной железы, уровня антител к ткани щитовидной железы, выявления латентного дефицита железа, нуждаются в прегравидарной подготовке и ведении беременности в группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** йододефицитные заболевания, аутоиммунитет щитовидной железы, антитела к ткани щитовидной железы, результаты беременности, перинатальные исходы

## Корреспонденцию адресовать:

Сафонова Алина Олеговна, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40, e-mail: arct-alina@mail.ru

© Сафонова А. О. и др.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования одобрено локально этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России протокол № 9 от 28.09.2023 г.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сафонова А.О., Дударева Ю.А., Антошкина Л.В., Пономарева Е.А., Функнер Т.В. Репродуктивное здоровье женщин с йододефицитным заболеванием в сочетании с носительством антититреоидных антител, проживающих на территории природного йододефицита. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):36-46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-36-46>

Поступила:

09.07.2025

Поступила после доработки:

25.07.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

## Сокращения

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

Анти – ТПО – антитела к тиреопероксидазе

Анти – ТГ – антитела к тиреоглобулину

ТГ – тиреоглобулин

ORIGINAL RESEARCH  
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

# REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN WITH IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND ANTITHYROID AUTOANTIBODIES LIVING IN THE IODINE-DEFICIENT REGION

ALINA O. SAFONOVA<sup>1,2</sup>✉, YULIA A. DUDAREVA<sup>1</sup>, LARISA V. ANTOSHKINA<sup>2</sup>,  
ELENA A. PONOMAREVA<sup>2</sup>, TATIANA V. FUNKNER<sup>2</sup><sup>1</sup>Altai State Medical University, Lenina Street, 40, Barnaul, 656038, Russia<sup>2</sup>Altai Regional Clinical Perinatal Centre, Fomina Street, 154, Barnaul, 656045, Russia

## HIGHLIGHTS

Among women living in iodine-deficient regions, 62.6 % are affected by iodine deficiency disorders, with 38.6 % of cases combined with the presence of antithyroid autoantibodies. These conditions are associated with reproductive health problems. It is necessary to assess the condition of the thyroid gland, the level of antibodies to thyroid tissue, and the detection of latent iron deficiency during pregnancy, as well as the pre-gravidary preparation of pregnant women at high risk of obstetric and perinatal complications.

## Abstract

**Aim.** To assess the prevalence of gynecological diseases and thyroid status in women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies living in the iodine-deficient region. **Materials and Methods.** A prospective, controlled, multicenter study involved 99 women of reproductive age residing in the territories of moderate to severe iodine deficiency. The study population was divided into three groups: 1) women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies but without thyroid dysfunction (n = 22); 2) women with iodine deficiency disorders but without antithyroid autoantibodies (n = 35); 3) women without iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies (n = 34). We then collected clinicopathological data, evaluated gynecological status was evaluated, and measured serum levels of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), thyroglobulin, antibodies to thyroid peroxidase, and antibodies to thyroglobulin. **Results.** In total, 62.6 % women were diagnosed with iodine deficiency disorders, and 38.6 % had concomitant thyroid autoantibodies. Women with antithyroid autoantibodies frequently reported fatigue, memory impairment, and had a higher tendency toward overweight and obesity. The majority of women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies (13; 59.1 %) had

body mass index > 25.0 kg/m<sup>2</sup> compared with 12 (34.3 %) women with iodine deficiency disorders but without such autoantibodies (OR = 2.77; 95 % CI [0.92–8.32], p = 0.067). The prevalence of iron-deficiency anemia or latent iron deficiency among women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies was associated with a 3.6-fold higher risk of complications as compared to women with iodine deficiency disorders but without such autoantibodies (OR = 3.63; 95 % CI [1.17–11.22], p = 0.023). Secondary infertility was more common in women with iodine deficiency disorders but without antithyroid autoantibodies (16; 45.7 %, OR = 6.33; 95 % CI [1.59–25.22], p = 0.010). Women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies had a higher frequency of cesarean section due to complicated pregnancy and labor (8; 44.4 %, p = 0.001).

**Conclusion.** Women of reproductive age living in iodine-deficient regions require a multidisciplinary approach, including assessment of thyroid function, detection of latent iron deficiency, preconception counseling, and pregnancy management within a high-risk group for obstetric and perinatal complications.

**Keywords:** iodine deficiency disorders, thyroid autoimmunity, antithyroid autoantibodies, pregnancy outcomes, perinatal outcomes

## Corresponding author:

Dr. Alina O. Safonova, Lenina Street, 40, Barnaul, 656038 Russia, E-mail: arct-alina@mail.ru

© Alina O. Safonova, et al.

**Ethics Statement.** The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Altai State Medical University, № 9, 2023.

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Alina O. Safonova, Yulia A. Dudareva, Larisa V. Antoshkina, Elena A. Ponomareva, Tatiana V. Funkner. Reproductive health of women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies living in the iodine-deficient region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):36–46. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-36-46>

Received:  
09.07.2024

Received in revised form:  
25.07.2025

Accepted:  
30.08.2025

Published:  
30.09.2025

## Введение

В настоящее время практически на всех территориях Российской Федерации отмечается неуклонный рост йододефицитных заболеваний, связанных с дефицитом йода в воде, почве, продуктах питания [1]. Крайне важным является адекватное поступление йода в организм женщины в репродуктивном возрасте, на этапе прегестационной подготовки и во время беременности, потребление йода должно увеличиться на 50 % из-за физиологического повышения уровня гормонов щитовидной железы, увеличения потерь йода с мочой и трансплацентарного транспорта йода для синтеза гормонов щитовидной железы плода [2].

В последнее время обращает на себя внимание распространенность аутоиммунных состояний и заболеваний, в том числе и аутоиммунного тиреоидита, причем характер репродуктивных нарушений при данной патологии достаточно хорошо изучен [3, 4]. Определенный интерес представляет изучение носительства антител к ткани щитовидной железы у женщин с патологией щитовидной железы, оценка его влияния на репродуктивную функцию, особенности течения беременности, так как существует тесная взаимосвязь между функционированием иммунной и эндокринной системой [5].

Антитела к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ) являются антииреоидными антителами, наблюдаемыми при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы [6]. Носительство антител к ткани щитовидной железы может привести к дефициту гормонов щитовидной железы на тканевом уровне и нарушить функционирование репродуктивной системы женщины [7]. Циркулирующие тиреоидно-специфические антитела и инфильтрация аутореактивными лимфоцитами щитовидной железы вызывают могут повлиять как на материнские, так и на фетальные исходы [7, 8].

Кроме того, появилась информация, показывающая, что йодная профилактика связана с повышенной распространенностью носительства антител к ткани щитовидной железы, особенно в районах с дефицитом йода, так как возможно «токсическое» воздействие экзогенного йода (обогащенные йодом продукты) на ткань щитовидной железы [9, 10]. Также существуют исследования, в которых проводилось долгосрочное наблюдение, показывающие, что уровень антител стабилизируется

или даже может снижаться у лиц, принимающих препараты йода.

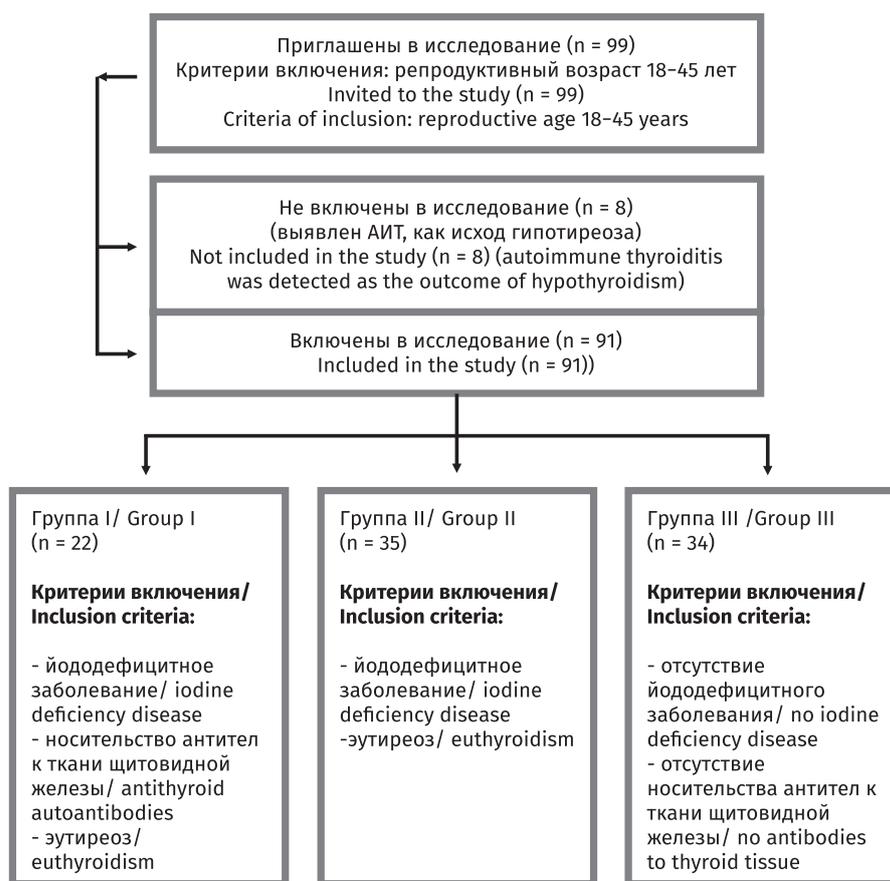
## Цель исследования

Изучить частоту гинекологических заболеваний и тиреоидный статус у женщин с йододефицитным заболеванием в сочетании с носительством антииреоидных антител, проживающих на территории природного йододефицита.

## Материалы и методы

Проведено проспективное, контролируемое, когортное, многоцентровое исследование с участием 99 женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории выраженного и умеренного йододефицита. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России протокол № 9 от 28.09.2023 г.

Всем женщинам репродуктивного возраста 18–45 лет, отобранным случайным образом, проживающим на территории Алейского и Славгородского районов Алтайского края, с их информированного добровольного согласия, после проведения анкетирования, оценки гинекологического статуса, клинико-лабораторного исследования и ультразвукового исследования органов малого таза, щитовидной железы проводилась консультация акушера-гинеколога, эндокринолога. Далее на основании результатов обследования состояния щитовидной железы, ее гормонального статуса, концентрации антител к ткани щитовидной железы были сформированы группы для дальнейшего исследования. Расчет объема выборки произведен с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2. Согласно расчетам, минимальный размер выборки составил 79. В итоге в исследование была включена 91 женщина, критериями включения явились: наличие йододефицитного заболевания, проживание на территории выраженного и умеренного йододефицита, с нарушением или без нарушения функционального состояния щитовидной железы, с носительством или без носительства антител к ткани щитовидной железы. Обращает на себя внимание тот факт, что среди всех обследованных женщин репродуктивного возраста у 22 (24,2 %), т.е. практи-



**Рисунок 1.**  
Схема дизайна  
исследования.

**Figure 1.**  
Study design.

чески у каждой пятой выявлено бессимптомное носительство антител к ткани щитовидной железы. При этом женщин, имеющих йододефицитное заболевание, – 57 (62,6 %), женщин с носительством антител к ткани щитовидной железы – 22 (38,6 %). В дальнейшем, в зависимости от этого факта, были сформированы следующие группы: группа I – основная (n = 22) – женщины с наличием йододефицитного заболевания, носительством антител к ткани щитовидной железы, без нарушения функционального состояния щитовидной железы; группа II (n = 35) – женщины с йододефицитным заболеванием, без наличия носительства антител к ткани щитовидной железы; группа III (n = 34) – женщины с отсутствием йододефицитного заболевания и отсутствием антител к ткани щитовидной железы. Критерии исключения из всех групп: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, отказ от дальнейшего обследования и наблюдения (**рисунок 1**).

Сроки проживания на вышеуказанной территории в среднем во всех трех группах не различались и составили для группы I – 27,0±12,4 лет; группы II – 23,0±12,2 лет; группы III – 24,0±9,7 лет (p > 0,05).

Обследование пациенток сравниваемых групп включало, кроме стандартных, таких как сбор клиничко-anamnestических данных, оценка гинекологического статуса, дополнительное – опрос по специально разработанной анкете, в которой отражены вопросы, позволяющие судить о репродуктивном и соматическом статусе пациенток, их социально-биологическом статусе.

Проводилось определение в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), анти-ТПО, анти-ТГ, содержание тиреоглобулина (ТГ), которые определялись методом иммуноферментного анализа, на современном ультракомпактном фотометре «Real P». Оценка структурного состояния щитовидной железы осуществлялась на ультразвуковом аппарате PHILIPS Affiniti 70 с анализом следующих параметров: контуров щитовидной железы, экоструктуры, васкуляризации, размеров перешейка, правой и левой доли щитовидной железы и ее объема. Консультация эндокринолога проводилась после обследования пациентки.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программного пакета

Staistica 10. Проверка распределения переменных на нормальность проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные величины представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, их сравнение осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для переменных с распределением, отличным от нормального, количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Медиана (Me), первый квартиль (25-й процентиль) и третий квартиль (75-й процентиль), обозначение в виде Me (Q1–Q3). Их сравнение проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение качественных характеристик проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки силы связи между факторами рассчитывались отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95 % ДИ). Различия принимались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст обследованных женщин составил  $32,4 \pm 5,9$  года, причем в I группе (основной) составил  $35,0 \pm 5,2$  лет, во II группе –

$31,0 \pm 5,0$  лет ( $p = 0,008$ ), в III группе –  $32,4 \pm 6,8$  лет ( $p = 0,328$ ). Среди обследованных пациенток I группы большая часть женщин имели среднее образование – 16 (72,7 %), что значительно не отличалось от II группы ( $p = 0,328$ ) и III группы ( $p = 0,059$ ), где данные показатели были сопоставимы. Группы также сопоставимы по семейному положению, доля одиноких составила 7 (31,8 %) для I группы, 15 (42,9 %) – для II группы ( $p = 0,405$ ) и 12 (35,3 %) – для III группы ( $p = 0,789$ ).

Среди всех респонденток эндокринолога никогда не посещали и не обследовали тиреоидный статус более половины женщин I группы – 15 (68,2 %), во II группе – 16 (45,7 %;  $p = 0,098$ ), в III группе – 16 (47,1 %;  $p = 0,121$ ). Лишь одна женщина в каждой из первых двух групп получала препараты йода для лечения и профилактики, соответственно 4,5 и 2,9 % ( $p > 0,05$ ). Согласно данным анкетирования, женщины I группы с носительством антител к ткани щитовидной железы значительно чаще отмечали быструю утомляемость, по сравнению со II группой ( $p = 0,016$ ), ухудшение памяти, по сравнению со II и III группами ( $p_1 = 0,011$ ;  $p_3 = 0,042$ ) (таблица 1).

**Таблица 1.**

Симптомы аутоиммунного тиреоидита у женщин с йододефицитными расстройствами и аутоантителами к щитовидной железе, у женщин с йододефицитными расстройствами, но без аутоантител к щитовидной железе, и у женщин без йододефицитных расстройств и аутоантител к щитовидной железе.

**Table 1.**

Symptoms of autoimmune thyroiditis in women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies, women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies, and women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies.

Параметры/ Parameters	Группа I (n = 22) / Women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies		Группа II (n = 35) / Women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies		Группа III (n = 34) / Women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies		P		
	n	%	n	%	n	%	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Увеличение веса без явных причин / Weight gain without a clear reason	10	45,5	10	28,6	14	41,2	0,194	0,272	0,748
Быстрая утомляемость / Fatigue	21	95,5	24	68,6	28	82,4	0,016	0,185	0,148
Ухудшение памяти / Memory loss	17	77,3	15	42,9	17	50,0	0,011	0,552	0,042
Тревожные состояния / Anxiety	14	63,8	17	48,6	19	55,9	0,267	0,544	0,565

**Примечание:**

n – количество участниц в группе; % – процентное соотношение;  
 $p_1$  – уровень статистической значимости при сравнении группы I и группы II;  
 $p_2$  – уровень статистической значимости при сравнении группы II и группы III;  
 $p_3$  – уровень статистической значимости при сравнении группы I и группы III.

**Notes:**

$p_1$  – statistical significance when comparing women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies and women with iodine deficiency disorders but without antithyroid autoantibodies;  
 $p_2$  – statistical significance when comparing women with iodine deficiency disorders but without antithyroid autoantibodies and women without iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies;  
 $p_3$  – statistical significance when comparing women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies and women without iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies.

Нозология / Disease	Группа I (n = 22) / Women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies		Группа II (n = 35) / Women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies		Группа III (n = 34) / Women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies		P		
	n	%	n	%	n	%	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Избыточная масса тела (25.0–29.9 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (25.0–29.9 kg/m <sup>2</sup> )	5	22,7	4	11,4	7	20,6	0,255	0,299	0,849
Ожирение 1–2-й степени (30,0–39,9) и ожирение 3-й степени (более 40,0 кг/м <sup>2</sup> ) / Obesity, class I and II (30.0–39.9) and obesity class III (more than 40.0 kg/m <sup>2</sup> )	8	36,4	8	22,9	15	44,1	0,270	0,062	0,565
Хроническая артериальная гипертензия / Arterial hypertension	1	4,5	1	2,9	2	5,9	0,736	0,538	0,829
Сахарный диабет 1, 2 тип / Type 1/2 diabetes mellitus	-	-	-	-	1	2,9	1,000	0,307	0,417
Патология желудочно- кишечного тракта / Gastrointestinal diseases	-	-	2	5,7	3	8,8	0,254	0,619	0,153
Патология мочевыделительной системы / Genitourinary diseases	2	9,1	-	-	2	5,9	0,070	0,146	0,649
Заболевания ЛОР- органов / Ear, nose, and throat disorders	3	13,6	5	14,3	1	2,9	0,946	0,095	0,130
Заболевания дыхательной системы / Respiratory disease	1	4,5	-	-	6	17,6	0,204	0,010	0,148
Железодефицитная анемия / латентный дефицит железа / Iron deficiency anemia or latent iron deficiency	15	68,2	13	37,1	9	26,5	0,023	0,342	0,003

**Примечание:**

n – количество участниц в группе; % – процентное соотношение;  
p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости при сравнении группы I и группы II;  
p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости при сравнении группы II и группы III;  
p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости при сравнении группы I и группы III.

**Notes:**

p<sub>1</sub> – statistical significance when comparing women with iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies and women with iodine deficiency disorders but without antithyroid autoantibodies;  
p<sub>2</sub> – statistical significance when comparing women with iodine deficiency disorders but without antithyroid autoantibodies and women without iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies;  
p<sub>3</sub> – statistical significance when comparing women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies and women without iodine deficiency disorders and antithyroid autoantibodies.

**Таблица 2.**

Экстрагенитальные заболевания у женщин с йододефицитными расстройствами и аутоантителами к щитовидной железе, у женщин с йододефицитными расстройствами, но без аутоантител к щитовидной железе, и у женщин без йододефицитных расстройств и аутоантител к щитовидной железе.

**Table 2.**

Extragenital diseases in women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies, women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies, and women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies.

Как показано в **таблице 2**, частота хронической артериальной гипертензии, ожирения, са-

харного диабета, патологии мочевыделительной системы и желудочно-кишечного трак-

та в сравниваемых группах не различалась ( $p > 0,05$ ). Средний индекс массы тела не имел статистически значимых отличий и составил в первой группе  $29 \text{ кг/м}^2$  (Q1–Q3: 24,0–31,3), во второй группе –  $23 \text{ кг/м}^2$  (Q1–Q3: 21,2–28,5), в контрольной группе –  $28 \text{ кг/м}^2$  (Q1–Q3: 24,1–33,2). Однако у женщин с патологией щитовидной железы и носительством антител к ткани щитовидной железы отмечается явная тенденция к избыточной массе тела и ожирению, так как практически более чем у половины женщин I группы – 13 (59,1%) – индекс массы тела более  $25,0 \text{ кг/м}^2$ , при этом во II группе – у 12 (34,3%), (ОШ = 2,77; 95 % ДИ [0,92; 8,32],  $p = 0,067$ ). В то же время железodefицитная анемия/латентный дефицит железа в анамнезе чаще встречались у пациенток I группы, по сравнению с III группой (ОШ = 5,95; 95 % ДИ [1,83; 19,31],  $p = 0,003$ , и чаще, чем во II группе (ОШ = 3,63; 95 % ДИ [1,17; 11,22],  $p = 0,023$ ).

Оценка менструальной функции пациенток показала, что возраст менархе у женщин сравниваемых групп, значимо не отличался. Так, в I группе он составил 14 лет (Q1–Q3: 12,3–14,0), во II группе – 13 лет (Q1–Q3: 12,0–14,0), в III группе – 13 лет (Q1–Q3: 12,0–13,8), ( $p_1 = 0,306$ ,  $p_2 = 0,389$ ,  $p_3 = 0,930$ ). Нерегулярный менструальный цикл выявлен у 6 (6,6 %) женщин I группы, во II группе – у 15 (42,9 %,  $p = 0,025$ ), в III группе – у 5 (14,7 %) женщин ( $p = 0,246$ ).

Было установлено, что гинекологический анамнез в сравниваемых группах различался по частоте бесплодия. Так, вторичное бес-

плодие выявлено у 3 женщин I группы (13,6 %), во II группе – у 16 (45,7 %, ОШ = 6,33; 95 % ДИ [1,59; 25,22],  $p = 0,010$ , и в III группе – у 5 (14,7%, ОШ = 4,88; 95 % ДИ [1,53; 15,56],  $p = 0,006$ ).

Анализ акушерского анамнеза в сравниваемых группах демонстрирует, что медицинские аборт в большей степени преобладали у женщин I группы, по сравнению со II группой – 40,9 % (ОШ = 7,39; 95 % ДИ [1,72; 31,70],  $p = 0,004$ ), частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе у женщин II группы составила 20,6 % ( $p = 0,03$ ). В I группе у 18 (81,8 %) женщин в анамнезе роды, при этом у 8 (44,4 %) – оперативным путем в связи с дистрессом плода, преэклампсией, аномалиями положения и предлежания плода),  $p = 0,001$ .

Изучение концентрации Т4 выявило, что отклонения от нормальных референсных значений были выявлены преимущественно среди пациенток II группы – у 16 (47,1 %), что указывает на более выраженный йододефицит, по сравнению с другими группами: ОШ = 5,33; 95 % ДИ [1,33; 21,36],  $p = 0,013$ , среди женщин I группы – у 3 (13,6%;  $p = 0,027$ ) (таблица 3).

Согласно полученным результатам оценки тиреоидного статуса, у женщин I группы при наличии антител к тиреопероксидазе и антител к тиреоглобулину уровень ТТГ статистически значимо был выше, чем во II и III группах, и составил 1,8 (Q1–Q3: 1,21–2,58) мМЕ/л, но в пределах нормальных референсных значений (таблица 4).

Таблица 3.

Частота снижения уровня тироксина и трийодтиронина у женщин с йододефицитными расстройствами и аутоантителами к щитовидной железе, у женщин с йододефицитными расстройствами, но без аутоантител к щитовидной железе, и у женщин без йододефицитных расстройств и аутоантител к щитовидной железе.

Table 3.

The frequency of reduction in thyroxine and triiodothyronine in women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies, women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies, and women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies.

Параметры / Parameters	Группа I (n = 22) / Women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies	Группа II (n = 35) / Women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies	Группа III (n = 34) / Women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies	P		
				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Снижение Т4, пмоль/л (10,3–24,5 пмоль/л) / Decrease in Т4, pmol/L (10.3–24.5 pmol/L)	3 (13,6 %)	16 (45,7 %)	-	0,013	< 0,001	0,027
Снижение Т3, нмоль/л (1,2–3,0 нмоль/л) / Decrease in Т3, nmol/L (1.2–3.0 nmol/L)	3 (13,6 %)	4 (11,4 %)	-	0,805	0,043	0,027

Параметры/ Parameters	Группа I (n = 22) / Women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies	Группа II (n = 35) / Women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies	Группа III (n = 34) / Women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies	P		
				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
ТТГ, мМе/л / Thyroid- stimulating hormone, mIU/L	1,8 (1,21;2,58)	1,06 (0,81;1,99)	0,97 (0,79;1,32)	0,018	0,348	p<0,001
T <sub>4</sub> , пмоль/л / T <sub>4</sub> , pmol/L	12,2 (10,80;13,20)	10,43 (9,05;13,75)	12,41 (11,11;15,07)	0,110	0,002	0,254
T <sub>3</sub> , нмоль/л / T <sub>3</sub> , nmol/L	1,7 (1,48;1,99)	1,61 (1,47;1,83)	1,71 (1,46;1,91)	0,461	0,411	1,000
Антитела к ТПО, МЕ/мл / Antibodies to thyroid peroxidase, IU/ mL	119,3 (45,32;437,85)	2,04 (0,82;4,00)	2,82 (1,37;8,33)	p<0,001	0,160	p<0,001
Антитела к ТГ, МЕ/мл / Antibodies to thyroglobulin, IU/mL	81,1 (23,65;380,61)	9,69 (6,84;15,65)	11,08 (7,43;17,76)	p<0,001	0,611	p<0,001
ТГ, нг/мл / Thyroglobulin, ng/mL	0,3 (0,04;0,42)	0,96 (0,47;1,27)	0,92 (0,54;1,47)	p<0,001	0,493	p<0,001
ЦИК, Ед /мл Circulating immune complexes, U/ mL	14,0 (9,5;21,5)	6,8 (2,0;13,8)	13,0 (6,75;27,5)	0,030	0,026	0,839
Ферритин, нг/ мл / Ferritin, ng/mL	21,0 (18,00;35,00)	27,0 (22,00;34,75)	27,00 (24,00;37,50)	0,013	0,439	0,045
Пролактин, мМе/л /, Prolactin, mIU/L	308,8 (205,21;365,0)	304,3 (219,55;492,82)	341,54 (271,59;446,6)	0,783	0,475	0,345

**Примечание:**

ТТГ – тиреотропный гормон; Т<sub>4</sub> – тироксин; Т<sub>3</sub> – трийодтиронин; ТГ – тиреоглобулин; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы. Все показатели представлены Me (25; 75)

**Notes:**

T<sub>4</sub> – thyroxine; T<sub>3</sub> – triiodothyronine. All values are presented as median and interquartile range.

**Таблица 4.**

Биохимические показатели у женщин с йододефицитными расстройствами и аутоантителами к щитовидной железе, у женщин с йододефицитными расстройствами, но без аутоантител к щитовидной железе, и у женщин без йододефицитных расстройств и аутоантител к щитовидной железе.

**Table 4.**

Biochemical parameters in women with iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies, women with iodine deficiency disorders but without thyroid autoantibodies, and women without iodine deficiency disorders and thyroid autoantibodies.

Уровень циркулирующих антител ткани щитовидной железы в I группе значительно превышал показатели сравниваемых групп, впрочем, как и общие циркулирующие в крови антитела, отражая состояние аутоиммунной агрессии в организме женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории природного йододефицита. Уровень тиреоглобулина, отражающий хронический дефицит йода в организме, в I группе значительно ниже из-

за высокого уровня антител к тиреоглобулину. Оценка уровня ферритина в сыворотке крови показала значимое снижение показателя у пациенток I группы, по сравнению со II и III группами. Показатели уровня пролактина не имели значимых различий в сравниваемых группах.

При сравнении данных, полученных при ультразвуковом исследовании, общий объем щитовидной железы значимо не различался и для I группы составил 8,0 (7,1;10,4) мл, для вто-

рой – 9,1 (6,9; 12,3) мл, для группы контроля 8,0 (6,6; 8,9) мл, ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение

На основании проведенного многоцентрового исследования, в которое вошли женщины репродуктивного возраста, проживающие на территории природного йододефицита более двадцати лет, выявлено, что йододефицитное заболевание имеют более половины женщин (62,6 %), при этом большая часть из них – 38,6 % имеют носительство антител к ткани щитовидной железы. На сегодняшний день определенный научный и практический интерес представляет оценка роли циркуляции аутоантител к ткани щитовидной железы в репродуктивном здоровье женщин, особенностях течения беременности, акушерских и перинатальных исходах [11, 12]. Согласно результатам обследования, женщины I группы, с носительством антител к ткани щитовидной железы, значимо чаще отмечали быструю утомляемость, ухудшение памяти, имела явная тенденция к избыточной массе тела и ожирению, так как практически более чем у половины женщин – у 13 (59,1 %) – индекс массы тела более 25,0 кг/м<sup>2</sup>, при этом во II группе – у 12 (34,3 %), (ОШ = 2,77; 95 % ДИ [0,92; 8,32],  $p = 0,067$ ). Достаточно четко прослеживается высокая частота железодефицитной анемии/латентный дефицит железа у женщин с наличием аутоантител к ткани щитовидной железы на фоне йододефицитного заболевания, практически в 3,6 раз повышающая риск осложнений, по сравнению с женщинами без носительства аутоантител на фоне йододефицитного заболевания (ОШ = 3,63; 95 % ДИ [1,17; 11,22],  $p = 0,023$ ). Полученные нами данные согласуются с данными литературы, в которых четко показана значительная роль железа не только в функционировании щитовидной железы, т.к. железо является кофактором ТПО, который необходим для выработки гормонов щитовидной железы. При недостаточном запасе железа активность ТПО снижается, что приводит к снижению синтеза гормонов щитовидной железы [13, 14]. Совместная роль железа и йода неоспорима в регуляции иммунной системы, что особенно важно для женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, и во время беременности. Дефицит железа может вызывать нарушение иммунорегуляции, повысить предрасположенность к воспалительным процессам, потенциально усугубить

аутоиммунитет щитовидной железы, что может привести к еще большему ухудшению функционирования щитовидной железы [15].

Неоспоримым фактом является участие щитовидной железы в регуляции репродуктивной функции женщины, акушерских и перинатальных исходах [16]. Оценка менструальной функции женщин выявила нерегулярный менструальный цикл у женщин с йододефицитными заболеваниями, в большей степени выраженный во II группе, там же преобладало бесплодие (вторичное), а вот особенностями акушерского анамнеза было увеличение частоты родоразрешений оперативным путем в связи с осложненным течением беременности и родов у женщин с йододефицитным заболеванием в сочетании с носительством антител, что позволяет предположить роль аутоантител в генезе плацентарной дисфункции, которая, как правило, и является причиной неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Бессимптомное носительство антител к ткани щитовидной железы является постоянно развивающейся темой и поэтому требует дальнейшего изучения их роли в генезе репродуктивных проблем, что, безусловно, является основой для более раннего выявления лиц с наличием антител к ткани щитовидной железы, особенно у женщин, проживающих в регионах природного йододефицита. Именно в этих регионах необходим четкий мониторинг поступления продуктов, обогащенных йодом, предотвращение избытка и недостатка поступления йода с пищей, так как избыток йода может оказывать прямое воздействие на клетки иммунной системы, которые способны инициировать и поддерживать аутоиммунную реакцию щитовидной железы [17].

## Заключение

Выявлены взаимосвязанные нарушения гинекологического и тиреоидного статуса женщин, проживающих на территории природного йододефицита. Данная категория женщин репродуктивного возраста требует мультидисциплинарного подхода, обследования состояния щитовидной железы, уровня антител к ткани щитовидной железы, выявления латентного дефицита железа, консультации эндокринолога и акушера-гинеколога, нуждается в прегравидарной подготовке и ведении беременности в группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений.

## Вклад авторов

**А.О. Сафонова:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи; полная ответственность за содержание.

**Ю.А. Дударева:** разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуально-го содержания; полная ответственность за содержание.

**Л.В. Антошкина:** сбор и анализ данных, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; полная ответственность за содержание.

**Е.А. Пономарева:** сбор и анализ данных; полная ответственность за содержание.

**Т.В. Функнер:** сбор и анализ данных; полная ответственность за содержание.

## Author contributions

**Alina O. Safonova:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Yulia A. Dudareva:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**Larisa V. Antoshkina:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Elena A. Ponomareva:** collected the data; performed the data analysis.

**Tatiana V. Funkner:** collected the data; performed the data analysis.

## Литература :

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):10–19. <https://doi.org/10.14341/probl12433>
2. Lee S.Y. Editorial: Consequences of Iodine Deficiency in Pregnancy. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:740239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.740239>
3. Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):29–38. <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>
4. Матюшин С.В., Шрамко С.В., Самусь И.В., Голубева Н.С. Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик первобеременных женщин в крупном промышленном регионе юга Кузбасса в зависимости от исходов. *Бюллетень медицинской науки*. 2024;3(35):5–15. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-5>
5. Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит – «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):4–10. <https://doi.org/10.14341/probl13361>
6. Abdolmohammadi-Vahid S., Samaie V., Hashemi H., Mehdizadeh A., Dolati S., Ghodrati-Khakestar F., et al. Anti-thyroid antibodies and underlying generalized immunologic aberrations in patients with reproductive failures. *J. Reprod. Immunol.* 2022;154:103759. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103759>
7. Rahnama R., Mahmoudi A.R., Kazemnejad S., Salehi M., Ghahiri A., Soltanghorae H., et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin. Exp. Med.* 2021;21(1):79–88. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00663-y>
8. Syna W., Wojciechowska A., Szybiak-Skora W., Lacka K. The Impact of Environmental Factors on the Development of Autoimmune Thyroiditis-Review. *Biomedicine*. 2024;12(8):1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12081788>
9. Teti C., Panciroli M., Nazzari E., Pesce G., Mariotti S., Olivieri A., et al. Iodoprophyllaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol. Res.* 2021;69(2):129–138. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09192-6>
10. Vargas-Uricoechea H., Castellanos-Pinedo A., Meza-Cabrera I.A., Pinzón-Fernández M.V., Urrego-Noguera K., Vargas-Sierra H. Iodine Intake from Universal Salt Iodization Programs and Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review. *Diseases*. 2025;13(6):166. <https://doi.org/10.3390/diseases13060166>
11. Григорян О.Р., Красновская Н.С., Михеев Р.К., Яровая И.С., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Овариальный резерв и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):16–21. <https://doi.org/10.14341/omet10037>
12. Сметник А.А., Сазонова А.И. Влияние щитовидной железы и ее патологии на репродуктивную функцию женщин. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:46–52. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.46-52>
13. Garofalo V., Condorelli R.A., Cannarella R., Aversa A., Calogero A.E., La Vignera S. Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(22):4790. <https://doi.org/10.3390/nu15224790>
14. Luo J., Wang X., Yuan L., Guo L. Iron Deficiency, a Risk Factor of Thyroid Disorders in Reproductive-Age and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. endocrinol.* 2021;12:629831. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>
15. Abbas W., Elmugabil A., Hamdan H.Z., Rayis D.A., Adam I. Iron deficiency and thyroid dysfunction among sudanese women in first trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *BMC endocr disord.* 2023;23(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01487-z>
16. Медведева М.С., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Течение беременности и родов у женщин с первичным гипотиреозом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(1):65–74. <https://doi.org/10.17749/23137347/ob.gyn.rep.2023.366>
17. Sohn S.Yo., Inoue K., Rhee C.M., Leung A.M. Risks of Iodine Excess. *Endocr Rev.* 2024;45(6):858–879. <https://doi.org/10.1210/endo/rev/bnae019>

## References:

1. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
2. Lee SY. Editorial: Consequences of Iodine Deficiency in Pregnancy. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:740239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.740239>
3. Platonova NM, Makolina NP, Rybakova AA, Troshina EA. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(1):29–38. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>
4. Matoshin SV, Shramko SV, Samus IV, Golubeva NS. Comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics of first-time pregnant women depending on outcomes in a large industrial region of Southern Kuzbass. *Bulletin of Medical Science*. 2024;3(35):5–15. (In Russ). <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-5>

5. Troshina EA. Chronic autoimmune thyroiditis is a «signal disease» in the multiorgan autoimmune syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):4–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13361>
6. Abdolmohammadi-Vahid S, Samaie V, Hashemi H, Mehdizadeh A, Dolati S, Ghodrati-Khakestar F, et al. Anti-thyroid antibodies and underlying generalized immunologic aberrations in patients with reproductive failures. *J Reprod Immunol*. 2022;154:103759. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103759>
7. Rahnema R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghorae H, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med*. 2021;21(1):79–88. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00663-y>
8. Сина W, Wojciechowska A, Szybiak-Skora W, Lacka K. The Impact of Environmental Factors on the Development of Autoimmune Thyroiditis-Review. *Biomedicines*. 2024;12(8):1788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081788>
9. Teti C, Pancioli M, Nazzari E, Pesce G, Mariotti S, Olivieri A, et al. Iodophylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res*. 2021;69(2):129–138. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09192-6>
10. Vargas-Uricoechea H, Castellanos-Pinedo A, Meza-Cabrera IA, Pinzón-Fernández MV, Urrego-Noguera K, Vargas-Sierra H. Iodine Intake from Universal Salt Iodization Programs and Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review. *Diseases*. 2025;13(6):166. <https://doi.org/10.3390/diseases13060166>
11. Grigoryan OR, Krasnovskaya NS, Mikheev RK, Yarovaya IS, Andreeva EN, Dedov II. Ovarian reserve and autoimmune thyroid diseases. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):16–21. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/omet10037>
12. Smetnik AA, Sazonova AI. The impact of the thyroid and its disease on female reproductive function. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(3):46–52. (in Russ). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.46-52>
13. Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(22):4790. <https://doi.org/10.3390/nu15224790>
14. Luo J, Wang X, Yuan L, Guo L. Iron Deficiency, a Risk Factor of Thyroid Disorders in Reproductive-Age and Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. endocrinol*. 2021;12:629831. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629831>
15. Abbas W, Elmugabil A, Hamdan HZ, Rayis DA, Adam I. Iron deficiency and thyroid dysfunction among sudanese women in first trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *BMC endocr disord*. 2023;23(1):223. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01487-z>
16. Medvedeva MS, Lyashenko AS, Lyashenko EN. Course of pregnancy and childbirth in women with primary hypothyroidism. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(1):65–74. (In Russ). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.366>
17. Sohn SYo, Inoue K, Rhee CM, Leung AM. Risks of Iodine Excess. *Endocr. Rev*. 2024;45(6):858–879. <https://doi.org/10.1210/endo/rae019>

## Сведения об авторах

**Сафонова Алина Олеговна** ✉, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач акушер-гинеколог родового отделения с операционными краевой государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр».

ORCID: 0009-0009-7276-920X

**Дударева Юлия Алексеевна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: 0000-0002-9233-7545

**Антошкина Лариса Владимировна**, врач-эндокринолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр».

ORCID: 0009-0001-9382-0408

**Пonomарева Елена Александровна**, врач клинической лабораторной диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр».

ORCID: 0000-0001-5779-4524

**Функнер Татьяна Владимировна**, врач-биолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр».

ORCID: 0000-0001-5905-9371

## Authors

**Dr. Alina O. Safonova** ✉, MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with the Advanced Training Course, Altai State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Delivery Unit with Operating Rooms, Altai Regional Clinical Perinatal Centre.

ORCID: 0009-0009-7276-920X

**Dr. Yulia A. Dudareva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with the Advanced Training Course, Altai State Medical University.

ORCID: 0000-0002-9233-7545

**Dr. Larisa V. Antoshkina**, MD, Endocrinologist, Altai Regional Clinical Perinatal Centre.

ORCID: 0009-0001-9382-0408

**Dr. Elena A. Ponomareva**, MD, Clinical Laboratory Scientist, Altai Regional Clinical Perinatal Centre.

ORCID: 0000-0001-5779-4524

**Dr. Tatiana V. Funkner**, MD, Biologist, Altai Regional Clinical Perinatal Centre.

ORCID: 0000-0001-5905-9371

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.29-07:616.144

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-47-60>

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА С ПОМОЩЬЮ ФОНОКАРДИОГРАФИИ С НОВЫМИ МАТЕМАТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ОБРАБОТКИ АУДИОГРАММ

РЕПИНА Е.С.<sup>1</sup>✉, ЮРЬЕВ С.Ю.<sup>1,4</sup>, КОСТЕЛЕЙ Я.В.<sup>2,3</sup>, ЗИМИНА Н.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия<sup>2</sup>Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, пр. Ленина, д. 40, г. Томск, 634050, Россия<sup>3</sup>«Диагностика +», пр. Фрунзе, 116, г. Томск, 634029, Россия<sup>4</sup>Центр перинатального здоровья, ул. Сибирская, д. 9/1, г. Томск, 634029, Россия

## Основные положения

Фонокардиография плода, в том числе дистанционная, является перспективным методом наблюдения за состоянием плода. Основными преимуществами данного метода является безопасность для матери и плода, а значит, возможность неограниченного применения в течение суток. Фонокардиография с новыми методами математической обработки аудиоданных позволяет достоверно оценить внутриутробное состояние плода.

## Резюме

**Цель.** Основной целью исследования было оценить чувствительность и специфичность метода диагностики гипоксии плода, основанного на фонокардиографии с помощью программно-аппаратного комплекса FetaCare. **Материалы и методы.** В исследование были включены 204 беременные женщины высокой степени перинатального риска. Все беременные были разделены в зависимости от срока беременности на 3 группы: 1-я группа – 26–31,6 нед., 2-я группа – 32–36,6 нед., 3-я группа – 37–41 нед. Всем беременным проводилась запись фонокардиограмм плодов, проведена математическая обработка аудиоданных и построены кардиоинтервалограммы (КИГ). Оценка состояния плода произведена на основе рассчитанных параметров КИГ: базальная ЧСС, амплитуда осцилляций, количество осцилляций, амплитуда акцелераций, количество акцелераций,

LTV, STV. **Результаты.** Рассчитана чувствительность и специфичность метода на основе параметров STV и LTV. В зависимости от группы чувствительность варьировала от 40 % до 100 %, специфичность – от 95 % до 100 %. **Заключение.** С увеличением срока беременности точность диагностики возрастает. До 32 недель точность диагностики низкая, что требует использования дополнительных методов исследования состояния плода для принятия решения о необходимости родоразрешения. Данное исследование показывает, что информативность фонокардиографии с новыми методами обработки аудиоданных может быть сопоставима с кардиотокографией, широко распространённой в клинической практике в настоящее время.

**Ключевые слова:** фонокардиография, оценка внутриутробного состояния плода, внутриутробная гипоксия, кардиоинтервалограмма

## Корреспонденцию адресовать:

Репина Екатерина Сергеевна, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: repinaekaterina.ssmu@gmail.com  
© Репина Е.С. и др.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проведено в соответствии с разрешением этического комитета Сибирского государственного медицинского университета (№ 9322, 15.12.2022). Все беременные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006/>

**Для цитирования:** Репина Е.С., Юрьев С.Ю., Костелей Я.В., Зиминова Н.Д. Оценка эффективности анализа сердечного ритма плода с помощью фонокардиографии с новыми математическими методами обработки аудиоданных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3): 47-60. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-47-60>

Поступила:

05.06.2025

Поступила после доработки:

24.07.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

## Сокращения

КИГ – кардиоинтервалограмма  
КТГ – кардиотокография  
ФКГ – фонокардиография  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
БЧСС – базальная частота сердечных

сокращений  
STV – short-term variation, кратковременная  
вариабельность ритма  
LTV – long-term variation, долговременная  
вариабельность  
RR – расстояние между первым и  
последующим зубцом «R» на ЭКГ

РДСН – респираторный дистресс-синдром  
ИМТ – индекс массы тела  
СД – сахарный диабет  
ВРТ – вспомогательные репродуктивные  
технологии  
ГСД – гестационный сахарный диабет  
ПМП – предполагаемый вес плода

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF FETAL HEART RATE ANALYSIS USING PHONOCARDIOGRAPHY WITH NOVEL MATHEMATICAL METHODS OF AUDIOGRAM PROCESSING

EKATERINA S. REPINA<sup>1</sup>✉, SERGEY YU. YURIEV<sup>1,4</sup>, YANA V. KOSTELEY<sup>2,3</sup>, NATALIA D. ZIMINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Moskovskiy Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia

<sup>2</sup>Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Lenina Avenue, 40, Tomsk, 634050, Russia

<sup>3</sup>Diagnostika +, LLC, Frunze Avenue, 11b, Tomsk, 634029, Russia

<sup>4</sup>Perinatal Health Center, LLC, Sibirskaya Street, 9/1, Tomsk, 634029, Russia

## HIGHLIGHTS

Fetal phonocardiography, including remote monitoring, is a promising method for assessing fetal conditions. The primary benefit of this approach is its safety for the mother and fetus, permitting its unrestricted use throughout the day. Phonocardiography with novel mathematical approaches to audio data processing enables reliable assessment of intrauterine fetal status.

## Abstract

**Aim.** To evaluate the sensitivity and specificity of a phonocardiography-based method for diagnosing fetal hypoxia using the FetaCare software and hardware complex. **Materials and Methods.** The study included 204 pregnant women with a high degree of perinatal risk who were stratified into three groups by gestational age: 1) 26–31.6 weeks; 2) 32–36.6 weeks; 3) 37–41 weeks. Phonocardiography records of the fetus were obtained for all participants, followed by mathematical audio data processing and construction of cardiointervalograms. Fetal condition was assessed based on cardiointervalogram-derived parameters: basal fetal heart rate, oscillation amplitude, number of oscillations, acceleration amplitude, number of accelerations, long-term variation, and short-term variation. Sensitivity and specific-

ity of the method was calculated based on short-term variation and long-term variation. **Results.** Depending on the gestational age group, sensitivity ranged from 40 % to 100 %, while specificity ranged from 95% to 100 %. **Conclusion.** Diagnostic accuracy of a phonocardiography- and audiogram processing-based heart rate analysis increased with gestational age. Before 32 weeks, its accuracy remained low, requiring the use of additional fetal examination methods to make a decision on the need for delivery. This study demonstrates that the informativeness of phonocardiography with novel audio data processing methods can be comparable to cardiotocography, which is currently widely used in clinical practice.

**Keywords:** phonocardiography, intrauterine fetal assessment, intrauterine hypoxia, cardiointervalogram

## Corresponding author:

Dr. Ekaterina S. Repina, Moskovskiy Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia, e-mail: repinaekaterina.ssmu@gmail.com

© Ekaterina S. Repina, et al.

**Ethics Statement.** The study was approved by the Ethical Committee of the Siberian State Medical University (No. 9322, 12/15/2022). All pregnant women signed an informed consent to participate in the study.

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** The research was granted by the Russian Science Foundation № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006/>

## For citation:

Ekaterina S. Repina, Sergey Yu. Yuriev, Yana V. Kosteley, Natalia D. Zimina. Evaluation of the effectiveness of fetal heart rate analysis using phonocardiography with novel mathematical methods of audiogram processing. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):47-60. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-47-60>

Received:  
05.06.2025

Received in revised form:  
24.07.2025

Accepted:  
30.08.2025

Published:  
30.09.2025

## Введение

Телемедицинские технологии активно развиваются в различных областях медицины, рутинной становится контроль уровня глюкозы крови, дистанционное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД). Динамическое дистанционное наблюдение за состоянием плода является перспективным направлением, пандемия COVID-19 продемонстрировала важность разработки такого метода дистанционного мониторинга сердечного ритма плода, который бы был достаточно информативен, но в то же время абсолютно безопасен для матери и плода. Метод имеет определенные особенности, поскольку передача сигнала идет через ткани организма матери.

Сердечная деятельность – важный индикатор внутриутробного состояния плода. Оценить характер сердечной деятельности плода можно путем анализа кардиоинтервалограммы (КИГ) – графического представления данных об изменениях сердечного ритма при помощи регистрации последовательных кардиоинтервалов, которые измеряются по длительности RR (SS) интервалов в секундах или миллисекундах. Получить первичные данные для КИГ можно различными методами – электрокардиографией, кардиографией на основе ультразвукового доплеровского сигнала, фонокардиографией.

При визуальном анализе КИГ принято рассчитывать следующие показатели: базальная частота сердечных сокращений (БЧСС), количество и амплитуда осцилляций, количество акцелераций, количество и характер децелераций.

В конце 80-х годов XX века в акушерстве стали изучаться возможности компьютерного анализа КИГ, так как компьютеризированные системы способны извлекать параметры ЧСС из нескольких доменов (временных и частотных областей). Это явилось первым шагом к попытке многомерного анализа сердечного ритма. Появилась система мониторинга состояния плода, выпущенная компанией Oxford Instruments. Новизна данной системы была в том, что полученная путем доплерометрии КИГ подвергалась математическому анализу на соответствие критериям Доуза-Редмана (по фамилиям авторов данной разработки): наличие хотя бы одного шевеления плода или 3 акцелераций, наличие акцелерации или высокой вариабельности, STV (short-term variation, кратковременная вариабельность ритма) не менее 3 миллисекунд, отсутствие децелераций, отсутствие синусоидального ритма; отсутствие ошибок в конце записи. Важный, но не единственный, показатель оценки сердечного ритма в данной системе – показатель STV.

STV отражает различия в средней продолжительности RR каждого последующего интервала в 1/16 минуты от предыдущего, измеряется в миллисекундах. STV – чувствительный маркер степени оксигенации тканей плода. Оценить и интерпретировать данный показатель возможно только при компьютерной обработке КИГ.

В первых ретроспективных исследованиях по определению эффективности применения STV для оценки внутриутробного состояния плода продемонстрирована умеренная точность прогнозирования ацидемии у нормовесных плодов (чувствительность 0,57, 95 % ДИ [0,45–0,68]), специфичность 0,81, 95 % ДИ [0,69–0,89]), однако отмечена более высокая чувствительность STV в плане прогноза асфиксии у плодов с задержкой роста (чувствительность составила 0,63, 95 % ДИ [0,49–0,75]) [1, 2].

В настоящее время возрастает интерес ученых к идее применения искусственного интеллекта в контексте медицины плода и перинатального акушерства [3]. Опубликовано исследование с успешным использованием машинного обучения для поиска задержки роста плода на основе многомерного анализа КИГ [4].

Фонокардиография – метод наблюдения за состоянием плода в течение беременности, представляющий собой графическую запись тонов сердца плода с поверхности передней брюшной стенки беременной женщины. Данная методика активно изучалась в 50–60-е годы XX в. в России профессорами Н.Л. Гармашевой, Л.С. Персианиновым, В.Н. Демидовым. Но, в связи с отсутствием возможности компьютерной обработки аудиоданных, фонокардиография была незаслуженно забыта на долгие годы. В конце 90-х годов ученые вновь вернулись к исследованию фонокардиографии, как к безопасному и неограниченному по времени методу наблюдения за состоянием плода (Венгрия [5], Россия (ООО «Диагностика+») [6,7].

В современной математической обработке аудиосигналов, как правило, применяется комплексный подход последовательной обработки аудиосигнала:

- цифровая фильтрация сопутствующих шумов, которые не соответствуют частотным характеристикам сердцебиений плода – механические звуки (движение, трение датчика), физиологические звуки (звуки пищеварения, дыхания) и иные звуки;
- определение наличия сигнала сердцебиений и сегментация отдельных звуков сердцеби-

ений плода, для которой часто применяют пороговую сегментацию огибающих сигнала, энергии Шеннона или результатов вейвлет-преобразования;

- расчет точечных значений ЧСС для построения КИГ путем определения периода биений методами интеллектуального или корреляционного анализа;
- расчет интегральных показателей состояния плода на основании стандартных алгоритмов их расчета.

Таким образом, есть все основания рассчитывать на возможность достаточно точной дистанционной диагностики внутриутробного состояния плода с помощью математической обработки фонограмм.

### Цель исследования

Оценить специфичность и чувствительность фонокардиографии с новыми вычислительными алгоритмами обработки аудиоданных в качестве метода диагностики нарушений внутриутробного состояния плода.

### Материалы и методы

В обсервационное исследование «случай – контроль» вошли 204 женщины высокой группы перинатального риска в возрасте от 15 до 48 лет. Срок беременности на момент начала включения в исследование и записи ФКГ составлял от 26 до 41 недели. Участницы исследования были разделены на 3 группы в зависимости от срока беременности: 1-я группа – 26–31,6 нед. (15), 2-я группа – 32–36,6 нед. (82), 3-я группа – 37–41 нед. (119).

Критерии включения в исследование:

- срок беременности 26–41 нед.;
- согласие на участие в исследовании;
- Критерии исключения из исследования:
- хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- острые и обострение хронических инфекционных заболеваний.
- осложнения беременности, требующие оказания экстренной помощи;
- отказ пациентки от участия в исследовании;
- врожденные пороки развития плода, влияющие на деятельность сердечно-сосудистой и нервной систем;
- многоплодная беременность;
- применение глюкокортикоидов для профилактики РДСН менее чем за 3 дня до проведения исследования [8].

Запись ФКГ проведена программно-аппаратным комплексом FetalCare (ООО «Диагностика+», г. Томск).

Проведен анализ антропометрических данных и состояния соматического здоровья беременных в клинических группах. Общим трендом является увеличение возраста беременных, доли экстрагенитальной патологии и курения (в том числе использующих альтернативные системы доставки никотина), что ведет за собой увеличение количество осложнений беременности и может вызывать нарушение внутриутробного состояния плода (**таблица 1**).

Анализ не зарегистрировал значимых различий в частоте экстрагенитальных заболеваний в группах.

**Таблица 1.**  
Клиническая характеристика групп исследования.

**Table 1.**  
Clinicopathological features of the study group.

Параметр / Parameter	Группа 1 (26-31,6 нед) Delivery at 26-31.6 weeks	Группа 2 (32-36,6 нед) Delivery at 32-36.6 weeks	Группа 3 (37 и более недель) Delivery at ≥ 37 weeks	p
Всего беременных / Total number of pregnant women	15	82	119	
Возраст, Me (Q1; Q3) / Age, Me (Q1; Q3)	32 (28; 34)	36 (27; 38)	32 (27; 38)	0.854
ИМТ, Me (Q1; Q3) / Body mass index, Me (Q1; Q3)	24 (23; 26)	24 (22.4; 29)	24 (22; 29)	0.135
Сахарный диабет 1/2 тип, n (%) / Type 1/2 diabetes mellitus, n (%)	0	2 (2.4%)	1 (0,8%)	0.568
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%) / Cardiovascular disease, n (%)	1 (6%)	8 (9.7%)	9 (7,5%)	0.834
Бронхиальная астма и др. легочная патология, n (%) / Chronic obstructive pulmonary disease and asthma, n (%)	0	4 (4,8%)	3 (2%)	0.497
Табакокурение, n (%) / Tobacco smoking, n (%)	2 (13%)	26 (31.7%)	29 (24,3%)	0.229

Параметр/ Parameter	Группа 1 (26–31,6 нед.) Gestational age 26–31.6 weeks	Группа 2 (32–36,6 нед.) Gestational age 32–36.6 weeks	Группа 3 (37 и более недель) Gestational age ≥ 37 weeks	P
Паритет Me* (min-max)/ Number of births, Me, (min-max)*	2 (1-5)	1-17, Me -2	1-11 Me-3	
ВРТ, n** (%) / Assisted reproductive technologies, n** (%)	2 (13%)	8(9,7%)	8(6,7%)	0.574
Гестационный сахарный диабет (ГСД), n (%) / Gestational diabetes mellitus, n (%)	6(40%)	37(39%)	79(66,39%)	<b>0.005</b>
ГСД с потребностью в инсулинотерапии, n (%) / Gestational diabetes mellitus with need in insulin therapy n (%)	1 (6,6%)	9 (10,9%)	14(11,76%)	0.839
Диабетическая фетопатия (по УЗИ маркерам), n (%) / Diabetic fetopathy (by ultrasound markers), n (%)	1 (6,6%)	7 (8,5%)	23 (19,3%)	0.069
COVID-19 в настоящую беременность, n (%) / COVID-19 in current pregnancy, n (%)	1 (6,6%)	15 (18,3%)	10 (8,4%)	0.086
Преэклампсия, n (%) / Pre- eclampsia, n (%)	4 (26.6%)	10 (12,2%)	4 (3,36%)	<b>0.003</b>
ПМП>10 процентиля, n (%) / Estimated fetal weight > 10 <sup>th</sup> percentile, n (%)	10 (66.6%)	53 (64, 63%)	107 (89,9%)	<b>&lt;0,001</b>
ПМП с 10 по 3 процентиля, n (%) / Estimated fetal weight from 3 <sup>rd</sup> to 10 <sup>th</sup> percentile, n (%)	0	4 (4,87%)	3 (2,52%)	0.497
ПМП с 10 по 3 процентиля, с нарушением кровотока в АП > 95, n (%) / Estimated fetal weight from 3 <sup>rd</sup> to 10 <sup>th</sup> percentile, with impaired blood flow in umbilical artery > 95, n (%)	0	5 (6,09%)	1 (0,84%)	0,067
ПМП < 3 процентиля, n (%) / Estimated fetal weight < 3 <sup>rd</sup> percentile, n (%)	4 (26.6%)	6 (7,31%)	4 (3,36%)	0,003
ПМП < 3 процентиля с нарушением кровотока в АП > 95 процентиля, n (%) / Estimated fetal weight < 3 <sup>rd</sup> percentile with impaired blood flow in umbilical artery > 95 <sup>th</sup> percentile, n (%)	1 (6,6%)	5(6,09%)	0	0,023
ПМП>10 процентиля, нарушение кровотока в АП>95 процентиля, n (%) / Estimated fetal weight >10 <sup>th</sup> percentile, impaired blood flow in umbilical artery > 95 <sup>th</sup> percentile, n (%)	3 (20%)	9 (10,97%)	4 (3,36%)	0,020
Роды своевременные, n (%) / Term birth, n (%)	7 (46.6%)	63(76,8%)	119 (100%)	<b>&lt;0,001</b>
Роды преждевременные, n (%) / Preterm birth, n (%)	8 (53.3%)	19 (23,2%)	0	<b>&lt;0,001</b>
Роды через естественные родовые пути, n (%) / Vaginal delivery, n (%)	5 (33.4%)	39 (47,6%)	68(57,2%)	0.136
Роды путем кесарева сечения, n (%) / Delivery by cesarean section, n (%)	10 (66.6%)	22 (26,8%)	51(42,8%)	<b>p=0.005</b>

**Таблица 2.**  
Особенности течения  
беременности  
в группах исследо-  
вания.

**Table 2.**  
Features of pregnancy  
course in the study  
groups.

**Примечание:**  
\* Me (min-max), меди-  
ана (минимум – мак-  
симум)  
\*\* n – количество

**Note:**  
\* Me (min-max),  
median (minimum –  
maximum)  
\*\* n – number

Анализ акушерских осложнений показал, что с увеличением срока беременности возрастает количество женщин с ГСД, в том числе с потребностью в инсулинотерапии (**таблица 2**). Стоит отметить большое количество женщин, у которых беременность наступила в результате использования ВРТ в данном исследовании. По данным Росстата на 2023 год, в результате ВРТ наступает около 2,5 % всех беременностей. Значительный процент беременностей в результате ВРТ в нашем исследовании связан с высокой группой перинатального риска в качестве критерия включения.

Разница по количеству женщин с преэклампсией (наибольшее количество во второй группе (32–36,6 нед.), объяснима. При преэклампсии умеренной степени выжидательная тактика в 37 недель заканчивается, а в сроке до 34 недель, напротив, выжидательная тактика (при отсутствии неконтролируемой гипертензии, прогрессирования полиорганной дисфункции, признаков страдания плода) с последующей подготовкой к родоразрешению рекомендована даже при преэклампсии тяжелой степени.

По частоте оперативных родов в группах также отмечаются статические различия, преимущественное количество в 1-й группе (26–31,6 нед.), что также ожидаемо, так как показания к кесареву сечению, возникшие в данных сроках (тяжелая преэклампсия, признаки внутриутробного страдания плода и т.д.) не предполагают возможности быстрого и бережного родоразрешения через естественные родовые пути.

Основным показанием к кесареву сечению в 1-й группе явилась острая внутриутробная гипоксия плода.

Показаниями к кесареву сечению во 2-й группе стали: острая и декомпенсация хронической внутриутробной гипоксии – 12 (54,5 %), тяжелая преэклампсия – 6 (27,2 %), другие показания – 4 (18,1 %).

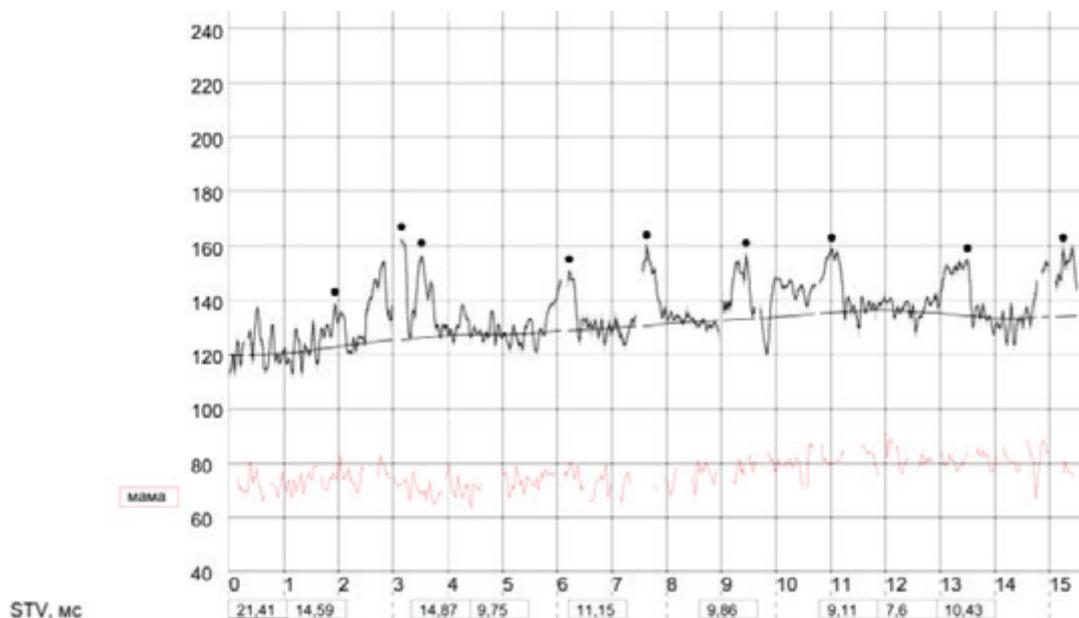
Показания к кесареву сечению в 3-й группе: внутриутробная гипоксия – 5 (9,8 %), рубец на матке после кесарева сечения – 23 (45 %), слабость родовой деятельности – 7 (13,7 %), тазовое предлежание – 9 (17 %), другие показания – 13,7 %.

В результате проведенного исследования получено 666 аудиограмм. В 1-й группе – 78, во 2-й – 282, в 3-й – 306. Проведена математическая обработка полученных аудиограмм и построение КИГ с применением оригинальных алгоритмов обработки аудиосигнала, созданных группой разработчиков ООО «Диагностика +», г. Томск [9].

Первично в рамках алгоритма выполняется полосовая фильтрация сигнала для выделения полезных составляющих, соответствующих частотам звуков сердца плода и артерий или аорты матери. Далее на полученном сигнале строится нормализованная огибающая сигнала, получаемая с использованием модификации фильтра нелокального усреднения. На основании огибающей проводится пороговая сегментация участков потенциальных сердцебиений, результаты которой используются для расчета автокорреляции и определения оптимально-

**Рисунок 1.** КИГ сердечного ритма плода (черным цветом), ЧСС матери (красным цветом), полученная путем анализа ФКГ.

**Figure 1.** Fetal heart rate (black color) and maternal heart rate (red color) obtained during the phonocardiography analysis.



го сдвига функции, соответствующего частоте сердечных сокращений на участке и транслируемого на КИГ. Полученные графики КИГ плода и матери обрабатываются для исключения выбросов и ложных участков КИГ, а также проводится «вырезание» участков графика КИГ матери из графика КИГ плода (**рисунок 1**) [7, 9].

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS версии 20.0, Statistica версия 12. Для описания количественных данных использованы медиана, процентиля 25–75. Для описания качественных данных использованы абсолютные и относительные частоты. Для сравнения непараметрических количественных данных 2 групп использован критерий Манна-Уитни, для 3 групп – Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных данных использованы критерии Фишера, Хи-квадрат в соответствии с условиями их применения. Уровень значимости –  $p < 0,05$ .

## Результаты

Большинство исследователей относят показатель STV к самому информативному для оценки состояния плода [12, 13].

Учитывая отсутствие единого мнения по поводу порогового значения (cut-off) STV в диагностике асфиксии, была произведена серия расчетов с применением cut-off краткосрочной variability 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5 msec для выявления оптимального значения (**таблицы 4, 5, 6**).

Относительно сроков появления изменений на КИГ до момента внутриутробной гибели однозначного мнения в литературе нет. Некоторые авторы [14, 15] исследуют изменения на КИГ за 5 дней до родов/внутриутробной гибели плода. В исследовании Bruin С.М. и соавт. [14] оценивались КИГ, полученные путем КТГ за 5 дней до внутриутробной гибели или разрешения, и было показано, что изменения

**Таблица 3.**  
Основные показатели кардиоинтервалограммы в группах.

**Table 3.**  
Main indices of cardiointervalogram in the study groups.

Показатель КИГ Cardiointervalography index	1 гр.; 1 gr. (n=15)			2 гр.; 2 gr. (n=82)			3 гр.; 3 gr. (n=119)		
	Н –	Н +	Р	Н –	Н +	Р	Н –	Н +	Р
	<b>Me (95% ДИ) Me (95% CI)</b>	<b>Me (95%ДИ) Me (95% CI)</b>		<b>Me (95% ДИ) Me (95% CI)</b>	<b>Me (95% ДИ) Me (95% CI)</b>		<b>Me (95% ДИ) Me (95% CI)</b>	<b>Me (95% ДИ) Me (95% CI)</b>	
БЧСС / Basal heart rate	140 (138-142)	140 (137,3-142,7)	0,917	134,5 (133,3-135,6)	143 (140,7-145,25)	<b>0.0001</b>	132 (131,8-134,1)	135(131,8-136,1)	<b>0.04</b>
Амплитуда осцилляций уд/мин/ Oscillation amplitude beats/min	11 (10,6-11,4)	8,5 (7,32-9,68)	<b>&lt; 0.0001</b>	10,5 (10,2-10,7)	8 (7,28-8,72)	<b>&lt; 0.0001</b>	11 (10,3-11,3)	8 (7,4-8,5)	<b>&lt; 0.0001</b>
Количество осцилляций (шт./мин.)/ Number of oscillations (pcs/min)	13 (12,5-13,5)	15 (13,4-16,5)	<b>0.001</b>	12(11,7-12,2)	14(13,2-14,9)	<b>0,02</b>	13 (12,7-13,2)	15(14,8-15,1)	<b>&lt; 0.0001</b>
Количество акцелераций (шт.)/ Number of accelerations (pcs)	5,5 (4,27-6,73)	2(0-4)	0.06	9(8,2-9,7)	5(3,6-6,4)	<b>&lt; 0.0001</b>	13 (12,2-13,7)	8(6,8-9,1)	<b>&lt; 0.0001</b>
Амплитуда акцелераций средняя/ Average acceleration amplitude	19(16,8-21,2)	15(12,3-18,7)	<b>0.0003</b>	20(19,4-20,5)	16(13,8-18,2)	<b>&lt; 0.0001</b>	21 (20,5-21,4)	17(16,2-17,70)	<b>&lt; 0.0001</b>
LTV, мс, Long-term variation, ms	33,9 (30,8-37,1)	25,3 (21,0-29,7)	<b>0.001</b>	43,8(42,0-45,7)	30,6(27,4-33,7)	<b>&lt; 0.0001</b>	48,6- (46,7-50,6)	33,1 (30,2-35,9)	<b>&lt; 0.0001</b>
STV, мс, Short-term variation, ms	7,21 (6,64-7,77)	4,67 (3,66-5,68)	<b>&lt; 0.0001</b>	8,5 (8,19-8,81)	5,88 (5,29-6,47)	<b>&lt; 0.0001</b>	9,08 (8,7-9,4)	6,54 (6,02-7,06)	<b>&lt; 0.0001</b>

STV возникают за 2 дня до родов/внутриутробной гибели, а за 1 день и в день родоразрешения /внутриутробной гибели изменения были более выраженные, чем накануне. В исследовании Vaier F. и соавт. [16] показано, что КИГ может «ухудшаться» не постепенно, а резко, в отличие от доплерометрии. Этот факт диктует целесообразность более частой (или непрерывной) оценки сердечного ритма у плодов с высоким риском внутриутробной гибели.

В нашем исследовании при ретроспективном анализе для расчёта чувствительности и специфичности при STV < cut-off брались в расчет КИГ, зафиксированные путем ФКГ за 3 и менее дней до родоразрешения, как более показательные.

В 1-й группе женщины, вошедшие в подгруппу «STV > cut-off, новорожденный асфиксия», были родоразрешены в сроке до 31,6 нед. Логично предполагать, что у ребенка, рожденного в данном сроке, низкий балл по шкале Апгар на 1 минуте связан не только с асфиксией при рождении, но и морфофункциональной незрелостью организма новорожденного.

В данной группе оптимальные результаты специфичности и чувствительности получены при показателе STV = 4,5.

В данной группе все женщины из подгруппы «STV > cut-off, асфиксия новорожденного» были родоразрешены в сроке с 32 до 36,6 недель по различным причинам (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременных разрыв плодных оболочек с длительным безводным периодом, показания со стороны женщины в виде преэклампсии тяжелой степени), в связи с этим низкий балл новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте обусловлен не только асфиксией, но и незрелостью органов и систем в связи с недоношенностью, внутриутробной инфекцией и другими причинами.

В данной группе зафиксировано 2 случая «STV < cut-off, новорожденный здоров» регистрации STV менее 4,5 мс (4,07 и 4,4) за 40 минут исследования. Но при дальнейшей регистрации ФКГ показатель STV был выше 6 мс, беременность была пролонгирована, и дети родились с оценкой по шкале Апгар более 8 бал-

**Таблица 4.**  
Точность диагностики асфиксии плода при различных показателях STV в сроке беременности 26-31,1 недель.

**Table 4.**  
Accuracy of fetal asphyxia diagnosis at different short-term variation at gestational age of 26-31.1 weeks.

Параметр/ Parameter	STV (мсек) Short-term variation (ms)							
	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
STV < cut-off, новорожденный асфиксия/ Short-term variation < cut-off, newborn asphyxia	1	1	1	1	2	2	2	3
STV > cut-off, новорожденный здоров/ Short-term variation > cut-off, healthy newborn	12	12	12	12	12	11	11	8
STV > cut-off, асфиксия/ Short-term variation > cut-off newborn asphyxia	2	2	2	2	1	1	1	0
STV < cut-off, новорожденный здоров/ Short-term variation < cut-off, healthy newborn	0	0	0	0	0	1	1	4
Чувствительность [95 % ДИ]/ Sensitivity [95 % CI]	33 % [0,84-90,57]	33 % [0,84-90,57]	33 % [0,84-90,57]	33 % [0,84-90,57]	<b>66 %</b> <b>[9,43-99,16]</b>	66,6 % [9,43-99,16]	66,6 % [9,43-99,16]	100 % [29,24-100]
Специфичность [95 % ДИ]/ Specificity [95 % CI]	100 % [73,54-100]	100 % [73,54-100]	100 % [73,54-100]	100 % [73,54-100]	<b>100 %</b> <b>[73,5-100]</b>	91,6 % [61,52-99,79]	91,6 % [61,52-99,79]	66,6 % [34,89-90,08]
ОШ [95 % ДИ], OR [95 % CI]	7 [1,94-25,24]	7 [1,94-25,24]	7 [1,94-25,24]	7 [1,94-25,24]	<b>13</b> <b>[1,9-85,46]</b>	8 [1,04-61,5]	8 [1,04-61,5]	-

Параметр/ Parameter	STV Short-term variation (ms)						
	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5
STV < cut-off, новорожденный асфиксия/ Short-term variation < cut-off, newborn asphyxia	0	0	2	3	4	4	4
STV > cut-off, новорожденный здоров Short-term variation > cut-off, healthy newborn	72	72	72	71	<b>69</b>	67	65
STV > cut-off, асфиксия/ Short-term variation > cut-off newborn asphyxia	10	10	8	7	<b>6</b>	6	6
STV < cut-off, новорожденный здоров/ Short-term variation < cut-off, healthy newborn	0	0	0	1	<b>3</b>	5	7
Чувствительность [95 % ДИ]/ Sensitivity [95 % CI]	0 [0- 30,85]	0 [0- 30,85]	20 % [2,52- 55,6]	30 % [6,67- 65,25]	<b>40 % [12,16 – 73,76]</b>	40 % [12,16 – 73,76]	40 % [12,16 –73,76]
Специфичность [95 % ДИ]/ Specificity [95 % CI]	100 % [95-100]	100 % [95-100]	100 % [95-100]	98,6 % [92,5- 99,96]	<b>95,8 % [88,3 – 99,13]</b>	93,06 % [84,53- 97,71]	90 % [80,99-96]
ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	-	-	10 [5,18-19,3]	8,36 [3,38- 20,6]	<b>7,14 [2,67-19,4]</b>	5,41 [1,87- 15,58]	4,3 [1,44-12,85]

**Таблица 5.**  
Точность диагности-  
ки асфиксии плода  
при различных  
показателях STV в  
сроке беременности  
32–36,6 нед.

**Table 5.**  
Accuracy of fetal  
asphyxia diagnosis  
at different short-  
term variation at  
gestational age of  
32–36.6 weeks.

Параметр/ Parameter	STV Short-term variation (ms)						
	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5
STV < cut-off, новорожденный асфиксия/ STV < cut-off, newborn asphyxia	0	0	0	1	<b>2</b>	2	2
STV < cut-off, новорожденный здоров/ STV < cut-off, healthy newborn	117	117	117	117	<b>115</b>	115	111
STV > cut-off, новорожденный асфиксия/ STV > cut-off, newborn asphyxia	2	2	2	1	<b>0(1)</b>	0	0
STV > cut-off, новорожденный здоров/ STV > cut-off, healthy newborn	0	0	0	0	<b>2</b>	2	6
Чувствительность [95 % ДИ]/ Sensitivity [95 % CI]	0 % [0- 84,19]	0 % [0- 84,19]	0 % [0- 84,19]	50 % [1,26- 98,74]	<b>100 % [15,8- 100]</b>	100 % [15,8- 100]	100 % [15,8- 100]
Специфичность [95 % ДИ]/ Specificity [95 % CI]	100 % [96,9- 100]	100 % [96,9-100]	100 % [96,9-100]	100 % [96,9-100]	<b>98,2 % [93,9- 99,7]</b>	98,2 % [93,96- 99,79]	94,87 % [89,17- 98,1]
ОШ [95 % ДИ]/ OR [95 % CI]	-	-	-	118 [16-830]	<b>58 [6.53-515.02]</b>	-	-

**Таблица 6.**  
Точность диагности-  
ки асфиксии плода  
при различных пока-  
зателях STV в сроке  
беременности 37  
недель и более.

**Table 6.**  
Accuracy of fetal  
asphyxia diagnosis  
at different short-  
term variation at  
gestational age of  
≥ 37 weeks.

лов на 1-й минуте. Нельзя исключить, что КИГ с низким показателем STV была зарегистрирована в период сна плода.

Аналогичным способом произведен расчет специфичности и чувствительности диагностики внутриутробного страдания плода на основании LTV с разными пороговыми значениями данного показателя (20 и 30 мс) (таблица 7).

LTV со значением более 30 мс считается нормальным, LTV от 20 до 30 мс – сомнительным, рекомендуется повторить исследование в ближайшие часы и решить вопрос о целесообразности пролонгирования данной беременности или родоразрешении, значение LTV менее 20 мс считается патологическим и рекомендовано

выполнить родоразрешение. Считается, что индукция в роды при LTV, входящим в интервал от 20 до 30 мс, значительно чаще ассоциируется с развитием дистресса плода в родах и ацидозом при рождении [17].

Исследование, опубликованное Ribbert L.S. и соавт. еще в 90-х годах, показало, что у плодов с задержкой роста LTV коррелирует с показателями газового состава пуповинной крови при кордоцентезе; LTV < 20 мс всегда был связан с тяжелой гипоксемией и ацидемией плода [18].

Подобные показатели специфичности и чувствительности фонокардиографии с новыми алгоритмами, разработанными ООО «Диагностика+», при показателе LTV менее 30 мс

**Таблица 7.**

Точность диагностики асфиксии плода при различных показателях LTV в сроке беременности 26–31,1 нед., 32–36,6 нед., 37 недель и более.

**Table 7.**

Accuracy of fetal asphyxia diagnosis at different long-term variation rates at 26–31.1 weeks, 32–36.6 weeks, and 37 weeks of gestational age.

<b>26–31,1 неделя/ 26–31,1 weeks</b>	LTV менее 30 мс, Long-term variation ≤ 30 ms	LTV менее 20 мс, Long-term variation ≤ 20 ms
LTV < cut-off, новорожденный асфиксия/ LTV < cut-off, newborn asphyxia	3	1
LTV > cut-off, новорожденный здоров/ LTV > cut-off, healthy newborn	8	12
LTV > cut-off, новорожденный асфиксия, LTV > cut-off, newborn asphyxia	0	2
LTV < cut-off, новорожденный здоров/ LTV < cut-off, healthy newborn	4	0
Чувствительность [95 % ДИ], Sensitivity [95 % CI]	100 % [29,24 - 100,00]	33,33 % [0,84 - 90,57]
Специфичность [95 % ДИ], Specificity [95 % CI]	66,67 % [34,89 - 90,08]	100 % [73,54 - 100,00]
ОШ [95 % ДИ], OR [95 % CI]	3.85 [0.50-29.55]	7.00 [1.94-25.25]
<b>32–36,6 нед./ 32–36,6 weeks</b>	LTV менее 30 мс, Long-term variation ≤ 30 ms	LTV менее 20 мс, Long-term variation ≤ 20 ms
LTV < cut-off, новорожденный асфиксия/ LTV < cut-off, newborn asphyxia	6	3
LTV > cut-off, новорожденный здоров/ LTV > cut-off, healthy newborn	63	70
LTV > cut-off, новорожденный асфиксия, LTV > cut-off, newborn asphyxia	4	7
LTV < cut-off, новорожденный здоров/ LTV < cut-off, healthy newborn	9	2
Чувствительность [95 % ДИ], Sensitivity [95 % CI]	60 % [26,24-87,84]	30 % [6,67 - 65,25]
Специфичность [95 % ДИ], Specificity [95 % CI]	87,5 % [77,59 - 94,12]	97,22 % [90,32 - 99,66]
ОШ [95 % ДИ], OR [95 % CI]	6.7 [2.15 - 20,8]	6.60 [2.41-18.04]

<b>37 недель и более/ 37 weeks or more</b>	LTV менее 30 мс, Long-term variation ≤ 30 ms	LTV менее 20 мс, Long-term variation ≤ 20 ms
LTV < cut-off, новорожденный асфиксия/ LTV < cut-off, newborn asphyxia	2	1
LTV > cut-off, новорожденный здоров/ LTV > cut-off, healthy newborn	109	117
LTV > cut-off, новорожденный асфиксия/ LTV > cut-off, newborn asphyxia	0	1
LTV < cut-off, новорожденный здоров, LTV < cut-off, healthy newborn	8	0
Чувствительность [95 % ДИ], Sensitivity [95 % CI]	100 % [15,81-100]	50 % [1,2698,74]
Специфичность [95 % ДИ], Specificity [95 % CI]	93,16 % [86,97-97]	100 % [96,9-100]
ОШ [95 % ДИ], OR [95 % CI]	22.00 [2.18-221.98]	59.00 [5.38-646.28]

вполне могут претендовать на успешное применение в практическом здравоохранении.

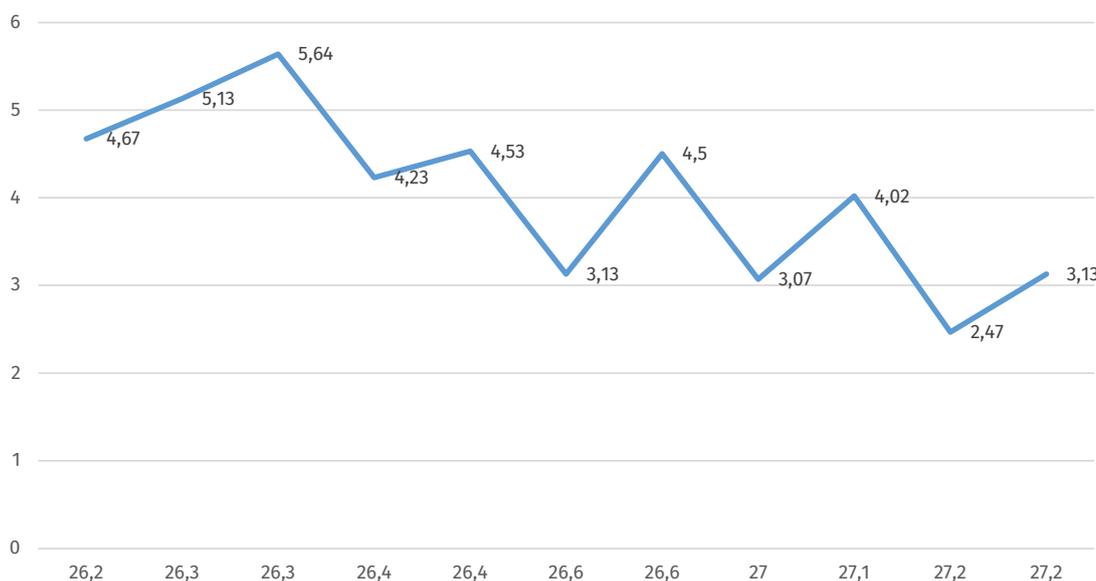
В ходе проведенного исследования была зафиксирована одна внутриутробная гибель плода в сроке 27,2 нед. (женщина отказалась от родоразрешения в интересах плода). У плода по данным УЗИ была выявлена задержка развития, вес при рождении составил 570 г в сроке 27,2 нед. С 26,2 нед. ежедневно (1–2 раза в день) женщине выполнялась запись ФКГ. За сутки до установления факта внутриутробной гибели показатель STV составил 2,47 и 3,13 мс. (рисунки 2, 3).

### Обсуждение

Основная цель фонокардиографии, как и других методов наблюдения за состоянием плода, –

своевременное выявление внутриутробной гипоксии. При развитии асфиксии, помимо дефицита кислорода в тканях, развивается респираторный ацидоз, далее при продолжающейся гипоксии запускается анаэробный метаболизм, приводящий к метаболическому ацидозу. Несвоевременно выявленная асфиксия может приводить к развитию у новорождённого полиорганных нарушений: судороги, респираторный дистресс-синдром новорожденных, почечная недостаточность и др. Своевременно не выявленная внутриутробная асфиксия приводит к гибели плода.

Математическая обработка КИГ и применение критериев Доуса-Редмана оказались более информативными, нежели визуальная интерпретация КИГ [16, 19].

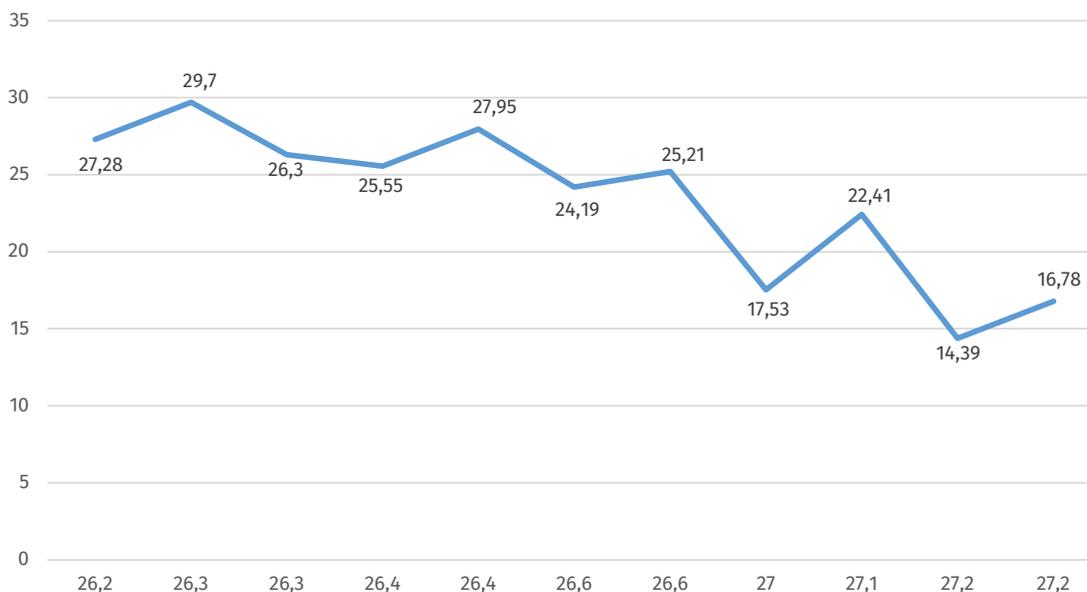


**Рисунок 2.** График изменения STV на КИГ в течение 7 дней до момента внутриутробной гибели плода.

**Figure 2.** Short-term variation changes on the cardiointervalogram during the 7 days to intrauterine fetal death.

**Рисунок 3.**  
График изменения LTV на КИГ в течение 7 дней до момента внутриутробной гибели плода

**Figure 3.**  
Long-term variation changes on the cardiointervalogram during the 7 days to intrauterine fetal death.



Показатели STV и LTV меняются в условиях гипоксемии. При развитии гипоксемии вариабельность сначала несколько увеличивается (так как в условиях кислородного голодания активируется кора надпочечников, давление несколько повышается и развивается ответная реакция на сигналы барорецепторов), далее при нарастании гипоксемии и присоединении ацидемии вариабельность снижается в связи с подавлением функции ЦНС. STV реагирует на гипоксию раньше, чем LTV. Считается, что снижение STV является лучшим предиктором гипоксемии плода, ацидемии и мертворождений при беременностях, в особенности осложненных задержкой развития плода [20].

В разных источниках фигурируют различные пороговые значения STV. Значение STV менее 4 мс считается низким, менее 3 мс – аномальным и менее 2 мс – крайне аномальным. В исследовании TRUFFLE в качестве критерия для вмешательства использовался показатель STV менее 3,5 мс, но стоит отметить, что исследовался срок беременности 26–32 недели [21]. Авторами другого исследования было показано, что если критерии Доуса-Редмана не соблюдены и STV не превышает 8 мс, необходимо более тщательное наблюдение за состоянием плода, так как риск внутриутробной гибели выше, нежели у плодов, у которых STV более 8 мс и критерии соблюдены [13].

В принятых в России клинических рекомендациях по наблюдению за состоянием плода с ЗРП, родоразрешение необходимо провести при STV менее 3,5 мс в сроке 32–33,6 недель, при STV менее 4,5 мс – в сроке более 34 недель с учетом комплексной оценки состояния плода,

включающей в себя КТГ, данные фетометрии, доплерометрии и оценку количества околоплодных вод. Этот же клинический протокол, определяет норму STV в пределах 4–10 мс<sup>1</sup>.

На основании полученных данных можно заключить, что критическое снижение показателей КИГ (STV и LTV), в том числе полученных с помощью ФКГ, может служить предиктором внутриутробной гибели плода в ближайшие 3 дня.

## Заключение

Проведенное исследование показывает высокую специфичность фонокардиографии во всех сроках беременности (95,8–100 % (при расчете по STV)). Чувствительность метода варьирует от 40 до 100 % в зависимости от срока. Метод может быть использован в клинической практике и сравним по точности с кардиотокографией – КТГ обладает высокой чувствительностью (95–97 %), но имеет относительно низкую специфичность (54–65 %). Чувствительность и специфичность фонокардиографии с новыми алгоритмами математического анализа аудиограмм возрастает с увеличением срока беременности. Метод недостаточно чувствителен до 32 недель и не может применяться без дополнительных данных доплерографии, оценки клинической картины. Принятие показателя 4,5 мс в качестве критического значения STV в сроке более 32 недель позволяет при фонокардиографической детекции

<sup>1</sup> Минздрав РФ. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации. М., 2022. Ссылка активна на 12.08.2025. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatocnyi-rost-ploda-trebuiushchii-predostavlenija-meditsinskoi-pomoshchi/>

сердечного ритма провести своевременную диагностику нарушения внутриутробного состояния плода. Оптимальные показатели специфичности

и чувствительности получены при критическом значении LTV менее 30 мс.

## Вклад авторов

**Е.С. Репина:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи; полная ответственность за содержание.

**С.Ю. Юрьев:** разработка идеи исследования, критический просмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Я.В. Костелей:** обработка данных результатов исследования.

**Н.Д. Зими́на:** помощь в обработке данных.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

**Ekaterina S. Repina:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Sergey Yu. Yuriev:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**Yana V. Kosteley:** performed the data analysis.

**Natalia D. Zimina:** performed the data analysis.

All authors approved the final version of the article.

## Литература :

1. Kapaya H., Jacques R., Rahaim N., Anumba D. «Does short-term variation in fetal heart rate predict fetal acidaemia?» A systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4070–4077. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1156670>
2. Serra V., Moulden M., Bellver J., Redman C.W. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG.* 2008;115(9):1101–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01774.x>
3. Georgieva A., Abry P., Nunes I., Frasc M.G. Editorial: Fetal-maternal monitoring in the age of artificial intelligence and computer-aided decision support: A multidisciplinary perspective. *Front. Pediatr.* 2022;10:1007799. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1007799>
4. Pini N., Lucchini M., Esposito G., Tagliaferri S., Campanile M., Magenes G., et al. A Machine Learning Approach to Monitor the Emergence of Late Intrauterine Growth Restriction. *Front. Artif. Intell.* 2021;4:622616. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.622616>
5. Kovács F., Horváth C., Balogh A.T., Hosszú G. Fetal phonocardiography-past and future possibilities. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2011;104(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.10.006>
6. Репина Е.С., Костелей Я.В., Бурев А.Ш., Юрьев С.Ю., Петров И.А., Тихоновская О.А. и др. Мониторинг внутриутробного состояния плода. История вопроса. Новые возможности фонокардиографии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(3):141–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-141-149>
7. Костелей Я.В., Жданов Д.С., Боровской И.Г. Алгоритм определения пульса на фонокардиограмме человека и плода без классификации тонов сердца. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии.* 2022;10(1(36)). <https://doi.org/10.26102/2310-6018/2022.36.1.018>
8. Kouskouti C., Jonas H., Levidou G., Regner K., Kainer F. Alterations of the Short-Term Variation of the Fetal Heart Rate after Antenatal Maternal Betamethasone Administration: Validation with Two Different Computational Algorithms. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2020;224(1):26–30. <https://doi.org/10.1055/a-0873-2058>
9. Жданов Д.С., Бурев А. Ш., Костелей Я.В., Хохлова Л.А., Дикман Е.Ю. Мобильное устройство для оценки состояния плода на основе контроля параметров сердечно-сосудистой системы. *Медицинская техника.* 2018;2(308):13–14.
10. Dawes G.S., Moulden M., Redman C.W. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet. Gynecol.* 1992;80(4):673–678.
11. Ozorhan M.O., Toroslu İ.H., Şehitoğlu O.T. Short-term trend prediction in financial time series data. *Knowledge and Information Systems.* 2019;61:397–429. <https://doi.org/10.1007/s10115-018-1303-x>
12. Lovers A.A.K., Ugwumadu A., Georgieva A. Cardiotocography and Clinical Risk Factors in Early Term Labor: A Retrospective Cohort Study Using Computerized Analysis With Oxford System. *Front. Pediatr.* 2022;10:784439. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.784439>
13. Bhide A., Meroni A., Frick A., Thilaganathan B. The significance of meeting Dawes-Redman criteria in computerised antenatal fetal heart rate assessment. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2024;131(2):207–212. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17464>
14. Bruin C.M., Lobmaier S.M., Ganzevoort W., Müller A., Wolf H. Comparison of phase rectified signal averaging and short term variation in predicting perinatal outcome in early onset fetal growth restriction. *J. Perinat. Med.* 2022;51(5):634–640. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0409>
15. Lobmaier S.M., Mensing van Charante N., Ferrazzi E., Giussani D.A., Shaw C.J., Müller A., et al. Phase-rectified signal averaging method to predict perinatal outcome in infants with very preterm fetal growth restriction—a secondary analysis of TRUFFLE-trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;215(5):630.e1–630.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.024>
16. Baier F., Weinhold L., Stumpfe F.M., Kehl S., Pretschner J., Bayer C.M., et al. Longitudinal Course of Short-Term Variation and Doppler Parameters in Early Onset Growth Restricted Fetuses. *Ultraschall Med.* 2020;41(6):23–32. <https://doi.org/10.1055/a-0858-2290>
17. Дубровина О.В., Воскресенский С.Л., Кириленко В.П., Зеленко Е.Н. Эволюция подходов к кардиотокографической оценке состояния плода. *Медицинская панорама.* 2003;9:12–17.
18. Ribbert L.S., Snijders R.J., Nicolaidis K.H., Visser G.H. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991;98(8):820–823. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13489.x>
19. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(9):CD007863. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007863.pub4>
20. Stampalija T., Bhide A., Heazell A.E.P., Sharp A., Lees C. Computerized cardiotocography and Dawes-Redman criteria: how should we interpret criteria not met? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;61(6):661–666. <https://doi.org/10.1002/uog.26198>
21. Lees C.C., Marlow N., van Wassenaer-Leemhuis A., Arabin B., Bilaro C.M., Brezinka C., et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2015;385(9983):2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60505-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60505-0)

## References:

1. Kapaya H., Jacques R., Rahaim N., Anumba D. «Does short-term variation in fetal heart rate predict fetal acidaemia?» A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4070–4077. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1156670>
2. Serra V., Moulden M., Bellver J., Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG.* 2008;115(9):1101–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01774.x>.

3. Georgieva A, Abry P, Nunes I, Frasch MG. Editorial: Fetal-maternal monitoring in the age of artificial intelligence and computer-aided decision support: A multidisciplinary perspective. *Front Pediatr.* 2022;10:1007799. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1007799>
4. Pini N, Lucchini M, Esposito G, Tagliaferri S, Campanile M, Magenes G, et al. A Machine Learning Approach to Monitor the Emergence of Late Intrauterine Growth Restriction. *Front Artif Intell.* 2021;4:622616. <https://doi.org/10.3389/frai.2021.622616>
5. Kovács F, Horváth C, Balogh AT, Hosszú G. Fetal phonocardiography--past and future possibilities. *Comput Methods Programs Biomed.* 2011;104(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.10.006>
6. Repina ES, Kosteley YV, Bureev AS, Yuriev SYu, Petrov IA, Tikhonovskaya OA, et al. Monitoring of the intrauterine state of the fetus. Question history. New possibilities of phonocardiography. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2023;22(3):141–149. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-141-149>
7. Kosteley YV, Zhdanov DS, Borovskoy IG. The algorithm for pulse measurement using a human's and fetus's phonocardiogram without classifying heart sounds. *Modeling, Optimization and Information Technology.* 2022;10(1(36)). (In Russ). <https://doi.org/10.26102/2310-6018/2022.36.1.018>
8. Kouskouti C, Jonas H, Levidou G, Regner K, Kainer F. Alterations of the Short-Term Variation of the Fetal Heart Rate after Antenatal Maternal Betamethasone Administration: Validation with Two Different Computational Algorithms. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2020;224(1):26–30. <https://doi.org/10.1055/a-0873-2058>
9. Zhdanov DS, Bureev AS, Kosteley YV, Khokhlova LA, Dikman EY. A mobile device for assessing fetal status based on monitoring cardiovascular system parameters. *Medical equipment.* 2018;2(308):13–14. (In Russ).
10. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet Gynecol.* 1992;80(4):673–678.
11. Ozorhan MO, Toroslu İH, Şehitöglü OT. Short-term trend prediction in financial time series data. *Knowledge and Information Systems.* 2019;61:397–429. <https://doi.org/10.1007/s10115-018-1303-x>
12. Lovers AAK, Ugwumadu A, Georgieva A. Cardiotocography and Clinical Risk Factors in Early Term Labor: A Retrospective Cohort Study Using Computerized Analysis With Oxford System. *Front Pediatr.* 2022;10:784439. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.784439>
13. Bhide A, Meroni A, Frick A, Thilaganathan B. The significance of meeting Dawes-Redman criteria in computerised antenatal fetal heart rate assessment. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2024;131(2):207–212. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17464>
14. Bruin CM, Lobmaier SM, Ganzevoort W, Müller A, Wolf H. Comparison of phase rectified signal averaging and short term variation in predicting perinatal outcome in early onset fetal growth restriction. *J Perinat Med.* 2022;51(5):634–640. <https://doi.org/10.1515/jpm-2022-0409>
15. Lobmaier SM, Mensing van Charante N, Ferrazzi E, Giussani DA, Shaw CJ, Müller A, et al. Phase-rectified signal averaging method to predict perinatal outcome in infants with very preterm fetal growth restriction- a secondary analysis of TRUFFLE-trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):630.e1–630.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.024>
16. Baier F, Weinhold L, Stumpfe FM, Kehl S, Pretschner J, Bayer CM, et al. Longitudinal Course of Short-Term Variation and Doppler Parameters in Early Onset Growth Restricted Fetuses. *Ultraschall Med.* 2020;41(6):23–32. <https://doi.org/10.1055/a-0858-2290>
17. Dubrovina OV, Voskresenskij SL, Kirilenko VP, Zelenko EN. Jevoljucija podhodov k kardiokograficheskoj ocenke sostojanija ploda. *Medicinskaja panorama.* 2003;9:12–17. (In Russ).
18. Ribbert LS, Sniijders RJ, Nicolaides KH, Visser GH. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(8):820–823. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13489.x>
19. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9)CD007863. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007863.pub4>
20. Stampalija T, Bhide A, Heazell AEP, Sharp A, Lees C. Computerized cardiotocography and Dawes-Redman criteria: how should we interpret criteria not met? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):661–666. <https://doi.org/10.1002/uog.26198>
21. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2015;385(9983):2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60505-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60505-0)

## Сведения об авторах

**Repina Екатерина Сергеевна** ✉, ассистент кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0000-0003-2881-6135

**Юрьев Сергей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор ООО «Центр перинатального здоровья».  
**ORCID:** 0000-0002-1343-5471

**Костелей Яна Валерьевна**, кандидат технических наук, доцент кафедры экономической математики, информатики и статистики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» Министерства науки и высшего образования, инженер-программист ООО «Диагностика +».  
**ORCID:** 0000-0003-0775-350X

**Зимина Наталья Даниловна**, ассистент мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0009-0005-9576-666X

## Authors

**Dr. Ekaterina S. Repina** ✉, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University.  
**ORCID:** 0000-0003-2881-6135

**Prof. Sergey Yu. Yuriev**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University; Chief Executive Officer, «Center for Perinatal Health» LLC.  
**ORCID:** 0000-0002-1343-5471

**Dr. Yana V. Kosteley**, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Department of Economic Mathematics, Computer Science and Statistics, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics; Software Engineer at Diagnostics + LLC.  
**ORCID:** 0000-0003-0775-350X

**Ms. Natalia D. Zimina**, MD, Technical Assistant, the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Siberian State Medical University.  
**ORCID:** 0009-0005-9576-666X

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616.132.2-089-08-039.34

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-61-71>

# МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ: ОПЫТ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

БАБИЧУК А.В.<sup>1</sup> ✉, ЗВЕРЕВА Т.Н.<sup>2</sup>, СИНЬКОВА М.Н.<sup>2</sup>, БАРБАРАШ О.Л.<sup>2</sup><sup>1</sup>Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия<sup>2</sup>Кемеровский государственный медицинский университет, ул. Ворошилова, д. 22а, город Кемерово, 650056, Россия

## Основные положения

Исследование посвящено использованию мобильного приложения как инструмента для амбулаторной реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. Рассмотрены эффективность мобильного приложения в процессе реабилитации и его влияние на восстановление пациентов после операции.

## Резюме

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность дистанционного контроля физической реабилитации при помощи мобильного приложения у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ), в сравнении с традиционной моделью амбулаторного этапа кардиореабилитации (КР). **Материалы и методы.** В исследование отобраны 150 пациентов, проходящих реабилитацию на амбулаторном этапе после КШ. Пациенты рандомизированы в три группы: первая группа занималась реабилитацией с помощью мобильного приложения, вторая группа в реабилитации использовала шагомеры для мониторинга физической активности на дому, третья группа (контрольная) проходила стандартную реабилитацию под контролем медицинского работника по месту жительства. Эффективность и безопасность контролируемых тренировок оценивались на очных визитах в клинику через 4 и 12 месяцев после КШ с помощью определения клинических и функциональных показателей, включая уровень физической активности, качество жизни, а также частоту и тяжесть осложнений. **Результаты.** Применение дистанционного мониторинга амбулаторного этапа кардиореабилитации, проводимого в домашних условиях с использованием мобильного приложения для смартфона, а так-

же шагомеров, дозирующих физическую нагрузку без мобильного приложения, продемонстрировало свою безопасность, что подтвердилось отсутствием случаев дестабилизации состояния пациентов. Использование мобильного приложения для контроля амбулаторной реабилитации показало сопоставимую эффективность с программой домашней реабилитации, основанной на шагомерах, в достижении целевых значений артериального давления в течение года после вмешательства (96 % и 89 % соответственно, по сравнению с 49 % без контроля;  $p = 0,03$ ). Однако только в группе с мобильным приложением наблюдалось значительное снижение частоты сердечных сокращений (с 71 [ДИ 64;76] до 65 [ДИ 62;70] ударов в минуту). Все программы амбулаторной реабилитации, как с дистанционным контролем, так и без него, оказались малоэффективными для достижения целевых значений липидного профиля. **Заключение.** Дистанционный контроль в кардиореабилитации способствует улучшению артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также повышает толерантность к физической нагрузке в течение года после КШ.

**Ключевые слова:** кардиореабилитация, коронарное шунтирование, амбулаторный этап реабилитации, мобильное приложение, телемедицина

## Корреспонденцию адресовать:

Бабичук Анастасия Вадимовна, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, e-mail: [nbabichuk@yandex.ru](mailto:nbabichuk@yandex.ru)

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №255/2 от 11.11.2020 г.).

**Конфликт интересов:** Бабичук А.В., Зверева Т.Н., Синькова М.Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш – член

редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина», но в данном случае не имела никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Бабичук А.В., Зверева Т.Н., Синькова М.Н., Барбараш О.Л. Мобильное приложение как инструмент амбулаторной реабилитации: опыт и результаты применения для пациентов после коронарного шунтирования. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2025;10(3):61-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-61-71>

**Поступила:**

03.07.2024

**Поступила после доработки:**

14.08.2025

**Принята в печать:**

30.08.2025

**Дата печати:**

30.09.2025

## Сокращения

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДП – двойное произведение

КР – кардиореабилитация

КШ – коронарное шунтирование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

САД – систолическое артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТФН – толерантность к физической нагрузке

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВЭМ-проба – велоэргометрическая проба

ФТ – физические тренировки

ORIGINAL RESEARCH  
CARDIOLOGY

# MOBILE APPLICATION AS A TOOL FOR OUTPATIENT REHABILITATION: EXPERIENCE AND OUTCOMES IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

ANASTASIA V. BABICHUK✉<sup>1</sup>, TATIANA N. ZVEREVA<sup>2</sup>, MARGARITA N. SINKOVA<sup>2</sup>, OLGA L. BARBARASH<sup>2</sup><sup>1</sup>Academician Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Voroshilova Street, 22a, Kemerovo, 650056, Russia

## HIGHLIGHTS

The study focuses on the use of a mobile application as a tool for outpatient rehabilitation of patients after coronary artery bypass graft surgery. The effectiveness of the mobile application in the rehabilitation process and its impact on the recovery of patients after surgery have been examined.

## Abstract

**Aim.** To assess the effectiveness and safety of remote monitoring of physical rehabilitation using a mobile application in patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery in comparison with the traditional model of outpatient cardiac rehabilitation. **Materials and Methods.** A total of 150 patients undergoing outpatient rehabilitation after CABG surgery were included in the study. Patients were randomized into three groups: 1) those underwent rehabilitation using a mobile application; 2) those who used pedometers for home-based monitoring of physical activity; 3) those who received standard rehabilitation under the supervision of a healthcare provider at their place of residence. The effectiveness and safety of supervised training were assessed during follow-up clinic visits at 4 and 12 months after CABG surgery by determining clinical and functional indicators, including physical activity levels, quality of life, and the frequency and severity of complications. **Results.** Remote monitoring of outpatient cardiac rehabilitation, conducted at home using a smartphone-based

mobile application, and pedometers to dose physical activity without the mobile application demonstrated safety, as confirmed by the absence of destabilization episodes. The use of the mobile application for outpatient rehabilitation monitoring showed comparable effectiveness to the pedometer-based program in achieving target blood pressure levels within one year after CABG surgery (96% and 89%, respectively, compared with 49% without monitoring;  $p = 0.03$ ). Only the mobile application group demonstrated a significant reduction in resting heart rate (from 71 [CI 64–76] to 65 [CI 62–70] beats per minute). All outpatient rehabilitation programs, whether remotely monitored or not, proved ineffective in achieving target lipid profile values. **Conclusion.** Remote monitoring in cardiac rehabilitation contributes to improved blood pressure control, reduced heart rate, and increased exercise tolerance within one year after CABG surgery.

**Keywords:** cardiac rehabilitation, coronary artery bypass graft surgery, outpatient rehabilitation, mobile application, telemedicine

### Corresponding author:

Dr. Anastasia V. Babichuk, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia. E-mail: nbabichuk@yandex.ru  
© Anastasia V. Babichuk, et al.

**Ethics Statement.** The study was approved by the Ethical Committee of the Kemerovo State Medical University (protocol no. 255/2 dated November 11, 2020).

**Conflict of Interest.** Anastasia V. Babichuk, Tatiana N. Zvereva, Margarita N. Sinkova declare that there is no conflict of interest. Olga L. Barbarash is

Editorial Board Member of the Journal Fundamental and Clinical Medicine, but in this case, she had no involvement in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's standard peer review process.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Anastasia V. Babichuk, Tatiana N. Zvereva, Margarita N. Sinkova, Olga L. Barbarash. Mobile application as a tool for outpatient rehabilitation: experience and outcomes in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):61-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-61-71>

Received:  
03.07.2025

Received in revised form:  
14.08.2025

Accepted:  
30.08.2025

Published:  
30.09.2025

## Введение

На протяжении последних десятилетий реабилитационная помощь в российской системе здравоохранения переживает ренессанс: возрождаются санатории восстановительного лечения, открываются реабилитационные центры, оснащенные «по последнему слову техники», введена новая специальность «врач физической и реабилитационной медицины», а также разработана соответствующая нормативно-правовая база – приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2023 № 81н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации на дому, включая перечень медицинских вмешательств, оказываемых при медицинской реабилитации на дому, порядка предоставления пациенту медицинских изделий и порядка оплаты медицинской реабилитации на дому». Эти изменения позволяют осуществить переход оказания амбулаторной реабилитационной помощи на другой уровень и повысить ее доступность.

В России, как и в других странах, кардиологическая реабилитация реализуется поэтапно, главными задачами ее являются восстановление физической активности и здоровья пациентов, снижение уровня смертности, а также увеличение продолжительности и улучшение качества жизни людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2]. Реабилитационный процесс должен начинаться сразу после хирургического вмешательства, продолжаться непрерывно и проходить поэтапно. Ожидаемые результаты в снижении смертности и улучшении качества жизни могут быть достигнуты только при условии высокой приверженности пациентов к кардиореабилитационным мероприятиям на протяжении всей жизни [3]. Одной из серьезных проблем является утрата результатов, достигнутых на различных этапах реабилитации, из-за прекращения пациентами занятий в домашних условиях после выписки из медицинской организации [4].

Наиболее продолжительным и ответственным этапом реабилитации является третий — амбулаторный, именно он призван адаптировать пациента к повседневной жизни и вернуть к профессиональной деятельности. Однако именно этот этап оказывается трудным для реализации, прежде всего из-за низкой приверженности пациентов. Кроме того, важным ограничивающим фактором является недостаточная доступность амбулаторных программ реабили-

тации вне специализированных центров, оснащенных современным оборудованием для реабилитации и диагностического контроля [5]. Большая территориальная протяженность России, нехватка медицинского персонала и оборудования создают сложности в реабилитации таких пациентов, что требует поиска новых решений данной проблемы. С учетом активного развития цифровых технологий и Интернета перспективным направлением может стать дистанционно-контролируемая реабилитация, которая позволит осуществлять непрерывный медицинский мониторинг состояния здоровья пациентов и поддерживать высокий уровень приверженности [6]. Дистанционная медицинская реабилитация является одним из направлений телемедицины и представляет собой систему интерактивного реабилитационного процесса с использованием информационных и телекоммуникационных технологий для восстановления здоровья, функционального состояния и трудоспособности пациентов [7].

Внедрение телемедицинских технологий в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является ресурсосберегающей практикой и инструментом повышения доступности реабилитационных программ [8, 9]. Однако до сих пор не существует убедительных данных об эффективности и безопасности дистанционно контролируемых программ кардиологической реабилитации. Также отсутствуют данные о приверженности пациентов к физическим тренировкам, которые являются основным компонентом программ реабилитации после кардиохирургических вмешательств.

## Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность дистанционного контроля физической реабилитации при помощи мобильного приложения у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ), в сравнении с традиционной моделью амбулаторного этапа кардиореабилитации (КР).

## Материалы и методы

Набор участников для исследования осуществлялся с 2020 по 2022 годы. Всего отобрано 150 пациентов, которые подписали информированное добровольное согласие и соответствовали критериям включения: пациенты мужского пола; возраст до 75 лет; жители го-

родов и сельских поселений Кемеровской области; пациенты, подписавшие информированное добровольное согласие, прошедшие первый (стационарный) и второй (ранний стационарный реабилитационный) этапы кардиореабилитации; пациенты, которым выполнено коронарное шунтирование (КШ); уверенные пользователи смартфона, поддерживающего операционную систему Android.

Пациенты проходили первый этап реабилитации (стационарный) в условиях кардиохирургического отделения. В среднем, пациент в течение 10 дней находился в отделении кардиохирургии, после чего переводился на второй этап реабилитации продолжительностью 14 дней в стационарное реабилитационное отделение.

Перед началом второго этапа реабилитации, который начинался на 10-й день после хирургического вмешательства, всем пациентам проводилось нагрузочное тестирование с использованием велоэргометрической пробы (ВЭМ-пробы) для определения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и индивидуального тренирующего пульса. Второй этап реабилитации проходил в отделении кардиологии и реабилитации, где предоставлялся полный спектр медикаментозной, физической, образовательной и психологической поддержки.

После проведения ВЭМ-пробы пациенты методом конвертов распределялись по группам амбулаторного этапа реабилитации. В первую группу вошли пациенты, которые занимались домашними тренировками с использованием мобильного приложения; во вторую группу — пациенты, выполнявшие домашние тренировки без приложения, но с шагомерами; третья группа пациентов — выписана на амбулаторный этап реабилитации под наблюдение врача по месту жительства с полным набором рекомендаций.

В программе амбулаторной реабилитации первой группы использовалась программа для ЭВМ «Дистанционная реабилитация пациентов, перенесших операцию на сердце» (государственная регистрация №2020617994 от 15.07.2020), разработанная Научно-исследовательским институтом комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) и предназначенная для самостоятельного использования на устройствах с операционной системой Android 4.4 и выше. Ее основное преимущество заключается в возможно-

сти предоставления реабилитации пациентам из удаленных районов. Программный комплекс «Дистанционная реабилитация пациентов, перенесших операцию на сердце» обеспечивает медицинскую коммуникацию, мониторинг приема лекарств, модификацию образа жизни и выполнение физических упражнений, что способствует повышению приверженности к врачебным рекомендациям в восстановительный период. Тренировки в первой группе пациентов проводились три раза в неделю по 30–40 минут, через 1,5–2 часа после еды, преимущественно в утренние часы. Мобильное приложение автоматически рассчитывало пройденную дистанцию. В течение трех месяцев осуществлялся тщательный контроль состояния пациентов: перед и после выполнения упражнений они измеряли и фиксировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД). Также врач-исследователь проводил телефонные беседы с пациентами 3 раза в неделю (в течение 1-го месяца), затем 1 раз в неделю для напоминания о мерах вторичной профилактики и обсуждения методов коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, подчеркивая важность соблюдения рекомендаций по лечению и регулярного наблюдения для улучшения прогноза после операции.

Пациенты второй группы занимались контролируемыми физическими тренировками на дому с использованием шагомеров. Им были предоставлены дневники самоконтроля и шагомеры. Пациентам было рекомендовано осуществлять дозированную ходьбу не менее 3 раза в неделю по 30–40 минут, через 1,5–2 часа после еды. Контроль за выполнением тренировок проводился в течение трех месяцев по средствам телефонных звонков, аналогично первой группе. Перед тренировкой пациенты измеряли ЧСС и АД, а результаты фиксировали в дневниках, где указывали продолжительность, количество тренировок и общее самочувствие. Дневники оценивались врачом-исследователем при каждом визите пациента в клинику через 4 и 12 месяцев после операции. В случае превышения целевых значений АД и ЧСС или появления новых симптомов после физических нагрузок проводилась коррекция лечения и программы упражнений согласно телемедицинским консультациям в соответствии с Федеральным законом от 31.07.2020 № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации».

Пациенты третьей группы при выписке из стационара после второго этапа реабилитации получали традиционные рекомендации по питанию, здоровому образу жизни и базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС), основанные на клинических рекомендациях, включая указания по дозировке и режиму приема медикаментов. В рекомендациях подчеркивалась важность регулярной физической активности в виде умеренной ходьбы не менее 3 раз в неделю по 30–40 минут. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в поликлиниках по месту жительства у назначенных специалистов (фельдшер/терапевт/кардиолог).

Каждый пациент, перенесший операцию, получил информационные брошюры с важными рекомендациями и советами по восстановлению и поддержанию здоровья после вмешательства.

Наблюдение за пациентами, выполняющими контролируемые домашние тренировки в процессе послеоперационной реабилитации, проводилось в рамках данного исследования по средствам еженедельного анализа данных приложения, телефонных контактов и очных визитов на 4 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. В свою очередь, пациенты, проходящие реабилитацию самостоятельно, наблюдались только во время очных визитов в те же сроки. Контроль значений АД и ЧСС, внесенных пациентами в приложение, осуществлялся не менее 3 раз в неделю до, во время и после тренировок. Кроме того, проводились еженедельные телефонные звонки для мониторинга выполнения тренировок и мониторинга самочувствия.

Регулярный анализ показателей АД и ЧСС, а также возможность получения информации о субъективной переносимости тренировок через чат с врачом-исследователем, позволили при необходимости корректировать медикаментозную терапию и интенсивность нагрузок. За четыре месяца наблюдений осложнений в ходе реабилитационных программ не было зарегистрировано ни в одной из групп наблюдения.

В итоге, в исследовании приняли участие 108 из 150 отобранных пациентов: 31 пациент (20 %) — отказались от использования мобильного приложения и шагомера по техническим причинам в период нахождения в отделении кардиологии и реабилитации, 11 пациентов (7 %) — не захотели продолжать реабилита-

цию. Сравнимые группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии и объему оперативного вмешательства.

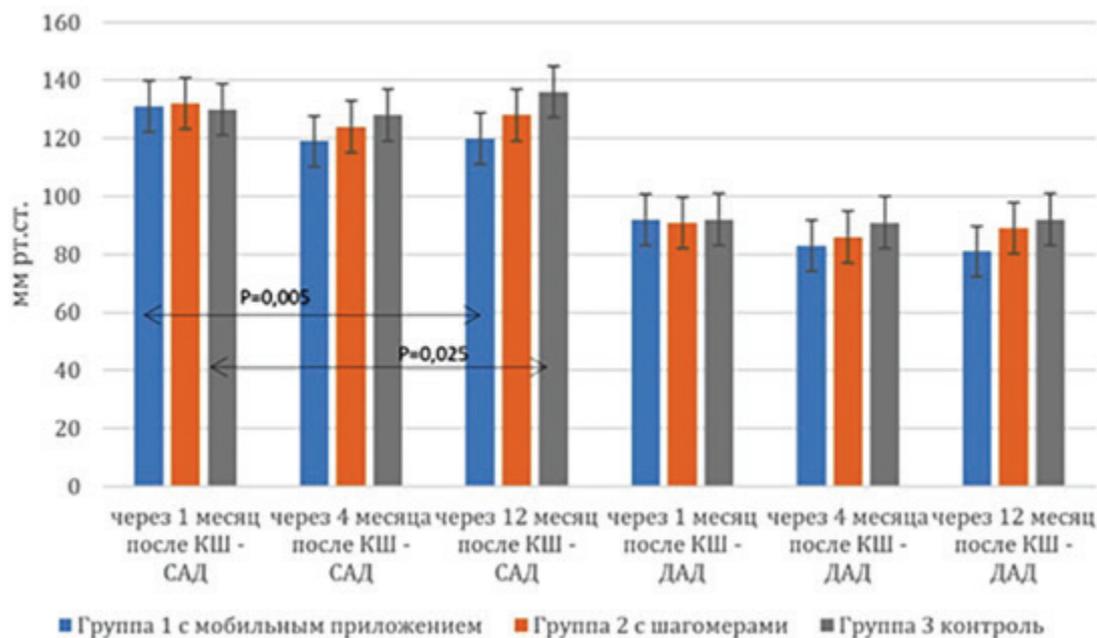
Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы STATISTIKA8.0. Для выявления различий между группами использовались критерии хи-квадрат Пирсона и U-критерий Манна Уитни. Статистически значимыми считались показатели, у которых р-уровень не превышал 0,05.

## Результаты

Основой программ кардиореабилитации традиционно является вторичная профилактика, поскольку хирургическое лечение само по себе не способно повлиять на прогрессирование ИБС и обеспечить долгосрочные эффекты снижения риска ССЗ и смертности. Так артериальная гипертензия (АГ) играет значительную роль в развитии и прогрессировании ИБС [10]. Достижение целевых показателей АД является важной частью управления АГ и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На **рисунке 1** представлена динамика показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в течение 12 месяцев наблюдения. Отмечено, что у пациентов первой группы уровень САД и ДАД снижался на протяжении всего периода: изначально уровень составлял 131,0 [ДИ 124; 138] мм рт. ст., уменьшившись до 119,0 [ДИ 110; 132] мм рт. ст. к завершению амбулаторной программы реабилитации и до 120,0 [ДИ 106; 128] мм рт. ст. через 12 месяцев после коронарного шунтирования ( $p = 0,005$ ). Уровень ДАД изначально составлял 92 [ДИ 84; 98] мм рт. ст., уменьшившись до 84 [ДИ 80; 92] мм рт. ст. ( $p = 0,025$ ) к завершению амбулаторной программы реабилитации и до 80 [ДИ 76; 84] мм рт. ст. через 12 месяцев после коронарного шунтирования ( $p = 0,025$ ). В контрольной группе изменения показателей САД оказались незначительными: от 130,0 [ДИ 122; 136] мм рт. ст. изначально до 128,0 [ДИ 120; 136] мм рт. ст. в конце программы ( $p = 0,062$ ) и до 136,0 [ДИ 126; 140] мм рт. ст. через 12 месяцев после коронарного шунтирования ( $p = 0,025$ ). Уровень ДАД в контрольной группе остался на прежнем уровне и составил 92 [ДИ 84; 98] мм рт. ст. ( $p = 1,000$ ). Пациенты второй группы продемонстрировали промежуточные значения артериального давления.

**Рисунок 1.** Динамика показателей артериального давления в процессе 12 месяцев наблюдения у пациентов с КШ в зависимости от программ реабилитации.

**Figure 1.** Blood pressure indicators during 12 months of follow-up in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery, depending on rehabilitation program.



При анализе уровня АД у пациентов через 12 месяцев после коронарного шунтирования отмечено статистически значимое различие в достижении целевых показателей (целевые значения составили 120–129/80–89 мм рт. ст.) [11]. В группе, использующей мобильное приложение, количество пациентов, достигнувших целевые значения, увеличилось на 53 % (с 17 до 34 человек) по сравнению с исходными данными ( $p = 0,017$ ). В группе пациентов, применявших шагомеры и мотивационные средства, также зафиксирован прирост лиц, достигших целевые значения АД на 47 % ( $p = 0,015$ ). В группе с традиционным подходом к амбулаторной кардиореабилитации наблюдалось незначительное увеличение числа пациентов с целевым уровнем АД (прирост 11 %), однако статистической значимости это не достигло  $p = 0,674$ .

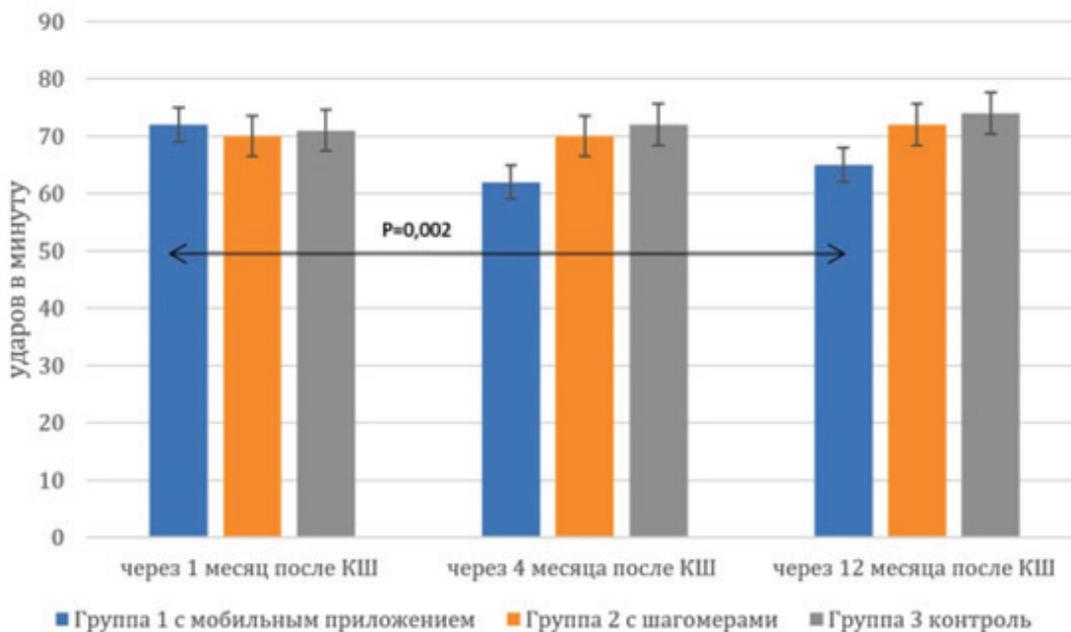
Кроме того, пациенты группы с активным дистанционным контролем физической активности (реабилитации) продемонстрировали статистически значимое снижение ЧСС в состоянии покоя (с 71 [ДИ 64;76] изначально до 65 [ДИ 62;70] по завершении этапа активного наблюдения через 3 месяца и до 64 [60;72] через 12 месяцев после операции;  $p = 0,001$ ), в то время как у пациентов второй и третьей групп изменений по данному показателю не наблюдалось. Стоит отметить, что ЧСС в покое у пациентов первой группы после завершения амбулаторного этапа реабилитации имела тенденцию к увеличению в течение следующего года (рисунок 2).

Анализируя изменения гемодинамических показателей после коронарного шунтирования

на амбулаторном этапе реабилитации, можно отметить, что у всех пациентов наблюдалось снижение АД и ЧСС. В группах, использующих мобильное приложение и шагомеры, количество пациентов, достигших целевых уровней АД и ЧСС, оказалось статистически значимо выше ( $p = 0,017$  и  $p = 0,053$ ) по сравнению с контрольной группой.

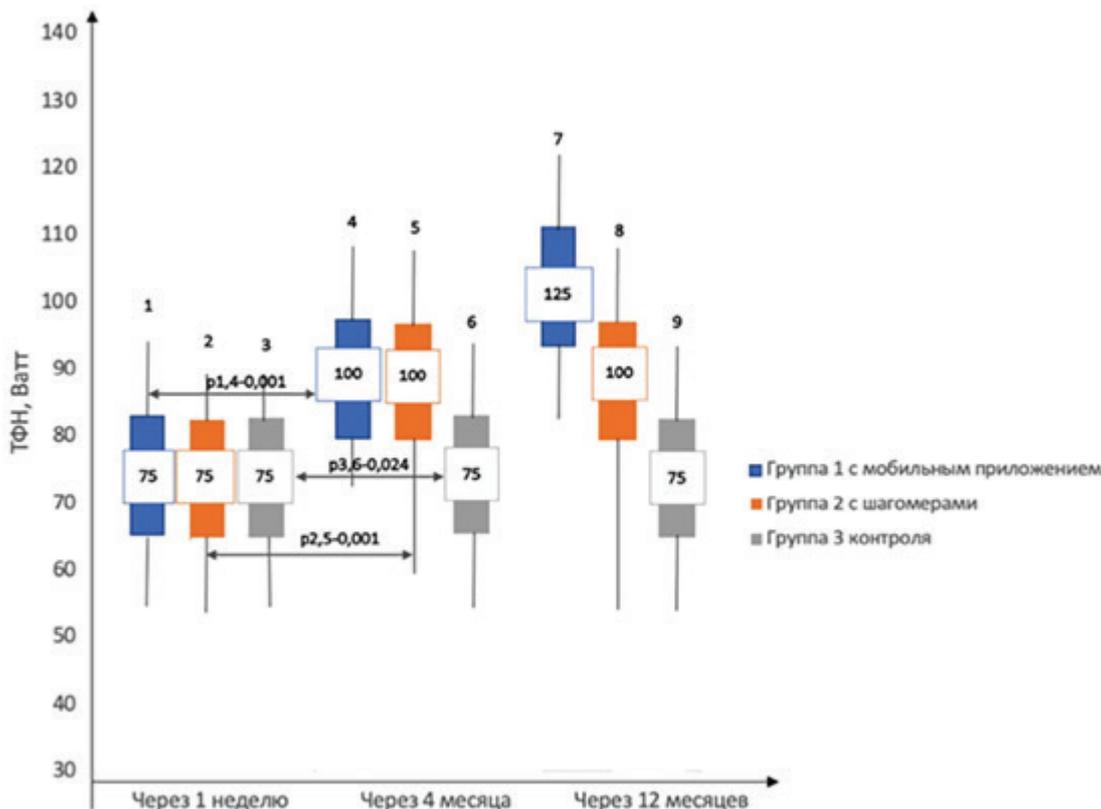
Еще одним важным компонентом вторичной профилактики ССЗ считается физическая активность: регулярные физические тренировки (ФТ) в аэробном режиме, наряду с медикаментозной терапией, являются неотъемлемой составляющей лечения ИБС [12]. Анализ показателей толерантности к физической нагрузке (ТФН) показал статистически значимый рост уровня ТФН через 4 месяца после КШ по сравнению с исходными данными в группах пациентов, использующих мобильное приложение и шагомеры, в то время как в контрольной группе прирост ТФН не наблюдался. В группе с мобильным приложением и в группе с шагомерами уровень ТФН увеличился от 75 до 100 Ватт ( $p = 0,001$ ). Через 12 месяцев уровень ТФН в группе с мобильным приложением продолжал расти (уровень увеличился от 75 до 125 Ватт,  $p = 0,001$ ), тогда как в группе с шагомерами он остался на высоком уровне по сравнению с исходным значением, но дальнейшего увеличения не произошло. В контрольной группе уровень ТФН остался на изначально низком уровне (рисунок 3).

Непосредственно оценить эффективность адаптации сердечно-сосудистой системы к фи-



**Рисунок 2.** Динамика показателей частоты сокращений сердца в процессе 12 месяцев наблюдения у пациентов с КШ в зависимости от программы реабилитации.

**Figure 2.** Heart rate indicators during 12 months of follow-up in patients who underwent CABG surgery, depending on the rehabilitation program.



**Рисунок 3.** Динамика показателей толерантности к физической нагрузке у пациентов через 12 месяцев после КШ в различных группах реабилитации.

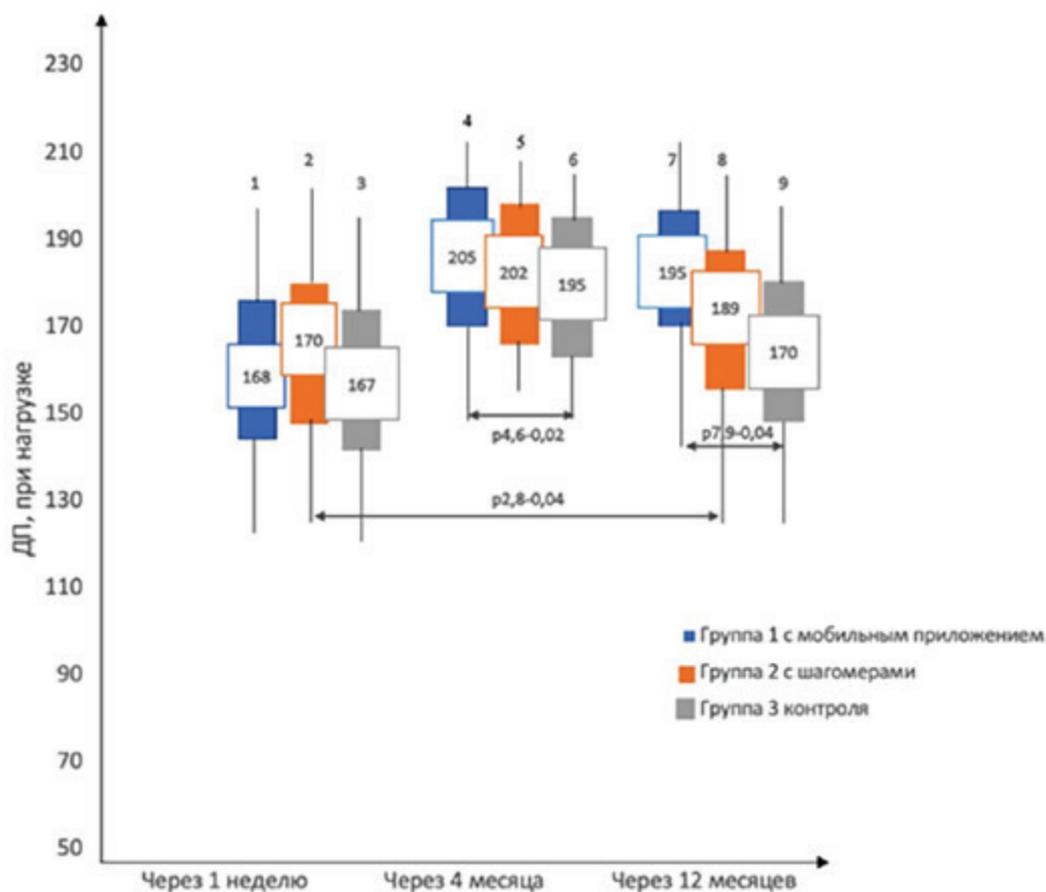
**Figure 3.** Exercise tolerance indicators during 12 months of follow-up in patients who underwent CABG surgery, depending on the rehabilitation program.

зическим нагрузкам позволяет показатель двойного произведения (ДП), определяемый при выполнении ВЭМ. При анализе изменения ДП установлено, что через 4 месяца после КШ наблюдался рост ДП при нагрузочном тестировании во всех группах сравнения более чем на 16 % ( $p = 0,026$ ). Наиболее заметный прирост зафиксирован в группах пациентов, использующих шагомеры и мобильное приложение, где увеличение составило 18% (уровень ДП увеличился от 168 до

205,  $p = 0,041$ ). Это свидетельствует о повышении тренированности миокарда и увеличении резерва коронарного кровотока. Через год после КШ во всех сравниваемых группах показатель ДП продемонстрировал тенденцию к снижению, однако в группах с контролируемым тренировками данный показатель оставался выше исходных значений, в отличие от группы контроля (уровень ДП в группе контроля снизился от 195 до 170,  $p = 0,04$ ) (рисунок 4).

**Рисунок 4.**  
Годовая динамика показателей двойного произведения у пациентов после КШ в различных группах реабилитации.

**Figure 4.**  
Rate-pressure product during 12 months of follow-up in patients who underwent CABG surgery, depending on the rehabilitation program.



Показатели липидного обмена являются ключевыми индикаторами сердечно-сосудистого здоровья, и достижение целевых значений липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) является стратегической целью для пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, включая пациентов с ИБС [13]. К категории экстремального риска относятся пациенты с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа или семейная гиперхолестеринемия. Для таких пациентов целевое значение ХС ЛПНП установлено на уровне менее 1,4 ммоль/л.

До КШ ни один из пациентов не достиг целевых показателей, и статистически значимых различий в липидном профиле между группами отмечено не было. Через 4 месяца лишь 11 % ( $p = 0,001$ ) пациентов в группе с мобильным приложением достигли значения ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, в то время как в других группах этого не наблюдалось. В группе пациентов с шагомерами уровень общего холестерина снизился от 5,07 до 4,45 ммоль/л ( $p = 0,063$ ), в контрольной группе наблюдалась динамика нарастания уровня холестерина от 5,7 до 6,0 ммоль/л ( $p = 0,374$ ). Через 12 месяцев после КШ доля пациентов с

целевыми показателями в группе с физическими тренировками и мобильным приложением снизилась, а медиана значений ХС ЛПНП увеличилась с 1,6 до 2,45 ммоль/л. ( $p = 0,001$ ).

При анализе показателя липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до КШ статистически значимых различий не было ( $p = 0,841$ ). Однако через 4 и 12 месяцев выявлены значимые изменения ( $p = 0,003$  и  $p = 0,001$  соответственно).

Указанные изменения общего состояния и лабораторных показателей пациентов, дают основания предположить, что группы дистанционно контролируемых тренировок имели более интенсивный режим КР, однако увеличения числа неблагоприятных событий в этих группах зарегистрировано не было (таблица 1).

## Обсуждение

Контролируемый амбулаторный этап реабилитации пациентов после КШ значительно превзошел по эффективности стандартную практику самостоятельной реабилитации по рекомендациям, полученным при выписке из стационара после КШ, как по достижению целевых значений АД и ЧСС, так и по сохранению функционального состояния физической активности

Показатель / Indicator	Группа 1, тренировки с мобильным приложением / Group 1, training with a mobile app (n = 35)	Группа 2, тренировки с шагомерами / Group 2, training with pedometer (n = 36)	Группа 3, контрольная / Group 3, control (n = 37)	P
Летальный исход / Fatal outcome, n (%)	0	0	0	-
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	0	0	1 (2,7)	0,390
Нестабильная стенокардия / Unstable angina, n (%)	0	2 (5,6)	1 (2,7)	0,383
Чрескожное коронарное вмешательство / Percutaneous coronary intervention, n (%)	0	0	1 (2,7)	0,390
Госпитализация по всем причинам / Hospitalization for all reasons, n (%)	1 (2,9)	4 (11,1)	5 (13,5)	0,323

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов по частоте развития неблагоприятных событий в период с 4 по 12 месяц после коронарного шунтирования в зависимости от используемых программ реабилитации.

**Table 1.** Comparison of patients by the frequency of adverse events from 4 to 12 months after CABG surgery, depending on the rehabilitation program.

– ТФН и ДП через 12 месяцев после операции.

Современные данные доказательной медицины подтверждают эффективность кардиологической реабилитации в снижении риска повторных сердечно-сосудистых событий, включая летальные исходы, что демонстрируется в крупных рандомизированных и наблюдательных исследованиях, а также мета-анализах. В современных рекомендациях кардиологическая реабилитация имеет первый класс доказательности. Основные механизмы ее протективного эффекта включают улучшение функции эндотелия сосудов, снижение системного воспаления и окислительного стресса. Участие в таких программах также повышает приверженность пациентов к медикаментозному и немедикаментозному лечению. Главной задачей кардиологической реабилитации в общемировом масштабе является повышение ее доступности. Даже в развитых странах уровень участия пациентов в программах реабилитации остается низким: в США в 2016–2017 годах лишь 24 % пациентов, имеющих показания, получили такую помощь. Было показано, что только 10 % пациентов заинтересованы в полноценной программе комплексного сопровождения для восстановления после сердечно-сосудистых событий [14].

Доступность программ КР с применением дистанционных технологий заведомо выше и позволяет использовать их пациентами, проживающими в территориально удаленных и малочисленных населенных пунктах, где специализированная медицинская помощь зачастую не доступна.

Исторически программы кардиореабилитации проводились в клиниках или амбулаторно под контролем медицинского персонала. Разработка альтернативных форматов для повышения доступности согласуется с общим трендом цифровизации здравоохранения. Нормативно-законодательная база в настоящее время позволяет использовать дистанционные методы реабилитации в режиме оказания обязательной медицинской страховой помощи. Однако, учитывая отсутствие непосредственного контроля медицинского персонала во время ФТ, а также особенности состояния пациентов после открытой операции на сердце, разработка и оценка безопасности дистанционных программ КР требует скрупулезного подхода. Существующий опыт показывает большую эффективность программ КР в условиях кардиореабилитационных центров [15], преимущественно за счет достижения эффективных режимов ФТ и тщательного контроля модифицируемых факторов риска ССЗ. Однако доступность стационарной и амбулаторной КР в населенных пунктах, удаленных от крупных кардиологических центров, стремится к нулю, поскольку обеспеченность врачами-кардиологами в Российской Федерации составляет 6,0 на 100 000 населения, и дефицит составляет порядка 23 000 врачей. Наличие кардиолога не всегда гарантирует эффективное сопровождение амбулаторного этапа КР. Создание мобильных приложений медицинской направленности в настоящее время стало популярным трендом. Крупные IT компании, такие как Яндекс, Google, Сбер выпустили

цифровых помощников для сопровождения пациентов в различных медицинских ситуациях. В текущих реалиях важно обеспечить пациентов качественными цифровыми продуктами, позволяющими повысить доступность медицинской помощи и обеспечить увеличение продолжительности возраста здоровой жизни. Ведь именно от этапа реабилитации зависит восстановление пациента после КШ и его возврат к привычной социальной и профессиональной активности.

Выполненное исследование имеет ряд ограничений, обусловленных относительно небольшой выборкой наблюдения, и продолжительностью наблюдения в один год, что требует дальнейшего изучения вопроса в исследованиях с большим количеством испытуемых и более продолжительным периодом наблюдения, а также изучения экономических аспектов применения дистанционных технологий в кардиореабилитации, особенно в свете современного демографического кризиса и растущего спроса на медицинские услуги.

## Вклад авторов

**А.В. Бабичук:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи; полная ответственность за содержание.

**Т.Н. Зверева:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка текста рукописи; полная ответственность за содержание.

**М.Н. Синькова:** обзор научной литературы, формирование первоначальной концепции и направления дальнейшего развития темы, содействие созданию текста статьи, конструктивные замечания и рекомендации по улучшению структуры и содержания материала.

**О.Л. Барбараш:** разработка концепции, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Литература :

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Эффективность физической реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5950. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5950>
2. Аронов Д.М. История развития кардиореабилитации в России. *Кардиология*. 2018;58(11S):14–21. <https://doi.org/10.18087/cardio.2604>
3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иванова Г.Е. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. *КардиоСоматика*. 2012;3(4):5–11.
4. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7–122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
5. Мишина И.Е., Берёзина Е.В., Блинова К.А., Парфенов А.С., Лебедева О.В., Хорошилова О.В. и др. Кардиореабилитация с телемедицинским сопровождением: контролируемое когортное клиническое исследование. *Медицинский Совет*. 2024;(23):27–34. <https://doi.org/10.21518/ms2024-474>
6. Владимирский В.Е., Владимирский Е.В., Лебедева О.Д., Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Лунина А.Н. Кардиореабилитация: исследование эффективности, результаты, перспективы. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2023;100(5):45–55. <https://doi.org/10.17116/kurort202310005145>
7. Мишина И.Е., Архипова С.Л., Чистякова Ю.В., Малкова А.Н., Астафьева М.С., Васильева Н.В. Качество жизни пациентов, прошедших курс кардиореабилитации после перенесенного острого коронарного синдрома. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018;23(4):29–33.
8. Montone R.A., Rinaldi R., Niccoli G., Andò G., Gagnano F., Piccolo R. et al. Optimizing Management of Stable Angina: A Patient-Centered Approach Integrating Revascularization, Medical Therapy, and Lifestyle Interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2024;84(8):744–760. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.015>
9. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3–4):5–71.
10. Ерокин С.Е., Козловских Б.Ю., Зайченко А.О. Аортокоронарное шунтирование без аппарата искусственного кровообращения в сравнении с коронарным шунтированием на искусственном кровообращении, обзор клинических результатов. *Интернаука*. 2023;(3–1):50–53.
11. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
12. Brown T.M., Pack Q.R., Abernethy E., Brewer L.C., Ford Y.R., Forman D.E., et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2024;150(18):e328–e347. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001289>
13. Douma E.R., Kop W.J., Kupper N. Associations Between Psychological Factors and Adherence to Health Behaviors After Percutaneous Coronary Intervention: The Role of Cardiac Rehabilitation. *Ann. Behav. Med.* 2024;58(5):328–340. <https://doi.org/10.1093/abm/kaae008>

## Заключение

Данное исследование не является окончательным и не охватывает все актуальные вопросы. Тем не менее, его ключевым результатом является подтверждение эффективности реализации программы физической кардиореабилитации с использованием дистанционных методов наблюдения для пациентов, успешно завершивших первый и второй этапы стационарной реабилитации. Участие пациентов в кардиореабилитационных программах не должно ограничиваться временными рамками. Действительно, важно обсуждать время начала программ физической реабилитации с точки зрения безопасности после острых сосудистых событий или операций на сердце, в то время как продолжительность этих программ, очевидно, должна быть пожизненной. Основной задачей будущих исследований в области терапевтического образа жизни, вероятно, станет разработка мер, направленных на повышение приверженности пациентов к выполнению реабилитационных программ, поскольку доказательства их эффективности уже достаточно убедительны.

## Author contributions

**Anastasia V. Babichuk:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; conceived and designed the study.

**Tatiana N. Zvereva:** conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Margarita N. Sinkova:** performed literature search and analysis; conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**Olga L. Barbabash:** conceived and designed the study.

All authors approved the final version of the article.

14. Суслин С.А., Кирьякова О.В., Шешунова С.В., Игнатов М.Ю., Каширин А.К. Характеристика кардиологической службы взрослому населению большого города в современных условиях. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2025;(1):1031–1050. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-1031-1050>
15. Зверева Т.Н., Бабичук А.В., Потапенко А.А., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А. Анализ приверженности амбулаторных кардиологов и пациентов программам реабилитации после коронарного шунтирования. *Медицинский алфавит*. 2022;(30):24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-24-27>

## References:

- Aronov DM, Bubnova MG. Efficiency of physical rehabilitation of patients with heart failure after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5950. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5950>
- Aronov DM. History of cardiac rehabilitation in Russia. *Kardiologiya*. 2018;58(11S):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2604>
- Aronov DM, Bubnova MG, Ivanova GE. The organizational bases of cardiac rehabilitation in Russia: present-day stage. *Cardiosomatics*. 2012;3(4):5–11. (In Russ.).
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
- Mishina IE, Berezina EV, Blinova KA, Parfenov AS, Lebedeva OV, Khoroshilova OV, et al. Telemedicine-assisted cardiac rehabilitation: A controlled cohort clinical trial. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(23):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-474>
- Vladimirsky VE, Vladimirsky EV, Lebedeva OD, Fesyun AD, Yakovlev MYu, Lunina AN. Cardiac rehabilitation: investigation of efficacy, results, perspectives. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2023;100(5):45–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort202310005145>
- Mishina IE, Arkhipova SL, Chistyakova YuV, Malkova AN, Astafieva MS, Vassilieva NV. Life quality in patients who undergone cardiorehabilitation course after acute coronary syndrome. *Bulletin of the Ivanovo state medical academy*. 2018;23(4):29–33. (In Russ.).
- Montone RA, Rinaldi R, Niccoli G, Andò G, Gagnano F, Piccolo R, et al. Optimizing Management of Stable Angina: A Patient-Centered Approach Integrating Revascularization, Medical Therapy, and Lifestyle Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(8):744–760. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.015>
- Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, Bubnova MG, Knyazeva TA, Lyamina NP, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3–4):5–71. (In Russ.).
- Erokhin S, Kozlovskikh B, Zaichenko A. Comparison of coronary artery bypass grafting by oncab and opcab technique. *Internauka*. 2023;(3–1):50–53. (In Russ.).
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Brown TM, Pack QR, Aberegg E, Brewer LC, Ford YR, Forman DE, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2024;150(18):e328–e347. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000001289>
- Douma ER, Kop WJ, Kupper N. Associations Between Psychological Factors and Adherence to Health Behaviors After Percutaneous Coronary Intervention: The Role of Cardiac Rehabilitation. *Ann Behav Med*. 2024;58(5):328–340. <https://doi.org/10.1093/abm/kae008>
- Suslin SA, Kiryakova OV, Sheshunova SV, Ignatov MYu, Kashirin AK. Characteristics of cardiology services for the adult population of a large city in modern conditions. *Current problems of health care and medical statistics*. 2025;(1):1031–1050. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-1031-1050>
- Zvereva TN, Babichuk AV, Potapenko AA, Pomeshekina SA, Argunova YuA. Analysis of compliance of ambulatory cardiologists and patients to rehabilitation programs after coronary artery bypass grafting. *Medical alpha-bet*. 2022;(30):24–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-30-24-27>

## Сведения об авторах

**Бабичук Анастасия Владимовна** ✉, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л С Барбараша».  
ORCID: 0000-0001-56954901

**Зверева Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID: 0000-0002-2233-2095

**Синькова Маргарита Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID: 0000-0001-7604-5481

**Барбараш Ольга Леонидовна**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ORCID: 0000-0002-4642-3610

## Authors

**Dr. Anastasia V. Babichuk** ✉, MD, Cardiologist, Academician Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary.  
ORCID: 0000-0001-56954901

**Tatiana N. Zvereva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-2233-2095

**Dr. Margarita N. Sinkova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Ambulatory Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University.  
ORCID: 0000-0001-7604-5481

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-4642-3610

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.1-005-076

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-72-86>

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА В НАТИВНЫХ И ЗАМЕНЕННЫХ ЭЛЕМЕНТАХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

БОГДАНОВ Л.А.✉, КОШЕЛЕВ В.А., МУХАМАДИЯРОВ Р.А., ФРОЛОВ А.В., СЕНОКОСОВА Е.А., ПРОКУДИНА Е.С., ШАБАЕВ А.Р., ЛЯПИН А.А., КУТИХИН А.Г.

*Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, г. Кемерово, 650002, Россия*

## Основные положения

В эндотелии исследованных сосудистых образцов (внутренней грудной артерии, сонной артерии с заплатой, стентированной сонной артерии) и створках биопротезов клапанов сердца человека обнаружены эндотелиальные клетки различной степени дисфункции, в том числе клетки на разных стадиях эндотелиально-мезенхимального перехода, что сопровождается деградацией базальной мембраны и внутренней эластической мембраны и указывает на связь с воспалительным ответом, вызванным присутствием имплантированных медицинских изделий и повреждением эндотелиального монослоя.

## Резюме

**Цель.** Провести анализ электронно-микроскопических признаков эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭндоМТ) в эндотелиальных клетках (ЭК) нативных кровеносных сосудов и медицинских изделий (МИ), используемых в сердечно-сосудистой хирургии (включая сосудистые заплатки, стенты и биопротезы клапанов сердца), для оценки значимости ЭндоМТ в патогенезе осложнений их имплантации в отдаленном периоде. **Материалы и методы.** В работе были исследованы образцы внутренней грудной артерии человека, использованной в качестве кондукта для коронарного шунтирования, сонной артерии овцы с заплатой из ксеноперикарда, стентированной сонной артерии (СА) человека и створок биопротезов аортального клапана сердца человека. Визуализацию проводили посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах после окрашивания вышеуказанных биологических тканей тяжелыми металлами, их заключения в эпоксидную смолу, шлифовки и полировки эпоксидных блоков и напыления углеродом (методика EM-BSEM). **Результаты.** Во всех исследованных образцах были выявлены ЭК с сохраненным эндотелиальным фенотипом и клетки с признаками ЭндоМТ. Нормальные ЭК характеризовались выраженной полярностью, вытянутым ядром и сохраненной базальной мембраной. ЭК с признаками ЭндоМТ

отличались полиморфизмом ядер, отсутствием полярности, деградацией базальной и внутренней эластической мембран, а также признаками миграции вглубь сосудистой стенки. В субэндотелиальном слое идентифицированы воспалительные клетки (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги), свидетельствующие о различных стадиях воспаления и ремоделирования сосудистой стенки и биопротезов. Отмечены случаи миграции ЭК с признаками ЭндоМТ в сторону мышечной оболочки с приобретением фенотипа миофибробластов. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают роль ЭндоМТ в патогенезе осложнений после имплантации медицинских изделий. Выявленные признаки дисфункции ЭК и ЭндоМТ сопровождаются развитием воспаления, деградацией внеклеточного матрикса и нарушением барьерной функции эндотелия, что может способствовать формированию неинтимы с последующим рестенозом артерий, а также структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. Полученные данные требуют дальнейшего изучения молекулярных механизмов и разработки способов профилактики ЭндоМТ у кардиохирургических пациентов.

**Ключевые слова:** эндотелиально-мезенхимальный переход, сосудистые заплатки, сосудистые стенты, биопротезы клапанов сердца, воспаление, ремоделирование сосудов

## Корреспонденцию адресовать:

Богданов Лев Александрович, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, E-mail: bogdanovleone@gmail.com © Богданов Л.А. и др.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 10/11 от 11.10.2023 г.).

**Конфликт интересов.** Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Фролов А.В., Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Шабаетв А.Р., Ляпин А.А., заявляют об отсутствии конфликта интересов. Кутихин А.Г. – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина», но в данном случае не имел никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятие в журнале процедуру рецензирования.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фун-

даментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

**Для цитирования:** Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Фролов А.В., Сенокосова Е.А., Прокудина Е.С., Шабаетв А.Р., Ляпин А.А., Кутихин А.Г. Сравнительный электронно-микроскопический анализ эндотелиально-мезенхимального перехода в нативных и замененных элементах системы кровообращения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2025;10(3):72-86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-72-86>

Поступила:

03.06.2025

Поступила после доработки:

24.07.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

## Сокращения

АК – аортальный клапан  
ВГА – внутренняя грудная артерияСА – сонная артерия  
ЭК – эндотелиальные клетки  
ЭндоМТ – эндотелиально-мезенхимальный переходМИ – медицинские изделия  
EM-BSEM – электронная микроскопия в режиме обратно-рассеянных электронов

ORIGINAL RESEARCH  
PATHOPHYSIOLOGY

# ELECTRON MICROSCOPY ANALYSIS OF ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION IN NATIVE AND PROSTHETIC BLOOD VESSELS AND HEART VALVES

LEO A. BOGDANOV✉, VLADISLAV A. KOSHELEV, RINAT A. MUKHAMADIYAROV,  
ALEXEY V. FROLOV, EVGENIA A. SENOKOSOVA, EKATERINA S. PROKUDINA,  
AMIN R. SHABAEV, ANTON A. LYAPIN, ANTON G. KUTIKHIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia

## HIGHLIGHTS

Among the dysfunctional endothelial cells of internal thoracic artery, carotid artery with a xenopericardial patch, stented carotid artery, and bioprosthetic heart valve, there were cells undergoing endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) accompanied by the degradation of the basement membrane and internal elastic lamina and vascular inflammation induced by the implantation of medical devices or endothelial injury.

## Abstract

**Aim.** To analyse the electron microscopy signs of endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) in endothelial cells (ECs) of native blood vessels and medical devices for cardiovascular surgery (including vascular patches, stents, and bioprosthetic heart valves) for assessing the role of EndoMT in the pathogenesis of implantation-associated long-term complications. **Materials and Methods.** To achieve this task, we interrogated internal thoracic artery used as a coronary bypass conduit, ovine carotid artery with a xenopericardial patch, stented human carotid artery, and bioprosthetic aortic valve. The tissues were stained with heavy metals, embedded into epoxy resin, grinded and polished, sputter coated with carbon, and visualised using backscattered scanning electron microscopy (EM-BSEM technique). **Results.** All samples contained both physiological ECs and the cells undergoing EndoMT. Physiological ECs retained apicobasal polarity, elongated nucleus, and intact basement membrane. Cells undergoing EndoMT had polymorphic nuclei, loss of apicobasal polarity, degraded and disintegrated

basement membrane and internal elastic lamina, and migration into the vascular wall. Numerous immune cells (i.e., neutrophils, eosinophils, and macrophages) in the subendothelial layer indicated distinct stages of inflammation and vascular or valvular remodeling. Cell undergoing EndoMT migrated into the medial layer acquiring a myofibroblastic phenotype. **Conclusion.** These results confirm the role of EndoMT in the pathogenesis of the complications associated with the implantation of medical devices. Signs of dysfunctional ECs and EndoMT have been accompanied by inflammation, extracellular matrix degradation, and disruption of endothelial barrier altogether promoting intimal hyperplasia and restenosis as well as structural valve deterioration. These data require the detailed investigation of EndoMT molecular mechanisms and therapeutic approaches of its prevention in patients undergoing cardiovascular surgery interventions.

**Keywords:** endothelial cells, endothelial-to-mesenchymal transition, vascular patches, vascular stents, bioprosthetic heart valves, inflammation, vascular remodeling

### Corresponding author:

Dr. Leo A. Bogdanov, Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, Kemerovo Region (Kuzbass), 650002, Russia, E-mail: bogdanovleo@gmail.com  
© Leo A. Bogdanov et al.

**Ethics Statement.** The study was endorsed by the Local Ethical Committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol #10/11 from 11 October 2023).

**Conflict of Interest.** Leo A. Bogdanov, Vladislav A. Koshelev, Rinat A. Mukhamadiyarov, Alexey V. Frolov, Evgenia A. Senokosova, Ekaterina S. Prokudina, Amin R. Shabaev, Anton A. Lyapin declare that there is no conflict of interest. Anton G. Kutikhin is Editorial Board Member of the Journal Fundamental and Clinical Medicine, but in this case, he had no involvement in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's standard peer review process.

**Funding.** This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (National Project Science and Universities) within the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2024-0001 «Novel anti-atherosclerotic therapies and machine learning solutions for automated diagnosis and prognostication of cardiovascular disease.»

**For citation:** Leo A. Bogdanov, Vladislav A. Koshelev, Rinat A. Mukhamadiyarov, Alexey V. Frolov, Evgenia A. Senokosova, Ekaterina S. Prokudina, Amin R. Shabaev, Anton A. Lyapin, Anton G. Kutikhin. Electron microscopy analysis of endothelial-to-mesenchymal transition in native and prosthetic blood vessels and heart valves. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):72-86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-72-86>

Received:  
03.06.2025

Received in revised form:  
24.07.2025

Accepted:  
30.08.2025

Published:  
30.09.2025

## Введение

Эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭндоМТ) сопровождается изменениями транскрипционной программы эндотелиальных клеток (ЭК), в конечном счете приводящими к утрате эндотелиального фенотипа и к приобретению ими признаков клеток мезенхимального ряда. Это проявляется деградацией и дезинтеграцией плотных и адгезивных межклеточных контактов вследствие постепенной потери экспрессии соответствующих белков – окклюдина, клаудина-5, VE-кадгерина (CD144) и PECAM-1 (CD31) [1-5]. Одновременно снижается экспрессия эндотелиальных рецепторов – MCAM (CD146), эндоглина (CD105) и VEGFR2 (KDR, CD309), а также фактора фон Виллебранда (vWF), в большом количестве присутствующего в тельцах Вайбеля-Паладе в цитоплазме ЭК [1-5]. В то же время клетки в состоянии ЭндоМТ начинают активно экспрессировать сократительные белки (к примеру, альфа-актин гладких мышц, кальпонин и десмин) и характеризуются кратным повышением синтеза белков внеклеточного матрикса (коллаген I и III типа, протеогликаны, матриксные металлопротеиназы) [1-5]. Управление ЭндоМТ осуществляется транскрипционными факторами Snail, Slug, Twist1 и Zeb1, активация которых вызывает подавление экспрессии генов эндотелиального фенотипа и активацию мезенхимальной транскрипционной программы [1-5]. Данные изменения сопровождаются увеличением выделения трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), фактора роста фибробластов (FGF-2), фактора роста соединительной ткани (CTGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF), способствующих клеточной миграции, ремоделированию сосудистой стенки, формированию неоинтимы и образованию фиброзной капсулы вокруг имплантированных медицинских изделий (МИ) [1-5]. Вместо характерной для ЭК вытянутой ориентации вдоль направления потока с четко выраженной полярностью (базальная и апикальная поверхности) клетки в состоянии ЭндоМТ приобретают веретенообразную или отростчатую форму, теряют контакты с соседними ЭК и базальной мембраной, увеличивают количество участвующих в синтезе белка оргanelл (рибосомы, шероховатая эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи) и становятся морфологически схожими с миофибробластами [6].

В процессе внутриутробного развития ЭндоМТ играет незаменимую роль в формиро-

вании эндокардиальных подушек, клапанов и перегородок сердца за счет трансформации эндокардиальных клеток в мезенхимальные и также активно участвует в формировании мезенхимы других органов. Во взрослом возрасте ЭндоМТ наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением и формированием избыточного и уплотненного внеклеточного матрикса. В частности, данный процесс выявляется при фиброзе легких [7, 8, 9], фиброзе почек на фоне диабетической нефропатии и хронического гломерулонефрита [10], а также при постинфарктном кардиосклерозе [11]. ЭндоМТ характерен для системной склеродермии [12] и других аутоиммунных заболеваний, наблюдается при хроническом отторжении сердца [13] и почек [14], а также играет значительную роль в развитии атеросклероза [15], легочной артериальной гипертензии [16] и приобретенных пороков клапанов сердца [17].

Таким образом, ЭндоМТ выступает как универсальный патогенетический механизм, запускающийся в ЭК при хроническом воспалении и взаимодействии с инородными поверхностями и приводящий к постепенному замещению ЭК клетками мезенхимального ряда. Поскольку поддержание целостности и функциональности монослоя ЭК имеет принципиальное значение для обеспечения атромбогенности внутренней поверхности МИ, представляет интерес сравнительная оценка актуальности феномена ЭндоМТ в нативных и заменных элементах системы кровообращения.

## Цель исследования

Провести анализ электронно-микроскопических признаков эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭндоМТ) в эндотелиальных клетках (ЭК) нативных кровеносных сосудов и медицинских изделий, используемых в сердечно-сосудистой хирургии (включая сосудистые заплатки, стенты и биопротезы клапанов сердца), для оценки значимости ЭндоМТ в патогенезе осложнений их имплантации в отдаленном периоде.

## Материалы и методы

Для электронно-микроскопического анализа ЭндоМТ от двух овец были получены сонные артерии (СА) с ксеноперикардальным лоскутом «КемПериплас-Нео» (АО «Не-

оКор»), широко применяемым при выполнении каротидной эндартерэктомии в качестве сосудистой заплаты. Контроль состояния здоровья овец проводили ежедневно. Протоколы исследований были одобрены Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протоколы заседаний протокол № 10/11 от 11.10.2023 г.). Исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986). Три СА с имплантированными стентами и две внутренние грудные артерии (ВГА), использованной в качестве кондуита для коронарного шунтирования, а также створки биопротезов аортального клапана сердца были получены из кардиологического отделения НИИ КПССЗ и нейрохирургического отделения ГБУЗ КККД. Протокол исследования и сбор клинических образцов были одобрены Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10/11 от 11.10.2023 г.). Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2013 г.).

Образцы были: 1) подвергнуты химической фиксации в 2,5 % растворе глутарового альдегида (G6257, Sigma-Aldrich) на 0,1M фосфатном буфере (3 смены – через 10 минут, 4 и 16 часов при 4°C) и отмыты в чистом 0,1M фосфатном буфере (4 смены по 20 минут); 2) постфиксированы в 1 % растворе тетраоксида осмия на 0,1M фосфатном буфере (19102, Electron Microscopy Sciences) с 1,5 % ферроцианидом калия (8.06.00423, ChemExpress) в течение 16 часов и отмыты в чистом 0,1M фосфатном буфере (4 смены по 20 минут); 3) инкубированы с 1 % тиокарбогидразидом (21900, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 часов при 60 °C и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут); 4) окрашены в 2 % водном растворе тетраоксида осмия (19102, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут); 5) контрастированы в 1 % водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты (200209, ЛенРеактив) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут); 6) окрашены в 2 % водном растворе триацетата гадолия (CAS 100587-93-7, Химметпродукт) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде

(4 смены по 20 минут); 7) обезвожены в этаноле возрастающей концентрации (70% этанол, 3 смены по 15 минут; 80% этанол, 3 смены по 20 минут; 95 % этанол, 3 смены по 30 минут), изопропанолу (13-5, ЭКОС-1, 4 смены по 15 минут) и ацетону (13-5, ЭКОС-1, 3 смены по 30 минут); 8) пропитаны в смеси ацетона (13-5, ЭКОС-1) и эпоксидной смолы (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 в течение 16 часов; 9) пропитаны в чистой эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 часов и полимеризованы в свежей эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 часов при 60°C.

Далее на шлифовально-полировальном станке TegraPol-11 (Struers) была проведена шлифовка до глубины исследуемого образца с использованием шлифовальных дисков с размером зерен 800 grit (40400138, Struers) или 1200 grit (40400140, Struers) с последующей полировкой дисками из нетканого материала (M620, NX MET) с использованием суспензий монокристаллических алмазов с диаметром 9 мкм и 6 мкм (ПОЛИЛАБ PRO), дисками из тканого шелка (M500, NX MET) с использованием суспензии монокристаллических алмазов с диаметром 3 мкм (ПОЛИЛАБ PRO) и завершением полировки бархатным кругом без абразива (экстра-мягкий флок, M200, NX MET). После завершения полировки было проведено контрастирование образцов по Рейнольдсу раствором цитрата свинца собственного приготовления в течение 7 минут с последующей отмывкой блока в 3 сменах бидистиллированной воды по 20 минут и высушиванием при комнатной температуре в течение 1 часа. После напыления поверхности заключенного в эпоксидный блок образца углеродом с толщиной покрытия 10-15 нм (EM ACE200, Leica Microsystems) была проведена визуализация с помощью сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах с ускоряющим напряжением 12 или 15 кВ (Hitachi S-3400N, Hitachi). Основное внимание было сосредоточено на морфологических особенностях ЭК, характерных для ЭндоМТ: их форме, полярности, степени контрастности, наличии цитоплазматических включений, форме ядра, состоянии базальной мембраны, особенностях прикрепления ЭК к ней, а также на целостности внутренней эластической мембраны.

## Результаты

С целью дифференцировки ЭК с сохраненным эндотелиальным фенотипом от клеток с признаками ЭндоМТ были проанализированы образцы ВГА человека (использованной в качестве кондукта для коронарного шунтирования), СА овцы с заплатой из ксеноперикарда, СА человека со стентом, а также створки биопротезов аортального клапана (АК) сердца человека. На первом этапе исследованию подвергались ЭК интимы ВГА человека без имплантированных МИ. Нормально функционирующие ЭК содержали вытянутое ядро с оформленными ядрышками, обладали выраженной полярностью, плотно прилегали к базальной мембране и не имели признаков апоптоза (**рисунок 1**). Строение нормально функционирующих ЭК интимы СА с ксеноперикардальной заплатой, ЭК интимы стентированной СА, а также ЭК биопротеза АК не отличалось от вышеуказанного (**рисунок 1**).

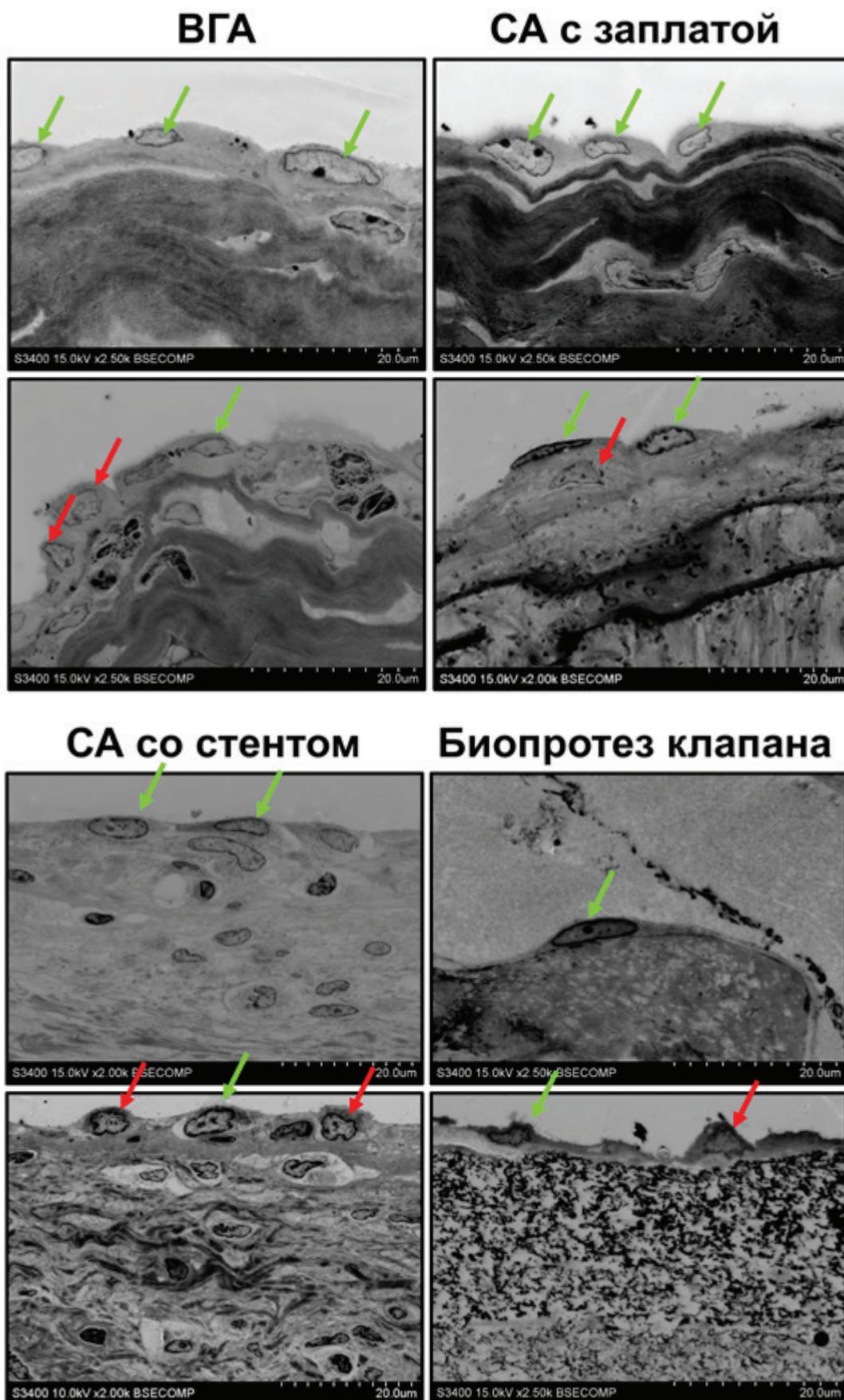
Кроме того, в интима ВГА были выявлены дисфункциональные ЭК, основными морфологическими признаками которых служили оторостчатая форма ядра и потеря полярности (более характерные для клеток мезенхимального происхождения), неоформленность ядрышек, а также слабо выраженная или фрагментированная базальная мембрана, что свидетельствовало о нарушении целостности эндотелиального монослоя (**рисунок 1**). В субэндотелиальном слое под такими участками наблюдали нейтрофилы, что предполагает наличие активного воспалительного процесса в сосудистой стенке (**рисунок 1**). Аналогичные по морфологии ЭК были выявлены в интима СА с заплатой, где отмечалась гипертрофия интимы; вблизи дисфункциональных клеток визуализировалась фрагментированная внутренняя эластическая мембрана, а базальная мембрана вовсе отсутствовала (**рисунок 1**). Дисфункциональные ЭК в интима СА, содержащей стент, имели полиморфные ядра с несколькими электронно-плотными ядрышками, при этом ни базальной, ни внутренней эластической мембраны в зоне их локализации не наблюдалось (**рисунок 1**). Аналогичное строение имели ядра ЭК створки биопротеза клапана, однако ядрышки в них не определялись (**рисунок 1**). Ни в одном из наблюдаемых случаев дисфункциональных ЭК не выявлялось признаков апоптоза (**рисунок 1**).

В сосудах микроциркуляторного русла также были выявлены как морфологически нор-

мальные, так и дисфункциональные ЭК. Интактные ЭК микроциркуляторного русла ВГА стентированной СА не отличались по своим характеристикам от ЭК интимы ВГА, тогда как в СА с заплатой нормальные ЭК иногда имели более округлую форму ядер (**рисунок 2**). Все интактные ЭК обладали выраженной полярностью (**рисунок 2**). Дисфункциональные ЭК интимы ВГА характеризовались пальцеобразной и оторостчатой формой ядер; в СА с заплатой ядра преимущественно имели веретенообразную форму, в образцах стентированной СА визуализировались полиморфные ядра (**рисунок 2**). Во всех сосудах микроциркуляторного русла с дисфункциональными ЭК базальная мембрана не визуализировалась (**рисунок 2**).

В стентированной СА были визуализированы нейтрофилы и эозинофилы (**рисунок 3**). Нейтрофилы с сегментированным ядром и плотной гранулярной цитоплазмой были обнаружены в субэндотелиальном слое интимы между дисфункциональными ЭК и разрушенной базальной мембраной, указывая на течение активной фазы воспалительного ответа с участием врожденного иммунитета (**рисунок 3**). Эозинофилы были выявлены в стенке сосуда микроциркуляторного русла стентированной СА и характеризовались наличием крупных, округлых, электронно-плотных специфических гранул, свидетельствуя о хроническом воспалении вблизи балок стента (**рисунок 3**). В полостях непосредственно под ЭК биопротеза АК были идентифицированы крупные, округлые макрофаги с эксцентрично расположенными округлыми ядрами, принимающие участие в резорбции компонентов внеклеточного матрикса биопротеза (**рисунок 3**). Таким образом, в субэндотелиальном слое элементов системы кровообращения с имплантированными МИ наблюдались признаки воспалительной реакции различной интенсивности.

В ряде образцов ВГА была зафиксирована миграция клетки на начальной стадии ЭндоМТ в сторону мышечной оболочки через фрагментированную базальную мембрану и деградировавшую внутреннюю эластическую мембрану (**рисунок 4**). Данная клетка имела вытянутое ядро оторостчатой формы с включениями электронноплотного гетерохроматина, что указывает на снижение транскрипционной активности клетки в результате дисфункции и может отражать подавление экспрессии генов эндотелиального фенотипа (**рисунок 4**).

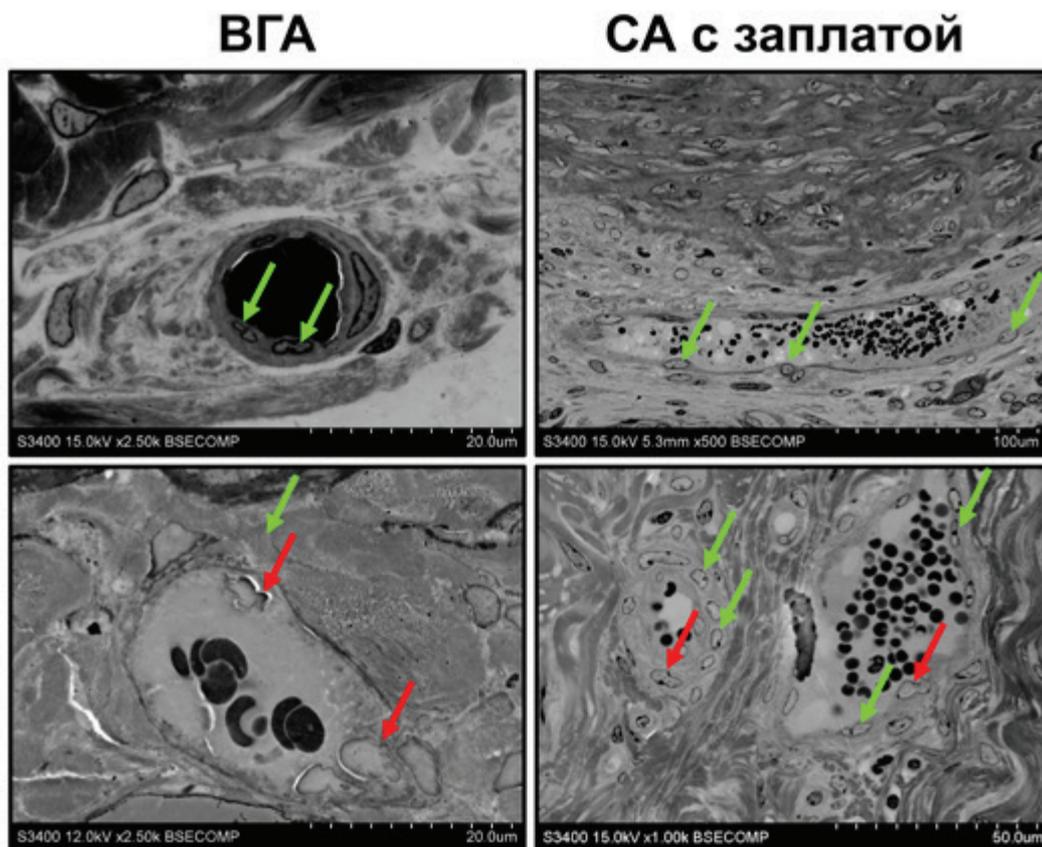


**Рисунок 1.** Репрезентативные микрофотографии ЭК интимы ВГА (используемой в качестве кондукта для коронарного шунтирования), интимы СА с имплантированной ксеноперикардальной заплатой, интимы стентированной СА и биопротеза АК сердца, с различной морфологией ядер. Верхний ряд – вытянутые вдоль направления потока ЭК с ядрами, обладающими равномерной хроматиновой структурой (обозначены зелёными стрелками); нижний ряд – дисфункциональные ЭК с деформированными или полиморфными ядрами при сохранённой целостности плазматической мембраны и отсутствии признаков апоптоза (обозначены красными стрелками). Рядом с дисфункциональными ЭК также присутствуют интактные клетки (обозначены зелёными стрелками). Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения:  $\times 2000$ – $\times 2500$ .

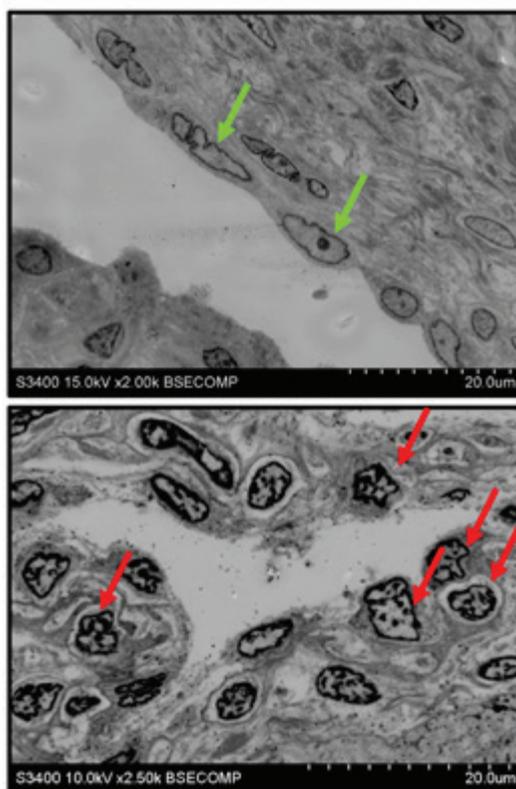
**Figure 1.** Representative electron microscopy images of endothelial cells on the intima of the internal thoracic artery (used as a conduit for the coronary artery bypass graft surgery), intima of the carotid artery with an implanted xenopericardial patch, intima of the stented carotid artery, and on the bioprosthetic aortic valve, showing varying nuclear morphology. Top: endothelial cells elongated in the direction of blood flow, with the nuclei exhibiting uniform chromatin structure (indicated by green arrows). Bottom: dysfunctional endothelial cells with deformed or polymorphic nuclei but still maintaining plasma membrane integrity and lacking signs of apoptosis (indicated by red arrows). Intact endothelial cells (indicated by green arrows) were occasionally located near the dysfunctional endothelial cells. Backscattered electron microscopy, magnification:  $\times 2000$ – $\times 2500$ .

**Рисунок 2.**

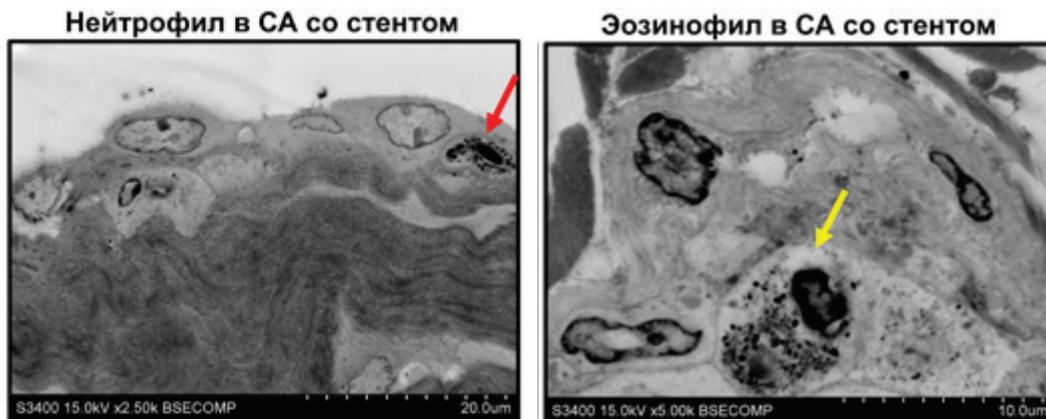
Репрезентативные микрофотографии ЭК сосудов микроциркуляторного русла адвентициальной оболочки ВГА (используемой в качестве кондукта для коронарного шунтирования), адвентициальной оболочки сонной артерии с имплантированной ксеноперикардиальной заплатой и адвентициальной оболочки стентированной сонной артерии, с различной морфологией ядер. Верхний ряд – вытянутые вдоль направления потока ЭК с ядрами, обладающими равномерной хроматиновой структурой (обозначены зелеными стрелками); нижний ряд – дисфункциональные ЭК с деформированными или полиморфными ядрами при сохраненной целостности плазматической мембраны и отсутствии признаков апоптоза (обозначены красными стрелками). Рядом с дисфункциональными ЭК также присутствуют интактные ЭК (обозначены зелеными стрелками). Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения: ×1000–×2500.



**СА со стентом**



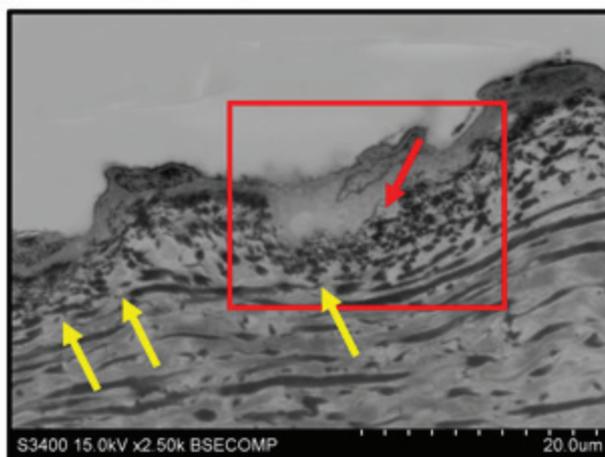
**Figure 2.** Representative electron microscopy images of endothelial cells on the adventitial microvessels of the internal thoracic artery (used as a conduit for the coronary artery bypass graft surgery), adventitial microvessels of the carotid artery with an implanted xenopericardial patch, and adventitial microvessels of the stented carotid artery, demonstrating varying nuclear morphology. Top: endothelial cells elongated along the direction of blood flow, with nuclei exhibiting uniform chromatin structure (indicated by green arrows). Bottom: dysfunctional endothelial cells with deformed or polymorphic nuclei but still maintaining plasma membrane integrity and lacking signs of apoptosis (indicated by red arrows). Intact endothelial cells (indicated by green arrows) were occasionally located near the dysfunctional endothelial cells. Backscattered scanning electron microscopy, magnification: ×1000–×2500.



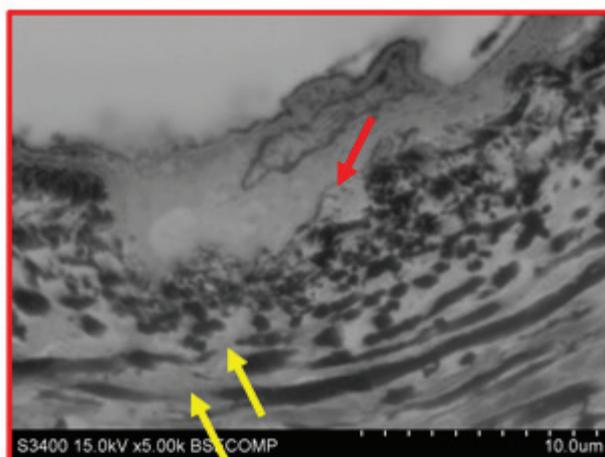
**Рисунок 3.** Репрезентативные микрофотографии субэндотелиального слоя стентированной СА (обозначен красной стрелкой). Слева – инфильтрация нейтрофилами (обозначен красной стрелкой), посередине – инфильтрация эозинофилами (обозначен желтой стрелкой); справа – инфильтрация макрофагами (обозначены зелеными стрелками). Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения:  $\times 2500$ – $\times 5000$ .



**Figure 3.** Representative electron microscopy images of the subendothelial layer of a stented carotid artery (indicated by red arrow). Left: neutrophil infiltration (indicated by red arrow). Mid: eosinophil infiltration (indicated by yellow arrow). Right: macrophage infiltration (indicated by green arrows). Backscattered scanning electron microscopy, magnification:  $\times 2500$ – $\times 5000$ .



**Рисунок 4.** Репрезентативные микрофотографии ЭК интимы ВГА (используемой в качестве кондуита для коронарного шунтирования) на начальной стадии ЭндомТ. Дисфункциональные ЭК имеют веретенообразную форму и ориентирована в направлении разрушенной внутренней эластической мембраны (обозначена жёлтыми стрелками). Под ЭК располагаются фрагментированные участки базальной мембраны (обозначены красными стрелками). Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения:  $\times 2500$ – $\times 5000$ .



**Figure 4.** Representative electron microscopy images of endothelial cells on the intima of the internal thoracic artery (used as a conduit for coronary artery bypass graft surgery) at the early stage of endothelial-to-mesenchymal transition. Dysfunctional endothelial cells exhibit a spindle-shaped morphology and are oriented in the direction of the disrupted internal elastic lamina (indicated by yellow arrows). Fragmented areas of the basement membrane are located beneath the endothelial cells (indicated by red arrows). Backscattered scanning electron microscopy, magnification:  $\times 2500$ – $\times 5000$ .

При инфильтрации субэндотелиального слоя нейтрофилами на одном и том же участке одновременно наблюдались три функциональных состояния ЭК: нормальное, с начальными признаками апоптоза и с признаками кариолизиса (рисунок 5). ЭК нормальной функции сохраняли типичную структуру: ядро имело вытянутую форму, отмечалась выраженная поляриность и плотное прилегание к интактной базальной мембране (рисунок 5). Дисфункциональные ЭК с начальными признаками апоптоза имели более округлую форму, наблюдался выраженный отек цитоплазмы, дегградация базальной мембраны с утратой ее контакта с нижележащей рыхлой соединительной тканью и частичное отслоение клетки от поверхности интимы (рисунок 5). ЭК с признаками кариолизиса характе-

ризовались утратой контуров ядра; в субэндотелиальном слое под ними отмечали большое количество нейтрофилов, что указывало на острое течение воспалительного процесса (рисунок 5). Данная морфологическая картина отражает активно идущее сосудистое воспаление с очаговой дисфункцией эндотелия и гибелью отдельных ЭК на фоне преимущественно сохраненного эндотелиального барьера.

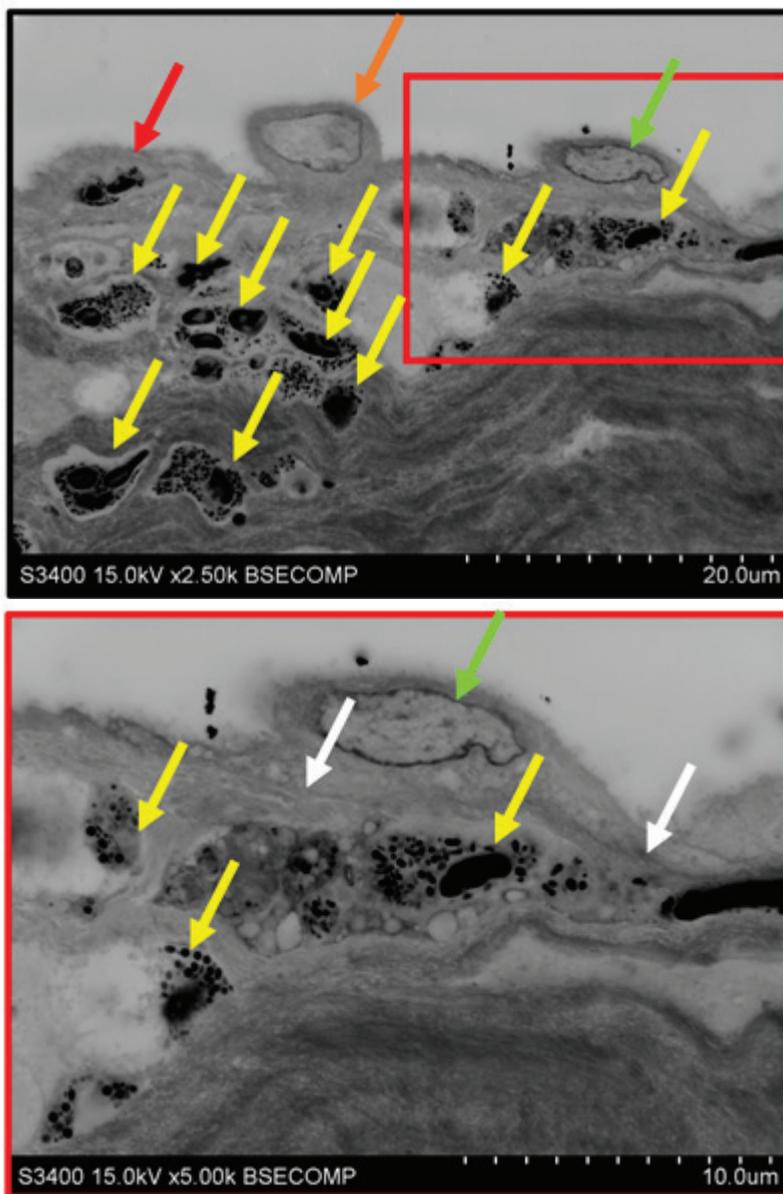
Во всех исследованных образцах были выявлены участки с признаками ЭндоМТ, в которых отмечалась полная утрата базальной мембраны и частичная или полная дегградация внутренней эластической мембраны при сохранении структуры окружающего внеклеточного матрикса (рисунок 6). Клетки в состоянии ЭндоМТ характеризовались типичными для миофибробластов

#### Рисунок 5.

Репрезентативные микрофотографии ЭК интимы ВГА (используемой в качестве кондукта для коронарного шунтирования) в разных функциональных состояниях. Справа – обзорный снимок; слева – прицельный снимок. Представлены три типа ЭК: клетка с выраженным кариолизисом (обозначена красной стрелкой); клетка с признаками апоптоза (отек цитоплазмы, округлая форма ядра, нарушение целостности базальной мембраны, утрата контактов с нижележащей рыхлой соединительной тканью, обозначена оранжевой стрелкой); морфологически нормальная клетка с классическим фенотипом (обозначена зеленой стрелкой), располагающаяся на интактной базальной мембране (обозначена белыми стрелками). В субэндотелиальном слое визуализируются многочисленные нейтрофилы (обозначены желтыми стрелками). Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения:  $\times 2500$ – $\times 5000$ .

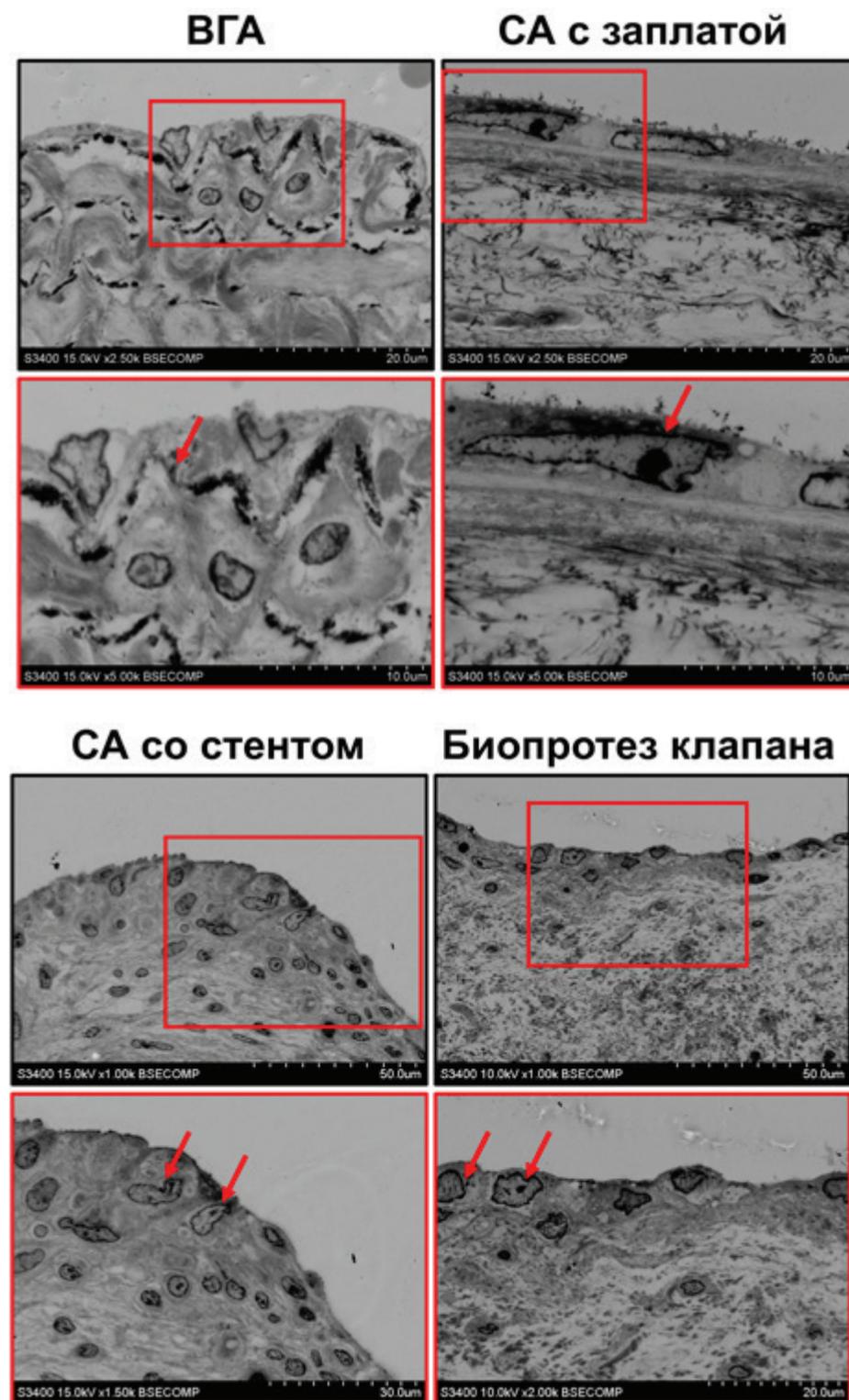
#### Figure 5.

Representative electron microscopy images of endothelial cells on the intima of the internal thoracic artery (used as a conduit for coronary artery bypass graft surgery) in different functional states. Right: overview image. Left: detailed close-up. Three types of endothelial cells are shown: 1) a cell with pronounced karyolysis (indicated by red arrow); 2) a cell with signs of apoptosis (cytoplasmic swelling, rounded nuclear shape, disrupted basement membrane, loss of contact with the underlying loose connective tissue, indicated by orange arrow); 3) a normal cell with a retained phenotype (indicated by green arrow) located on an intact basement membrane (indicated by white arrows). Numerous neutrophils are visualized in the subendothelial layer (indicated by yellow arrows). Backscattered scanning electron microscopy, magnification:  $\times 2500$ – $\times 5000$ .



ядрами неправильной формы с пальцеобразными выростами и были ориентированы внутрь сосудистой стенки, в отличие от нормальных эндотелиальных клеток, ориентированных вдоль направления потока (рисунок 6). В сонной артерии с заплатой ядра таких клеток были повернутыми под острым углом (менее 30°) и имели крупные ядрышки, отражающие высокую синтетическую

активность (рисунок 6). Клетки, подвергшиеся трансформации в рамках ЭндоМТ в сонной артерии со стентом, имели вытянутые, часто изогнутые ядра и были ориентированы практически перпендикулярно потоку (рисунок 6). Клетки в состоянии ЭндоМТ в створках биопротеза АК сердца имели типичное для миофиibroбластов строение (рисунок 6).



**Рисунок 6.** Репрезентативные микрофотографии областей с признаками ЭндоМТ в образцах ВГА (используемой в качестве кондукта для коронарного шунтирования), СА с имплантированной ксеноперикардиальной заплатой, стентированной СА и биопротеза АК сердца с различным строением ядер. Верхний ряд – обзорный снимок; нижний ряд – прицельный снимок. Миофиibroбластоподобные клетки в состоянии ЭндоМТ обозначены красными стрелками. Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения:  $\times 1000$ – $\times 5000$ .

**Figure 6.** Representative electron microscopy images highlighting the features of endothelial-to-mesenchymal transition in the internal thoracic artery (used as a conduit for coronary artery bypass graft surgery), carotid artery with an implanted xenopericardial patch, stented carotid artery, and bioprosthetic aortic valve, showing varying nuclear morphology. Top: overview images. Bottom: detailed close-ups. Myofibroblast-like cells undergoing endothelial-to-mesenchymal transition are indicated by red arrows. Backscattered scanning electron microscopy, magnification:  $\times 1000$ – $\times 5000$ .

При изучении областей с признаками ЭндоМТ были выявлены многочисленные фибробластоподобные и миофибробластоподобные клетки, разделенные внутренней эластической мембраной и расположенные как со стороны внутренней оболочки, так и со стороны мышечной оболочки (рисунок 7). В данных участках ВГА, стентированной СА и СА с заплатой отмечались полное отсутствие базальной мембраны и разрывы внутренней эластической мембраны, что свидетельствовало об утрате барьерной функции эндотелия и активно идущем процессе деградации внеклеточного матрикса, сопутствующем ЭндоМТ (рисунок 7).

## Обсуждение

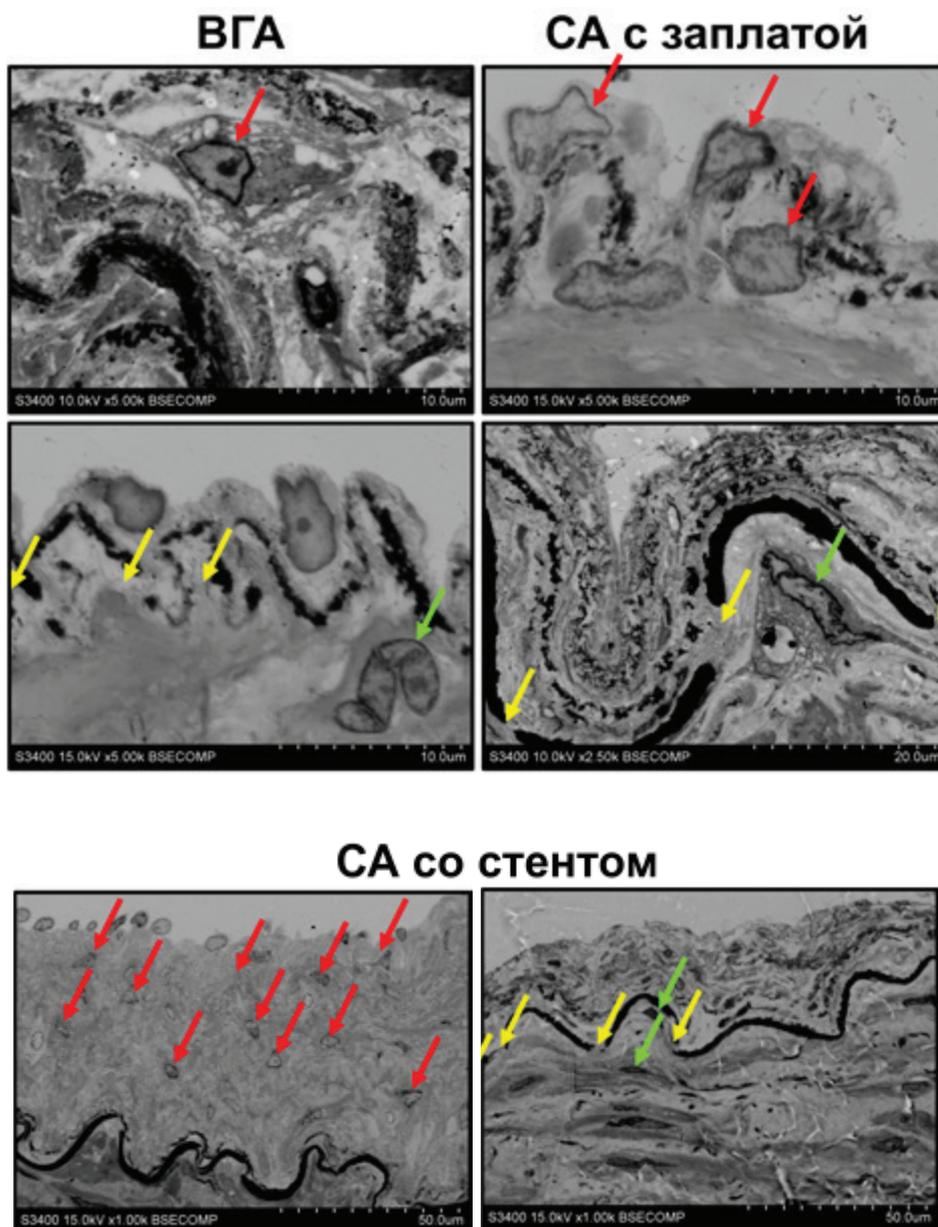
Полученные результаты демонстрируют разнообразие морфологических признаков ЭндоМТ, выявленных при электронной микроскопии нативных кровеносных сосудов и имплантированных МИ для сердечно-сосудистой хирургии. Обнаруженные различия между участками с сохраненным эндотелиальным фенотипом и зонами с признаками ЭндоМТ подчеркивают многофакторность развития дисфункции эндотелия и одного из ее наиболее критичных патологических последствий (ЭндоМТ) в условиях механического стресса, хронического воспаления и чужеродных имплантатов. Нормальные ЭК

**Рисунок 7.**

Репрезентативные микрофотографии клеток в состоянии ЭндоМТ в ВГА (используемой в качестве кондукта для коронарного шунтирования), СА с имплантированной ксеноперикардальной заплатой и стентированной СА. Верхний ряд – миофибробластоподобные клетки, происходящие из ЭК; их ядра имеют отростчатую форму (обозначены красными стрелками). Нижний ряд – фибробластоподобные клетки, происходящие из гладкомышечных клеток, с ядрами веретенообразной формы (обозначены зелёными стрелками). Участки с разрывами внутренней эластической мембраны обозначены жёлтыми стрелками. Микрофотографии получены методом сканирующей электронной микроскопии в режиме обратно-рассеянных электронов. Увеличения:  $\times 1000$ – $\times 5000$ .

**Figure 7.**

Representative electron microscopy images of the cells undergoing endothelial-to-mesenchymal transition in the internal thoracic artery (used as a conduit for coronary artery bypass graft surgery), carotid artery with an implanted xenopericardial patch, and stented carotid artery. Top: endothelial cell-derived myofibroblast-like cells with nuclei displaying a branched morphology (indicated by red arrows). Bottom: smooth muscle cell-derived fibroblast-like cells with spindle-shaped nuclei (indicated by green arrows). Areas with disrupted internal elastic lamina are indicated with yellow arrows. Backscattered scanning electron microscopy, magnification:  $\times 1000$ – $\times 5000$ .



во всех исследованных образцах отличались выраженной полярностью, сохраненной структурой ядра и ядрышек, а также целостностью базальной мембраны, что свидетельствует о поддержании эндотелиального фенотипа и поддержанием барьерной функции. При этом даже в тканях, подвергшихся хирургическим вмешательствам (стенотированию, имплантации ксеноперикардальной заплатки и в биопротезах клапанов сердца), сохранялись участки с морфологически интактным эндотелием, что может свидетельствовать о возможности частичной адаптации ЭК к новым условиям.

Дисфункциональные ЭК, несмотря на различные уровни выраженности патологических изменений, далеко не всегда имели явные признаки апоптоза. Это подчеркивает многостадийность процесса дисфункции эндотелия, при котором клетки могут длительно сохранять жизнеспособность, но при этом постепенно утрачивать типичные эндотелиальные признаки. Участки с дисфункциональными ЭК демонстрировали характерные признаки потери фенотипической стабильности: изменения ядерной морфологии, утрату полярности, фрагментацию или отсутствие базальной мембраны. Эти изменения сопровождались присутствием широкого спектра иммунных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов), что указывает на хронизацию воспаления и его рецидивирующе-ремитирующее течение. Данные иммунные клетки являются источниками матрикс-деградирующих ферментов (в частности, матриксных металлопротеиназ и катепсинов) с выраженной литической активностью в отношении базальной и внутренней эластической мембран. Полученные в данной работе наблюдения подтверждают патогенетическую связь хронического воспаления и ЭндоМТ [6, 18]. Присутствие нейтрофилов подтверждает наличие острого воспалительного ответа, направленного против имплантата или поврежденного эндотелиального барьера, что согласуется с литературными данными о роли врожденного иммунитета в развитии сосудистых осложнений после имплантации МИ [19–23]. Присутствие эозинофилов, напротив, свидетельствует о хронизации воспаления [24, 25], что может объяснять постепенное ухудшение функции эндотелия и осложнения, ассоциированные с имплантированными стентами и сосудистыми заплатками. Наличие нейтрофилов в субэндотелиальном слое подтверждает активную роль иммунной системы в запуске ЭндоМТ,

а наличие эозинофилов и макрофагов – в поддержании патологической смены эндотелиальной транскрипционной программы на мезенхимальную. Данные аргументы согласуются с описанием патогенеза сосудистого воспаления в публикациях других авторов [26–29].

Отдельного внимания заслуживает наблюдение сосуществования на одном участке морфологически интактных ЭК, дисфункциональных ЭК с признаками апоптоза, клеток в состоянии ЭндоМТ и вышеуказанных иммунных клеток. Эта мозаичная картина отражает динамичность происходящих процессов и подчеркивает, что поражение эндотелия в условиях хронического воспаления носит очаговый характер, а эндотелиальный барьер, несмотря на локальные повреждения, сохраняет свою целостность в других участках. Выявление клеток на ранних стадиях ЭндоМТ, мигрирующих через дефекты базальной и внутренней эластической мембран, указывает на определенную роль ЭндоМТ в патогенезе ремоделирования сосудов с имплантированными МИ и в развитии дисфункций биопротезов клапанов сердца. Наличие клеток с типичной морфологией миофибробластов, утративших характерную для ЭК ориентацию вдоль потока крови, может свидетельствовать о функциональном переключении этих клеток на синтетический фенотип, что может способствовать нарушению регуляции сосудистого тонуса и прогрессированию фиброза [30].

Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным исследованиям, показывающим роль ЭндоМТ в патогенезе болезней системы кровообращения, в том числе атеросклероза [3, 15, 26]. Ограничения исследования связаны с отсутствием количественного анализа степени выраженности ЭндоМТ и воспалительного ответа, а также ограниченностью морфологических методов исследования (даже несмотря на высокое разрешение электронной микроскопии). Дальнейшие молекулярно-генетические и протеомные исследования (к примеру, полнотранскриптомное секвенирование и хромато-масс-спектрометрический анализ) позволят улучшить понимание механизмов и последствий ЭндоМТ в условиях имплантации МИ. На основании выполненного в данной работе электронно-микроскопического анализа можно сделать вывод о существенной роли ЭндоМТ в нарушении барьерной функции эндотелия, а также в патогенезе хронического воспаления и патологического ремоделирования элементов системы кровообращения при применении различных видов МИ.

## Заключение

Полученные результаты подтверждают роль ЭндоМТ в патогенезе осложнений после имплантации МИ. Выявленные признаки дисфункции ЭК и ЭндоМТ сопровождаются развитием воспаления, деградацией внеклеточного матрикса и нарушением барьерной функции эндотелия,

что может способствовать формированию неоинтимы с последующим рестенозом артерий, а также структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. Полученные данные требуют дальнейшего изучения молекулярных механизмов и разработки способов профилактики ЭндоМТ у кардиохирургических пациентов.

## Вклад авторов

**Л.А. Богданов:** сбор и анализ полученных данных, написание статьи.

**В.А. Кошелев:** сбор и анализ полученных данных.

**Р.А. Мухамадияров:** сбор и анализ полученных данных.

**А.В. Фролов:** сбор и анализ полученных данных.

**Е.А. Сенокосова:** сбор и анализ полученных данных.

**Е.С. Прокудина:** сбор и анализ полученных данных.

**А.Р. Шабаяев:** сбор и анализ полученных данных.

**А.А. Ляпин:** сбор и анализ полученных данных.

**А.Г. Кутихин:** планирование и координация работы, анализ полученных данных, написание статьи.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

**Leo A. Bogdanov:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Vladislav A. Koshelev:** collected the data; performed the data analysis.

**Rinat A. Mukhamadiyarov:** collected the data; performed the data analysis.

**Alexey V. Frolov:** collected the data; performed the data analysis.

**Evgenia A. Senokosova:** collected the data; performed the data analysis.

**Ekaterina S. Prokudina:** collected the data; performed the data analysis.

**Amin R. Shabaev:** collected the data; performed the data analysis.

**Anton A. Lyapin:** collected the data; performed the data analysis.

**Anton G. Kutikhin:** conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

All authors approved the final version of the article.

## Литература :

- Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15(8):445–456. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0023-y>
- Kovacic J.C., Dimmeler S., Harvey R.P., Finkel T., Aikawa E., Krenning G., Baker A.H. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(2):190–209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.089>
- Chen P.Y., Schwartz M.A., Simons M. Endothelial-to-Mesenchymal Transition, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:53. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00053>
- Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(9):2357–2369. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.313788>
- Peng Q., Shan D., Cui K., Li K., Zhu B., Wu H., Wang B., Wong S., Norton V., Dong Y., Lu Y.W., Zhou C., Chen H. The Role of Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Cells.* 2022;11(11):1834. <https://doi.org/10.3390/cells11111834>
- Lu X., Gong J., Dennery P.A., Yao H. Endothelial-to-mesenchymal transition: Pathogenesis and therapeutic targets for chronic pulmonary and vascular diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2019;168:100–107. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.021>
- Yun E., Kook Y., Yoo K.H., Kim K.I., Lee M.S., Kim J., Lee A. Endothelial to Mesenchymal Transition in Pulmonary Vascular Diseases. *Biomedicines.* 2020;8(12):639. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120639>
- Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K., Matsuo M., Nakashima H., Kawabe T., Shimokata K., Hasegawa Y. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010;43(2):161–172. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0031OC>
- Hu M., Guan X.H., Wang L.F., Xu H.M., Ke S.F., Yuan Q.Y., Tan H.L., Wu J., Yu G.H., Huang Q.M., Liu Y., Hu L., Deng K.Y., Xin H.B. Endothelial CD38-induced endothelial-to-mesenchymal transition is a pivotal driver in pulmonary fibrosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2024;82(1):30. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05548-x>
- Kanno Y., Hirota M., Matsuo O., Ozaki K.I. alpha2-antiplasmin positively regulates endothelial-to-mesenchymal transition and fibrosis progression in diabetic nephropathy. *Mol. Biol. Rep.* 2022;49(1):205–215. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06859-z>
- Hall I.F., Kishta F., Xu Y., Baker A.H., Kovacic J.C. Endothelial to mesenchymal transition: at the axis of cardiovascular health and disease. *Cardiovasc. Res.* 2024;120(3):223–236. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae021>
- Di Benedetto P., Ruscitti P., Berardicurti O., Vomero M., Navarini L., Dolo V., Cipriani P., Giacomelli R. Endothelial-to-mesenchymal transition in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2021;205(1):12–27. <https://doi.org/10.1111/cei.13599>
- Gierlinger G., Rech L., Emani S.M., Del Nido P.J., Friehs I. A Neonatal Heterotopic Rat Heart Transplantation Model for the Study of Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *J. Vis. Exp.* 2023;(197). <https://doi.org/10.3791/65426-v>
- Wang Z., Han Z., Tao J., Wang J., Liu X., Zhou W. et al. Role of endothelial-to-mesenchymal transition induced by TGF-beta1 in transplant kidney interstitial fibrosis. *J. Cell Mol. Med.* 2017;21(10):2359–2369. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13157>
- Souilhol C., Harmsen M.C., Evans P.C., Krenning G. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(4):565–577. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx253>
- Good R.B., Gilbane A.J., Trinder S.L., Denton C.P., Coghlan G., Abraham D.J., et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Contributes to Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Pathol.* 2015;185(7):1850–1858. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.019>
- Dahal S., Huang P., Murray B.T., Mahler G.J. Endothelial to mesenchymal transformation is induced by altered extracellular matrix in aortic valve endothelial cells. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2017;105(10):2729–2741. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36133>
- Immanuel J., Yun S. Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes. *Cells.* 2023;12(12):1640. <https://doi.org/10.3390/cells12121640>
- Anaraki K.T., Zahed Z., Javid R.N., Shafiei S., Beiranvandi F., Kahrizangi N.G., et al. Immune response following transcatheter aortic

- valve procedure. *Vascul. Pharmacol.* 2024;154:107283. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2024.107283>
20. Kostyunin A., Glushkova T., Stasev A., Mukhamadiyarov R., Velikanova E., Bogdanov L. et al. Early Postoperative Immunothrombosis of Bioprosthetic Mitral Valve and Left Atrium: A Case Report. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(12):6736. <https://doi.org/10.3390/ijms23126736>
  21. Human P., Bezuidenhout D., Aikawa E., Zilla P. Residual Bioprosthetic Valve Immunogenicity: Forgotten, Not Lost. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;8:760635. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.760635>
  22. Veraar C., Koschutnik M., Nitsche C., Laggner M., Polak D., Bohle B. et al. Inflammatory immune response in recipients of transcatheter aortic valves. *JTCVS Open.* 2021;6:85–96. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.02.012>
  23. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kutikhin A.G. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(19):e018506. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018506>
  24. Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., Drake M.G., Jackson D.J., Wardlaw A.J. et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin. Proc.* 2021;96(10):2694–2707. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025>
  25. Ramirez G.A., Yacoub M.R., Ripa M., Mannina D., Cariddi A., Saporiti N. et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:9095275. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
  26. Hendrickson M.J., Wallace Z.S. Mechanisms and Screening for Atherosclerosis in Adults With Vasculitis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2025;45(1):3–10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319982>
  27. Shao Y., Saredy J., Yang W.Y., Sun Y., Lu Y., Saaoud F. et al. Vascular Endothelial Cells and Innate Immunity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(6):e138–e152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314330>
  28. Wang L., Luqmani R., Udalova I.A. The role of neutrophils in rheumatic disease-associated vascular inflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18(3):158–170. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00738-4>
  29. Pugh D., Karabayas M., Basu N., Cid M.C., Goel R., Goodyear C.S. et al. Large-vessel vasculitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022;7(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00327-5>
  30. Шишкова Д.К., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е. и др. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3):97–114. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114>

## References:

1. Li Y, Lui KO, Zhou B. Reassessing Endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(8):445–456. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0023-y>
2. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, Finkel T, Aikawa E, Krenning G et al. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):190–209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.089>
3. Chen PY, Schwartz MA, Simons M. Endothelial-to-Mesenchymal Transition, Vascular Inflammation, and Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:53. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00053>
4. Alvandi Z, Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(9):2357–2369. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.313788>
5. Peng Q, Shan D, Cui K, Li K, Zhu B, Wu H et al. The Role of Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. *Cells.* 2022;11(11):1834. <https://doi.org/10.3390/cells11111834>
6. Lu X, Gong J, Dennery PA, Yao H. Endothelial-to-mesenchymal transition: Pathogenesis and therapeutic targets for chronic pulmonary and vascular diseases. *Biochem Pharmacol.* 2019;168:100–107. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.021>
7. Yun E, Kook Y, Yoo KH, Kim KI, Lee MS, Kim J et al. Endothelial to Mesenchymal Transition in Pulmonary Vascular Diseases. *Biomedicines.* 2020;8(12):639. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120639>
8. Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, Matsuo M, Nakashima H, Kawabe T, et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43(2):161–172. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0031OC>
9. Hu M, Guan XH, Wang LF, Xu HM, Ke SF, Yuan QY et al. Endothelial CD38-induced endothelial-to-mesenchymal transition is a pivotal driver in pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2024;82(1):30. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05548-x>
10. Kanno Y, Hirota M, Matsuo O, Ozaki KI. alpha2-antiplasmin positively regulates endothelial-to-mesenchymal transition and fibrosis progression in diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep.* 2022;49(1):205–215. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06859-z>
11. Hall IF, Kishta F, Xu Y, Baker AH, Kovacic JC. Endothelial to mesenchymal transition: at the axis of cardiovascular health and disease. *Cardiovasc Res.* 2024;120(3):223–236. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae021>
12. Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, Vomero M, Navarin L, Dolo V et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2021;205(1):12–27. <https://doi.org/10.1111/cei.13599>
13. Gierlinger G, Rech L, Emani SM, Del Nido PJ, Friehs I. A Neonatal Heterotopic Rat Heart Transplantation Model for the Study of Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *J Vis Exp.* 2023;(197). <https://doi.org/10.3791/65426>
14. Wang Z, Han Z, Tao J, Wang J, Liu X, Zhou W et al. Role of endothelial-to-mesenchymal transition induced by TGF-beta1 in transplant kidney interstitial fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2017;21(10):2359–2369. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13157>
15. Souilhol C, Harmsen MC, Evans PC, Krenning G. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):565–577. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx253>
16. Good RB, Gilbane AJ, Trinder SL, Denton CP, Coghlan G, Abraham DJ et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Contributes to Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Pathol.* 2015;185(7):1850–1858. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.019>
17. Dahal S, Huang P, Murray BT, Mahler GJ. Endothelial to mesenchymal transformation is induced by altered extracellular matrix in aortic valve endothelial cells. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(10):2729–2741. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36133>
18. Immanuel J, Yun S. Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes. *Cells.* 2023;12(12):1640. <https://doi.org/10.3390/cells12121640>
19. Anaraki KT, Zahed Z, Javid RN, Shafiei S, Beiranvandi F, Kahrizangi NG et al. Immune response following transcatheter aortic valve procedure. *Vascul Pharmacol.* 2024;154:107283. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2024.107283>
20. Kostyunin A, Glushkova T, Stasev A, Mukhamadiyarov R, Velikanova E, Bogdanov L. et al. Early Postoperative Immunothrombosis of Bioprosthetic Mitral Valve and Left Atrium: A Case Report. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6736. <https://doi.org/10.3390/ijms23126736>
21. Human P, Bezuidenhout D, Aikawa E, Zilla P. Residual Bioprosthetic Valve Immunogenicity: Forgotten, Not Lost. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:760635. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.760635>
22. Veraar C, Koschutnik M, Nitsche C, Laggner M, Polak D, Bohle B et al. Inflammatory immune response in recipients of transcatheter aortic valves. *JTCVS Open.* 2021;6:85–96. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.02.012>
23. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):e018506. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018506>
24. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(10):2694–2707. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025>
25. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Saporiti N, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9095275. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
26. Hendrickson MJ, Wallace ZS. Mechanisms and Screening for Atherosclerosis in Adults With Vasculitis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;45(1):3–10. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319982>
27. Shao Y, Saredy J, Yang WY, Sun Y, Lu Y, Saaoud F et al. Vascular Endothelial Cells and Innate Immunity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(6):e138–e152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314330>
28. Wang L, Luqmani R, Udalova IA. The role of neutrophils in rheumatic disease-associated vascular inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):158–170. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00738-4>
29. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;7(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00327-5>
30. Shishkova DK, Sinitskaya AV, Sinitsky MYu, Matveeva VG, Velikanova EA, Markova VE et al. Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in human primary umbilical vein endothelial cells. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases = Kompleksnye problemy serdечно-sosudist-yh zabolevanij.* 2022;11(3):97–114. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114>

## Сведения об авторах

**Богданов Лев Александрович** ✉, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0003-4124-2316

**Косхелев Владислав Александрович**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0001-6840-1116

**Мухамадияров Ринат Авхадиевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-5558-3229

**Фролов Алексей Витальевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-1746-8895

**Сенокосова Евгения Андреевна**, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-9430-937X

**Прокудина Екатерина Сергеевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-1991-6516

**Шаббаев Амин Рашитович**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-9734-8462

**Ляпин Антон Александрович**, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистой хирургии отделения кардиохирургии №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0002-1661-1135

**Кутихин Антон Геннадьевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

ORCID: 0000-0001-8679-4857

## Authors

**Dr. Leo A. Bogdanov** ✉, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

**Mr. Vladislav A. Koshelev**, BSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0001-6840-1116

**Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov**, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-5558-3229

**Dr. Alexey V. Frolov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-1746-8895

**Dr. Evgenia A. Senokosova**, Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory for Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-9430-937X

**Dr. Ekaterina S. Prokudina**, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Laboratory for Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-1991-6516

**Dr. Amin R. Shabaev**, MD, Junior Researcher, Laboratory for Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-9734-8462

**Dr. Anton A. Lyapin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Unit #1, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0002-1661-1135

**Dr. Anton G. Kutikhin**, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.894-053.8:316.62

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-87-99>

# НАРУШЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

ПЕРОВА Е.К. <sup>1</sup>✉, АВЛИЯКУЛЫЕВА А.М. <sup>1</sup>, ЦЫПУНОВ В.Е. <sup>1,2</sup>, ГОРИНА Я.В. <sup>1,2</sup>, ЛОПАТИНА О.Л. <sup>1,2</sup><sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, пр. Свободный, д. 79, г. Красноярск, 660041, Россия

## Основные положения

Содержание мышей с инъекционной моделью болезни Альцгеймера в условиях изоляции способствовало снижению исследовательского интереса животных по отношению к новому объекту, изменениям в характере социальных взаимодействий и их частоте, повышению двигательной активности. Подобное поведение сопровождалось изменениями регуляции окситоцин- и вазопрессинергической систем в миндалевидном теле.

## Резюме

**Цель.** Изучить влияние социальной изоляции на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния (окситоцин и вазопрессин) у мышей с инъекционной моделью болезни Альцгеймера. **Материалы и методы.** Объект исследования – мыши линии CD1, самцы возрастом 3 – 4 месяца. Моделирование нейродегенерации альцгеймеровского типа проводили путем интрагиппокампарного введения раствора Аβ 1-42 (экспериментальная болезнь Альцгеймера). Мышам контрольной группы (ложно-оперированные животные (Sham)) вводили фосфатно-солевой буфер. Часть мышей экспериментальной и контрольной групп подвергалась социальной изоляции в течение 21 суток (AD + isol и Sham + isol соответственно). Для изучения социального поведения проводили батарею нейроповеденческих тестов (социальный пятипопытный тест, трехкамерный социальный тест и тест Открытое поле расширенный). Определение уровня окситоцина и вазопрессина в определенных областях головного мозга проводили методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Согласно результатам нейроповеденческих тестов у мышей с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера (AD) нарушена социализация и способность к запоминанию и распознаванию новых

особей. Под действием социальной изоляции наблюдаются увеличение двигательной активности, нарушение исследовательского интереса к неодушевленному объекту, изменения в характере социальных взаимодействий и их частоте. Подобная трансформация эмоциональных и социальных паттернов поведения связана с изменением регуляции окситоцин – и вазопрессинергической системы в миндалевидном теле. Выявлено снижение уровня окситоцина в обонятельных луковицах у мышей с моделью БА (AD) по сравнению с контролем (Sham). У животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера в условиях изоляции (AD+isol) обнаружено повышение уровня вазопрессина и тенденция к снижению уровня окситоцина в миндалевидном теле, по сравнению с контрольной группой (Sham+isol). **Заключение.** Полученные результаты в очередной раз показывают необходимость недопущения изоляции среди пациентов с диагностированной БА. Связь окситоцин- и вазопрессинергической систем с прогрессированием поведенческих нарушений показывает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению окситоцина и вазопрессина в качестве терапевтических молекул при болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, психоэмоциональный стресс, социальные взаимодействия, окситоцин, вазопрессин

## Корреспонденцию адресовать:

Перова Екатерина Константиновна, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: kindyakova13@mail.ru

**Соответствие принципам этики.** Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета (№ 3, 30.10.2024г.).**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Перова Е.К., Авлиякулыева А.М., Цыпун В.Е., Горина Я.В., Лопатина О.Л. Нарушение социального поведения при болезни Альцгеймера в условиях социальной изоляции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):87-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-87-99>

Поступила:

26.06.2025

Поступила после доработки:

06.08.2025

Принята в печать:

30.08.2025

Дата печати:

30.09.2025

## Сокращения

АВП – вазопрессин,

БА – болезнь Альцгеймера, AD – Alzheimer's disease

ОТ – окситоцин

PBS – фосфатно-солевой буфер

ORIGINAL RESEARCH  
PATHOPHYSIOLOGY

# SOCIAL BEHAVIOR DISORDERS IN ALZHEIMER'S DISEASE IN SOCIAL ISOLATION

EKATERINA K. PEROVA<sup>1</sup>✉, AYLAR M. AVLIYAKULYEVA<sup>1</sup>, VITALIY E. TSYUNOV<sup>1,2</sup>,  
YANA V. GORINA<sup>1,2</sup>, OLGA L. LOPATINA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University  
Partizana Zheleznyaka Street, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Siberian Federal University  
Svobodny Avenue, 79, Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

## HIGHLIGHTS

The social isolation of mice with an experimental model of Alzheimer's disease led to a decrease in their exploratory interest toward a novel object, alterations in the nature and frequency of social interactions, and increased locomotor activity. This behavior was accompanied by changes in the regulation of the oxytocin- and vasopressinergic systems in the amygdala.

## Abstract

**Aim.** To investigate the effect of social isolation on social behavior and levels of psychoemotional markers (oxytocin and vasopressin) in mice with an injection-induced model of Alzheimer's disease (AD). **Materials and Methods.** The study was conducted on CD1 male mice aged 3–4 months, which received intrahippocampal injection of either  $\beta$ -amyloid (in order to induce AD) or control phosphate-buffered saline (sham-operated mice). Subsets of experimental and control animals were subjected to social isolation for 21 days. To assess social behavior, a battery of neurobehavioral tests was applied, including the five-trial social memory/recognition test, the three-chamber social interaction test, and the extended open field test. Levels of oxytocin and vasopressin in specific brain regions were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Neurobehavioral testing showed impaired socialization and reduced ability to memorize and recognize novel conspecifics in

AD mice. Social isolation induced increased locomotor activity, diminished exploratory interest toward inanimate objects, and altered the character and frequency of social interactions. These transformations of emotional and social behavior were associated with dysregulation of the oxytocinergic and vasopressinergic systems in the amygdala. A reduction in oxytocin levels was observed in the olfactory bulbs of AD mice compared with controls. Isolated AD mice had elevated vasopressin levels and a trend toward decreased oxytocin levels in the amygdala as compared with the isolated control mice. **Conclusion.** Our results highlight the critical need to prevent social isolation in patients diagnosed with AD. The link between oxytocinergic and vasopressinergic systems and the progression of behavioral disorders underscores the importance of further studies on oxytocin and vasopressin as potential therapeutic molecules in Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, psychoemotional stress, social interactions, oxytocin, vasopressin

## Corresponding author:

Ekaterina K. Perova, Partizana Zheleznyaka Street, 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia, e-mail: kindyakova13@mail.ru  
© Ekaterina K. Perova, et al.

**Ethics Statement.** The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Krasnoyarsk State Medical University, No 3, 30.10.2024.

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Ekaterina K. Perova, Aylar M. Avliyakulyeva, Vitaliy E. Tsyunov, Yana V. Gorina, Olga L. Lopatina. Social behavior disorders in Alzheimer's disease in social isolation. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):87-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-87-99>

Received:

26.06.2025

Received in revised form:

06.08.2025

Accepted:

30.08.2025

Published:

30.09.2025

## Введение

Нейродегенеративные заболевания, как правило, сопровождаются появлением и стремительным прогрессированием социально-когнитивных нарушений. Так, например, у пациентов с диагностированной болезнью Альцгеймера (БА) наблюдается нарушение распознавания эмоций [1, 2], возникают сложности с распознаванием личности [1] и подбором слов [3]. Вследствие развития подобных нарушений возникают существенные трудности во взаимодействии с другими людьми, больные реже участвуют в социально-ориентированном досуге и стремятся изолироваться от общества [4]. По сравнению со здоровыми пожилыми людьми лица с диагностированной БА сильнее подвержены изолированию и одиночеству [5].

В последнее время ученые активно изучают влияние социальной изоляции на течение БА [6–8]. Результаты фундаментальных исследований доказывают пагубное влияние социальной изоляции на когнитивные функции (усугубление нарушений пространственного обучения и памяти [6, 9], кратковременной памяти [9] и контекстуального обучения [8]) и различные поведенческие аспекты грызунов с моделью БА (повышение уровня тревоги [9] и агрессии [10]).

При изучении поведенческих аспектов важно учитывать изменение уровня маркеров психоэмоционального состояния. Особый интерес к изучению вызывают системы окситоцина (ОТ) и вазопрессина (АВП), поскольку помимо известных гуморальных функций, представленные нейропептиды оказывают воздействие на различные центральные процессы [11, 12].

Важно отметить, что содержание здоровых грызунов в условиях социальной изоляции способно изменить количество нейронов, синтезирующих ОТ и АВП, и повлиять на уровень представленных нейропептидов [13, 14].

Понимание многогранности функций ОТ и АВП, а также данные об изменении их концентраций в контексте БА и социальной изоляции, указывают на необходимость изучения совместного влияния данных факторов на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния. Более глубокий анализ позволит лучше разобраться во взаимосвязи между изоляцией и БА, понять механизмы влияния и предпринять меры для замедления прогрессирования заболевания.

## Цель исследования

Изучить влияние социальной изоляции на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния у мышей с инъекционной моделью болезни Альцгеймера.

## Материалы и методы

### *Моделирование нейродегенерации*

В эксперименте были использованы аутбредные мыши линии CD1, самцы в возрасте 3–4 месяцев, содержащиеся в условиях вивария ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Было сформировано четыре группы мышей. Контрольная группа 1 (Sham): ложно-оперированные животные без социальной изоляции ( $n = 5$ ); контрольная группа 2 (Sham+isol): ложно-оперированные животные с социальной изоляцией ( $n = 7$ ); опытная группа 1 (БА): животные с моделью БА без социальной изоляции ( $n = 5$ ); опытная группа 2 (БА+isol): животные с моделью БА с социальной изоляцией ( $n = 6$ ). Все животные имели свободный доступ к еде и воде, содержались в вентилируемых клетках при температуре  $21 \pm 1$  °C и регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь.

Животных взвешивали перед операцией и вводили ксилазин в дозе 10 мг/кг. Для анестезии использовали хлоралгидрат (Sigma-Aldrich, США). Непосредственно перед операцией для защиты глаз наносили протектор роговицы «Дефислэз» и проводили инфильтрационную анестезию 0,5 % лидокаином. Хирургические манипуляции выполняли на стереотаксической установке. Животное помещали на раму стереотаксиса, разрезали мягкие ткани и с помощью бормашины просверливали билатеральные отверстия в черепе по координатам: AP = - 2 мм, ML =  $\pm 1,3$  мм (локализация координат относительно брегмы). В отверстие вводили иглу микрошприца (Hamilton, США) (DV = 1,9 мм относительно брегмы).

Для моделирования нейродегенерации альцгеймеровского типа взвешивали 1 мг А $\beta$  1-42, который затем растворяли в ДМСО (Sigma-Aldrich, США) до концентрации 4мМ. Далее аликвоту приготовленного раствора разбавляли 4430 мл фосфатно-солевого буфера (PBS) до концентрации 50  $\mu$ М. Мышам билатерально вводили по 1 мкл А $\beta$  1-42 со скоростью 0,2 мкл/мин. Контрольным (ложно-оперированным) группам билатерально вводили растворитель (PBS) с добавлением ДМСО в том же объ-

ёме и концентрации. После операции проводили наложение швов. Швы обрабатывали антибактериальной мазью «Левомеколь». Вблизи раны проводили анестезию лидокаином. Для предотвращения обезвоживания подкожно вводили физиологический раствор в дозе 10 мл/кг. В первые двое суток после операции животным внутримышечно вводили мелоксикам (доза 1 мг/кг) для анальгезии и противовоспалительного эффекта.

Выявление признаков БА проводили с помощью окрашивания срезов головного мозга тиофлавином S на 10-е сутки после хирургического вмешательства. Амилоидные бляшки идентифицировали по характерной зелёной флуоресценции [15].

Послеоперационный период составлял 10 суток, после мышей рассаживали вместе по группам (контрольная и опытная группа 1), а мышей из контрольной и опытной группы 2 содержали в условиях социальной изоляции в течение 21 суток [10].

#### **Поведение животных**

Для проведения нейроповеденческих тестирований использовали систему видеонаблюдения «Any-Maze» (Stoelting Inc., Wood Dale, IL, США) с программным обеспечением.

Тест «Открытое поле» расширенный (ОП) проводится для оценки двигательной активности и эмоциональной реактивности [16]. Тестирование проводили в 3 сессии с интервалом в 10 мин. На первой сессии происходит адаптация животного к арене. На второй сессии в центр арены помещают металлическую клетку – оценка интереса к новому неодушевленному объекту. В третьей сессии в центр арены помещают металлическую клетку с незнакомой мышью, производится оценка интереса к новому социальному объекту. Каждая сессия длилась 10 мин. Регистрировали пройденную дистанцию, время, проведенное в каждой зоне и число входов в зоны [17], количество дефекаций, время движения по направлению к центральной зоне. На 3 этапе тестирования дополнительно подсчитывали количество контактов «нос к носу» и анализировали соотношение данных контактов к количеству входов в центральную зону.

«Социальный пятипопыточный тест» позволяет оценить социальную память. Тестирование проводится в 5 сессий продолжительностью 60 с, перерывы по 5 мин. Перед тестированием исследуемое животное помещают в

клетку на 30 мин. для адаптации к новому пространству. С 1 по 4 сессии в клетку подсаживают одну и ту же незнакомую самку, на 5 сессии – новую незнакомую самку. Социальное взаимодействие оценивают по регистрации времени следования «голова-хвост» [16, 17].

Трехкамерный социальный тест позволяет изучить социальные предпочтения животного. Тест проводится в 3 сессии, на каждой из которых, исследуемую мышь помещают в центральную камеру и позволяют ей исследовать территорию в течение 10 мин. [18], перерыв между сессиями – 10 мин. На первой сессии мышь привыкает к аппарату. На второй оценивается уровень социализации мыши, для чего в одну из проволочных клеток помещают новый социальный объект – незнакомую самку (незнакомец 1). Третья сессия позволяет оценить предпочтение социальной новизны. В пустую проволочную клетку помещают новый социальный стимул (незнакомец 2). Испытуемой мыши предлагается сделать выбор между первой уже изученной мышью и новой незнакомой [18].

#### **Иммуноферментный анализ**

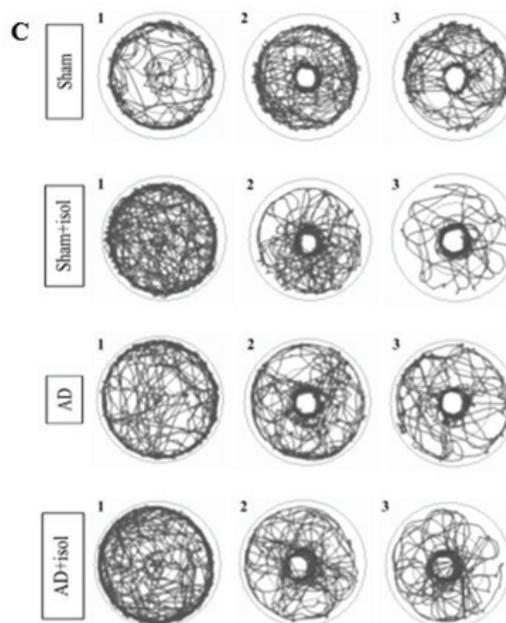
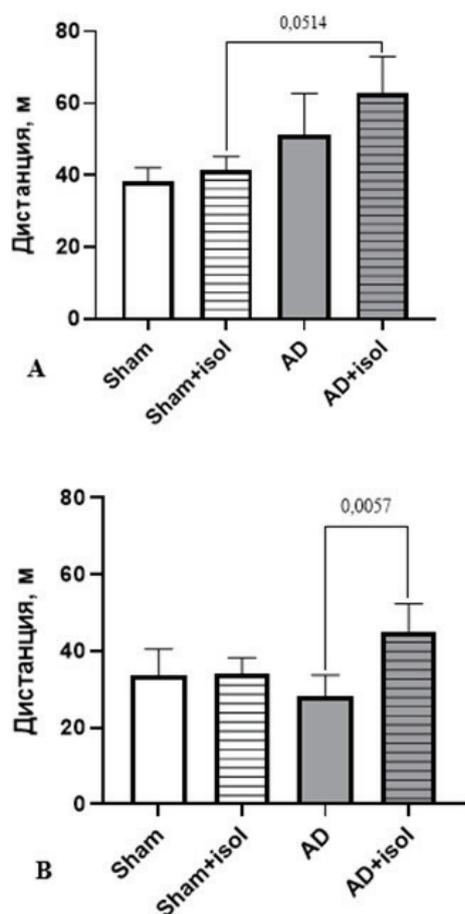
По окончании эксперимента животным вводили раствор хлоралгидрата (Sigma-Alnrich, США) в дозе 100 мг/кг, забирали образцы тканей гиппокампа, миндалевидного тела и обонятельной луковицы головного мозга в соответствии со стереотаксическими координатами [19] и гомогенизировали. Оценку содержания ОТ и АВП в гомогенатах выделенных структур проводили методом конкурентного ИФА с использованием соответствующих наборов (Cloud-Clone, США). Концентрацию нейропептидов измеряли на мультимодальном ридере CLARIOstar Plus (BMG LABTECH, Германия) при длине волны 450 нм.

#### **Статистический анализ**

Статистический анализ данных проводили с использованием программы GraphPad Prism 8.0. Для выявления значимого влияния факторов использовали дисперсионный анализ двухфакторный ANOVA, для сравнения независимых выборок – непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Результаты считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## **Результаты**

При анализе двигательной активности на 2 этапе тестирования «Открытое поле» выявля-



**Рисунок 1.** Результаты теста «Открытое поле»: А – пройденная дистанция (м) (2 этап), В – пройденная дистанция (3 этап), С – треки передвижения по арене. Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

**Figure 1.** Open field test. А – distance (m, stage 2), В – distance (m, stage 3), С – track plot. Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

но увеличение ( $p = 0,0514$ , Kruskal-Wallis критерий) пройденной дистанции у группы модели БА с изоляцией ( $62,85 \pm 4,52$ ), по сравнению с группой контроля ( $41,46 \pm 1,68$ ) (**рисунок 1А**).

При этом у группы БА с изоляцией наблюдалось повышение двигательной активности ( $45,09 \pm 2,96$ ) и на 3 этапе тестирования по сравнению с опытной группой без изоляции ( $28,14 \pm 2,53$ ,  $p = 0,0057$ , Kruskal-Wallis критерий) (**рисунок 1В**).

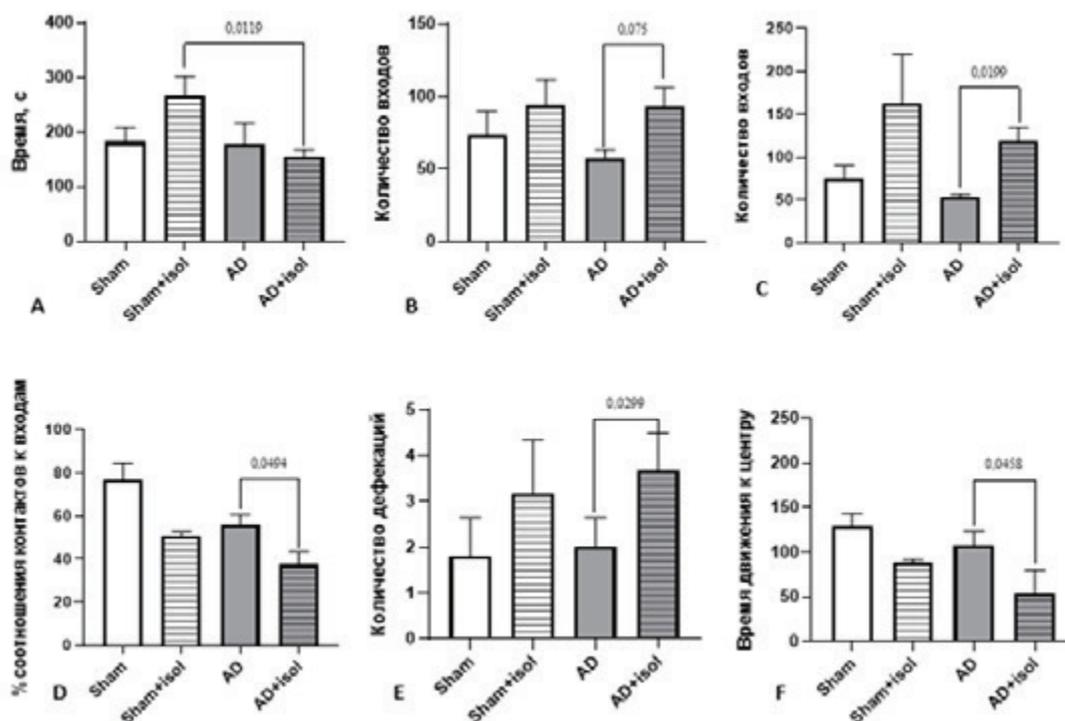
При анализе времени проведенного в центральной зоне на 2 этапе тестирования непараметрический дисперсионный анализ показал значимое влияние как инъекционного введения А $\beta$  1-42 ( $F(1,12) = 14,39$ ,  $p = 0,0026$ ), так и взаимного влияния двух факторов ( $F(1,12) = 12,31$ ,  $p = 0,0043$ ). При этом влияние изоляции было незначимо ( $F(1,12) = 3,874$ ,  $p = 0,0726$ ). Животные с инъекционной моделью БА, подвергшиеся социальной изоляции, значимо ( $p = 0,0119$ , Kruskal-Wallis критерий) меньше времени проводили в центральной зоне с несоциальным объектом ( $154,33 \pm 5,27$ ) по сравнению с контрольной группой после изоляции ( $265,35 \pm 13,75$ ) (**рисунок 2А**).

В результате анализа количества входов в центральную зону на 3 этапе обнаружено значимое влияние изоляции ( $F(1,13) = 27,35$ ,  $p = 0,0002$ ) и инъекционного введения А $\beta$  1-42 ( $F(1,13) = 4,948$ ,  $p = 0,0445$ ), тогда как значимого взаимодействия двух факторов не обнаружено ( $F(1,13) = 0,5842$ ,  $p = 0,4583$ ). Наблюдали значимое ( $p = 0,0199$ , Kruskal-Wallis критерий) увеличение числа входов в центральную зону у животных с моделью БА под влиянием изоляции ( $119,6 \pm 6,6$  и  $54 \pm 1,32$  соответственно) (**рисунок 2В, 2С**). При анализе времени в центральной зоне статистически значимых различий не было обнаружено. Соотношение количества контактов «нос к носу» к количеству входов в центральную зону (%) значительно снижалось ( $p = 0,0494$ , Kruskal-Wallis критерий) у мышей с моделью БА под действием изоляции ( $55,6 \pm 2,23$  % и  $37,4 \pm 2,66$  % соответственно) (**рисунок 2D**).

Для изучения социализации и предпочтения социальной новизны в трехкамерном социальном тестировании было проанализировано время пребывания мышей в камерах и количество входов в них.

**Рисунок 2.**

Результаты теста «Открытое поле»: А – время (с) в центральной зоне с несоциальным объектом (2 этап), В – количество входов в зону с несоциальным объектом (2 этап), С – количество входов в зону с социальным объектом (3 этап), D – соотношение (%) количества контактов «нос к носу» к количеству входов в центральную зону (3 этап), E – количество дефекаций, F – время (с) движения по направлению в центральную зону (1 этап). Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.

**Figure 2.**

Open field test. A – time (sec) spent in the central zone with a non-social object (stage 2), B – number of entries into the zone with a non-social object (stage 2), C – number of entries into the zone with a social object (stage 3), D – ratio (%) of nose-to-nose contacts to the number of entries into the central zone (stage 3), E – number of defecation events, F – time (sec) of movement toward the central zone (stage 1). Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

В фазу социализации (2 этап) в правую камеру помещали незнакомый социальный объект. Интересно отметить, что мыши контрольных групп без ( $p = 0,0014$ , Kruskal-Wallis критерий) и с изоляцией ( $p = 0,0097$ , Kruskal-Wallis критерий), а также мыши с моделью БА, находившиеся в условиях изоляции ( $p = 0,0252$ , Kruskal-Wallis критерий) больше времени проводили с социальным объектом, чем с несоциальным. Однако у мышей с моделью БА без изоляции время, проведённое в левой и правой камерах, значимых отличий не имело ( $p = 0,5851$ , Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 3А, В).

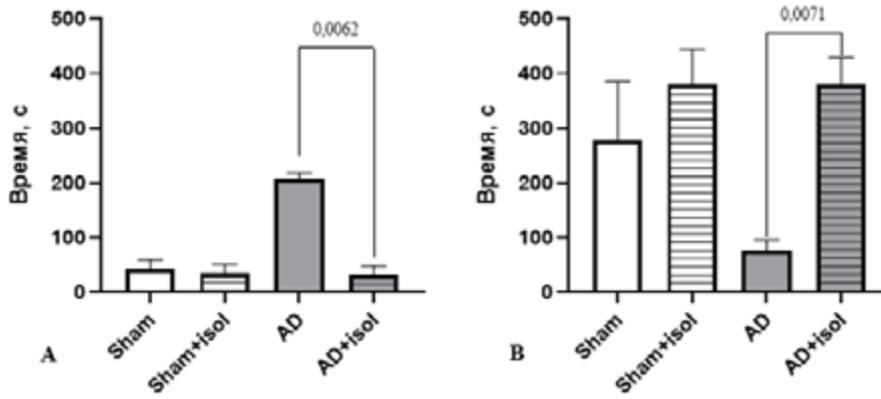
При анализе времени пребывания в правой камере двухфакторный ANOVA выявил значимое влияние инъекционного введения Аβ 1-42 ( $F(1,18) = 18,35$ ,  $p = 0,0004$ ), изоляции ( $F(1,18) = 66,63$ ,  $p < 0,0001$ ), а также совместного влияния двух факторов ( $F(1,18) = 12,31$ ,  $p = 0,0025$ ). Мыши с моделью БА с изоляцией значимо ( $p = 0,0071$ , Kruskal-Wallis критерий) больше времени проводили в камере с социальным объектом ( $380 \pm 20,35$ ), по сравнению с мышами с моделью БА без изоляции ( $76,68 \pm 8,55$ ) (рисунок 3В). При сравнении данных групп также наблюдали значительное снижение времени (с) в левой камере с несоциальным объектом под действием фактора изоляции ( $207,62 \pm 4,95$  и  $32,27 \pm 6,72$ ,  $p = 0,0062$ , Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 3А).

Взаимное влияние изоляции и инъекционного введения Аβ 1-42 на количество входов в ле-

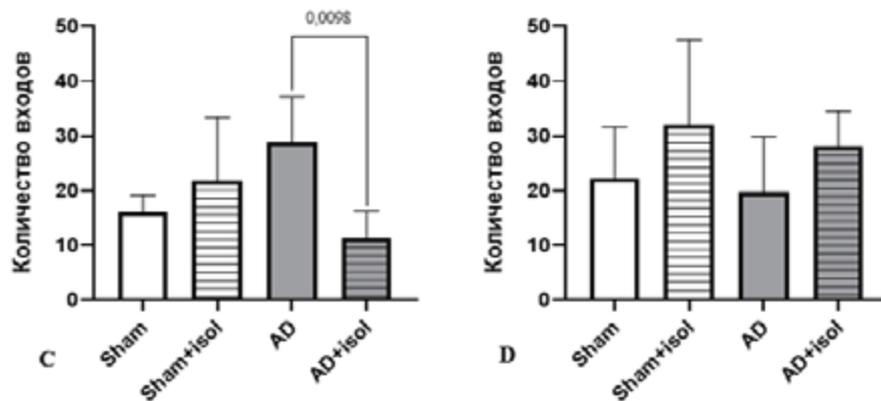
вую камеру на 2 этапе являлось статистически значимым ( $F(1,16) = 11,37$ ,  $p = 0,0039$ ). Было отмечено отличие между моделью БА без изоляции ( $28,8 \pm 3,71$ ) и моделью БА с изоляцией ( $11,4 \pm 2,16$ ) ( $p = 0,0098$ , Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 3С, D).

В фазу социальных предпочтений (3 этап) в левую камеру помещали новый социальный объект. При анализе количества входов в левую камеру влияние изоляции является статистически значимым ( $F(1,19) = 20,9$ ,  $p = 0,0002$ ). Под влиянием данного фактора наблюдается повышение ( $p = 0,0281$ , Kruskal-Wallis критерий) числа входов в камеру с незнакомым социальным объектом у мышей с моделью БА ( $17,6 \pm 3,61$  против  $50,33 \pm 8,38$ ) в фазу социальных предпочтений (рисунок 4В). Контрольные мыши под действием изоляции проводили значительно больше времени с новой особью противоположного пола ( $263,25 \pm 23,28$ ) по сравнению с контролем, не подвергшимся изоляции ( $80,74 \pm 24,54$ ) ( $p = 0,0046$ , Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 4А).

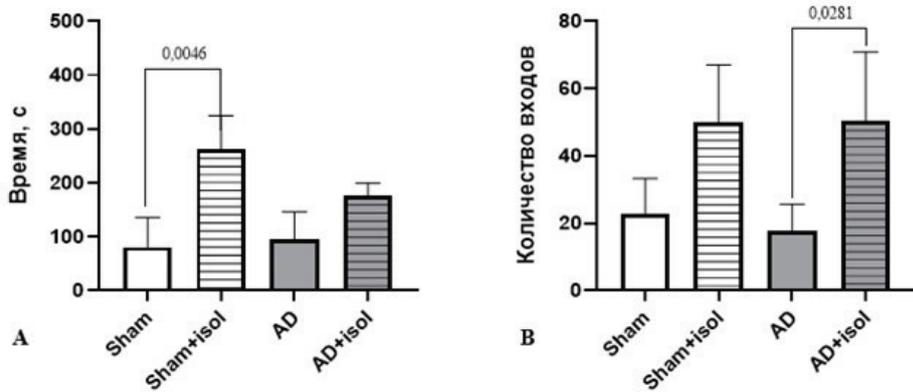
Контрольная группа показала классическую форму поведения при социальном стимуле в пятипопыточном тесте. Наблюдалось статистически значимое ( $p = 0,0227$ , Kruskal-Wallis критерий) снижение времени взаимодействия при сравнении первой ( $59 \pm 1$  с) и четвертой попыток ( $13,67 \pm 9,94$  с). Статистически значимого повышения интереса к новой самке на 5 попыт-



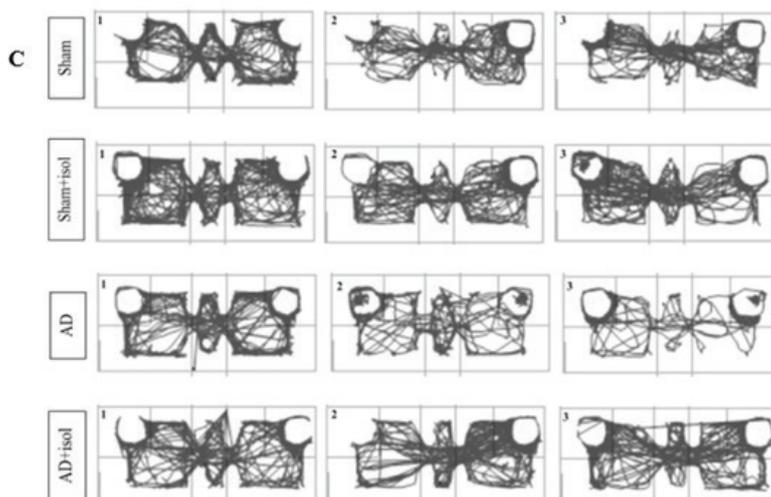
**Рисунок 3.** Результаты трехкамерного социального теста: время (с) в левой (А) и правой (В) камере (2 этап); количество входов в левую (С) и правую (D) камеру (2 этап). Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.



**Figure 3.** Three-chamber social interaction test. Time (sec) spent in the left (A) and right (B) chambers (stage 2); number of entries into the left (C) and right (D) chambers (stage 2). Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.



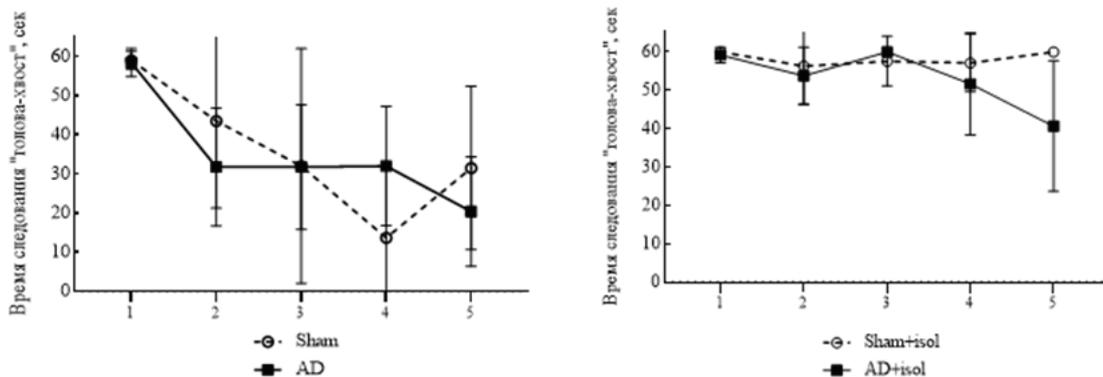
**Рисунок 4.** Результаты трехкамерного социального теста: А – время (с) в левой камере (3 этап), В – количество входов в левую камеру (3 этап), С – треки передвижения по аппарату. Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.



**Figure 4.** Three chamber social interaction test. А – time (sec) spent in the left chamber (stage 3), В – number of entries into the left chamber (stage 3), С – track plot. Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

**Рисунок 5.**

Результаты пяти-попыточного социального теста: А – время (с) следования по принципу «голова-хвост» при содержании мышей в обычных условиях, В – время (с) следования по принципу «голова-хвост» при содержании мышей в условиях социальной изоляции. Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция.



**Figure 5.**

Five-trial social memory/recognition test. A – time (sec), standard conditions, B – time (sec), social isolation conditions. Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation.

ке не наблюдалось (рисунок 5А). Сравнительный анализ в остальных группах не показал существенных различий по времени следования в разные попытки (рисунок 5А, 5В).

При подсаживании новой мыши к группе с моделью БА время взаимодействия снизилось по сравнению с 4 попыткой (рисунок 5А). Контрольная группа под действием изоляции проявляла повышенный неугасающий интерес к особи противоположного пола на протяжении всего тестирования. У опытной группы под действием изоляции также наблюдалось увеличение времени следования за особью (рисунок 5В).

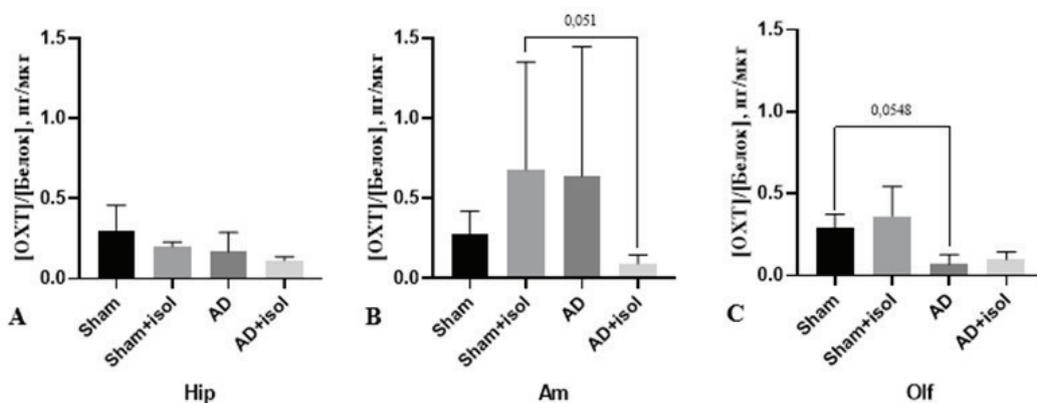
**Результаты иммуноферментного анализа**

В ходе ИФА изучали содержание ОТ и АВП в гиппокампе, миндалевидном теле и обонятельных луковицах и проводили сравнение концентраций нейропептидов между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа.

Обнаружена тенденция ( $p = 0,0548$ , Kruskal-Wallis критерий) к снижению ОТ в обонятельных луковицах в группе мышей с моделью БА ( $0,08 \pm 0,04$  пг/мкг), по сравнению с контролем ( $0,266 \pm 0,062$  пг/мкг) (рисунок 6С), и повышение концентрации АВП в гиппокампе ( $p = 0,0368$ , Kruskal-Wallis критерий) (рисунок 6D).

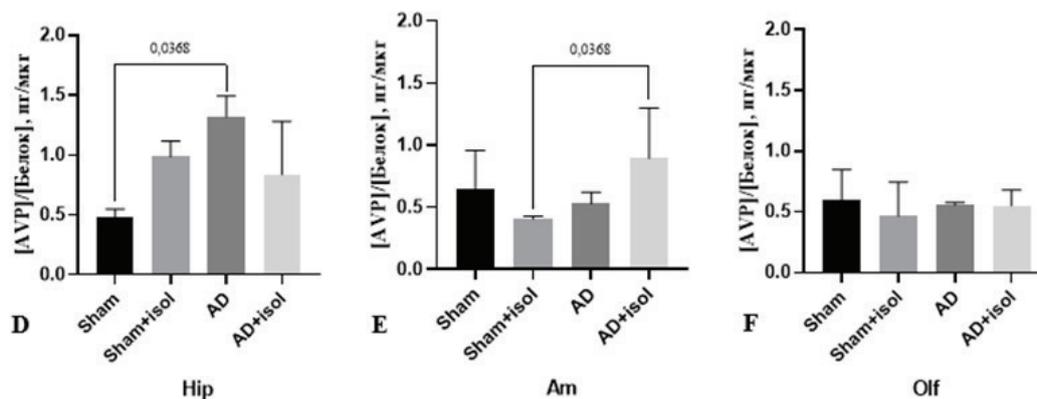
**Рисунок 6.**

Результаты ИФА: концентрация окситоцина (пг/мкг) в гиппокампе (А), миндалевидном теле (В), обонятельных луковицах (С); концентрация вазопрессина (пг/мкг) в гиппокампе (D), миндалевидном теле (E), обонятельных луковицах (F). Sham – ложно-оперированные мыши, AD – модель БА, isol – изоляция, Hip – гиппокамп, Am – миндалевидное тело, Olf – обонятельная луковица.



**Figure 6.**

Enzyme-linked immunosorbent assay. Concentration (pg/μg) of oxytocin in hippocampus (A), amygdala (B), and olfactory bulb (C); concentration (pg/μg) of vasopressin in hippocampus (D), amygdala (E), and olfactory bulb (F). Sham – sham-operated mice, AD – Alzheimer's disease, isol – isolation, Hip – hippocampus, Am – amygdala, Olf – olfactory bulb.



Примечательно, что у мышей группы с моделью БА, подвергшихся социальной изоляции, наблюдается статистически значимое ( $p=0,0368$ , Kruskal-Wallis критерий) увеличение содержания АВП ( $0,89 \pm 0,23$  пг/мкг) и снижение ( $p = 0,051$ , Kruskal-Wallis критерий) концентрации ОТ ( $0,09 \pm 0,02$  пг/мкг) в миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой, содержащейся в тех же условиях (АВП  $0,41 \pm 0,01$  пг/мкг; ОТ  $0,68 \pm 0,3$  пг/мкг) (рисунки 6Е и 6В).

## Обсуждение

У одиноких пожилых людей когнитивная устойчивость заметно снижена. При этом люди, довольные своими социальными отношениями, способны лучше поддерживать когнитивные функции в процессе старения [20]. Отсутствие чувства одиночества, а также наличие достаточно развитых социальных сетей у здоровых людей замедляют снижение когнитивных функций с течением времени, по сравнению с одинокими людьми [21].

В ходе нашей работы было изучено влияние изоляции на социальное поведение и уровень маркеров психоэмоционального состояния у мышей с инъекционной моделью БА. Подобные модели доступны, позволяют изучать влияние патогенеза на уровне организма и проводить последовательные нейропсихические исследования [22].

Наше исследование показало, что одиночное содержание мышей в течение 21 суток вызывает увеличение двигательной активности, изменяет характер и частоту социальных взаимодействий, и уровень АВП и ОТ, как у контрольных, так и у экспериментальных групп.

Социальная изоляция, как модель психоэмоционального стресса, способствует развитию поведенческих нарушений [23], при этом наблюдаются изменения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [24], вазопрессинергической и окситоцинергической систем и уровня серотонина [25].

Социальные взаимодействия формируются в ответ на поступающие сигналы от особей своего вида. Основную информацию об объектах многие млекопитающие, в том числе грызуны, получают через запахи. В связи с этим на этапе обнаружения социальных стимулов важную роль играют обонятельные структуры головного мозга.

ОТ и АВП участвуют в регуляции социального распознавания. Так, ОТ является основ-

ным модулятором обработки сигналов в обонятельных структурах мозга. Нейропептид способствует обнаружению и распознаванию запахов социальных объектов, регулирует кодирование обонятельной информации и модулирует память социального распознавания [26]. Эндогенный выброс ОТ у самок крыс Wistar способствует изменению обонятельного исследовательского поведения, а именно увеличению времени исследования особи того же пола, а также улучшает социальное распознавание. Таким образом, ОТ не только повышает интерес к социальному объекту, но и регулирует формирование социальной памяти [26].

АВП также играет важную роль в распознавании социальных объектов. Дефицит АВП у крыс линии Браттлборо снижает способность к социальному распознаванию [27]. Оптическая стимуляция высвобождения АВП в СА2 области гиппокампа приводит к улучшению социальной памяти, при этом положительный эффект исчезает при введении антагониста Avpr1b [28].

В ходе нашего исследования у мышей с моделью БА наблюдается снижение уровня ОТ в обонятельных луковицах, по сравнению с контролем. Это находит свое отражение в нарушении социализации, запоминания социальной информации и распознавания новых особей согласно результатам трехкамерного тестирования и социального пятипопыточного теста.

Обнаружение, обработка и хранение памяти обонятельной информации затрагивает большое количество структур мозга «низших» и «высших» областей [29] и систем нейропептидов. В связи с этим можно предположить, что снижение ОТ в обонятельных луковицах способно привести к компенсаторным изменениям в системах нейропептидов и активности мозговых структур, участвующих в обработке социальных запахов. ОТ и АВП схожи по своей структуре, вследствие чего наблюдается перекрестная реактивность окситоциновых и вазопрессиновых рецепторов [30].

Согласно результатам ИФА, на фоне сниженной концентрации ОТ в обонятельных луковицах наблюдается повышение уровня АВП в гиппокампе. Можно предположить, что повышение активности вазопрессинергической системы на фоне дефицита ОТ носит компенсаторный характер и направлено на нивелирование нарушений социального распознавания вызванных дефицитом ОТ.

Мыши с моделью БА демонстрировали нарушенную социализацию, поскольку значимо больше времени проводили с несоциальным объектом, в то время как мыши из других групп отдавали предпочтение социальному объекту. В исследовании Filali et al. у мышей с моделью БА также наблюдалась нарушенная социализация – мыши значимо больше времени проводили в пустой камере, а не с другой особью. Авторы предполагают, что такое поведение может быть связано с апатией и социальной изоляцией, которые возникают при БА [31]. Необходимо подчеркнуть, что согласно результатам трехкамерного социального теста под влиянием изоляции ситуация меняется в положительную сторону – мыши с моделью БА больше времени проводили в камере с незнакомой самкой, нарушения социализации не было выявлено.

Хочется отметить, что изоляция приводит к изменению исследовательского интереса к неодушевленным и одушевленным объектам. Согласно результатам теста «Открытое поле», мыши опытной группы, содержащиеся в клетке по одной особи, меньше времени проводили рядом с несоциальным объектом, по сравнению с контрольной группой. На 3 этапе тестирования под действием изоляции наблюдали повышение числа входов в зону с социальным объектом. Однако значимых различий во времени нахождения в центральной зоне обнаружено не было, а соотношение количества кон-

тактов «нос к носу» к количеству входов в центральную зону было значимо снижено. В связи с этим говорить о повышении коммуникабельности мышей по отношению к новому социальному объекту под действием изоляции не представляется возможным.

## Заключение

Зафиксированные нами столь выраженные изменения регуляции окситоцин- и вазопрессинергической систем в таких регионах головного мозга, как миндалевидное тело и обонятельная луковица, которые в значительной степени подвержены деструктивным изменениям по мере прогрессирования нейродегенерации альцгеймеровского типа, находят свое отражение в трансформации социальных и эмоциональных паттернов поведения. Это проявляется в виде избегания длительного взаимодействия с сородичем, заметного снижения социального исследовательского интереса по отношению к новому объекту и дисфункции социальной памяти.

Полученные результаты в очередной раз доказывают негативное влияние изоляции на прогрессирование БА, дополняют ранее проведенные фундаментальные исследования и расширяют понимание негативного влияния изоляции при нейродегенерации. Для замедления прогрессирования нарушений важно создать благоприятную социальную среду вокруг больных и не допускать изолирования от общества.

## Вклад авторов

**Е.К. Перова:** получение и анализ данных, написание статьи.

**А.М. Авлиякулыева:** получение и анализ данных.

**В.Е. Цыпунов:** проведение иммуноферментного анализа, анализ данных.

**Я.В. Горина:** разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редакция статьи.

**О.Л. Лопатина:** разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

**Ekaterina K. Perova:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Aylar M. Avliyakulyeva:** collected the data; performed the data analysis.

**Vitaliy E. Tsyapunov:** collected the data; performed the data analysis.

**Yana V. Gorina:** conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Olga L. Lopatina:** conceived and designed the study; performed the data analysis.

All authors approved the final version of the article.

## Литература :

1. Cárdenas J., Blanca M.J., Carvajal F., Rubio S., Pedraza C. Emotional Processing in Healthy Ageing, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(5):2770. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052770>
2. Kessels R.P.C., Waanders-Oude Elferink M., van Tilborg I. Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *J. Neuropsychol*. 2021;15(2):186–203. <https://doi.org/10.1111/jnp.12223>
3. Farrell M.T., Zahodne L.B., Stern Y., Dorrejo J., Yeung P., Cosentino S. Subjective word-finding difficulty reduces engagement in social leisure activities in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2014;62(6):1056–1063. <https://doi.org/10.1111/jgs.12850>
4. Porcelli S., Van Der Wee N., van der Werff S., Aghajani M., Glennon J.C., van Heukelum S., et al. Social brain, social dysfunction and

- social withdrawal. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;97:10–33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.012>
5. El Haj M., Jardri R., Larøf F., Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn. Neuropsychiatry.* 2016;21(1):1–13. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1121139>
  6. Cao M., Hu P.P., Zhang Y.L., Yan Y.X., Shields C.B., Zhang Y.P., et al. Enriched physical environment reverses spatial cognitive impairment of socially isolated APPswe/PS1dE9 transgenic mice before amyloidosis onset. *CNS Neurosci. Ther.* 2018;24(3):202–211 <https://doi.org/10.1111/cns.12790>
  7. Huang H.Z., Ai W.Q., Wei N., Zhu L.S., Liu Z.Q., Zhou C.W., et al. Senkide blocks aberrant RTN3 interactome to retard memory decline and tau pathology in social isolated Alzheimer's disease mice. *Protein. Cell.* 2024;15(4):261–284. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad056>
  8. Peterman J.L., White J.D., Calcagno A., Hagen C., Quiring M., Paulhus K., et al. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice despite running wheels and environmental enrichment. *Behav. Brain Res.* 2020;379:112366. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112366>
  9. Huang H., Wang L., Cao M., Marshall C., Gao J., Xiao N., et al. Isolation Housing Exacerbates Alzheimer's Disease-Like Pathophysiology in Aged APP/PS1 Mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):pyu116. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu116>
  10. Tamano H., Ide K., Adlard P.A., Bush A.I., Takeda A. Involvement of hippocampal excitability in amyloid  $\beta$ -induced behavioral and psychological symptoms of dementia. *J. Toxicol. Sci.* 2016;41(4):449–457. <https://doi.org/10.2131/jts.41.449>
  11. Rigney N., de Vries G.J., Petrusis A., Young L.J. Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. *Endocrinology.* 2022;163(9):bqac111. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac111>
  12. Resendez S.L., Nambodiri V.M.K., Otis J.M., Eckman L.E.H., Rodriguez-Romaguera J., Ung R.L., et al. Social Stimuli Induce Activation of Oxytocin Neurons Within the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus to Promote Social Behavior in Male Mice. *J. Neurosci.* 2020;40(11):2282–2295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1515-18.2020>
  13. Tanaka K., Osako Y., Yuri K. Juvenile social experience regulates central neuropeptides relevant to emotional and social behaviors. *Neuroscience.* 2010;166(4):1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.029>
  14. Harvey B.H., Regenass W., Dreyer W., Möller M. Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats: Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *J. Psychopharmacol.* 2019;33(5):640–646. <https://doi.org/10.1177/0269881119826783>
  15. Горина Я.В., Харитоновна Е.В., Хилажева Е.Д., Семенова А.А., Моргун А.В., Комлева Ю.К. и др. Нарушение уровня транспортеров лактата в клетках головного мозга при остром токсическом действии бета-амилоида in vitro и in vivo. *Цитология.* 2023;65(1):64–81. <https://doi.org/10.31857/S0041377123010042>
  16. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Волкова В.В., Черных А.И., Шабалова А.А. и др. Батарей тестов для поведенческого фенотипирования стареющих животных в эксперименте. *Успехи геронтологии.* 2017;30(1):49–55.
  17. Семенова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных. *Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова.* 2020;70(2):147–162. <https://doi.org/10.31857/S0044467720020112>
  18. Shoji H., Miyakawa T. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2019;39(2):100–118. <https://doi.org/10.1002/npr2.12052>
  19. Franklin Keith B.J., Paxinos George. *Paxinos and franklin the mouse brain in stereotaxic coordinates: compact.* 5th edit. Elsevier Academic Press, 2019.
  20. Jackson K.L., Luo J., Willroth E.C., Ong A.D., James B.D., Bennett D.A., et al. Associations Between Loneliness and Cognitive Resilience to Neuropathology in Older Adults. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2023;78(6):939–947. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad023>
  21. Samtani S., Mahalingam G., Lam B.C.P., Lipnicki D.M., Lima-Costa M.F., Blay S.L., et al. Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(11):e740–e753. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00199-4)
  22. Иптышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. Экспериментальные модели болезни Альцгеймера: преимущества и недостатки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;(4):5–21.
  23. Watanabe S., Al Omran A., Shao A.S., Liang J. Social Isolation Model: A Noninvasive Rodent Model of Stress and Anxiety. *J. Vis. Exp.* 2022;(189):10.3791/64567. <https://doi.org/10.3791/64567>
  24. Boero G., Pisu M.G., Biggio F., Muredda L., Carta G., Banni S. et al. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology.* 2018;133:242–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.045>
  25. Ngala M.E., Hemmings S.M.J., Womersley J.S., Shabangu T.W., Qulu-Appiah L. Social isolation induces sexually aggressive behaviour in male Wistar rats. *BMC Neurosci.* 2025;26(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00932-0>
  26. Oettl L.L., Ravi N., Schneider M., Scheller M.F., Schneider P., Mitre M., et al. Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron.* 2016;90(3):609–621. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
  27. Varga J., Klausz B., Domokos Á., Kálmán S., Pákási M., Szűcs S., et al. Increase in Alzheimer's related markers precedes memory disturbances: studies in vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Brain Res. Bull.* 2014;100:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.10.010>
  28. Smith A.S., Williams Avram S.K., Cymerblit-Sabba A., Song J., Young W.S. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(8):1137–1144. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.189>
  29. Markopoulos F., Rokni D., Gire D.H., Murthy V.N. Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Neuron.* 2012;76(6):1175–1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.028>
  30. Song Z., Larkin T.E., Malley M.O., Albers H.E. Oxytocin (OT) and arginine-vasopressin (AVP) act on OT receptors and not AVP V1a receptors to enhance social recognition in adult Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm. Behav.* 2016;81:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.02.004>
  31. Filali M., Lalonde R., Rivest S. Anomalies in social behaviors and exploratory activities in an APPswe/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Physiol. Behav.* 2011;104(5):880–885. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.023>

## References:

1. Cárdenas J, Blanca MJ, Carvajal F, Rubio S, Pedraza C. Emotional Processing in Healthy Ageing, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2770. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052770>
2. Kessels RPC, Waanders-Oude Elferink M, van Tilborg I. Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *J Neuropsychol.* 2021;15(2):186–203. <https://doi.org/10.1111/jnp.12223>
3. Farrell MT, Zahodne LB, Stern Y, Dorrego J, Yeung P, Cosentino S. Subjective word-finding difficulty reduces engagement in social leisure activities in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(6):1056–1063. <https://doi.org/10.1111/jgs.12850>
4. Porcelli S, Van Der Wee N, van der Werff S, Aghajani M, Glennon JC, van Heukelum S, et al. Social brain, social dysfunction and social withdrawal. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;97:10–33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.012>
5. El Haj M, Jardri R, Larøf F, Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychiatry.* 2016;21(1):1–13. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1121139>
6. Cao M, Hu PP, Zhang YL, Yan YX, Shields CB, Zhang YP, et al. Enriched physical environment reverses spatial cognitive impairment of socially isolated APPswe/PS1dE9 transgenic mice before amyloidosis onset. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(3):202–211 <https://doi.org/10.1111/cns.12790>

7. Huang HZ, Ai WQ, Wei N, Zhu LS, Liu ZQ, Zhou CW, et al. Senk-tide blocks aberrant RTN3 interactome to retard memory decline and tau pathology in social isolated Alzheimer's disease mice. *Protein Cell*. 2024;15(4):261–284. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad056>
8. Peterman JL, White JD, Calcagno A, Hagen C, Quiring M, Paulhus K, et al. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice despite running wheels and environmental enrichment. *Behav Brain Res*. 2020;379:112366. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112366>
9. Huang H, Wang L, Cao M, Marshall C, Gao J, Xiao N et al. Isolation Housing Exacerbates Alzheimer's Disease-Like Pathophysiology in Aged APP/PS1 Mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):pyu116. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu116>
10. Tamano H, Ide K, Adlard PA, Bush AI, Takeda A. Involvement of hippocampal excitability in amyloid  $\beta$ -induced behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Toxicol Sci*. 2016;41(4):449–457. <https://doi.org/10.2131/jts.41.449>
11. Rigney N, de Vries GJ, Petrusis A, Young LJ. Oxytocin, Vasopressin, and Social Behavior: From Neural Circuits to Clinical Opportunities. *Endocrinology*. 2022;163(9):bqac111. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac111>
12. Resendez SL, Namboodiri VMK, Otis JM, Eckman LEH, Rodriguez-Romaguera J, Ung RL, et al. Social Stimuli Induce Activation of Oxytocin Neurons Within the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus to Promote Social Behavior in Male Mice. *J Neurosci*. 2020;40(11):2282–2295. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1515-18.2020>
13. Tanaka K, Osako Y, Yuri K. Juvenile social experience regulates central neuropeptides relevant to emotional and social behaviors. *Neuroscience*. 2010;166(4):1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.029>
14. Harvey BH, Regenass W, Dreyer W, Möller M. Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats: Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *J Psychopharmacol*. 2019;33(5):640–646. <https://doi.org/10.1177/0269881119826783>
15. Gorina YV, Kharitonova EV, Khilazheva ED, Semenova AA, Morgun AV, Komleva YuK, et al. Disturbed level of lactate transporters in brain cells during acute toxic effect of  $\beta$ -amyloid in vitro and in vivo. *Cell and Tissue Biology*. 2023;17(2):105–121. (In Russ). <https://doi.org/10.1134/S1990519X23020062>
16. Gorina YaV, Komleva YuK, Lopatina OL, Shabalova AA, Semenchukov AA, Olovyannikova RYa, et al. The battery of tests for experimental behavioral phenotyping of aging animals. *Advances in Gerontology*. 2017;7(2):137–142. (In Russ).
17. Semenova A.A., Lopatina O.L., Salmina A.B. Autism models and assessment techniques for autistic-like behavior in animals. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2020;70(2):147–162. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/S0044467720020112>
18. Shoji H, Miyakawa T. Age-related behavioral changes from young to old age in male mice of a C57BL/6J strain maintained under a genetic stability program. *Neuropsychopharmacol. Rep*. 2019;39(2):100–118. <https://doi.org/10.1002/npr2.12052>
19. Franklin Keith BJ, Paxinos George. *Paxinos and franklin the mouse brain in stereotaxic coordinates: compact*. 5th edit. Elsevier Academic Press, 2019.
20. Jackson KL, Luo J, Willroth EC, Ong AD, James BD, Bennett DA, et al. Associations Between Loneliness and Cognitive Resilience to Neuropathology in Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2023;78(6):939–947. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad023>
21. Samtani S, Mahalingam G, Lam BCP, Lipnicki DM, Lima-Costa MF, Blay SL, et al. Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(11):e740–e753. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00199-4)
22. Iptyshev AM, Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, Salmina AB. Experimental models of alzheimer's disease: advantages and disadvantages. 2016;(4):5–21. (In Russ).
23. Watanabe S, Al Omran A, Shao AS, Liang J. Social Isolation Model: A Noninvasive Rodent Model of Stress and Anxiety. *J Vis Exp*. 2022;(189):10.3791/64567. <https://doi.org/10.3791/64567>
24. Boero G, Pisu MG, Biggio F, Muredda L, Carta G, Banni S, et al. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology*. 2018;133:242–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.045>
25. Ngala ME, Hemmings SMJ, Womersley JS, Shabangu TW, Qulu-Appiah L. Social isolation induces sexually aggressive behaviour in male Wistar rats. *BMC Neurosci*. 2025;26(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00932-0>
26. Oettl LL, Ravi N, Schneider M, Scheller MF, Schneider P, Mitre M, et al. Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron*. 2016;90(3):609–621. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
27. Varga J, Klausz B, Domokos Á, Kálmán S, Pákási M, Szűcs S, et al. Increase in Alzheimer's related markers precedes memory disturbances: studies in vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Brain Res Bull*. 2014;100:6–13. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.10.010>
28. Smith AS, Williams Avram SK, Cymerblit-Sabba A, Song J, Young WS. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol Psychiatry*. 2016;21(8):1137–1144. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.189>
29. Markopoulos F, Rokni D, Gire DH, Murthy VN. Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Neuron*. 2012;76(6):1175–1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.028>
30. Song Z, Larkin TE, Malley MO, Albers HE. Oxytocin (OT) and arginine-vasopressin (AVP) act on OT receptors and not AVP V1a receptors to enhance social recognition in adult Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Hor. Behav*. 2016;81:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.02.004>
31. Filali M, Lalonde R, Rivest S. Anomalies in social behaviors and exploratory activities in an APPswe/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Physiol Behav*. 2011;104(5):880–885. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.023>

## Сведения об авторах

**Перова Екатерина Константиновна** ✉, младший научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0009-0008-3803-1490

**Авлиякульева Айлар Мереевна**, младший научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
**ORCID:** 0009-0009-8457-4581

## Authors

**Dr. Ekaterina K. Perova** ✉, MD, Junior Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.  
**ORCID:** 0009-0008-3803-1490

**Dr. Aylar M. Avliyakulyeva**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.  
**ORCID:** 0009-0009-8457-4581

**Цыпунов Виталий Евгеньевич**, младший научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; ассистент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант кафедры биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет».  
**ORCID:** 0000-0002-7101-2717

**Горина Яна Валерьевна**, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории социальных нейронаук; профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет».  
**ORCID:** 0000-0002-3341-1557

**Лопатина Ольга Леонидовна**, доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории социальных нейронаук; профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биофизики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет».  
**ORCID:** 0000-0002-7884-2721

**Dr. Vitaliy E. Tsyunov**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Postgraduate student, Department of Biophysics, Siberian Federal University.  
**ORCID:** 0000-0002-7101-2717

**Dr. Yana V. Gorina**, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Social Neuroscience; Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Professor, Department of Biophysics, Siberian Federal University.  
**ORCID:** 0000-0002-3341-1557

**Dr. Olga L. Lopatina**, Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory of social Neuroscience; Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Professor, Department of Biophysics, Siberian Federal University.  
**ORCID:** 0000-0002-7884-2721

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ

УДК 618.19-006.6-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109>

# АССОЦИИИ СТЕРОИД-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: CART-АНАЛИЗ

СТУДЕННИКОВ А.Е.<sup>1</sup>, ПОЛЕНКО Е.Г.<sup>1</sup> ✉, КОСТЯНКО М.В.<sup>2</sup>, ГОРДЕЕВА Л.А.<sup>1</sup>, МУН С.А.<sup>1</sup>, ЗАХАРОВ В.Н.<sup>3</sup>, АНТОНОВ А.В.<sup>3</sup>, БАЙРАМОВ П.В.<sup>3</sup>, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.<sup>3</sup>, КОЛПИНСКИЙ Г.И.<sup>4</sup>, ГЛУШКОВ А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, пр-т Ленинградский, д. 10, г. Кемерово, 650065, Россия

<sup>2</sup>Кемеровский государственный университет, ул. Красная, д. 6, Кемерово, 650000, Россия

<sup>3</sup>Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта, ул. Волгоградская, д. 17, Кемерово, 650036, Россия

<sup>4</sup>Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского, пр-т. Октябрьский, д. 53/1, Кемерово, 650066, Россия

## Основные положения

Создание искусственных антител против рецептора прогестерона (PR) представляется перспективным направлением в оптимизации комплексной адъювантной терапии рака молочной железы по аналогии с известными широко используемыми в онкологической практике антителами против рецептора эпидермального фактора роста. Показанием для применения антител против PR могло бы послужить отсутствие или низкие уровни IgG<sub>2</sub>-Pg в сыворотке крови больных раком молочной железы.

## Резюме

**Цель.** Выявить взаимосвязи аутоантител классов А и G против эстрадиола и прогестерона (IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg; IgG<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>1</sub>-Pg) и соответствующих антиидиотипических аутоантител класса G (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg) с экспрессией в опухоли Ki-67 у больных РМЖ. **Материалы и методы.** Исследование идиотипических и антиидиотипических антител, специфичных к стероидным гормонам, в сыворотке крови 1115 женщин в постменопаузе больных РМЖ (I стадия – 525, II–IV стадии – 590) до начала лечения выполняли с помощью иммуноферментного анализа. Содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток определяли иммуногистохимическим методом. Искомые взаимосвязи исследовали с помощью CART-анализа (Classification and Regression Tree Analysis). **Результаты.** У больных со II–IV стадиями РМЖ выявили 6 групп с различными индивидуальными комбинациями уровней исследуемых антител (иммунологическими фенотипами), ассоциированными с содержанием в опухоли Ki-67. Высокие уровни Ki-67 положительных клеток в опухоли (> 20 %) обнаруживали у: 1) 53,3 % боль-

ных с уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1,9 + IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 2,2 + IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4,1; 2) 85,0 % – с уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1,9 + IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 2,2 + IgG<sub>2</sub>-E2 > 4,1 (p = 0,011, по сравнению с 1 группой); 3) 87,2 % – IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1,9 + IgA<sub>1</sub>-Pg > 2,2; 4) 82,7 % – с уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg > 1,9 + IgA<sub>1</sub>-Pg < 0,7; 5) 58,5 % – с уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg 1,9–4,1 + IgA<sub>1</sub>-Pg > 0,7 (p = 0,012, по сравнению с 4 группой); 6) 39,7 % – с уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg > 4,19 + IgA<sub>1</sub>-Pg > 0,7 (p = 0,008, по сравнению с 5 группой). Увеличение доли больных с Ki-67 > 20 % при II–IV стадиях, по сравнению с I стадией (p < 0,001) имело место в группах 2, 3, 4, 5. Торможение пролиферации опухолевых клеток наблюдалось в группах 1 и 6. **Заключение.** Иммуноферментный анализ IgG<sub>2</sub>-Pg, IgA<sub>1</sub>-Pg и IgG<sub>1</sub>-E2 может быть использован для определения прогноза пролиферативной активности опухоли у больных I стадией РМЖ при дальнейшем ее росте.

**Ключевые слова:** аутоантитела; эстрадиол; прогестерон; Ki-67; рак молочной железы

## Корреспонденцию адресовать:

Поленок Елена Геннадьевна, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10, e-mail: [egpolenok@mail.ru](mailto:egpolenok@mail.ru)

© Студенников А. Е. и др.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (протокол № 72/2 от 04.09.2024). До начала исследования от всех участников получено письменное информированное согласие.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию «проект FWEZ-2024-0012».

**Благодарности.** Авторы благодарят академика Л.И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т.П., Аносова М.П., Гурова Е.А., Аверьянова А.В. за техническую поддержку настоящей работы.

**Для цитирования:** Студенников А. Е., Поленок Е. Г., Костянко М. В., Гордеева Л. А., Мун С. А., Захаров В. Н., Антонов А. В., Байрамов П. В., Вержбицкая Н. Е., Колпинский Г. И., Глушков А. Н. Ассоциации стероид-специфических иммунологических фенотипов с пролиферацией опухолевых клеток у больных раком молочной железы: CART-анализ. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109>

**Поступила:**

10.10.2024

**Поступила после доработки:**

16.12.2024

**Принята в печать:**

30.08.2025

**Дата печати:**

30.09.2025

## Сокращения

РМЖ – рак молочной железы

CART-анализ – Classification and Regression Tree Analysis

Ki-67 – антиген, маркер пролиферации Kiel 67

ER – рецептор эстрадиола

PR – рецептор прогестерона

IgA1 – идиотипические антитела класса А

IgG2 – антиидиотипические антитела класса G

ORIGINAL RESEARCH  
PATHOPHYSIOLOGY, IMMUNOLOGY

# ASSOCIATIONS OF STEROID-SPECIFIC IMMUNOLOGICAL PHENOTYPES WITH TUMOR CELL PROLIFERATION IN BREAST CANCER PATIENTS: CART ANALYSIS

ARTEM E. STUDENNIKOV<sup>1</sup>, ELENA G. POLENOK<sup>1</sup> ✉, MIKHAIL V. KOSTYANKO<sup>2</sup>,  
LYUDMILA A. GORDEEVA<sup>1</sup>, STELLA A. MUN<sup>1</sup>, VADIM N. ZAKHAROV<sup>3</sup>, ALEXANDER V. ANTONOV<sup>3</sup>, PAVEL V. BAYRAMOV<sup>3</sup>,  
NATALIA E. VERZHBITSKAYA<sup>3</sup>, GLEB I. KOLPINSKIY<sup>4</sup>, ANDREY N. GLUSHKOV<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Leningradsky Prospect, 10, Kemerovo, 650065, Russia<sup>2</sup>Kemerovo State University, Krasnaya Street, 6, Kemerovo, 650000, Russia<sup>3</sup>Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Volgogradskaya Street, 17, Kemerovo, 650036, Russia<sup>4</sup>I.A. Kolpinsky Clinical Diagnostic Center, Oktyabrsky Prospekt, 53/1, Kemerovo, 650066, Russia

## HIGHLIGHTS

The development of antibodies against the progesterone receptor appears to be a promising direction in optimizing adjuvant therapy for breast cancer, similar to the widely used antibodies against the epidermal growth factor receptor. A potential indication for the use of anti-progesterone receptor antibodies may be the absence or low serum levels of IgG<sub>2</sub>-Pg in breast cancer patients.

## Abstract

**Aim.** To study the associations between IgA and IgG autoantibodies against estradiol and progesterone (IgA<sub>1</sub>-E2 and IgA<sub>1</sub>-Pg; IgG<sub>1</sub>-E2 and IgG<sub>1</sub>-Pg) and the corresponding anti-idiotypic IgG autoantibodies (IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg) with tumor Ki-67 expression in breast cancer patients. **Materials and Methods.** Idiotypic and anti-idiotypic antibodies specific to steroid hormones were studied in the sera of 1,115 postmenopausal women with breast cancer (stage I: 525 patients, stages II–IV: 590 patients) prior to treatment by enzyme-linked immunosorbent assay. Tumor Ki-67 expression was determined by an immunohistochemical staining. Associations were analyzed using CART (Classification and Regression Tree) analysis. **Results.** Among patients with stage II–IV breast cancer, six groups with distinct individual combinations of antibody levels (immunological phenotypes) were identified, each associated with Ki-67 expression in tumors. High levels of Ki-67-positive cells in tumors (> 20 %)

were found in: 1) 53.3 % patients with IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1.9 + IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 2.2 + IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4.1; 2) 85.0 % patients with IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1.9 + IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 2.2 + IgG<sub>2</sub>-E2 > 4.1 (p = 0.011 vs 1 group); 3) 87.2 % patients with IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1.9 + IgA<sub>1</sub>-Pg > 2.2; 4) 82.7 % patients with IgG<sub>2</sub>-Pg > 1.9 + IgA<sub>1</sub>-Pg < 0.7; 5) 58.5 % patients with IgG<sub>2</sub>-Pg = 1.9–4.1 + IgA<sub>1</sub>-Pg > 0.7 (p = 0.012 vs 4 group); 6) 39.7 % patients with IgG<sub>2</sub>-Pg > 4.1 + IgA<sub>1</sub>-Pg > 0.7 (p = 0.008 vs 5 group). An increased proportion of patients with Ki-67 > 20 % at stages II–IV compared with stage I (p < 0.001) was observed in groups 2, 3, 4, and 5. Suppression of tumor cell proliferation was seen in groups 1 and 6. **Conclusion.** Enzyme-linked immunosorbent assay measurements of IgG<sub>2</sub>-Pg, IgA<sub>1</sub>-Pg, and IgG<sub>1</sub>-E2 may be useful for predicting tumor proliferative activity in stage I breast cancer patients during further disease progression.

**Keywords:** autoantibodies, estradiol, progesterone, Ki-67, breast cancer

**Conflict of Interest.** None declared.

### Corresponding author:

Dr. Elena G. Polenok, Leningradsky Prospect, 10, Kemerovo, 650065, Russia, E-mail: egpolenok@mail.ru

© Artem E. Studennikov, et al.

**Ethics Statement.** The study was approved by the Local Ethical Committee of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 72/2 dated 04.09.2024). Written informed consent was obtained from all participants before the study began.

**Funding.** Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task «project FWEZ-2024-0012».

**Acknowledgements.** The authors thank Academician L.I. Ivanova for support of the chosen direction of research, as well as the staff of the laboratory of immunochemistry of the Institute of Human Ecology of the Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, T.P. Anosov, M.P. Anosov, E.A. Gurov, A.V. Averyanov for technical support of this work.

**For citation:** Artem E. Studennikov, Elena G. Polenok, Mikhail V. Kostyanko, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Vadim N. Zakharov, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy, Andrey N. Glushkov. Associations of steroid-specific immunological phenotypes with tumor cell proliferation in breast cancer patients: CART analysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):100-109. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-100-109>

Received:

10.10.2024

Received in revised form:

16.12.2024

Accepted:

30.08.2025

Published:

30.09.2025

## Введение

Иммуногистохимический анализ протеина Ki-67 широко используется для определения молекулярно-биологического подтипа опухоли у больных раком молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Экспрессия Ki-67 в 20 % и более злокачественных клеток считается признаком высокой пролиферативной активности опухоли и учитывается в выборе оптимальной схемы антинеопластической химио- и гормонотерапии [3, 4].

В связи с этим особый интерес представляет изучение внеклеточных факторов, влияющих на экспрессию Ki-67. В частности, в сыворотке крови больных РМЖ были обнаружены аутоантитела, специфичные к рецептору эстрадиола (ER), уровень которых позитивно коррелировал с количеством Ki-67 позитивных клеток в опухоли, и стимулирующие пролиферацию культивируемых *in vitro* раковых клеток молочной железы линии MCF-7 [5]. Более того, такие антитела угнетали антипролиферативное действие тамоксифена, известного антиэстрогенового средства в гормонотерапии РМЖ, в модельных экспериментах *in vitro* на клетках MCF-7 и *in vivo* на ксенографтах РМЖ человека у иммунодефицитных мышей линии SCID [6]. Однако эти авторы не учитывали очевидного действия на пролиферацию опухолевых клеток аутоантител против рецепторов прогестерона (PR) и участия в этих эффектах аутоантител против эстрадиола (E2) и прогестерона (Pg).

Мы исследовали ассоциации экспрессии Ki-67 в опухоли с аутоантителами класса А против эстрадиола (IgA<sub>1</sub>-E2) и прогестерона (IgA<sub>1</sub>-Pg), основываясь на их способности модулировать уровни указанных гормонов в сыворотке крови больных РМЖ [7], и с соответствующими антиидиотипическими аутоантителами класса G (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg), основываясь на их способности связываться с поверхностными стероидными рецепторами как с антигенами согласно известной теории Йерне об иммунологических сетях [8]. Выяснили, что аутоантитела против стероидных гормонов синергически стимулировали, а соответствующие антиидиотипические антитела синергически угнетали пролиферативную активность опухоли [9]. Однако при этом не учитывали вероятного влияния на эти эффекты аутоантител класса G против эстрадиола (IgG<sub>1</sub>-E2) и прогестерона (IgG<sub>1</sub>-Pg). Тем не менее, стало понятным, что в процессах иммуномодуляции прогрессии гормонозависимых опухолей принимают участие аутоантитела не

только разные по специфичности (к E2 и Pg, к ER и PR), но и по классу (А и G). Очевидно, что результирующий эффект такого широкого спектра антител зависит от индивидуальных особенностей образования каждого из них при том, что такие антитела потенциально способны не только связываться со стероидными гормонами и их рецепторами, но и взаимно усиливать или угнетать действия друг друга. Поэтому при изучении влияния сложных комбинаций внеклеточных факторов (в частности, иммунологических) на различные свойства опухоли необходимо использовать адекватные математические методы обработки результатов, например CART-анализ (Classification and Regression Tree Analysis), применяемый в онкологических исследованиях для решения подобных задач [10, 11].

## Цель исследования

Выявить взаимосвязи аутоантител классов А и G против эстрадиола и прогестерона (IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg; IgG<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>1</sub>-Pg) и соответствующих антиидиотипических аутоантител класса G (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg) с экспрессией в опухоли Ki-67 у больных РМЖ.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужила сыворотка крови 1115 женщин в постменопаузе с впервые выявленной инвазивной карциномой молочной железы, поступивших на лечение в Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта, г. Кемерово. До обращения к врачу-онкологу они не получали противоопухолевой химио- и/или гормонотерапии. РМЖ I стадии диагностирован в 47,0 %; II стадии – в 38,6 %; III стадии – в 13,1 %; IV стадии – в 1,3 % случаев. Медиана возраста равнялась 65 годам с интерквартильным размахом 59–71 год.

Протеин Ki-67 в трепан-биоптатах опухоли определяли с помощью стандартного иммуногистохимического метода, используя кроличьи антитела против Ki-67 (30-9 клон CONFIPM, Ventana, США).

Забор крови осуществляли до начала лечения с письменного информированного согласия женщин на участие в научных исследованиях.

Неконкурентный иммуноферментный анализ исследуемых антител выполняли по ранее описанной методике [9], используя для определения IgA<sub>1</sub>-E2, IgA<sub>1</sub>-Pg, IgG<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>1</sub>-Pg адсо-

рбированные конъюгаты E2 и P<sub>g</sub> с бычьим сывороточным альбумином в качестве антигена и козы антитела против IgA и IgG человека, меченные пероксидазой хрена (Invitrogen, США), в качестве проявляющего агента. Аналогично анализировали IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-P<sub>g</sub> с адсорбированными моноклональными антителами против E2 и P<sub>g</sub> в коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва).

Для построения цифровых моделей ассоциаций исследованных сывороточных антител с уровнем Ki-67 положительных клеток в опухоли был использован алгоритм CART (Classification and Regression Trees), реализованный в статистическом пакете Statistica 13. Оптимальные значения гиперпараметров (максимальная глубина дерева, минимальное количество наблюдений в листе) были выбраны методом перекрестной валидации с целью минимизации ошибки классификации и предотвращения переобучения. Для интерпретации полученных моделей были построены деревья решений с помощью Statistica 13.

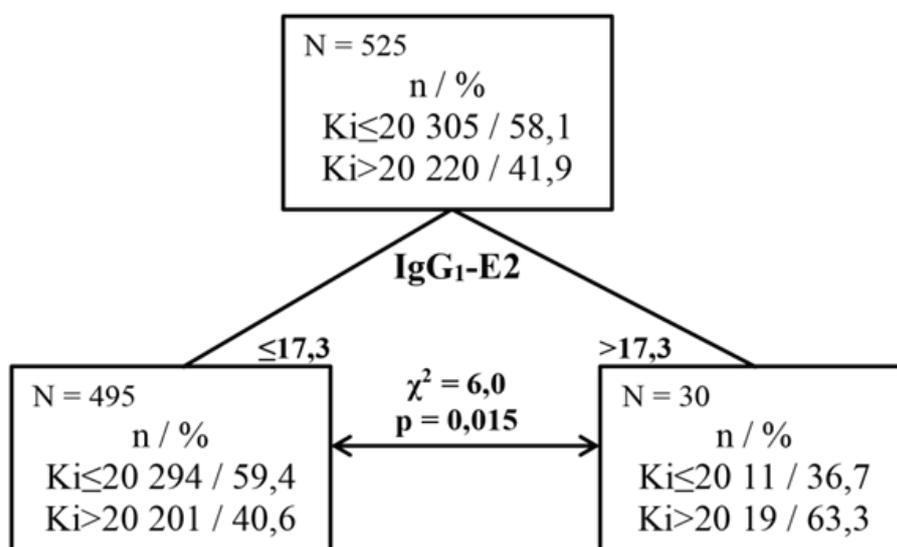
### Результаты

В нашей предыдущей работе было показано, что больные РМЖ II–III–IV стадий не различались значимо ( $p > 0,3$ ) по частоте обнаружения высоко пролиферирующих опухолей с экспрессией Ki-67 у 20 % злокачественных клеток и более [9]. В то же время доля больных с экспрессией Ki-67  $> 20\%$  у больных I стадии была значительно ниже ( $p < 0,001$ ). Поэтому и в настоящем исследовании взаимосвязей иди-

отипических антител классов A и G и антиидиотипических антител класса G, специфичных к стероидным гормонам и их рецепторам, с уровнями Ki-67 изучали отдельно у больных I и II–IV стадией.

CART-анализ позволяет выявить среди большого количества факторов (в нашем случае среди шести: IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-P<sub>g</sub>, IgG<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>1</sub>-P<sub>g</sub>, IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-P<sub>g</sub>) только те, которые значимо взаимосвязаны с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток. На **рисунке 1** представлены результаты такого анализа у больных РМЖ I стадии. Выяснилось, что из 525 больных опухоли с низкой пролиферативной активностью (Ki-67  $\leq 20\%$ ) обнаруживались в 58,1%, а с высокой (Ki-67  $> 20\%$ ) – в 41,9 %. Единственными из исследованных антител, значимо ассоциированными с экспрессией этого маркера, оказались IgG<sub>1</sub>-E2. При их низких уровнях в сыворотке крови ( $\leq 17,3$ ) активно пролиферирующие опухоли выявились у 201 больных из 495, а при высоких ( $> 17,3$ ) – у 19 из 30 (40,6 % vs 63,3 %,  $p = 0,015$ ).

У 590 больных II–IV стадией большое количество Ki-67 положительных клеток в опухоли обнаружено в 61,7 % ( $p < 0,001$  по сравнению с I стадией), и искомые ассоциации оказались значительно сложнее (**рисунок 2**). На первом этапе CART-анализа все больные были разделены по IgG<sub>2</sub>-P<sub>g</sub>: 173 пациентки с низкими уровнями этого антитела ( $\leq 1,9$ ), у которых Ki-67  $> 20\%$  выявляли в 72,25 %, и 417 – с высокими уровнями ( $> 1,9$ ), у которых Ki-67  $> 20\%$  выявили в 57,3 %. Различия между ними были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

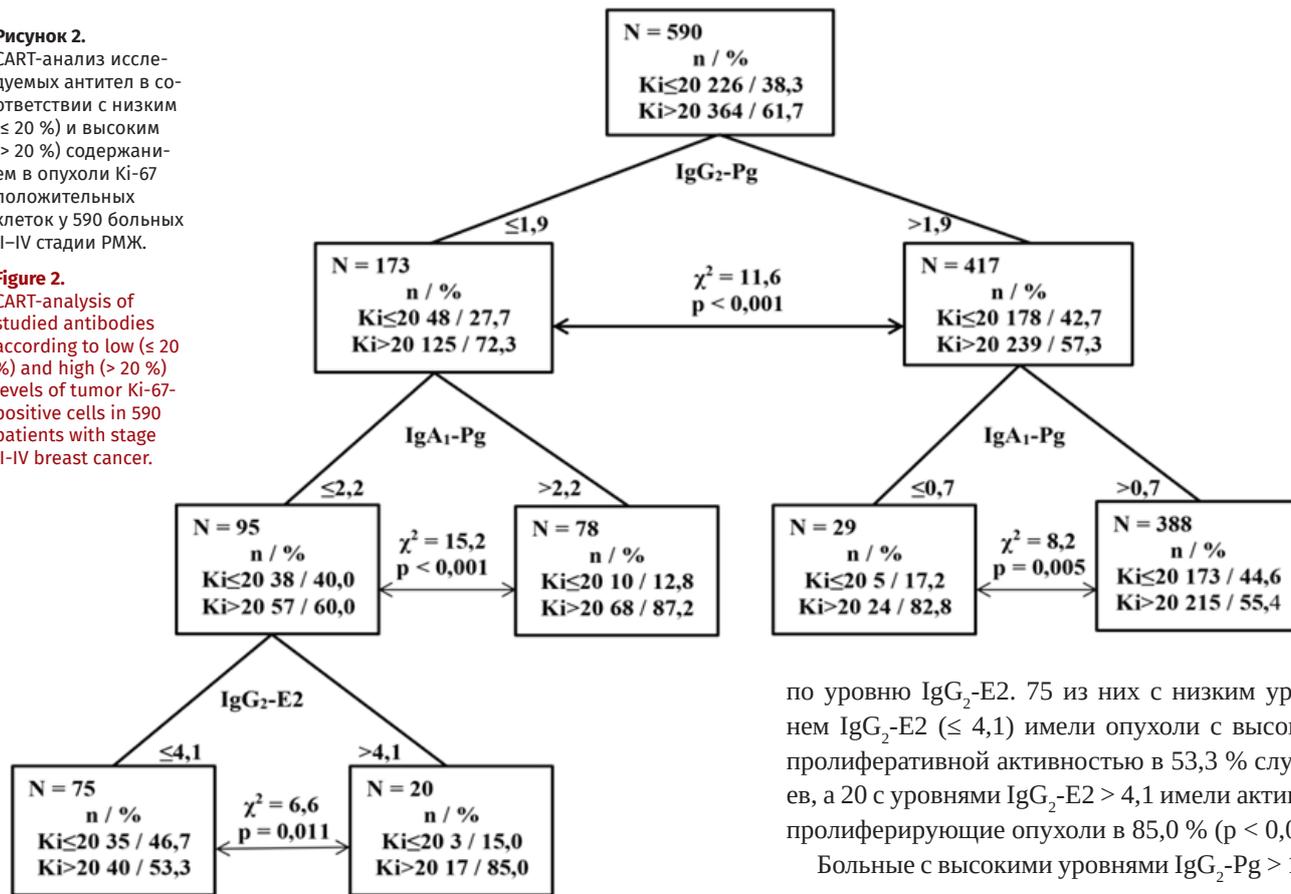


**Рисунок 1.** CART-анализ исследуемых антител в соответствии с низким ( $\leq 20\%$ ) и высоким ( $> 20\%$ ) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у 525 больных I стадии РМЖ.

**Figure 1.** CART analysis of studied antibodies according to low ( $\leq 20\%$ ) and high ( $> 20\%$ ) levels of tumor Ki-67-positive cells in 525 patients with stage I breast cancer.

**Рисунок 2.** CART-анализ исследуемых антител в соответствии с низким ( $\leq 20\%$ ) и высоким ( $> 20\%$ ) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у 590 больных II-IV стадии РМЖ.

**Figure 2.** CART-analysis of studied antibodies according to low ( $\leq 20\%$ ) and high ( $> 20\%$ ) levels of tumor Ki-67-positive cells in 590 patients with stage II-IV breast cancer.



Больные с низким уровнем  $IgG_2-Pg$  ( $\leq 1,9$ ) в свою очередь были разделены по уровню  $IgA_1-Pg$ : с низким уровнем последнего ( $\leq 2,2$ ), у 95 из которых активно пролиферирующие опухоли имели место в 60%, и у 78 с высоким уровнем этого антитела ( $> 2,2$ ), у которых Ki-67  $> 20\%$  обнаруживали в 87,2%. Различия между ними также были высоко достоверными ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, 95 больных с низкими уровнями и  $IgG_2-Pg$  ( $\leq 1,9$ ), и  $IgA_1-Pg$  ( $\leq 2,2$ ) разделились

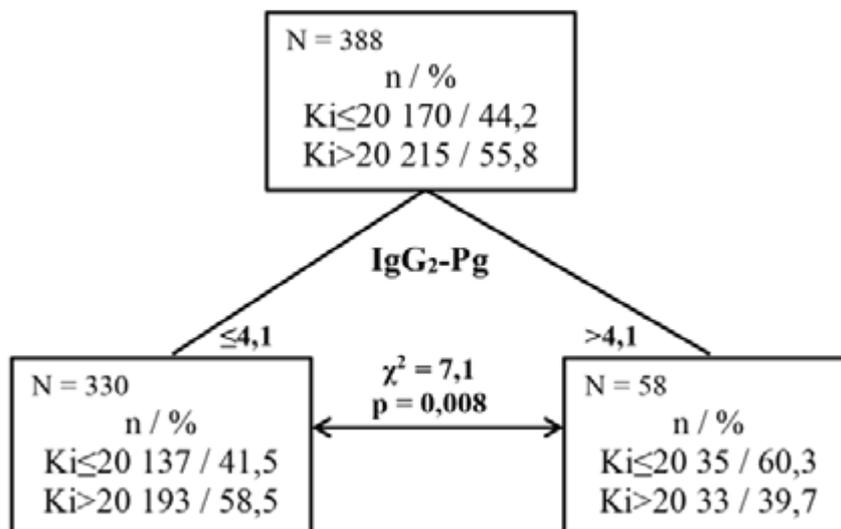
по уровню  $IgG_2-E2$ . 75 из них с низким уровнем  $IgG_2-E2$  ( $\leq 4,1$ ) имели опухоли с высокой пролиферативной активностью в 53,3% случаев, а 20 с уровнями  $IgG_2-E2 > 4,1$  имели активно пролиферирующие опухоли в 85,0% ( $p < 0,01$ ).

Больные с высокими уровнями  $IgG_2-Pg > 1,9$ , также разделились на две отдельные группы по уровням  $IgA_1-Pg$ . Низкий уровень  $IgA_1-Pg$  ( $\leq 0,7$ ) обнаружен у 29 пациенток из 414, и опухоли с Ki-67  $> 20\%$  имелись в 82,8%. Высокий уровень  $IgA_1-Pg$  ( $> 0,7$ ) выявлен у 388 больных, и опухоли с Ki-67  $> 20\%$  обнаруживали в 55,4% случаев ( $p = 0,005$ ).

Поскольку последняя группа оказалась наиболее представительной у больных II-IV стадией (388 человек из 590), для нее выполнили CART-анализ отдельно (рисунок 3). В результате она разделилась на 330 случаев с уровнями

**Рисунок 3.** CART-анализ исследуемых антител в соответствии с низким ( $\leq 20\%$ ) и высоким ( $> 20\%$ ) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у 388 больных II-IV стадии РМЖ с уровнем  $IgG_2-Pg > 1,9$  +  $IgA_1-Pg > 0,7$ .

**Figure 3.** CART-analysis of studied antibodies according to low ( $\leq 20\%$ ) and high ( $> 20\%$ ) levels of tumor Ki-67-positive cells in 388 patients with stage II-IV breast cancer with  $IgG_2-Pg > 1,9$  +  $IgA_1-Pg > 0,7$  serum levels.



ми IgG<sub>2</sub>-Pg в интервале 1,9–4,1, у которых опухоли с Ki-67 > 20 % выявляли в 58,5 % и на 58 случаев с уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg > 4,1, у которых опухоли с Ki-67 > 20 % обнаруживали в 39,7 % (p = 0,008).

Таким образом, больные II–IV стадией РМЖ в результате CART-анализа разделились на 6 отдельных подгрупп с уникальными комбинациями исследуемых антител (иммунологическими фенотипами). Из них только IgG<sub>2</sub>-Pg, IgA<sub>1</sub>-Pg и IgG<sub>2</sub>-E2 оказались взаимосвязанными с экс-

прессией в опухоли Ki-67 при статистически незначительном участии в этих взаимосвязях остальных антител.

Для изучения предикторной роли указанных фенотипов выделили у больных с I стадией РМЖ такие же 6 подгрупп с такими же комбинациями антител, как и у больных РМЖ II–IV стадией, и сопоставили частоту обнаружения активно пролиферирующих опухолей у больных I и II–IV стадией с одним и тем же фенотипом (таблица 1).

Комбинации уровней антител по CART-анализу Combinations of antibody levels according to CART analysis	I стадия Stage I breast cancer n = 525			II–IV стадии Stage II–IV breast cancer n = 590			Δ Ki-67 >20%	P I–(II–IV)
	n / %	Ki-67 n / %		n / %	Ki-67 n / %			
		≤ 20%	>20%		≤ 20%	>20%		
1. IgG <sub>2</sub> -Pg ≤1,9 + IgA <sub>1</sub> -Pg ≤2,2 + IgG <sub>2</sub> -E2 ≤4,1	18 / 3,4	9 / 50,0	9 / 50,0	75 / 12,7	35 / 46,7	40 / 53,3	+3,3	0,8
2. IgG <sub>2</sub> -Pg ≤1,9 + IgA <sub>1</sub> -Pg ≤2,2 3. + IgG <sub>2</sub> -E2 >4,1	68 / 12,9	40 / 58,8	28 / 41,2	20 / 3,4	3 / 15,0	17 / 85,0	+43,8	<0,001
3. IgG <sub>2</sub> -Pg ≤1,9 + IgA <sub>1</sub> -Pg >2,2	67 / 12,8	40 / 59,7	27 / 40,3	78 / 13,2	10 / 12,8	68 / 87,2	+46,9	<0,001
4. IgG <sub>2</sub> -Pg >1,9 + IgA <sub>1</sub> -Pg <0,7	34 / 6,5	21 / 61,8	13 / 38,2	29 / 4,9	5 / 17,2	24 / 82,7	+44,5	<0,001
5. IgG <sub>2</sub> -Pg >1,9 + IgA <sub>1</sub> -Pg >0,7	338 / 64,4	194 / 57,4	144 / 42,6	388 / 65,8	173 / 44,6	215 / 55,4	+12,8	<0,001
5.1 IgG <sub>2</sub> -Pg 1,9–4,1 + IgA <sub>1</sub> -Pg >0,7	282 / 53,7	166 / 58,9	116 / 41,1	330 / 55,9	137 / 41,5	193 / 58,5	+17,4	<0,001
5.2 IgG <sub>2</sub> -Pg >4,1 + IgA <sub>1</sub> -Pg >0,7	56 / 10,7	28 / 50,0	28 / 50,0	58 / 9,8	35 / 60,3	23 / 39,7	-10,3	0,267
p <sub>1-2</sub>		0,502		0,011				
p <sub>4-5</sub>		0,624		0,005				
p <sub>5.1-5.2</sub>		0,321		0,008				

**Таблица 1.** Число (n) и доля (%) больных РМЖ с низким (≤20%) и высоким (>20%) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток в зависимости от индивидуальных комбинаций уровней исследованных антител по CART-анализу.

**Table 1.** Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients with low (≤ 20 %) and high (> 20 %) levels of Ki-67-positive tumor cells depending on measured antibody levels according to CART analysis.

Прежде всего, выяснилось, что у всех 525 больных с I стадией РМЖ имеются представители каждого из фенотипов, выявленных у больных со II–IV стадиями РМЖ с помощью CART-анализа. Никаких других комбинаций у больных РМЖ на I стадии обнаружено не было. Различия в представительстве каждого из указанных фенотипов у больных с I и со II–IV стадией не превышали 10 %. Это послужило косвенным свидетельством того, что индивидуальный иммунологический фенотип, присутствующий больной в начале опухолевого роста, сохраняется при дальнейшей прогрессии опухоли. Подтверждением такого утверждения могло

быть наблюдение за уровнями исследуемых антител по мере развития заболевания вне какого-либо лечения. Однако это сделать невозможно, так как каждая пациентка в любом случае должна получать необходимую терапию независимо от целей подобных исследований.

Расчет разницы частоты обнаружения активно пролиферирующих опухолей у больных РМЖ I и II–IV стадией (Δ Ki-67 > 20 %) с одинаковым иммунологическим фенотипом показал следующее. Доля больных с Ki-67 > 20 % опухолями и комбинацией 1 (IgG<sub>2</sub>-Pg ≤ 1,9 + IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 2,2 + IgG<sub>2</sub>-E2 ≤ 4,1) при II–IV стадиях увеличилась по сравнению с I стадией всего на 3,3 %.

У больных с комбинациями 2, 3 и 4 такое возрастание превышало 43 % и было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). У больных с комбинацией 5.1 ( $IgG_2$ -Pg в интервале 1,9–4,1 +  $IgA_1$ -Pg > 0,7) разница в частоте опухолей с Ki-67 > 20 % оказалась меньше (+17,4 %), но оставалась значимой ( $p < 0,001$ ). А при  $IgG_2$ -Pg > 4,1 +  $IgA_1$ -Pg > 0,7 (комбинация 5.2) имело место снижение частоты Ki-67 > 20 % опухолей (-10,3 %), и разница между больными I и II–IV стадиями РМЖ была статистически недостоверной ( $p = 0,267$ ).

Таким образом, отдельные комбинации исследуемых антител (2, 3 и 4) согласно CART-анализу можно рассматривать как предикторы стимуляции роста пролиферативной активности опухоли при прогрессии РМЖ (до 82,7 % и более при среднем уровне активно пролиферирующих опухолей у 41,9 % больных с I стадией и у 61,7 % больных со II–IV стадиями). При других комбинациях (1 и 5.1) такой выраженной стимуляции не наблюдалось (53,3 % и 58,5 % соответственно). А при комбинации 5.2 ( $IgG_2$ -Pg > 4,1+  $IgA_1$ -Pg > 0,7) имело место торможение пролиферации опухоли (39,7 % Ki-67 > 20 % у больных со II–IV стадиями).

В связи с этим возникает вопрос, возможно ли торможение стимуляции пролиферативной активности опухоли путем повышения уровня тех антител, которые оказались взаимосвязанными с низкой частотой обнаружения опухолей с Ki-

67 > 20 % у больных со II–IV стадиями РМЖ по CART-анализу. Такими свойствами, очевидно, обладают антиидиотипические антитела  $IgG_2$ -Pg в комбинациях 5.1 и 5.2 с уровнями > 1,9.

Для ответа на этот вопрос мы сравнили группу больных с низкими уровнями  $IgG_2$ -Pg  $\leq 1,9$  в сочетании с высокими уровнями  $IgG_2$ -E2 > 4,1 (таблица 1, комбинация 2) и подгруппу с высокими уровнями  $IgG_2$ -Pg > 1,9 в сочетании с высокими уровнями  $IgG_2$ -E2 > 4,1, выделенную из наиболее представительной группы 5 по таблице 2. Результаты сравнения представлены в таблице 2. Оказалось, что у больных со II–IV стадиями РМЖ с высокими уровнями  $IgG_2$ -Pg > 1,9 (комбинация 1.1) опухоли с Ki-67 > 20 % встречались реже, чем у больных с низким уровнем  $IgG_2$ -Pg  $\leq 1,9$  (комбинация 1), а у больных с еще более высокими уровнями  $IgG_2$ -Pg > 4,1 (комбинация 1.2) эта разница была еще значительнее (55,6 % и 26,7 % VS 85,0 %,  $p = 0,016$  и  $p = 0,001$  соответственно). Поэтому и при сравнении больных II–IV стадией РМЖ с I стадией прирост частоты активно пролиферирующих опухолей при комбинации 1.1 оказалось равным +11,2, а при комбинации 1.2 эта частота далее снижалась (-15,4 %) против значительного возрастания (+43,8 %) при комбинации 1.

У больных со II–IV стадией РМЖ с комбинацией 3 по таблице 1 ( $IgG_2$ -Pg < 1,9 +  $IgA_1$ -Pg > 2,2) также часто обнаруживали активно про-

**Таблица 2.** Число (n) и доля (%) больных РМЖ с низким ( $\leq 20$  %) и высоким (> 20 %) содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток в зависимости от низких ( $\leq 1,9$ ) и высоких (> 1,9) уровней  $IgG_2$ -Pg.

**Table 2.** Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients with low ( $\leq 20$  %) and high (> 20 %) levels of Ki-67-positive tumor cells depending on low ( $\leq 1.9$ ) and high (> 1.9 %)  $IgG_2$ -Pg levels.

Комбинации уровней антител Combinations of antibody levels	I стадия Stage I breast cancer n = 525			II–IV стадии Stage II–IV breast cancer n = 590			$\Delta$ Ki-67 >20 %	P I–(II–IV)
	n / %	Ki-67 n / %		n / %	Ki-67 n / %			
		$\leq 20$ %	>20 %		$\leq 20$ %	>20 %		
1. $IgG_2$ -Pg $\leq 1,9$ + $IgA_1$ -Pg $\leq 2,2$ + $IgG_2$ -E2 > 4,1	68 / 12,9	40 / 58,8	28 / 41,2	20 / 3,4	3 / 15,0	17 / 85,0	+43,8	< 0,001
0. 1.1 $IgG_2$ -Pg > 1,9 + $IgA_1$ -Pg $\leq 2,2$ 1. + $IgG_2$ -E2 > 4,1	72 / 13,7	40 / 55,6	32 / 44,2	81 / 13,7	36 / 44,4	45 / 55,6	+11,2	0,171
1.2 $IgG_2$ -Pg > 4,1 + $IgA_1$ -Pg $\leq 2,2$ + $IgG_2$ -E2 > 4,1	19 / 3,6	11 / 57,9	8 / 42,1	15 / 2,5	11 / 73,3	4 / 26,7	-15,4	0,350
$p_{1-1.1}$ $p_{1-1.2}$		0,697 0,993			0,016 <0,001		-	-
2. $IgG_2$ -Pg $\leq 1,9$ + $IgA_1$ -Pg > 2,2	67 / 12,8	40 / 59,7	27 / 40,3	78 / 13,2	10 / 12,8	68 / 87,2	+46,9	< 0,001
2.1 $IgG_2$ -Pg > 1,9 + $IgA_1$ -Pg > 2,2	129 / 24,6	74 / 57,4	55 / 42,6	176 / 29,8	77 / 43,8	99 / 56,2	+13,6	0,019
2.2 $IgG_2$ -Pg > 4,1 + $IgA_1$ -Pg > 2,2	25 / 4,8	12 / 48,0	13 / 52,0	30 / 5,1	15 / 50,0	15 / 50,0	-2,0	0,883
$p_{2-2.1}$ $p_{2-2.2}$		0,754 0,314			< 0,001 < 0,001		-	-

лиферирующие опухоли (87,2 %). В выделенных из группы 5 по **таблице 1** двух подгрупп с  $IgG_2\text{-Pg} > 1,9$  и  $IgG_2\text{-Pg} > 4,1$  указанная частота снижалась до 56,2 % ( $p < 0,001$ ) и до 50,0 % ( $p < 0,001$ ). При этом показатель  $\Delta Ki\text{-}67 > 20$  % снижался с +46,9 % до +13,6 % ( $p = 0,019$ ) и до 2,0 % ( $p = 0,883$ ) соответственно (**таблица 2**).

## Обсуждение

Для изучения влияния идиотипических антител против стероидных гормонов и соответствующих антиидиотипических антител на пролиферативную активность опухоли у больных РМЖ впервые был использован CART-анализ. Выявлены различия во взаимосвязях уровней указанных антител с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток у больных с I и со II–IV стадиями РМЖ. У больных с I стадией такие взаимосвязи обнаружены только с  $IgG_1\text{-E}2$ . У больных со II–IV стадиями в регуляции пролиферации опухоли принимали участие только  $IgG_2\text{-Pg}$ ,  $IgA_1\text{-Pg}$  и  $IgG_2\text{-E}2$ .

По индивидуальным комбинациям высоких и низких уровней указанных антител в сыворотке крови среди больных РМЖ выделили отдельные иммунологические фенотипы, ассоциированные с низкой и высокой пролиферативной активностью опухоли. Так повышение уровней  $IgG_2\text{-E}2$  в комбинации с низкими уровнями  $IgG_2\text{-Pg}$  и  $IgA_1\text{-Pg}$  доля больных с содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток более 20 % значительно возрастала по сравнению с больными, у которых уровни всех 3 этих антител были низкие. Это подтверждает ранее полученные данные о стимулирующем действии антител против ER на пролиферацию РМЖ [5] с уточнением, что данный эффект проявляется только в отсутствии антител против Pg и PR.

Подтверждены и ранее полученные нами результаты о тормозящем пролиферацию РМЖ действию одновременно повышенных уровней  $IgG_2\text{-Pg}$  и  $IgG_2\text{-E}2$  [9] с уточнением, что такой эффект появляется при низких уровнях  $IgA_1\text{-Pg}$ .

Представительство (частота обнаружения) каждого из выявленных у больных со II–IV стадиями РМЖ иммунологических фенотипов не отличалось значимо от их представительства у больных I стадией. Это явилось достаточным основанием утверждать, что обнаруженные иммунологические фенотипы в начале заболевания не изменяются в процессе роста опухоли. Поэтому по индивидуальной комбинации уровней  $IgG_2\text{-Pg}$ ,  $IgA_1\text{-Pg}$  и  $IgG_2\text{-E}2$  у больных

РМЖ на I стадии можно судить о стимуляции или торможении пролиферации опухоли при ее дальнейшем росте. Такая предикторная роль иммунологических фенотипов может быть полезной в выборе эффективной схемы химио- и гормонотерапии больных РМЖ.

Особое внимание заслуживает обнаруженный нами выраженный анти пролиферативный эффект  $IgG_2\text{-Pg}$ , проявляющийся при его высоких уровнях в сыворотке крови. Согласно классической теории Йерне об иммунологических сетях [8] антиидиотипические антитела несут в себе так называемый внутренний иммунологический образ исходного антигена, в данном случае Pg. Поэтому обнаруженные нами аутоантитела  $IgG_2\text{-Pg}$  способны связываться с PR на поверхности клеток и в достаточном их количестве тормозить пролиферацию. На этом основании авторы считают целесообразным исследовать возможность использования антител против PR в комплексе адъювантной терапии РМЖ по аналогии с рекомбинантными моноклональными антителами против рецептора эпидермального фактора роста [12].

## Заключение

Возрастание количества пролиферирующих клеток в опухоли у больных РМЖ на II–IV стадиях по сравнению с I стадией имело место у пациентов с высокими уровнями  $IgG_2\text{-E}2$  в комбинации с низкими уровнями  $IgG_2\text{-Pg}$ , и у пациенток с низкими уровнями  $IgG_2\text{-Pg}$  в комбинации с высокими уровнями  $IgA_1\text{-Pg}$ . Такое возрастание было незначительным или количество пролиферирующих клеток снижалось у больных с высокими уровнями  $IgG_2\text{-Pg}$ . Поэтому иммуноанализ исследованных антител рекомендуется для определения прогноза скорости роста опухоли у больных РМЖ.

Исследование стероид-специфических иммунологических фенотипов по описанной методике позволит выявить неизвестные ранее внеклеточные механизмы прогрессии гормонозависимых опухолей у человека.

Поскольку антиидиотипические аутоантитела  $IgG_2\text{-Pg}$  проявляли антипролиферативное действие, создание искусственных антител против PR представляется перспективным направлением в оптимизации комплексной адъювантной терапии РМЖ по аналогии с известными широко используемыми в онкологической практике антителами против рецептора эпидермального фактора роста. Показанием для применения антител против PR могло бы послужить отсутствие или низкие уровни  $IgG_2\text{-Pg}$  в сыворотке крови больных РМЖ.

## Вклад авторов

- А.Е. Студеников:** сбор данных, анализ полученных данных.
- Е.Г. Поленок:** сбор и анализ данных, выполнение исследований.
- М.В. Костянко:** анализ данных, выполнение исследований.
- Л.А. Гордеева:** статистический анализ данных.
- С.А. Мун:** статистический анализ данных.
- В.Н. Захаров:** анализ и обсуждение результатов работы.
- А.В. Антонов:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- П.В. Байрамов:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- Н.Е. Верзбицкая:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- Г.И. Колпинский:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.
- А.Н. Глушков:** обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи.
- Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

## Author contributions

- Artem E. Studennikov:** collected the data; performed the data analysis.
- Elena G. Polenok:** collected the data; performed the data analysis.
- Mikhail V. Kostyanko:** collected the data; performed the data analysis.
- Lyudmila A. Gordeeva:** performed the data analysis.
- Stella A. Mun:** performed the data analysis.
- Vadim N. Zakharov:** collected the data; performed the data analysis.
- Alexander V. Antonov:** collected the data; performed the data analysis.
- Pavel V. Bayramov:** collected the data; performed the data analysis.
- Natalia E. Verzhbitskaya:** collected the data; performed the data analysis.
- Gleb I. Kolpinskiy:** collected the data; performed the data analysis.
- Andrey N. Glushkov:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.
- All authors approved the final version of the article.

## Литература :

- Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021;113(7):808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
- Kreipe H., Harbeck N., Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2022;14:1–10. <https://doi.org/10.1177/17588359221122725>
- Zhang A., Wang X., Fan C., Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:687244. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.687244>
- Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J. Clin. Transl. Pathol.* 2022;2(2):53–56. <https://doi.org/10.14218/jctp.2022.00012>
- Maselli A., Capoccia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., et al. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1074375. <http://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
- Maselli A., Parlato S., Puglisi R., Raggi C., Spada M., Macchia D., et al. Autoantibodies Specific to ER $\alpha$  are Involved in Tamoxifen Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cells*. 2019;8(7):750. <https://doi.org/10.3390/cells8070750>
- Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., et al. Influence of autoantibodies to estradiol and progesterone on the blood serum hormones concentrations in postmenopausal healthy women and breast cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Biol.* 2022;7(2):115–120. <https://doi.org/10.31557/APJCB.2022.7.2.115>
- Jerne N.K. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev.* 1984;79:5–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x>
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Верзбицкая Н.Е., Антонов А.В. и др. Антитела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(3):7–85. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
- Spurgeon S.E., Hsieh Y.C., Rivadineria A., Beer T.M., Mori M., Garzotto M. Classification and regression tree analysis for the prediction of aggressive prostate cancer on biopsy. *J. Urol.* 2006;175(3 Pt 1):918–922. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00353-8)
- Kong A.L., Pezzin L.E., Nattinger A.B. Identifying patterns of breast cancer care provided at high-volume hospitals: a classification and regression tree analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;153(3):689–698. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3561-6>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet. Oncol.* 2021;22(8):1139–1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)

## References:

- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808–819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
- Kreipe H, Harbeck N, Christgen M. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:1–10. <https://doi.org/10.1177/17588359221122725>
- Zhang A, Wang X, Fan C, Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:687244. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.687244>
- Hacking SM, Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J Clin Transl Pathol.* 2022;2(2):53–56. <https://doi.org/10.14218/jctp.2022.00012>
- Maselli A, Capoccia S, Pugliese P, Raggi C, Cirulli F, Fabi A, et al. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1074375. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
- Maselli A, Parlato S, Puglisi R, Raggi C, Spada M, Macchia D, et al. Autoantibodies Specific to ER $\alpha$  are Involved in Tamoxifen Resistance in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cells*. 2019;8(7):750. <https://doi.org/10.3390/cells8070750>
- Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, et al. Influence of autoantibodies to estradiol and progesterone on the blood serum hormones concentrations in postmenopausal healthy women and breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Biol.* 2022;7(2):115–120. <https://doi.org/10.31557/APJCB.2022.7.2.115>
- Jerne NK. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol Rev.* 1984;79:5–24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1984.tb00484.x>
- Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Bayramov PV, Verzhbitskaya NE, Antonov AV, et al. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. *Siberian journal of oncology*. 2024;23(3):73–85 (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
- Spurgeon SE, Hsieh YC, Rivadineria A, Beer TM, Mori M, Garzotto M. Classification and regression tree analysis for the prediction of aggressive prostate cancer on biopsy. *J Urol.* 2006;175(3 Pt 1):918–922. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00353-8)
- Kong AL, Pezzin LE, Nattinger AB. Identifying patterns of breast cancer care provided at high-volume hospitals: a classification and regression tree analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153(3):689–698. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3561-6>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139–1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6)

## Сведения об авторах

**Студенников Артем Евгеньевич**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»  
ORCID: 0000-0002-6623-8818

**Поленок Елена Геннадьевна** ✉, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»  
ORCID: 0000-0002-9368-2340

**Костянню Михаил Владимирович**, ведущий инженер кафедры фундаментальной и прикладной химии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет»  
ORCID: 0000-0003-0053-1752

**Гордеева Людмила Александровна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»  
ORCID: 0000-0001-5870-7584

**Мун Стелла Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»  
ORCID: 0000-0002-5530-3469

**Захаров Вадим Николаевич**, кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»  
ORCID: 0009-0003-1731-1534

**Антонов Александр Витальевич**, заведующий отделением опухолей молочной железы государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»  
ORCID: 0000-0003-0802-9759

**Байрамов Павел Валерьевич**, заведующий патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»  
ORCID: 0000-0002-4649-5892

**Верзбицкая Наталья Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»  
ORCID: 0000-0003-3860-825X

**Колпинский Глеб Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского»  
ORCID: 0000-0002-5526-2687

**Глушков Андрей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН»  
ORCID: 0000-0002-8560-6719

## Authors

**Dr. Artem E. Studennikov**, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
ORCID: 0000-0002-6623-8818

**Dr. Elena G. Polenok** ✉, MD, Cand. Sci. (Pharmacy), Leading Researcher, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
ORCID: 0000-0002-9368-2340

**Mr. Mikhail V. Kostyanko**, Leading Engineer, Department of Fundamental and Applied Chemistry, Kemerovo State University.  
ORCID: 0000-0003-0053-1752

**Dr. Lyudmila A. Gordeeva**, Cand. Sci. (Biology) Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
ORCID: 0000-0001-5870-7584

**Dr. Stella A. Mun**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
ORCID: 0000-0002-5530-3469

**Dr. Vadim N. Zakharov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Chief Executive Officer, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.  
ORCID: 0009-0003-1731-1534

**Dr. Alexander V. Antonov**, MD, Chief of the Breast Cancer Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.  
ORCID: 0000-0003-0802-9759

**Dr. Pavel V. Bayramov**, MD, Chief of Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.  
ORCID: 0000-0002-4649-5892

**Dr. Natalia E. Verzhbitskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Pathologist, Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary.  
ORCID: 0000-0003-3860-825X

**Prof. Gleb I. Kolpinskiy**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Medical Officer I.A. Kolpinsky Clinical Diagnostic Center.  
ORCID: 0000-0002-5526-2687

**Prof. Andrey N. Glushkov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.379-008.64-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-110-122>

# РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ СОСТОЯНИЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ, С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

АММАР Р.Д., ТЕРЕЩЕНКО Е.А. ✉, АБДУЖАББОРОВ Х.М., МАРКОВА М.А.

*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия*

## Основные положения

Установлена ассоциация риска летального исхода у пациентов с сахарным диабетом 1 типа со старшим возрастом, длительностью заболевания сахарным диабетом 1 типа, наличием сопутствующей артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности.

## Резюме

**Цель.** Изучить клиничко-anamnestические, инструментальные данные и отдаленные исходы пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сахарного диабета (СД) 1 типа, и проанализировать наличие возможных ассоциаций данных анамнеза и инструментального обследования с развитием неблагоприятного исхода в отдаленном периоде. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 502 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СД 1 типа в ГБУЗ «ГКБ им В.В. Виноградова ДЗМ» за период с февраля 2022 по январь 2024 гг. Оценивались клиничко-anamnestические данные и результаты эхокардиографии, выполненные в текущую госпитализацию. Жизненный статус в отдаленном периоде устанавливался в рамках телефонного контакта с пациентами или его ближайшими родственниками. Анализ связи клинических данных с отдаленным исходом оценивался при помощи однофакторного регрессионного анализа. Отдаленные исходы установлены через 18,5 [12,4; 24,0] месяцев после выписки. В зависимости от установленного жизненного статуса пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошло 476 выживших пациентов, во 2-ю группу – 26 пациентов с летальным исходом. Для пациентов группы выживших был характерен более молодой возраст, низкий индивидуальный уровень гликированного гемоглобина,

а также меньшая длительность СД 1 типа ( $p < 0,05$ ). **Результаты.** По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что старший возраст пациента (Hazard ratio (HR) 1,085; 95 % доверительный интервал (ДИ) [1,058–1,113]), наличие в анамнезе артериальной гипертензии (HR 3,180; 95 % ДИ [1,457–6,939]), более высокий уровень гликированного гемоглобина (HR 14,0; 95 % ДИ [6,6–29,5]), а также длительность СД 1 типа (HR 1,063; 95 % ДИ [1,020–1,107]) ассоциировались с развитием летального исхода в отдаленном периоде ( $p < 0,05$ ). Чрескожное коронарное вмешательство (HR 5,183; 95 % ДИ: [1,223–21,956]), сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (HR 9,172; 95 % ДИ [3,830–21,963]) оказывали неблагоприятное прогностическое влияние на исходы ( $p < 0,05$ ). **Заключение:** Старший возраст пациента, большая длительность заболевания, увеличение индивидуального уровня гликированного гемоглобина и сопутствующая артериальная гипертензия являются факторами риска летального исхода в отдаленном периоде у пациентов с СД 1 типа. Наличие в анамнезе чрескожного коронарного вмешательства, сопутствующей хронической сердечной недостаточности ухудшает отдаленный прогноз в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, декомпенсация, летальный исход, предикторы неблагоприятного исхода

## Корреспонденцию адресовать:

Терещенко Екатерина Андреевна, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, E-mail: keaa@list.ru

© Аммар Р. Д. и др.

**Соответствие принципам этики.** Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (№ 0301-08/03, от 23 ноября 2023 г.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

**Для цитирования:** Аммар Р.Д., Терещенко Е.А., Абдужаббаров Х.М., Маркова М.А. Ретроспективный анализ данных пациентов с сахарным диабетом первого типа, перенесших состояние декомпенсации, с целью выявления показателей неблагоприятного исхода. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2025;10(3):110-122. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-110-122>

**Поступила:**

16.12.2024

**Поступила после доработки:**

14.02.2025

**Принята в печать:**

30.08.2025

**Дата печати:**

30.09.2025

## Сокращения

HR – hazard ratio

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление легочной

артерии

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

КШ – операция коронарного шунтирования

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование

ORIGINAL RESEARCH  
INTERNAL MEDICINE

# RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH DECOMPENSATED TYPE 1 DIABETES MELLITUS: IDENTIFYING PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOME

RAKAN D. AMMAR, EKATERINA A. TERESHCHENKO ✉, KHURSHED M. ABDUJABBOROV, MARIA A. MARKOVA

*Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia,  
Miklukho-Maklaya Street, 6, Moscow, 117198, Russia*

## HIGHLIGHTS

An association was established between the risk of death in patients with type 1 diabetes mellitus and older age, longer disease duration, arterial hypertension, and chronic heart failure.

## Abstract

**Aim.** To study clinicopathological and echocardiographic data and long-term outcomes of patients hospitalized with decompensated type 1 diabetes mellitus (T1DM), and to analyze possible associations of these factors with adverse outcomes during follow-up. **Material and Methods.** Here we analyzed case histories of 502 patients with decompensated T1DM admitted to Vinogradov City Clinical Hospital (Moscow) between February 2022 and January 2024. Vital status during the long-term follow-up was determined through phone contact with patients or their close relatives. Associations between clinical data and long-term outcomes were assessed using univariate regression analysis. Follow-up outcomes were determined at 18.5 [12.4; 24.0] months after discharge. Patients were divided into two groups: survivors ( $n = 476$ ) and patients with fatal outcomes ( $n = 26$ ). **Results.** Survivors were characterized by younger age, lower glycated hemoglobin levels, and shorter T1DM duration ( $p <$

0.05). Older age (Hazard Ratio (HR) 1.085; 95 % Confidence Interval (CI) [1.058–1.113]), arterial hypertension (HR 3.180; 95 % CI [1.457–6.939]), higher glycated hemoglobin level (HR 14.0; 95 % CI [6.6–29.5]), and longer duration of T1DM (HR 1.063; 95 % CI [1.020–1.107]) were significantly associated with mortality in the long-term period ( $p < 0.05$ ). Percutaneous coronary intervention (HR 5.183; 95 % CI [1.223–21.956]) and chronic heart failure (HR 9.172; 95 % CI [3.830–21.963]) had a negative prognostic impact on long-term outcomes ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Older age, longer disease duration, higher glycated hemoglobin levels, and arterial hypertension are significant predictors of long-term mortality in patients with T1DM. A history of percutaneous coronary intervention and chronic heart failure further worsen the long-term prognosis in this patient population.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, decompensation, fatal outcome, adverse outcome predictors

## Corresponding author:

Dr. Ekaterina A. Tereshchenko, Miklukho-Maklaya Street, 6, 117198, Moscow, Russia, E-mail: keaa@list.ru  
© Rakan D. Ammar, et al.

**Ethics Statement.** The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (№ 0301-08/03 from 23.11.2023).

**Conflict of Interest.** None declared.

**Funding.** None declared.

**For citation:** Rakan D. Ammar, Ekaterina A. Tereshchenko, Khurshed M. Abdujaborov, Maria A. Markova. Retrospective analysis of patients with decompensated type 1 diabetes mellitus: identifying predictors of adverse outcome. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2025;10(3):110-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2025-10-3-110-122>

Received:  
16.12.2024

Received in revised form:  
16.02.2025

Accepted:  
30.08.2025

Published:  
30.09.2025

## Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа – полигенное многофакторное заболевание, причиной которого является иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [1, 2]. Актуальность и практическая значимость изучения СД обусловлена быстрым ростом распространенности данного заболевания и трехкратным увеличением смертности по сравнению с общей популяцией [3]. Так, в наблюдении DiMeglio LA, et al. (2018) было отмечено, что ежегодный прирост заболеваемости СД 1 типа в мире составляет около 2–3 % [2]. Согласно данным Федерального регистра СД на январь 2023 года общая численность пациентов с диагностированным СД 1 типа в Российской Федерации составила 229061 человек [4].

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов с диагностированным СД 1 типа оказывают не только прогрессирование непосредственно самого заболевания, но и развитие его осложнений, обусловленных микро- и макрососудистыми нарушениями [5, 6]. В работе Preis SR, et al. (2009), проанализировавших результаты Фраменгеймского исследования, включившего 5209 человек, отмечено, что показатели смертности от всех причин среди лиц с СД в 2 раза выше, по сравнению с лицами без СД [7]. Схожие результаты отражены в проспективном исследовании EURODIAB PCS, где в группе пациентов с СД 1 типа отмечалось 5 смертей на 1000 человеко-лет [8]. В Российской Федерации, по данным на 2022 г., зарегистрировано 3465 случаев летального исхода, что составило 2,4 на 100 тыс. населения [4].

Высокие общемировые показатели летальности при СД 1 типа привели к необходимости поиска различного рода предикторов, позволяющих прогнозировать риск летального исхода в данной группе пациентов. В ряде публикаций отмечена неблагоприятная прогностическая роль как модифицируемых (уровень гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>, показатели артериального давления и др.), так и немодифицируемых (возраст, длительность СД 1 типа, наличие сопутствующих заболеваний) факторов риска [9, 10, 11].

В связи с этим актуальной исследовательской задачей являлся анализ клинико-anamnestических и инструментальных данных пациентов с СД 1 типа и поиск возможных ассоциаций полученных данных с развитием неблагоприятного исхода в отдаленном периоде.

## Цель исследования

Изучить клинико-anamnestические, инструментальные данные и отдаленные исходы пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сахарного диабета (СД) 1 типа, и проанализировать наличие возможных ассоциаций данных анамнеза и инструментального обследования с развитием неблагоприятного исхода в отдаленном периоде

## Материалы и методы

В ретро- и проспективное исследование были включены данные 502 пациентов, получавших лечение в ГБУЗ «ГКБ им В.В. Виноградова ДЗМ» с декомпенсацией СД 1 типа за период с февраля 2022 по январь 2024 гг.

Критериями включения являлись возраст старше 18 лет и диагностированный СД 1 типа у пациентов, которые поступали в реанимационное отделение ГКБ им. В.В. Виноградова с декомпенсацией СД.

Критерием исключения являлось наличие СД 2 типа в анамнезе. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие о проведении медицинских вмешательств.

Всем пациентам выполнялись лечебные и диагностические мероприятия, соответствующие клиническим рекомендациям Минздрава России по ведению пациентов с СД 1 типа у взрослых [6].

Факт наличия СД 1 типа устанавливался на основании опроса пациента, анамnestических данных, данных выписных эпикризов и результатов анализов. В рамках госпитализации проводился сбор субъективных жалоб, анамnestических данных, а также эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ).

Жизненный статус пациентов оценивался на 01.09.2024 г. при помощи телефонного контакта с пациентом или его ближайшим родственником, а также на основании данных электронной медицинской документации в системе ЕМИАС. Устанавливался жизненный статус пациента, наличие субъективных жалоб, а также наличие случаев повторной госпитализации и их причины (СД, кетоацидоз, гипогликемия, онкология, нестабильная стенокардия, пиелонефрит, артериальная гипертензия). Оценка возможных ассоциаций клинико-anamnestических данных, результатов объективного обследования и ЭХО-КГ с развитием неблагоприятного исхода в отдаленном периоде выполнялась на основании однофакторного регрессионного анализа.

Для проведения статистического анализа данных применялись программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) и MedCalc версии 22.017 (MedCalc Ltd, Бельгия). Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Параметры с нормальным распределением описывались с помощью среднего значения и стандартного отклонения в формате «M±SD», а параметры с распределением, не соответствующим нормальному, представлялись в виде медианы и межквартильного размаха «Me [Q25 %; Q75 %]». Качественные характеристики представлены в виде долей и частот выявления признака в процентах. Для сравнения двух групп по числовым показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между группами для бинарных и номинальных шкал оценива-

лась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Для анализа выживаемости и определения времени до наступления исхода применялся метод Каплана-Мейера. Оценка связи между отдельными факторами и риском целевого события выполнялась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков (HR) и 95% доверительного интервала (ДИ). Уровень статистической значимости при проверке гипотез установлен на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СД 1 типа, составил 35,0 [27,0; 44,0] лет. Пациенты мужского пола преобладали в исследовании (71,1% (n = 357)). Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **таблице 1**.

Показатель/Parameters	n = 502
Возраст, лет, Me [Q25; Q75] / Age, years, Me [Q25; Q75]	35,0 [27,0; 44,0]
Мужской пол, n (%) / Male gender, n (%)	357 (71,1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75] / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	22,6 [19,9; 25,6]
Уровень HbA1c, %, Me [Q25; Q75] / HbA1c level, %, Me [Q25; Q75]	14,9 [9,0; 17,5]
Длительность СД 1 типа, лет, Me [Q25; Q75] / Duration of type 1 diabetes mellitus, years, Me [Q25; Q75]	9,0 [3,8; 15,0]
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	71 (14,1)
Чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе, n (%) / Excessive alcohol consumption, n (%)	46 (9,2)
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	164 (32,7)
ПИКС, n (%) / Cardiac fibrosis, n (%)	10 (2,0)
ЧКВ в анамнезе, n (%) / Past medical history of percutaneous coronary intervention, n (%)	8 (1,6)
КШ в анамнезе, n (%) / Past medical history of coronary artery bypass graft surgery, n (%)	2 (0,4)
ХСН в анамнезе, n (%) / Chronic heart failure, n (%)	23 (4,6)
ФП в анамнезе, n (%) / Atrial fibrillation, n (%)	3 (0,6)
Кетонурия, n (%) / Ketonuria, n (%)	41 (8,2)
Сенсорная форма полинейропатии, n (%) / Sensory polyneuropathy, n (%)	228 (45,4)

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование.

**Table 1.** Clinicopathological features of patients included in the study.

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q25; Q75], количества пациентов и процентного содержания от выборки – n (%). КШ – операция коронарного шунтирование, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**Note:** Me [Q25; Q75] – median and interquartile range.

Показатель индекса массы тела (ИМТ) находился в пределах нормальных значений. Медианный показатель уровня HbA1c составил 14,9 [9,0; 17,5] %. Артериальная гипертония (АГ) в анамнезе отмечалась у трети пациентов (32,7 % (n = 164)). Чрезмерно употребляли алкоголь 9,2 % (n = 46) пациентов. У половины включенных в исследование пациентов диагностировали сенсорную форму полинейропатии (45,4 % (n = 228)).

Поскольку все пациенты поступали в реанимационное отделение, то состояние их было расценено как тяжелое. Подавляющее число больных предъявляли жалобы на слабость и сухость во рту (75,3 % (n = 378) и 72,5 % (n = 364) соответственно). По результатам объективного обследования отклонений от нормальных средне-популяционных значений обнаружено не было. В дальнейшем после стабилизации состояния и переводе из реанимационного отделения большинство пациентов было в удовлетворительном состоянии 86,7 % (n = 425).

По данным ЭХО-КГ, средние размеры полостей сердца у пациентов, включенных в исследование, соответствовали нормальным значениям. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла 60 [55,0; 63,0] %. Медианный показатель систолического давления легочной артерии (СД-ЛА) составлял 25,0 [20,5; 27,5] мм рт. ст. У 43,5 % (n = 207) пациентов визуализировалась диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

Средний срок госпитализации составил 6,0 [4,0; 8,0] дней. В стабильном состоянии из ГБ-

УЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» выписан 501 пациент, в 1 случае больной выписан в тяжелом состоянии и направлен на паллиативное лечение в связи с коморбидной патологией. Отдаленные исходы удалось установить через 18,5 [12,4; 24,0] месяцев после выписки.

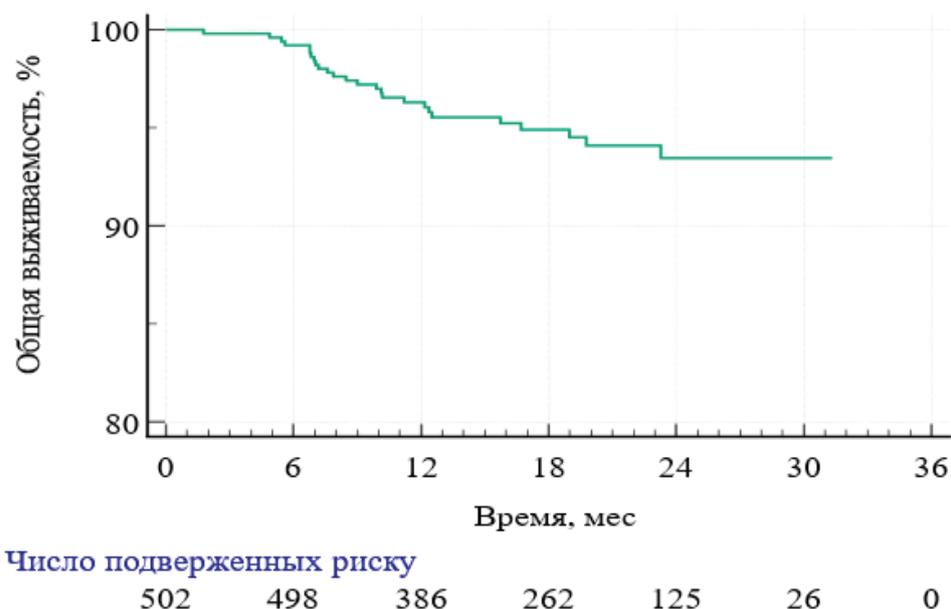
На основании установленного жизненного статуса в отдаленном периоде пациенты разделены на 2 группы: в 1 группу вошло 476 выживших пациентов, во 2 группу – 26 пациентов с летальным исходом. Результаты анализа выживаемости представлены на **рисунке 1**. Медиана выживания в общей группе пациентов достигнута не была, среднее время выживаемости составило 30,1±0,24 месяцев (95 % ДИ 29,6–30,5%).

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по группам представлена в **таблице 2**.

Выжившие пациенты были значительно моложе, по сравнению с группой пациентов, у которых был зафиксирован летальный исход (p < 0,0001). По показателю ИМТ группы сопоставимы (p > 0,05). Медианный показатель уровня HbA1c был статистически значимо ниже в группе выживших пациентов, по сравнению с группой летального исхода 14,5 [9,0; 16,0] % против 15,4 [9,5; 17,5] %, p < 0,0001). Длительность СД 1 типа у выживших пациентов составила 9,0 [3,0; 14,0] лет, у пациентов с летальным исходом – 15,0 [10,3; 17,5] лет (p = 0,01). Сопутствующая АГ отмечалась у трети выживших пациентов, тогда как в группе летального исхода данное заболевание диагностировалось ранее у более чем

**Рисунок 1.**  
Анализ выживаемости пациентов с СД 1 типа в отдаленном периоде наблюдения.

**Figure 1.**  
Survival analysis of patients with type 1 diabetes mellitus in the long-term follow-up.



Показатель/ Parameters	Выжившие/ Survivors (n = 476)	Летальные исходы/ Fatal outcomes (n = 26)	P
Возраст, лет, Me [Q25; Q75] / Age, years, Me [Q25; Q75]	35,0 [27,0; 43,0]	55,0 [42,3; 59,4]	< 0,0001
Мужской пол, n (%) / Male gender, n (%)	341 (71,6)	16 (61,5)	0,27
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75] / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	22,6 [19,9; 25,6]	22,9 [19,6; 24,2]	0,92
Уровень HbA1c, %, Me [Q25; Q75] / HbA1c level, %, Me [Q25; Q75]	14,5 [9,0; 16,0]	15,4 [9,5; 17,5]	< 0,0001
Длительность СД 1 типа, лет, Me [Q25; Q75] / Duration of type 1 diabetes mellitus, years, Me [Q25; Q75]	9,0 [3,0; 14,0]	15,0 [10,3; 17,5]	0,01
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	67 (14,1)	4 (15,4)	0,85
Чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе, n (%) / Excessive alcohol consumption, n (%)	44 (9,2)	2 (7,7)	0,79
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	149 (31,3)	15 (57,7)	0,01
ПИКС, n (%) / Cardiac fibrosis, n (%)	9 (1,9)	1 (3,9)	0,49
ЧКВ в анамнезе, n (%) / Past medical history of percutaneous coronary intervention, n (%)	6 (1,3)	2 (7,7)	0,01
КШ в анамнезе, n (%) / Past medical history of coronary artery bypass graft surgery, n (%)	2 (0,4)	0	0,74
ХСН в анамнезе, n (%) / Chronic heart failure, n (%)	16 (3,4)	7 (26,9)	< 0,0001
ФП в анамнезе, n (%) / Atrial fibrillation, n (%)	3 (0,6)	0	0,68
Кетонурия, n (%) / Ketonuria, n (%)	41 (8,6)	0	0,12
Кетоацидоз, n (%) / Ketoacidosis, n (%)	197 (41,4)	9 (34,6)	0,49
Сенсорная форма полинейропатии, n (%) / Sensory polyneuropathy, n (%)	214 (45,0)	14 (53,9)	0,38

**Таблица 2.**  
Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по группам.

**Table 2.**  
Clinicopathological features of patients by groups.

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q25; Q75], количества пациентов и процентного содержания от выборки – n (%). p-value – уровень значимости, КШ – операция коронарного шунтирование, ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**Note:** Me [Q25; Q75] – median and interquartile range.

половины пациентов (31,3 % (n = 149) против 57,7 % (n = 15), p = 0,01). По наличию кетоацидоза группы были сопоставимы (p > 0,05).

Данные объективного обследования пациентов по группам представлены в **таблице 3**.

Более половины выживших пациентов предъявляли жалобы на выраженное чувство

жажды при поступлении (p = 0,02). По остальным жалобам, составляющим основной симптомокомплекс СД 1 типа, а именно слабость, сухость во рту, снижение массы тела, учащенное мочеиспускание, тошнота, значимых различий между группами обнаружено не было (p > 0,05). По данным объективного обследова-

**Таблица 3.**  
Клинико-anamnestическая характеристика пациентов по группам.

**Table 3.**  
Clinicopathological features of patients by groups.

Показатель/ Parameters	Выжившие/ Survivors (n = 476)	Летальные исходы/ Fatal outcomes (n = 26)	P
<b>Жалобы при поступлении Complaints at the admission</b>			
Снижение массы тела, n (%) / Reduction in body weight, n (%)	77 (16,2)	2 (7,7)	0,25
Потеря веса, кг, Me [Q25; Q75] / Weight loss, kg, Me [Q25; Q75]	10,0 [5,8; 15,0]	11,0 [9,0; 13,0]	0,91
Период потери веса, дней, Me [Q25; Q75] / Weight loss period, days, Me [Q25; Q75]	45,0 [30,0; 97,5]	90,0 [90,0; 90,0]	0,29
Динамика снижения веса, кг/день, Me [Q25; Q75] / Dynamics of weight loss, kg/day, Me [Q25; Q75]	0,2 [0,1; 0,3]	0,1 [0,1; 0,2]	0,27
Слабость, n (%) / Weakness, n (%)	358 (75,2)	20 (76,9)	0,84
Сухость во рту, n (%) / Dry mouth, n (%)	348 (73,1)	16 (61,5)	0,20
Жажда, n (%) / Thirsty, n (%)	240 (50,4)	7 (26,9)	<b>0,02</b>
Одышка, n (%) / Dyspnea, n (%)	54 (11,3)	5 (19,2)	0,22
Тошнота, n (%) / Nausea, n (%)	120 (25,2)	6 (23,1)	0,81
Учащенное мочеиспускание, n (%) / Increased urination, n (%)	91 (19,1)	4 (15,4)	0,64
Головокружение, n (%) / Dizziness, n (%)	47 (9,9)	4 (15,4)	0,37
<b>Данные при поступлении Objective examination data at the admission</b>			
Степень тяжести состояния при поступлении, n (%): - тяжелое / Severity of condition at admission, n (%): - severe	476 (100)	26 (100)	0,92
Систолическое АД, мм рт. ст., Me [Q25; Q75] / Systolic blood pressure, mmHg, Me [Q25; Q75]	120,0 [115,0; 125,0]	120,0 [110,0; 130,0]	0,83
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me [Q25; Q75] / Diastolic blood pressure, mmHg, Me [Q25; Q75]	75,0 [70,0; 80,0]	75,0 [70,0; 80,0]	0,77
ЧСС, уд/мин., Me [Q25; Q75] / Heart rate, beats per minute, Me [Q25; Q75]	76,0 [70,0; 82,0]	78,0 [75,0; 81,0]	0,22
ЧДД, Me [Q25; Q75] / Respiratory rate, Me [Q25; Q75]	17,0 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,11
SpO <sub>2</sub> , %, Me [Q25; Q75]	97,0 [97,0; 98,0]	97,0 [97,0; 97,8]	0,88

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q25; Q75], количества пациентов и процентного содержания от выборки – n (%), p-value – уровень значимости, SpO<sub>2</sub> – уровень насыщения крови кислородом, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений.

**Note:** Me [Q25; Q75] – median and interquartile range, SpO<sub>2</sub> – blood oxygen saturation level.

дования при поступлении группы оказались сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Результаты ЭХО-КГ у пациентов по группам представлены в таблице 4.

Показатель / Parameters	Выжившие / Survivors (n = 476)	Летальные исходы / Fatal outcomes (n = 26)	P
Размер ЛП, см, Me [Q25; Q75]/ Left atrial size, cm, Me [Q25; Q75]	3,4 [3,1; 3,7]	4,0 [4,0; 4,1]	0,07
КДР ЛЖ, см, Me [Q25; Q75]/ Left ventricular end-diastolic diameter, cm, Me [Q25; Q75]	4,4 [4,0; 4,6]	4,9 [4,5; 5,2]	0,36
КСР ЛЖ, см, Me [Q25; Q75]/ Left ventricular end-systolic diameter, cm, Me [Q25; Q75]	2,7 [2,5; 3,0]	3,3 [2,9; 3,7]	0,49
Фракция выброса ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]/ Left ventricular ejection fraction, %, Me [Q25; Q75]	60,0 [55,0; 63,0]	47,5 [46,3; 48,8]	<b>0,03</b>
Толщина МЖП, см, Me [Q25; Q75]/ Interventricular septal thickness, cm, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,67
СДЛА, мм рт. ст., Me [Q25; Q75]/ Pulmonary artery systolic pressure, mmHg, Me [Q25; Q75]	24,5 [20,0; 28,0]	26,0 [25,5; 26,5]	0,55
Гидроторакс, n (%) / Hydrothorax, n (%)	4 (8,7)	1 (3,9)	0,06
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%) / Left ventricular diastolic dysfunction, n (%)	207 (43,5)	2 (7,7)	0,12

**Таблица 4.** Результаты ЭХО-КГ у пациентов по группам

**Table 4.** Echocardiography results in patients by groups.

**Примечание:** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q25; Q75], количества пациентов и процентного содержания от выборки – n (%). p-value – уровень значимости, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, СДЛА – систолическое давление легочной артерии.

**Note:** Me [Q25; Q75] – median and interquartile range.

Несмотря на недостигнутую статистическую значимость, у пациентов группы выживших отмечались несколько меньший линейный размер ЛП, а также величина конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ, по сравнению с пациентами в группе с летальным исходом ( $p > 0,05$ ). Медианный показатель ФВ ЛЖ находился в пределах нормальных значений у выживших пациентов, тогда как в группе летального исхода отмечалась тенденция к снижению сократительной способности миокарда ( $p = 0,03$ ). По уровню СДЛА группы сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Длительность госпитализации по поводу декомпенсации СД 1 типа была несколько ниже у выживших пациентов, по сравнению с пациентами с летальным исходом в отдаленном периоде (6,0 [4,0; 8,0] дней против 7,0 [6,0; 8,0] дней,  $p = 0,04$ ).

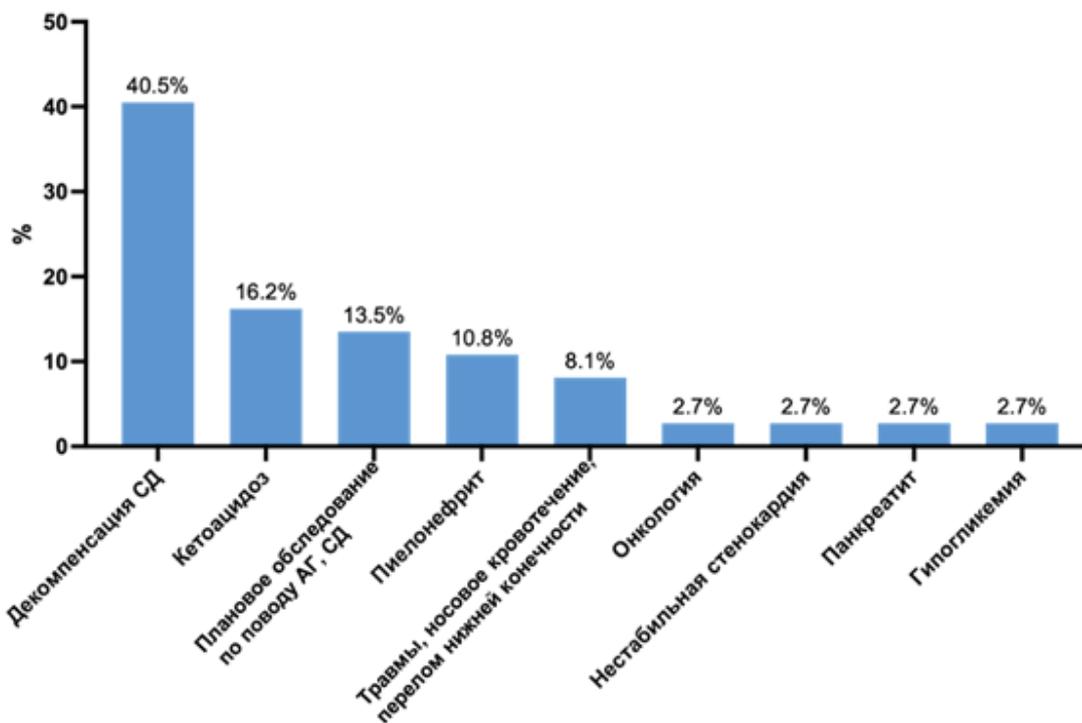
Период наблюдения за пациентами составил 19,2 [13,1; 24,8] месяцев в группе выживших и 8,7 [6,9; 12,3] месяцев в группе с летальным ис-

ходом ( $p < 0,0001$ ). Повторная госпитализация в стационар потребовалась 7,8 % ( $n = 37$ ) пациентам из группы выживших. Срок до повторной госпитализации составил 11,2 [7,6; 15,8] месяцев. Основными причинами повторного обращения за медицинской помощью являлись повторная декомпенсация СД 1 типа (40,5 % ( $n = 15$ )) и кетоацидоз (16,2% ( $n = 6$ )) (рисунк 2). В плановом порядке обследовались 13,5 % ( $n = 5$ ) пациентов группы выживших. К другим причинам обращения за медицинской помощью 8,1 % ( $n = 3$ ) относились госпитализации по поводу: травмы, носового кровотечения и перелома нижней конечности.

По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что чем выше возраст пациентов с СД 1 типа, тем выше риск неблагоприятного исхода в отдаленном периоде (HR 1,085; 95 % ДИ: 1,058–1,113,  $p < 0,0001$ ). По данным анамнеза наличие таких сопутствующих заболеваний, как АГ (HR 3,180; 95 % ДИ: 1,457–6,939), а также перенесенное чре-

**Рисунок 2.** Основные причины повторной госпитализации среди выживших пациентов с СД 1 типа.

**Figure 2.** Main reasons for repeated hospitalization among survivors with type 1 diabetes mellitus.



Примечание: СД – сахарный диабет.

скожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (HR 5,183; 95 % ДИ: 1,223–21,956) значимо ассоциировалось с развитием летального исхода ( $p < 0,05$ ). Наличие ХСН с сохранной или промежуточной ФВ, согласно нашим данным, повышала вероятность неблагоприятного исхода в 9 раз (HR 9,172; 95 % ДИ: 3,830–21,963) ( $p < 0,0001$ ). Пациенты с исходно более высоким индивидуальным уровнем гликированного гемоглобина HbA1c характеризовались более высоким риском летального исхода в отдаленном периоде (HR 14,0; 95 % ДИ: 6,6–29,5,  $p < 0,0001$ ). Большая длительность СД 1 типа также оказывала неблагоприятное прогностическое влияние

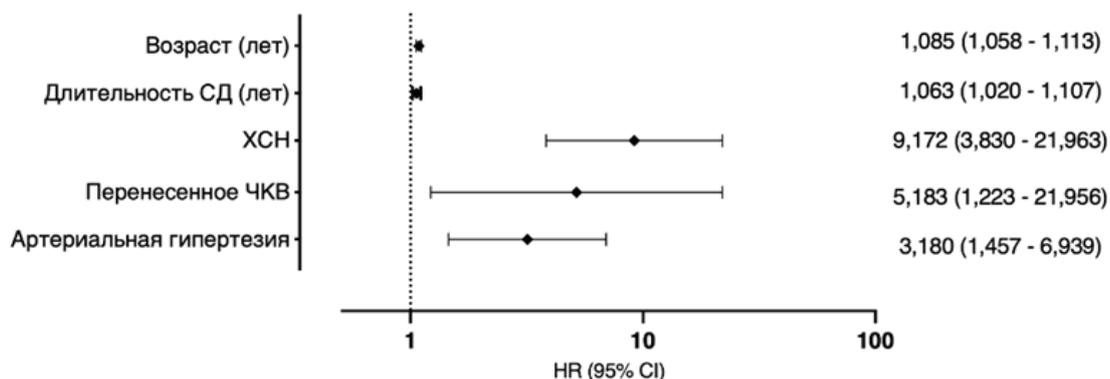
(HR 1,063; 95 % ДИ: 1,020–1,107,  $p < 0,0001$ ), что показано в литературе ранее [19]. Несмотря на более низкий показатель ФВ ЛЖ в группе пациентов с летальным исходом, описанный выше, при проведении однофакторного регрессионного анализа статистически значимого прогностического влияния обнаружено не было ( $p = 0,091$ ) (рисунок 3).

### Обсуждение

Поиск предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с СД 1 типа является актуальным. По данным литературы, основными факторами риска, ассоциированными с высоким

**Рисунок 3.** Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с СД 1 типа.

**Figure 3.** Predictors of adverse outcome in patients with type 1 diabetes mellitus.



Примечание: HR – hazard ratio, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

риском смертности пациентов с СД 1 типа, являются: возраст, длительность заболевания, превышение нормальных значений концентрации гликированного гемоглобина HbA1c, а также наличие в анамнезе сопутствующей АГ [10, 12, 13].

В 1996 году Rossing P. и соавт. на основании результатов 10-летнего обсервационного наблюдения установили, что возраст пациента коррелировал с развитием летального исхода в отдаленном периоде (Relative risk (RR) 1,07; 95 % ДИ: 1,06–1,08,  $p < 0,05$ ) [14]. Схожие данные опубликованы в результатах проспективного когортного исследования EURODIAB PCS, включавшем 3250 пациентов с СД 1 типа. В рамках 7-летнего наблюдения зарегистрировано 102 летальных исхода от всех причин. При сравнении возрастных показателей отмечалось, что в группе пациентов с летальным исходом медиана возраста была значительно выше, по сравнению с группой выживших пациентов ( $41,0 \pm 11,0$  лет против  $32,0 \pm 10,0$  лет соответственно,  $p < 0,0001$ ). По данным многофакторного анализа, более старший возраст больного практически в 2 раза увеличивал риск неблагоприятного исхода (HR 1,78; 95 % ДИ: 1,44–2,20,  $p < 0,05$ ) [8]. Согласно результатам нашего исследования показатель возраста пациента также значимо ассоциировался с высоким риском наступления летального исхода в период наблюдения (HR 1,085; 95 % ДИ: 1,058–1,113).

Показатель длительности СД отражает продолжительность от дебюта заболевания до момента смерти пациента. В литературе отмечена прямая корреляция между длительностью СД и риском летального исхода [8]. В работе Al-Rubeaan K. и соавт. (2016), проанализировавших показатели летальности 40827 пациентов с СД, подтверждена значимость длительности с уровнем смертности от всех причин, независимо от типа СД ( $p < 0,05$ ) [15]. В исследовании TRIAD, включавшем 8733 пациента с СД 1 типа, длительность заболевания в течение 9 лет и более являлась предиктором летального исхода (HR 1,20; 95 % ДИ: 1,02–1,41,  $p < 0,05$ ) [16]. Полученные нами результаты также подтверждают полученные ранее данные.

Гликированный гемоглобин HbA1c является маркером компенсации углеводного обмена при СД [17]. Еще в 1994 году Moss S.E. и соавт. проанализировали уровень HbA1c у 996 пациентов молодого возраста и 1370 пожилых пациентов с диагностированным СД.

В результате установлено, что при увеличении концентрации HbA1c на 1 %, риск смертности от всех причин возрастал на 12 % [18]. В опубликованных отчетах Шведского Национального регистра по СД, включавшего 32611 пациентов с СД 1 типа, продемонстрировано, что каждое увеличение HbA1c на 1 единицу достоверно ассоциировалось с повышением риска летального исхода на 2 % (HR 1,02; 95 % ДИ: 1,017–1,023,  $p < 0,05$ ) [19]. В нашем исследовании получены сопоставимые результаты: увеличение показателя HbA1c на каждый 1 % сопровождалось повышением риска летального исхода в 14 раз. Однако в литературе встречаются противоречивые данные относительно неблагоприятного прогностического влияния уровня HbA1c, как при увеличении его концентрации, так и при уменьшении его содержания в крови. Так, в работе Inoue K. и соавт. (2021), проанализировавших показатели летальности 39453 пациентов, с увеличением риска летального исхода ассоциировалось, напротив, снижение концентрации HbA1c – в течение 5 лет наблюдения риск смертности от всех причин повышался на 30 % (95 % ДИ: 16–48), а в течение 10 лет – на 12 % (95 % ДИ: 3–22), ( $p < 0,05$ ) [20]. А в исследовании EURODIAB PCS при проведении многофакторного анализа уровень HbA1c не продемонстрировал взаимосвязей для неблагоприятного исхода (1,18; 95 % ДИ: 0,95–1,46,  $p > 0,05$ ) [8].

Распространенность АГ среди пациентов с СД 1 типа значительно выше, чем в популяции в среднем, и составляет 49 % [21, 22]. Установлено, что наличие АГ в анамнезе практически в 2 раза увеличивает вероятность развития летального исхода в отдаленном периоде (RR 1,63; 95 % ДИ: 1,18–2,25,  $p < 0,05$ ) [14]. По данным литературы отмечено, что увеличение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск неблагоприятного исхода у пациентов с СД 1 типа на 8,3 % [19]. В 2001 г. Т.Е. Чернышева опубликовала математическую модель, позволяющую оценить значимость основных осложнений (диабетическая нефропатия с/без почечной недостаточности, диабетическая ретинопатия, стабильное или лабильное течение СД, наличие АГ и/или ишемической болезни сердца в анамнезе, синдрома диабетической стопы), ассоциированных с СД 1 типа в развитии летального исхода. В результате на основании стратификации и подсчета баллов установлено, что наличие в анамнезе АГ, вне

зависимости от приема антигипертензивной терапии, является фактором умеренного риска летального исхода [23]. В результатах нашего исследования продемонстрировано, что сопутствующая АГ в 3 раза увеличивала риск неблагоприятного исхода у пациентов с СД 1 типа (HR 3,180; 95 % ДИ: 1,457–6,939,  $p < 0,05$ ).

В ряде работ, опубликованных в период пандемии COVID-19, для пациентов с СД как 1, так и 2 типов, были характерны аналогичные описанным выше предикторы летального исхода [24, 25]. Однако в нашем исследовании не оценивалось влияние перенесенного COVID-19, а также вакцинации и ревакцинации на отдаленные исходы СД 1 типа, что является ограничением нашей работы и требует дальнейшего анализа.

Также нами установлено, что субъективные жалобы на чувство жажды при декомпенсации СД 1 типа, наличие в анамнезе ХСН, перене-

сенного ЧКВ, а также увеличение длительности госпитализации ассоциировалось с развитием летального исхода в отдаленном периоде ( $p < 0,05$ ). Однако в литературе недостаточно сопоставимых данных о неблагоприятном прогностическом влиянии данных факторов, что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

У пациентов с СД 1 типа риск летального исхода в течение периода наблюдения 18,5 месяцев, значимо ассоциирован с более старшим возрастом, большей продолжительностью СД 1 типа, а также наличием в анамнезе сопутствующей АГ. Наличие в анамнезе ХСН, перенесенного ЧКВ при поступлении по поводу декомпенсации СД 1 типа оказывают неблагоприятное прогностическое влияние на отдаленные исходы у пациентов с СД 1 типа.

## Вклад авторов

**Р.Д. Аммар:** сбор данных.

**Е.А. Терещенко:** сбор данных, обработка результатов, написание статьи.

**Х.М. Абдужабборов:** сбор данных.

**М.А. Маркова:** дизайн исследования, написание статьи.

## Author contributions

**Rakan D. Ammar:** collected the data.

**Ekaterina A. Tereshchenko:** collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**Khurshed M. Abdujabborov:** collected the data.

**Maria A. Markova:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

## Литература :

- Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестакова. М.: «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
- DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- Кобалава Ж.Д., Ставцева Ю.В., Троицкая Е.А., Сафарова А.Ф., Петросян А.Е. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3729. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3729>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Дедов И.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(1):3–8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(15):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM12505>
- Preis S.R., Hwang S.J., Coady S., Pencina M.J., D'Agostino R.B., Savage P.J., et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119(13):1728–1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176>
- Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Witte D.R., Stevens L.K., Porta M., Fuller J.H., et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes care*. 2008;31(7):1360–1366. <https://doi.org/10.2337/dc08-010>
- Lung T.W.C., Hayes A.J., Herman W.H., Si L., Palmer A.J., Clarke P.M. A Meta-Analysis of the Relative Risk of Mortality for Type 1 Diabetes Patients Compared to the General Population: Exploring Temporal Changes in Relative Mortality. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113635>
- Chalakov T., Yotov Y., Tzotchev K., Galcheva S., Balev B., Bocheva Y., et al. Type 1 Diabetes Mellitus - Risk Factor for Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Current diabetes reviews*. 2021;17(1):37–54. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200511004205>
- Collier A., Connelly P.J., Hair M., Cameron L., Ghosh S., Waugh N. Mortality risk remains higher in individuals with type 1 diabetes: A population-based cohort study (the Ayrshire diabetes follow-up cohort [ADOC]). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20:1965–1971. <https://doi.org/10.1111/dom.13334>
- Sandahl K., Nielsen L.B., Svensson J., Johannesen J., Pociot F., Mortensen H.B. et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):380–386. <https://doi.org/10.1111/dme.13124>
- Astrup A.S. Cardiovascular morbidity and mortality in diabetes mellitus: prediction and prognosis. *Dan. Med. Bull.* 2011;58(8):B4152
- Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ*. 1996;313(7060):779–784. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7060.779>

15. Al-Rubeaan K., Youssef A.M., Ibrahim H.M., Al-Sharqawi A.H., AlQumaidi H., AlNageb D. et al. All-cause mortality and its risk factors among type 1 and type 2 diabetes mellitus in a country facing diabetes epidemic. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;118:130–139. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.012>
16. McEwen L.N., Kim C., Karter A.J., Haan M.N., Ghosh D., Lantz P.M., et al. Risk factors for mortality among patients with diabetes: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes care.* 2007;30(7):1736–1741. <https://doi.org/10.2337/dc07-0305>
17. *Эндокринология: национальное руководство.* Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.
18. Moss S.E., Klein R., Klein B.E., Meuer S.M. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch. Intern. Med.* 1994;154(21):2473–2479. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420210113013>
19. Rawshani A., Rawshani A., Sattar N., Franzén S., McGuire D.K., Eliasson B., et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139(16):1900–1912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454>
20. Inoue K., Nianogo R., Telesca D., Goto A., Khachadourian V., Tsugawa Y., et al. Low HbA1c levels and all-cause or cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2015. *Int. J. Epidemiol.* 2021;50(4):1373–1383. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa263>
21. Cleary P.A., Orchard T.J., Genuth S., Wong N.D., Detrano R., Backlund J.-Y.C., et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* 2006;55(12):3556–3565. <https://doi.org/10.2337/db06-0653>
22. Soedamah-Muthu S.S., Colhoun H.M., Abrahamian H., Chan N.N., Mangili R., Reboldi G.P., et al. Trends in hypertension management in type I diabetes across Europe, 1989/1990–1997/1999. *Diabetologia.* 2002;45:1362–1371. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0914-6>
23. Чернышова Т.Е. Предикторы летальных исходов у больных сахарным диабетом I типа. *Проблемы экспертизы в медицине.* 2001;1(4):26–29.
24. Long H., Li J., Li R., Zhang H., Ge H., Zeng H., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2022;16(150):e106. <https://doi.org/10.1017/S095026882200022X>
25. Wargny M., Potier L., Gourdy P., Pichelin M., Amadou C., Benhamou P.Y., et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia.* 2021;64(4):778–794. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05351-w>

## References:

1. Dedov II, Shestakova MV, editors. *Saharnyj diabet tipa 1: realii i perspektivy.* Moscow: Medical informational agency; 2016. (In Russ).
2. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018;391(10138):2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
3. Kobalava ZhD, Stavtseva YuV, Troitskaya EA, Safarova AF, Petrosyan AE. Blood pressure phenotypes in young patients with type 1 diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3729. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3729>
4. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010 - 2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104–123. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/DM13035>
5. Suntsov II, Maslova OV, Dedov II. Screening for diabetic complications as a tool for the evaluation of medical and preventive aid to patients. *Problems of Endocrinology.* 2010;56(1):3–8. (In Russ).
6. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(15):42–114. (Russ). <https://doi.org/10.14341/DM12505>
7. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009;119(13):1728–1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176>
8. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes care.* 2008;31(7):1360–1366. <https://doi.org/10.2337/dc08-0107>
9. Lung TWC, Hayes AJ, Herman WH, Si L, Palmer AJ, Clarke PM. A Meta-Analysis of the Relative Risk of Mortality for Type 1 Diabetes Patients Compared to the General Population: Exploring Temporal Changes in Relative Mortality. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e113635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113635>
10. Chalakov T, Yotov Y, Tzotchev K, Galcheva S, Balev B, Bocheva Y et al. Type 1 Diabetes Mellitus – Risk Factor for Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Current diabetes reviews.* 2021;17(1):37–54. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200511004205>
11. Collier A, Connelly PJ, Hair M, Cameron L, Ghosh S, Waugh N. Mortality risk remains higher in individuals with type 1 diabetes: A population-based cohort study (the Ayrshire diabetes follow-up cohort [ADOC]). *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2018;20:1965–1971. <https://doi.org/10.1111/dom.13334>
12. Sandahl K, Nielsen LB, Svensson J, Johannesen J, Pociot F, Mortensen HB, et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabetic Medicine.* 2017;34(3):380–386. <https://doi.org/10.1111/dme.13124>
13. Astrup AS. Cardiovascular morbidity and mortality in diabetes mellitus: prediction and prognosis. *Dan Med Bull.* 2011;58(8):B4152
14. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ.* 1996;313(7060):779–784. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7060.779>
15. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Ibrahim HM, Al-Sharqawi AH, AlQumaidi H, AlNageb D, et al. All-cause mortality and its risk factors among type 1 and type 2 diabetes mellitus in a country facing diabetes epidemic. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:130–139. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.012>
16. McEwen LN, Kim C, Karter AJ, Haan MN, Ghosh D, Lantz PM, et al. Risk factors for mortality among patients with diabetes: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes care.* 2007;30(7):1736–1741. <https://doi.org/10.2337/dc07-0305>
17. Dedov II, Mel'nicenko GA, editors. *Endocrinology: National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (Russ).
18. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med.* 1994;154(21):2473–2479. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420210113013>
19. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139(16):1900–1912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454>
20. Inoue K, Nianogo R, Telesca D, Goto A, Khachadourian V, Tsugawa Y, et al. Low HbA1c levels and all-cause or cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2015. *Int J Epidemiol.* 2021;50(4):1373–1383. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa263>
21. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund J.-Y.C., et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* 2006;55(12):3556–3565. <https://doi.org/10.2337/db06-0653>
22. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboldi GP, et al. Trends in hypertension management in type I diabetes across Europe, 1989/1990–1997/1999. *Diabetologia.* 2002;45:1362–1371. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0914-6>

23. Tchernyshova TE. Lethal predictors of the first type diabetes. *Medical examination problem*. 2001;1(4):26–29. (In Russ).
24. Long H, Li J, Li R, Zhang H, Ge H, Zeng H, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2022;16(150):e106. <https://doi.org/10.1017/S095026882200022X>
25. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778–794. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05351-w>.

## Сведения об авторах

**Аммар Ракан Дейя**, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».  
**ORCID:** 0009-0008-6210-0310

**Терещенко Екатерина Андреевна** ✉, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».  
**ORCID:** 0009-0004-0656-2239

**Абдужабборов Хуршед Мусинджонович**, аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».  
**ORCID:** 0000-0003-3086-067X

**Маркова Мария Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».  
**ORCID:** 0001-6409-4075

## Authors

**Dr. Rakan D. Ammar**, MD, Postgraduate Student, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University.  
**ORCID:** 0009-0008-6210-0310

**Dr. Ekaterina A. Tereshchenko**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University.  
**ORCID:** 0009-0004-0656-2239

**Dr. Khurshed M. Abdujabborov**, MD, Postgraduate Student, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University.  
**ORCID:** 0000-0003-3086-067X

**Dr. Maria A. Markova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University.  
**ORCID:** 0001-6409-4075