

**АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»**

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

**INTERNATIONAL
JOURNAL OF APPLIED
AND FUNDAMENTAL
RESEARCH**

Журнал основан в 2007 году
The journal is based in 2007
ISSN 1996-3955

Двухлетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,593

Пятилетний импакт-фактор
РИНЦ = 0,299

№ 1 2025

Научный журнал
Scientific journal

Журнал International Journal of Applied and Fundamental Research (Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований) зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС 77-60735.

Электронная версия размещается на сайте www.rae.ru

The electronic version takes places on a site www.rae.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

к.м.н. Н.Ю. Стукова

Ответственный секретарь

к.м.н. М.Н. Бизенкова

EDITOR

Natalia Stukova

Senior Director and Publisher

Maria Bizenkova

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.б.н., проф. Абдуллаев А. (Душанбе); к.б.н. Алиева К.Г. (Махачкала); д.х.н., к.ф.-м.н., проф. Алоев В.З. (Чегем-2); д.б.н., проф. Андреева А.В. (Уфа); к.географ.н., доцент Аничкина Н.В. (Липецк); к.ф.-м.н. Барановский Н.В. (Томск); д.б.н., доцент Белых О.А. (Иркутск); д.т.н., проф. Бурмистрова О.Н. (Ухта); д.т.н., доцент Быстров В.А. (Новокузнецк); д.м.н., проф. Гарбуз И.Ф. (Тирасполь); д.ф.-м.н., проф. Геворкян Э.А. (Москва); д.х.н., проф. Гурбанов Г.Р. (Баку); д.ветеринар.н., доцент Ермолина С.А. (Киров); к.т.н. Есенаманова М.С. (Атырау); к.ф.-м.н., д.п.н., проф. Ефремова Н.Ф. (Ростов-на-Дону); д.м.н. Жураковский И.П. (Новосибирск); д.т.н., доцент Ибраев И.К. (Темиртау); к.т.н., доцент Исмаилов З.И. (Баку); д.б.н., с.н.с. Кавцевич Н.Н. (Североморск); д.т.н., проф. Калмыков И.А. (Ставрополь); д.б.н. Кокорева И.И. (Алматы); д.г.-м.н., доцент Копылов И.С. (Пермь); к.б.н., доцент Коротченко И.С. (Красноярск); к.с.-х.н., доцент Кряжева В.Л. (Нижний Новгород); д.ф.-м.н., доцент Кульков В.Г. (Волжский); д.б.н. Ларионов М.В. (Балашов); д.б.н., к.с.-х.н., доцент Леонтьев Д.Ф. (Иркутск); д.географ.н., к.б.н., проф. Луговской А.М. (Москва); д.г.-м.н., с.н.с. Мельников А.И. (Иркутск); д.т.н., проф. Несветаев Г.В. (Ростов-на-Дону); д.с.-х.н. Никитин С.Н. (п. Тимирязевский); д.фарм.н., доцент Олешко О.А. (Пермь); д.с.-х.н., с.н.с., проф. Партоев К. (Душанбе); к.п.н., доцент Попова И.Н. (Москва); д.т.н., проф. Рогачев А.Ф. (Волгоград); д.м.н., с.н.с., доцент Розыходжаева Г.А. (Ташкент); д.г.-м.н. Сакиев К.С. (Бишкек); д.т.н., проф. Сугак Е.В. (Красноярск); д.ветеринар.н., проф. Трефилов Б.Б. (Санкт-Петербург); к.т.н., доцент Хайдаров А.Г. (Санкт-Петербург); д.м.н., проф. Чарышкин А.Л. (Ульяновск); д.географ.н., проф. Чодураев Т.М. (Бишкек); д.б.н., проф. Шалпыков К.Т. (Бишкек); к.х.н. Шарифуллина Л.Р. (Москва); д.п.н., проф. Щирин Д.В. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ ПРИКЛАДНЫХ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED
AND FUNDAMENTAL RESEARCH

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) –
головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного
цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного
цитирования (ИФ РИНЦ).

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,593.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,299.

Учредитель, издатель и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»

Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя: 410056, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56

ISSN 1996-3955

Тел. редакции – 8-(499)-705-72-30

E-mail: edition@rae.ru

Зав. редакцией Т.В. Шнуровозова
Техническое редактирование и верстка Е.Н. Доронкина
Корректор Е.С. Галенкина, Н.А. Дудкина

Подписано в печать – 31.01.2025
Дата выхода номера – 28.02.2025

Формат 60x90 1/8
Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»
410035, г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5

Распространяется по свободной цене

Усл. печ. л. 5,25
Тираж 500 экз.
Заказ МЖПиФИ 2025/1

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

СТАТЬЯ

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ
АТФ-ЗАВИСИМОЙ ДНК-ГЕЛИКАЗЫ БАКТЕРИИ AEROMONAS
SALMONICIDA

*Косарев А.В., Чумакова С.В., Фауст Е.А., Шибайкин В.А.,
Логачева Е.А., Симонова З.А., Гончаров Р.Д.* 5

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ: СООТНОШЕНИЯ
МИКРОЭЛЕМЕНТОВ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Айзетулова Г.Р., Осипов В.Ф., Кузнецова Э.Г., Огурцов А.А. 11

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Колсанова А.В., Мариновская В.Б., Линева О.И.,
Кияшко И.С., Дуфинец И.Е., Матюшина В.С.* 16

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ
АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Куликова Т.А., Мешков Н.А. 21

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АККРЕДИТАЦИОННОЙ
ЭКСПЕРТИЗЫ ПО СТАНДАРТАМ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКИХ
БАЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИКЛИНИК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Кыдыкбаева Н.Ж. 31

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАКРОФАГАЛЬНОЙ МУЛЬТИНУКЛЕАЦИИ
И РЕАЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Ильин Д.А. 36

CONTENTS

BIOLOGICAL SCIENCES

ARTICLE

MOLECULAR MODELING OF MODIFIED ATP-DEPENDENT
DNA HELICASE OF THE BACTERIUM AEROMONAS SALMONICIDA

*Kosarev A.V., Chumakova S.V., Faust E.A., Shibaykin V.A.,
Logacheva E.A., Simonova Z.A., Goncharov R.D.* 5

MEDICAL SCIENCES

ARTICLES

ENVIRONMENTAL IMPACT: MICRONUTRIENT RATIOS
AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM IN THE CHUVASH REPUBLIC

Aizetullova G.R., Osipov V.F., Kuznecova E.G., Ogurcov A.A. 11

PROGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS DEVELOPMENT
AFTER CORONAVIRUS INFECTION

*Kolsanova A.V., Marinovskaya V.B., Lineva O.I., Kiyashko I.S.,
Dufinets I.E., Matyushina V.S.* 16

COGNITIVE IMPAIRMENT AND AFFECTIVE DISORDERS
IN LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL DISASTER WITH
DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY OCCURRING
LONG AFTER THE ACCIDENT

Kulikova T.A., Meshkov N.A. 21

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS
OF ACCREDITATION EXPERTISE ACCORDING
TO THE STANDARDS OF MATERIAL AND TECHNICAL
BASES OF DENTAL CLINICS OF THE KYRGYZ REPUBLIC

Kydykbaeva N.Zh. 31

REVIEW

THE RELATIONSHIP OF MACROPHAGE MULTINUCLEATION
AND THE IMPLEMENTATION OF CELLULAR PROCESSES
AND DIFFERENTIATION

Ilin D.A. 36

СТАТЬЯ

УДК 577.3

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
МОДИФИЦИРОВАННОЙ АТФ-ЗАВИСИМОЙ
ДНК-ГЕЛИКАЗЫ БАКТЕРИИ *AEROMONAS SALMONICIDA***

**¹Косарев А.В., ¹Чумакова С.В., ¹Фауст Е.А., ¹Шибайкин В.А.,
¹Логачева Е.А., ²Симонова З.А., ¹Гончаров Р.Д.**

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова», Саратов, e-mail: aleteia@inbox.ru, ch-sv@yandex.ru, faustea@vavilovsar.ru, shibaikinva@vavilovsar.ru, logacheva-katia@mail.ru, professor6666@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», Саратов, e-mail: simonovaza@yandex.ru

Цель работы – моделирование третичной структуры белка, модифицированной на участке аминокислотной последовательности АТФ-зависимой ДНК-геликазы гетеротрофной грамотрицательной бактерии *Aeromonas salmonicida*. Для моделирования пространственной молекулы полипептида применялась программа Swiss-model. Fasta-файл АТФ-зависимой ДНК-геликазы бактерии *Aeromonas salmonicida* модифицирован на конечной части первичной структуры. Путем сопоставления полученной аминокислотной последовательности с банком данных структуры протеинов реализуется подбор третичной структуры анализируемого белка, наилучшим образом соответствующей ближайшим гомологичным протеинам по величине факторов GMQE и QMEANDisCo. Установлено распределение гидрофильных и гидрофобных свойств глобулярной структуры. Были определены потенциалы взаимодействия на уровне атомов C β и всех атомов, определен коэффициент сольватации и установлены диапазоны изменений торсионных углов для последовательных аминокислотных остатков. Рассчитаны показатели кристаллографического разрешения белка, перекрытие сферы Ван дер Ваальса, карта Рамачандрана, отклонение положения атомов C β от идеального, конформации с учетом статистики ротамеров. Качество модели, подтвержденное количественными показателями GMQE и QMEAN, свидетельствует о ее надежности и пригодности для дальнейшего использования в области эволюционной биологии и возможного применения в биотехнологии.

Ключевые слова: АТФ-зависимая ДНК-геликаза, *Aeromonas salmonicida*, третичная структура, молекулярное моделирование

**MOLECULAR MODELING OF MODIFIED ATP-DEPENDENT
DNA HELICASE OF THE BACTERIUM *AEROMONAS SALMONICIDA***

**¹Kosarev A.V., ¹Chumakova S.V., ¹Faust E.A., ¹Shibaykin V.A.,
¹Logacheva E.A., ²Simonova Z.A., ¹Goncharov R.D.**

¹Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, e-mail: aleteia@inbox.ru, ch-sv@yandex.ru, faustea@vavilovsar.ru, shibaikinva@vavilovsar.ru, logacheva-katia@mail.ru, simonovaza@yandex.ru, professor6666@gmail.com;

²Yuri Gagarin Saratov State Technical University, Saratov, e-mail: simonovaza@yandex.ru

The purpose of the work was to simulate the tertiary structure of the protein of the heterotrophic gram-negative bacterium *Aeromonas salmonicida* modified at the amino acid sequence site of the ATP-dependent DNA helicase. Materials and methods of research. The Swiss-model program was used to model the spatial molecule of the polypeptide. Results and discussion. Fasta is an ATP-dependent DNA helicase file of the bacterium *Aeromonas salmonicida* modified on the final part of the primary structure. By comparing the obtained amino acid sequence with the protein structure data bank, the tertiary structure of the analyzed protein is selected that best corresponds to the nearest homologous proteins in terms of the magnitude of the GMQE and QMEANDisCo factors. The distribution of hydrophilic and hydrophobic properties of the globular structure has been established. Interaction potentials at the level of C β atoms and all atoms were determined, the solvation coefficient was determined, and the ranges of changes in torsion angles for successive amino acid residues were established. Conclusion. The indicators of the crystallographic resolution of the protein, the overlap of the Van der Waals sphere, the Ramachandran map, the deviation of the position of C β atoms from the ideal, and conformations taking into account the statistics of rotamers were calculated. The quality of the model, confirmed by the quantitative indicators of GMQE and QMEAN, indicates its reliability and suitability for further use in the field of evolutionary biology and possible applications in biotechnology.

Keywords: ATP-dependent DNA helicase, *Aeromonas salmonicida*, tertiary structure, molecular modeling

Введение

Бактерия *Aeromonas salmonicida* представляет собой один из самых интересных объектов микробиологических исследований, особенно в контексте аквакультуры и рыбоводства. Эта патогенная бактерия

вызывает заболевание, известное как септицемия, у рыб, в частности у лососевых, что приводит к значительным экономическим потерям для рыбоводов [1]. Проникновение и колонизация *Aeromonas salmonicida* в организме хозяина сопровождаются слож-

ными патогенетическими механизмами, включая выработку экзотоксинов и ферментов, способствующих разрушению тканей. Интерес к этой бактерии также обусловлен ее способностью выживать в различных экологических условиях. Так, способность *Aeromonas salmonicida* к анаэробному и аэробному дыханию позволяет ей обитать в различных субстратах от кислородонасыщенных пресных водоемов до глубоких анаэробных карманов [2]. Ключевым фактором является ее способность к метаболизму углеводов и белков. *Aeromonas salmonicida* использует глюкозу и другие сахара как основной источник энергии, однако в условиях недостатка олигоэлементов она может переходить на расщепление аминокислот, что делает ее метаболизм весьма гибким [3]. С точки зрения физиологии эта бактерия обладает высокоразвитыми системами транспортировки питательных веществ, позволяющими эффективно усваивать микроэлементы, необходимые для ее жизнедеятельности [4]. Также она вырабатывает ряд ферментов, способствующих разрушению органических веществ в окружающей среде. Таким образом, разнообразные механизмы метаболизма *Aeromonas salmonicida* дают ей конкурентное преимущество в среде обитания, обеспечивая выживаемость и патогенность в отношении рыб.

Изучение белка АТФ-зависимой ДНК-геликазы бактерии *Aeromonas salmonicida* представляет собой значимый шаг в понимании молекулярных механизмов, обеспечивающих жизнедеятельность микроорганизмов. Эта геликаза играет ключевую роль в репликации и ремонте ДНК, что является критически важным для поддержания генетической стабильности и адаптации к стрессовым условиям окружающей среды [5]. Исследование структуры и функции АТФ-зависимой ДНК-геликазы может раскрыть молекулярные механизмы, стоящие за патогенностью бактерии. Понимание этих процессов поможет в разработке новых подходов к лечению инфекций, вызываемых этой и подобными бактериями. Кроме того, белки, задействованные в механизмах репликации и ремонте ДНК, служат потенциальными мишенями для антимикробных агентов [1]. Таким образом, изучение данного белка не только углубляет научные знания о молекулярных функциях, но и открывает новые горизонты для медицины и биотехнологии, что делает эту тему исключительно актуальной и многогранной.

Изучение генетических особенностей данной бактерии открывает перспективы для разработки новых методов диагностики и лечения инфекций, вызываемых ей.

В свете глобального потепления и изменения экосистем эта бактерия становится объектом пристального внимания, поскольку ее появление может влиять на экосистему и здоровье водных организмов в целом [6].

Молекулярное моделирование структурообразования белковых молекул и их ассоциатов позволяет определять специфику их физико-химических и молекулярно-биологических свойств, а также процессов, протекающих с их участием [7]. Изучение пространственной структуры ДНК-геликазы бактерий является ключевым аспектом молекулярной биологии, имеющим важные биотехнологические приложения [8].

Пространственная структура геликаз раскрывает ряд важных деталей взаимодействия между белками и нуклеиновыми кислотами, что позволяет построить более точные модели их функциональности. Изучение вариаций этих ферментов у различных бактерий может также объяснить их устойчивость к антибактериальным препаратам. Обладая знаниями о структурной организации, исследователи могут прогнозировать свойства новых геликаз и разрабатывать подходы для инженерии ферментов с улучшенными характеристиками [9]. Таким образом, исследование пространственной структуры ДНК-геликазы – это не просто научный интерес, а необходимый шаг для продвинутых исследований в области медицины и биотехнологий. Интерес к структуре гликозидазы бактерий обусловлен, в частности, задачами пищевой биотехнологии, связанными с процессом расщепления крахмала при получении продукции [10].

Цель исследования – построить модель третичной структуры белка модифицированной на участке аминокислотной последовательности АТФ-зависимой ДНК-геликазы гетеротрофной грамотрицательной бактерии *Aeromonas salmonicida*.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

а) внесены модификационные изменения в fasta-файл, описывающий первичную структуру белка;

б) на основе сгенерированной первичной структуры модифицированного белка получено изображение 3D-структуры модифицированной АТФ-зависимой ДНК-геликазы;

в) рассчитаны структурно-динамические характеристики глобулярной структуры исследуемого белка.

Материалы и методы исследования

Файл Fasta исходного немодифицированного белка получен с помощью ресурса с открытым доступом [11]. В этот файл внесено изменение, отражающее модифи-

кацию в конечной части аминокислотной последовательности путем замены фрагмента LRALFKKD на DGEIFTET (рис. 1). Полученные данные были обработаны в программе Swiss-model, предназначенной для моделирования структуры трехмерных белковых молекул, построенной на основе нейронной сети для расчета геометрии молекул и структурных свойств биоорганических соединений. Эта программа использует подход, основанный на гомологии, определяющей структуру белка на основе известных структур схожих белков. Этот метод основан на предположении, что белки с похожей аминокислотной последовательностью будут иметь схожие трехмерные структуры.

Составленная авторами схема третичной структуры белка представлена на рис. 2. Гидрофобные участки молекулы окрашены в синий цвет, гидрофильные – в красный.

Геометрия изучаемого модифицированного белка оптимизировалась в соот-

ветствии со структурой белка, обладающего наибольшим значением фактора GMQE (Global Model Quality Estimation), отражающего ожидаемое качество модели и учитывающее выравнивание мишени с моделью и покрытие мишени моделью.

Структурным прототипом изучаемого белка являлся белок 1uaa.1B из банка данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот PDB со значением GMQE = 0,90.

Результаты исследования и их обсуждение

Авторами составлена и проанализирована схема третичной структуры рассматриваемого белка (рис. 2) с помощью ресурса Swiss-model [12]. Достоверность структуры была оценена с помощью подхода Local Quality Estimate, который анализирует качество модели по отдельным аминокислотным остаткам или небольшим регионам белковой структуры.

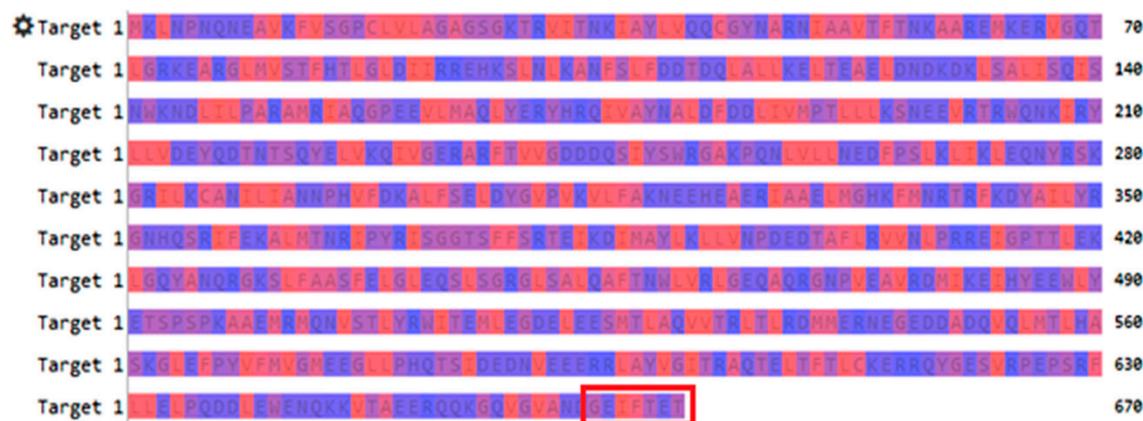


Рис. 1. Модификация fasta-файла АТФ-зависимой ДНК-геликазы бактерии *Aeromonas salmonicida*

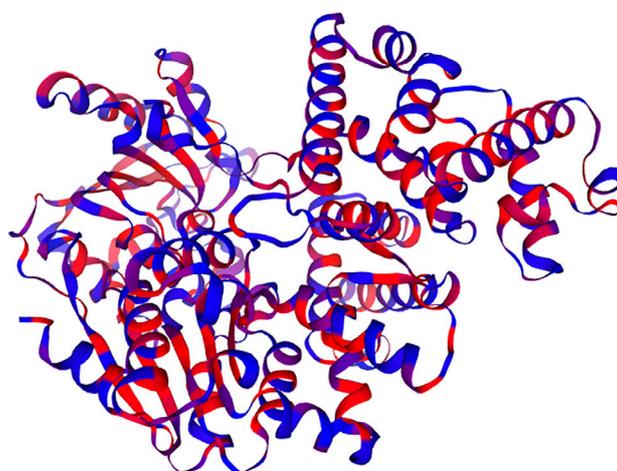


Рис. 2. Третичная структура исследуемого белка

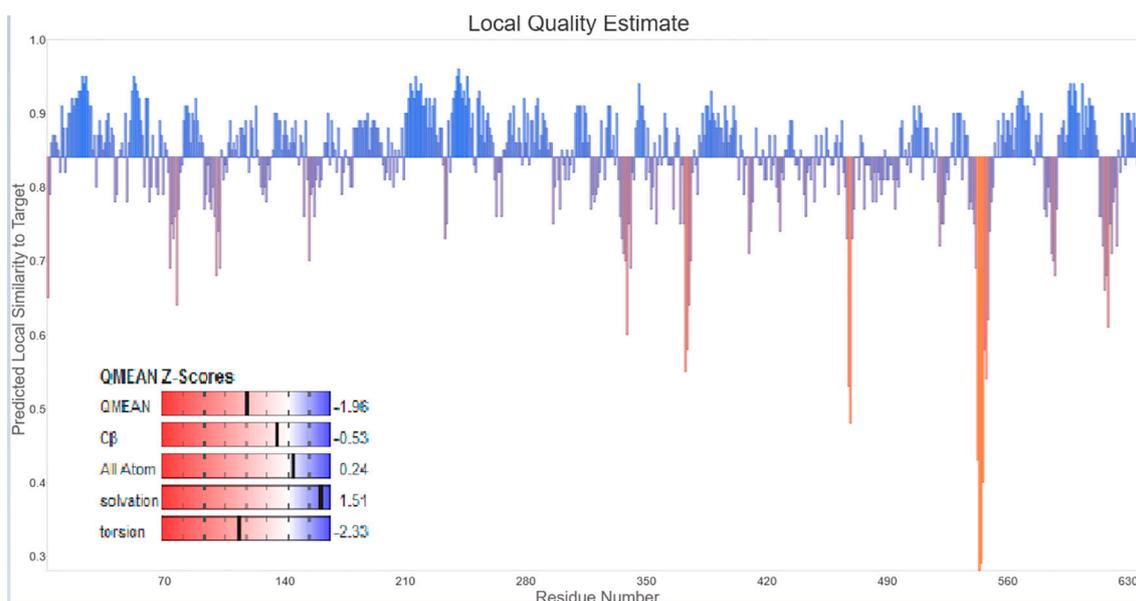


Рис. 3. Результаты оценки структурных данных изучаемого белка в Swiss-model

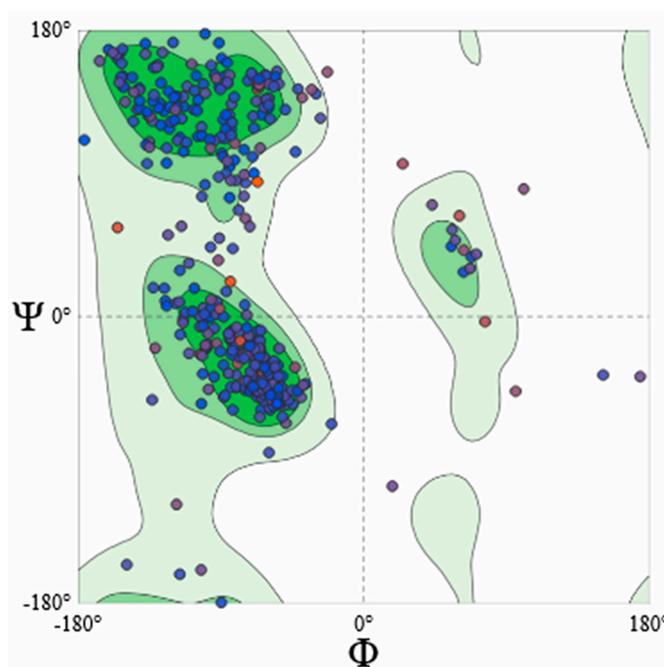


Рис. 4. Карта Рамачандрана модифицированной АТФ-зависимой ДНК-геликазы

При этом для оценки качества трехмерной модели модифицированной АТФ-зависимой ДНК-геликазы был использован инструмент оценки структуры (Structure Assessment) программы Swiss-model для вычисления показателя QMEANDisCo [13]. Этот показатель получен путем анализа попарных расстояний между остатками с учетом пространственных ограничений.

Также были определены потенциалы взаимодействия на уровне атомов Cβ (Cβ)

и всех атомов (All Atom), определен коэффициент сольватации (Solvation) и установлены диапазоны изменений торсионных углов для трех последовательных аминокислот (Torsion). Вычисленные параметры структуры модифицированного белка были обобщены с помощью показателя геометрии структуры QMEAN. Согласно результатам оценки структуры, модель, разработанная с использованием Swiss-model, является наиболее удачной. При этом иден-

точность модели по отношению к гомологичным белкам составила 74,42%. Показатель QMEANDisCo, являющийся комплексной метрикой, дает возможность детально оценить точность и качество созданной модели белка. Он удобно интегрирует несколько аспектов структурной информации, чтобы обеспечить целостное понимание пространственной организации белка. Для этой модели торами на базе ресурса [12] был получен график (рис. 3) оценки локального качества каждого аминокислотного остатка. Отклонения для каждого остатка от глобального значения QMEANDisCo в большую (синий) или меньшую (красный) сторону продемонстрированы вертикальными линиями. Принято считать, что остаткам со значением ниже 0,6 соответствует низкое качество структуры. На основе полученных данных авторами составлена карта Рамачандрана с разрешением 2,5 Å (рис. 4). Структура модифицированного белка интерпретирована с позиций филогенетического ряда, основанного на определенной последовательности фруктозы и бисфосфатадолазы.

В этом семействе белков наблюдаются димерные структуры. Авторами оценены вклады каждой из структур (рис. 5, а). Димерные структуры, иллюстрируемые на диаграммах синим цветом, подчеркивают мономерные полипептидные системы, важные для межмолекулярных взаимодействий. Зеленая кривая соответствует присутствию гомодимерной молекулярной системы, состоящей из двух одинаковых белковых молекул.

С увеличением оценки Z-score QMEAN возрастает согласие между модельной структурой и структурами аналогичного размера. Более высокие значения Z-score QMEAN свидетельствуют о лучшем соответствии между модельной структурой и экспериментальными конструкциями аналогичного размера. Если показатель ниже -4.0, это указывает на модели с очень низким качеством. Следовательно, разработанная модель обладает высоким уровнем качества (рис. 5, б). Полученные авторами с помощью ресурса [12] значения структурных характеристик исследуемого белка представлены в таблице.

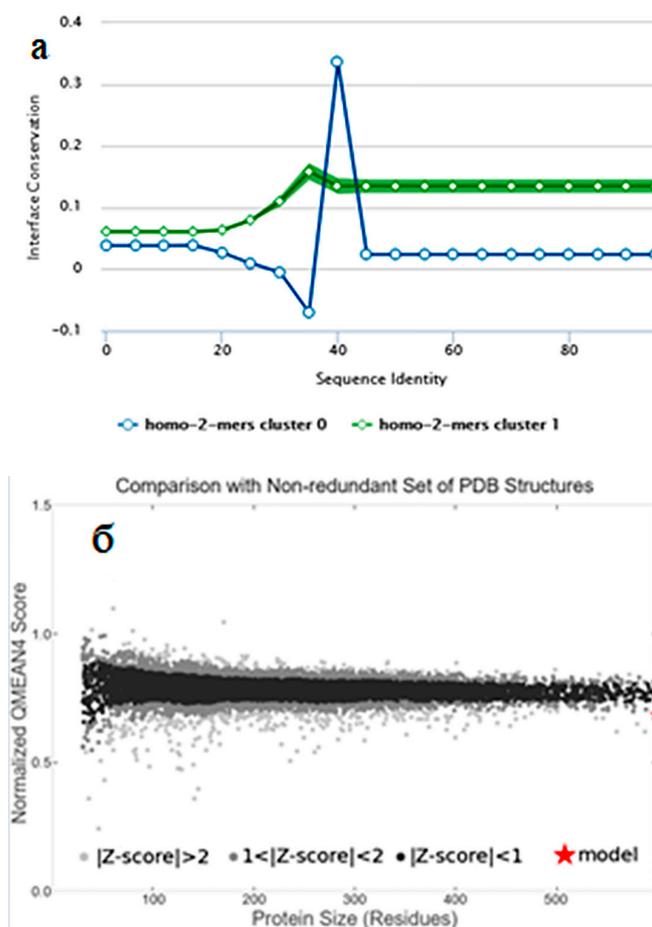


Рис. 5. Результаты метода PPI Fingerprint для структуры модифицированной гликозидазы (а); оценка качества модели (б)

Расчитанные структурные характеристики белка

Показатель	Комментарий	Значение (расчет/норматив)
MolProbity Score	Кристаллографическое разрешение белка	2,50
Clash Score	Перекрытие сферы Ван дер Ваальса > 0,4 Å	3,96
Ramachandran Favoured	Участок карты Рамачандрана в районе, занимаемом $\geq 98\%$ от статистики Рамачандрана	90,91 % / $\geq 98\%$
Ramachandran Outliers	Участок карты Рамачандрана в районе, занимаемом $\leq 0,05\%$ от статистики Рамачандрана	2,35 % / $\leq 0,05\%$
Rotamer Outliers	Маловероятные конформации с учетом статистики ротамеров $\leq 0,3\%$	11,27% / $\leq 0,3\%$
C-Beta Deviations	Отклонение положения атомов C β от идеального на > 0,25 Å	12/0

Заключение

Таким образом, использование инструмента оценки структуры Swiss-model и показателя QMEANDisCo позволило проанализировать модифицированную модель белка АТФ-зависимой ДНК-геликазы бактерии *Aeromonas salmonicida* и оценить ее качество с учетом различных структурных параметров. Полученные результаты, включая визуализацию 3D-структуры и расчеты геометрических и структурно-динамических параметров, могут служить основой для более глубокого понимания механизмов действия модифицированного белка.

Значимость димерных структур в рассматриваемом семействе белков подтверждает важность межмолекулярных взаимодействий в обеспечении структурной стабильности и функциональности. Мономерные и гомодимерные системы, проиллюстрированные графически, подчеркивают критическую роль взаимодействий на уровне отдельных молекул и их надмолекулярных сборок в жизнедеятельности белков. Данные исследования актуальны для дальнейшего изучения и модификации белковых структур, потенциально предлагая инновационные подходы для биоинженерии и биотехнологии. Качество модели, подтвержденное количественными оценками GMQE и QMEAN, указывает на ее надежность и возможность для дальнейшего применения в контексте эволюционной биологии.

Список литературы

1. Полтева А.В., Галанина Е.В., Викторов Д.А., Ломакин А.А. Результаты апробации трех пар праймеров для идентификации возбудителя фурункулеза лососевых рыб *Aeromonas Salmonicida* методом ПЦР // Труды ВНИРО. 2023. Т. 194. С. 64–70.
2. Катаева Л.В., Степанова Т.Ф., Посоюзных О.В., Ташланова В.В., Карпухина Н.Ф., Колотова О.Н., Бычкова Л.А. К вопросу распространения бактерий рода *Aeromonas* в объ-

ектах окружающей среды и клиническом материале // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 6 (303). С. 54–57.

3. Яковенко П.П., Тищенко А.С., Максим Е.А., Кошачев А.Г., Алферов Д.О., Каложкина И.М. Оценка антагонистической активности и антибиотикорезистентности эпизотически значимых видов аэромонад // Ветеринария Кубани. 2023. № 5. С. 43–45.

4. Morozova M.A., Gorovtsov A.V., Prazdnova E.V., Banskina V.M., Chistyakov V.A., Pepoyan A., Miralimova Sh., Grigoryev V.A. Bacteria of genus *Bacillus* as antagonists of pathogens in aquaculture // Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Fishing Industry. 2023. № 1. P. 89–97. DOI: 10.24143/2073-5529-2023-1-89-97.

5. Morozova V., Babkin I., Kozlova Y., Tikunov A., Ushakova T., Bardasheva A., Fedorets V., Zhirakovskaya E., Tikunova N. Isolation, Characterization and Genomic Analysis of a Novel Jumbo Phage, AerS_266, That Infects *Aeromonas salmonicida* // Microorganisms. 2023. № 11. P. 2649. DOI: 10.3390/microorganisms11112649.

6. Молофеева Н.И., Калдыркаев А.И., Шестаков А.Г. Разработка схемы индикации бактерий *Aeromonas salmonicida* с использованием бактериофагов // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2020. № 4 (52). С. 184–190.

7. Pozharskii A.F., Dyablo O.V., Ozeryanskii V.A., Pogosova O.G. Modelling biologically important nh- π interactions // Russian Chemical Reviews. 2022. Vol. 91, Is. 7. DOI: 10.1070/rcr5047.

8. Zhang S., Zhang Y., Liu Q., Wang Q., Zhang Y. A recombinase polymerase amplification with lateral flow assay for rapid on-the-spot detection of *Aeromonas salmonicida* // Water Biology and Security. 2024. Vol. 3, Is. 3. 100272. DOI: 10.1016/j.watbs.2024.100272.

9. Гулевич Е.П., Кузнецова Л.В., Киль Ю.В., Вербенко В.Н. Особенности ДНК-геликазы, кодируемой геном *uvrD Deinococcus radiodurans* r1, выявленные в клетках *Escherichia Coli* K-12 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2020. Т. 38, № 1. С. 34–39.

10. Книрель Ю.А., Шнейдер М.М., Попова А.В., Касимова А.А., Сенченкова С.Н., Шашков А.С., Чижов А.О. Расщепление по различным механизмам капсульных полисахаридов *Acinetobacter baumannii* фаговыми деполимеразми // Биохимия. 2020. Т. 85, № 5. С. 663–671.

11. National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения: 20.10.2024).

12. Swiss-model. [Электронный ресурс]. URL: <https://swissmodel.expasy.org/> (дата обращения: 20.10.2024).

13. Studer G., Rempfer C., Waterhouse A.M., Gumienny R., Haas J., Schwede T. QMEANDisCo – distance constraints applied on model quality estimation // Bioinformatics. 2020. № 36. P. 1765–1771. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz828.

СТАТЬИ

УДК 616.447-008.6-036.22:577.118

**ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ:
СООТНОШЕНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ КАК ФАКТОР
РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА
В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

¹Айзетулова Г.Р., ¹Осипов В.Ф., ²Кузнецова Э.Г., ²Огурцов А.А.

¹БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии, Чебоксары, e-mail: Daniyarchik2010@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: kuznetzovaelza@yandex.ru

Целью данной статьи является продемонстрировать влияние состояния окружающей среды, содержания микроэлементов в воде и их соотношения между собой на развитие первичного гиперпаратиреоза у жителей Чувашской Республики. Проведено перспективное изучение 145 пациентов с данным заболеванием, проходивших лечение с 2014 по 2024 гг. в Республиканском клиническом госпитале для ветеранов войн Минздрава Чувашии. Диагноз устанавливался на основании клинических рекомендаций. Исследованы биогеохимические особенности региона с учетом деления на субрегионы. Также проведен анализ эпидемиологической ситуации и содержания микроэлементов, включая тяжелые металлы, в подземных и наземных резервуарах воды в Приволжском, Прикубнинотсвилском, Присурском субрегионах Республики. Результаты показали значительное нарушение баланса содержания микроэлементов, особенно бора и лития, в исследуемых водоемах. Анализ заболеваемости первичным гиперпаратиреозом населения районов Чувашии по данным обращения в Госпиталь выявил прямую зависимость между нарушением баланса микроэлементов и развитием первичного гиперпаратиреоза. Эти выводы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения факторов риска и разработки эффективных стратегий профилактики первичного гиперпаратиреоза в условиях неблагоприятного экологического фона в районах Чувашской Республики.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, микроэлементы, литий, бор, Чувашская Республика, эпидемиологическая ситуация

**ENVIRONMENTAL IMPACT: MICRONUTRIENT RATIOS
AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM IN THE CHUVASH REPUBLIC**

¹Aizetullova G.R., ¹Osipov V.F., ²Kuznecova E.G., ²Ogurcov A.A.

¹Republican clinical hospital for war Veterans, Cheboksary, e-mail: Daniyarchik2010@mail.ru;

²I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, e-mail: kuznetzovaelza@yandex.ru

The purpose of this article is to demonstrate the influence of the state of the environment, the content of trace elements in water and their relationship to each other on the development of primary hyperparathyroidism in residents of the Chuvash Republic. A prospective study of 145 patients with this disease who were treated from 2014 to 2024 at the Republican Clinical Hospital for War Veterans of the Ministry of Health of Chuvashia was conducted. The diagnosis was based on clinical recommendations. The biogeochemical features of the region have been studied, taking into account the division into subregions. An analysis of the epidemiological situation and the content of trace elements, including heavy metals, in underground and surface water reservoirs in the Volga, Prikubninotsivilsky, Prisurskysubregions of the republic was also carried out. The results showed a significant imbalance in the content of trace elements, especially boron and lithium, in the studied reservoirs. An analysis of the incidence of primary hyperparathyroidism among the population of Chuvashia districts according to hospital treatment revealed a direct relationship between a violation of the balance of trace elements and the development of primary hyperparathyroidism. These findings emphasize the need for further study of risk factors and the development of effective strategies for the prevention of primary hyperparathyroidism in an unfavorable environmental background in the regions of the Chuvash Republic.

Keywords: primary hyperparathyroidism, trace elements, lithium, boron, Chuvash Republic, epidemiological situation

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это эндокринное заболевание, которое характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [1].

Частота встречаемости ПГПТ в популяции – 0,05–0,1%, пик заболеваемости при-

ходится на 40–50 лет, женщины болеют в 2–4 раза чаще мужчин, соотношение мужчин и женщин составляет 1:3 [1]. В постменопаузальном периоде развитие заболевания наступает чаще.

Эпидемиология заболевания имеет изменчивый характер, и представления о ней меняются со временем. Выявляемость ПГПТ различается во многих странах, и она различна в зависимости от того, ра-

ботает та или иная социальная программа, направленная на выявление ПГПТ. Произошел резкий скачок в выявляемости ПГПТ. На первый план вышел нормокальциемический вариант бессимптомного гиперпаратиреоза. Данные изменения можно обосновать появлением автоматических биохимических анализаторов. Также идет активная работа по скринингу кальция в странах Северной Америки, Западной Европы и Китае. Распространенность первичного гиперпаратиреоза в общей популяции составляет в среднем 0,86–1% [2]. По мнению M.W. Yeh, выявляемость ПГПТ – 30–125 больных на 100 тысяч населения [3]. G.G. Callenderatal приводит цифры: 0,7% в целом страдающего населения [4].

Первичный гиперпаратиреоз является социально значимой проблемой, что подтверждают российские ученые из ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При этом ежегодно заболеваемость изменяется в зависимости от проведения, а также от качества диспансерного наблюдения.

Учитывая, что данная проблема в России изучается еще мало времени, масштаб проблемы ПГПТ среди российской популяции не известен. Однако в последние годы отмечается рост выявления патологии ОЩЖ. Если сопоставить имеющиеся мировые данные и численность населения Российской Федерации, то расчетная заболеваемость составит 53 новых случая на 100000 населения в год. По мнению некоторых авторов, неизбежно увеличение общего количества пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Их число может достичь показателя от 72500 до 100000 человек [5]. Выявляемость в регионах ниже, что обусловлено низкой осведомленностью.

С 1960–1970-х годов паратиреодология бурно развивается. Еще в 1960 году профессор В.И. Корхов опубликовал свою монографию «Хирургия паратиреопатий» [6], в 1976 году Gray S.W с соавторами – «Parathyroid glands» [7], А.П. Калинин в 2004 году – руководство «Хирургическая эндокринология» [8], но этиологические аспекты ПГПТ до сих пор остаются не изученными до конца. По данным ряда авторов, провоцирующими факторами могут служить и наследственность, и острая и хроническая интоксикация, и лекарственная интоксикация, и неблагоприятные условия окружающей среды, и воздействие радиации, и прием соединений лития, алюминия. Теория аутоиммунной природы заболевания также имеет место быть, если учитывать, что выделены моноклональные антитела к ткани ОЩЖ, которые стимулируют секрецию ПТГ.

К факторам, которые провоцируют развитие ПГПТ, можно отнести влияние ионизирующего излучения в анамнезе. Еще в XX веке многие доброкачественные заболевания у пациентов, в том числе и у детей младшего возраста, лечили облучением шеи и головы высокими дозами. Однако с увеличением практических данных и результатов после облучений пришли к выводу, что риск развития опухолевых процессов в голове и шее резко вырос. Не были исключением и заболевания щитовидной и паращитовидной желез. Как утверждают различные авторы, от 11 до 30% пациентов с первичным гиперпаратиреозом имели в анамнезе эпизод облучения. Патогенез заболевания ПГПТ является недостаточно изученным. Нельзя исключать влияние некоторых протоонкогенов, а также генов супрессоров опухолевой активности на развитие первичного гиперпаратиреоза. Хронический витамин D, а также его усиленная инактивация в печени могут служить пусковыми механизмами гиперплазии ОЩЖ [9].

Хроническое применение препаратов лития при лечении и профилактике биполярного расстройства также является значимым предрасполагающим фактором риска ПГПТ [10]. По данным одного исследования, в котором наблюдались пациенты, проходившие терапию препаратами лития от 1 года до 30 лет, распространенность литий-ассоциированного ПТГ была зарегистрирована на уровне 23% [9, 10]. Литий через снижение чувствительности рецепторов паращитовидной железы к кальцию влияет на фосфорно-кальциевый обмен. Прием препаратов алюминия, как и некоторых других лекарственных препаратов, увеличивает риск развития ПГПТ [10, 11]. Необходимо учитывать и роль фтора, при избытке которого развивается такой микроэлементоз, как гиперпаратиреоз; бора, который действует через паращитовидные железы на обмен кальция, фтора и особенно магния, регулирует активность паратгормона на уровне клеточной мембраны, отсутствие которого расстраивает эту регуляцию.

Чувашская Республика является регионом с различным содержанием микроэлементов (МЭ) в воде, почве. В результате исследований В.Л. Сусликовым она была отмечена как Республика, в которой выявляются микроэлементозы [12].

Цель исследования: выявить взаимосвязь между нарушением микроэлементного состава водного резервуара и заболеваемостью первичным гиперпаратиреозом в Чувашской Республике.

Материалы и методы исследования

В БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии прооперированы 145 пациентов с первичным гиперпаратиреозом с 2014 по 2024 г. Диагноз данным пациентам устанавливали на основании клинических рекомендаций. В исследование включены пациенты только с первичным гиперпаратиреозом (исключением явились пациенты со вторичным и третичным гиперпаратиреозом). Произведено распределение пациентов по районам, в которых они проживают. Разбивка в перерасчете на численность населения района Чувашской Республики на 100 тысяч населения показана в таблице 1.

Таблица 1

Выявляемость ПГПТ в районах Чувашской Республики

Районы Чувашской Республики	Выявляемость
Шумерлинский район	36:100000
Янтиковский район	24:100000
Алатырский район	22:100000
г. Чебоксары	21:100000
Яльчикский район	18:100000
г. Новочебоксарск	17:100000
Батыревский район	12:100000

Как видно из таблицы 1, из 21 района Чувашской Республики лишь в 7 выявлены пациенты с первичным гиперпаратиреозом. Из управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потреби-

телей и благополучия человека по Чувашской Республике были получены сведения о санитарно-эпидемиологическом состоянии резервуара чистой воды в подземных и поверхностных источниках. Согласно санитарно-эпидемиологической ситуации Чувашии, в течение трех лет подряд (с 2020 по 2023 г.) содержание лития и бора в резервуаре чистой воды в подземных и поверхностных источниках превышает допустимые значения (табл. 2).

Результаты исследования и их обсуждение

При биогеохимическом районировании Чувашской Республики в ней выделены три субрегиона биосферы в зависимости от содержания микроэлементов и их соотношения между собой: 1) Приволжский; 2) Прикубниноцивильский; 3) Присурский (рисунок).

Прикубниноцивильский субрегион определен как контрольный, в нем не нарушен микроэлементный состав воды и почвы. Приволжский субрегион характеризуется нарушенным фосфорно-кальциевый обменом, у населения в данном регионе снижена функциональная активность щитовидной железы.

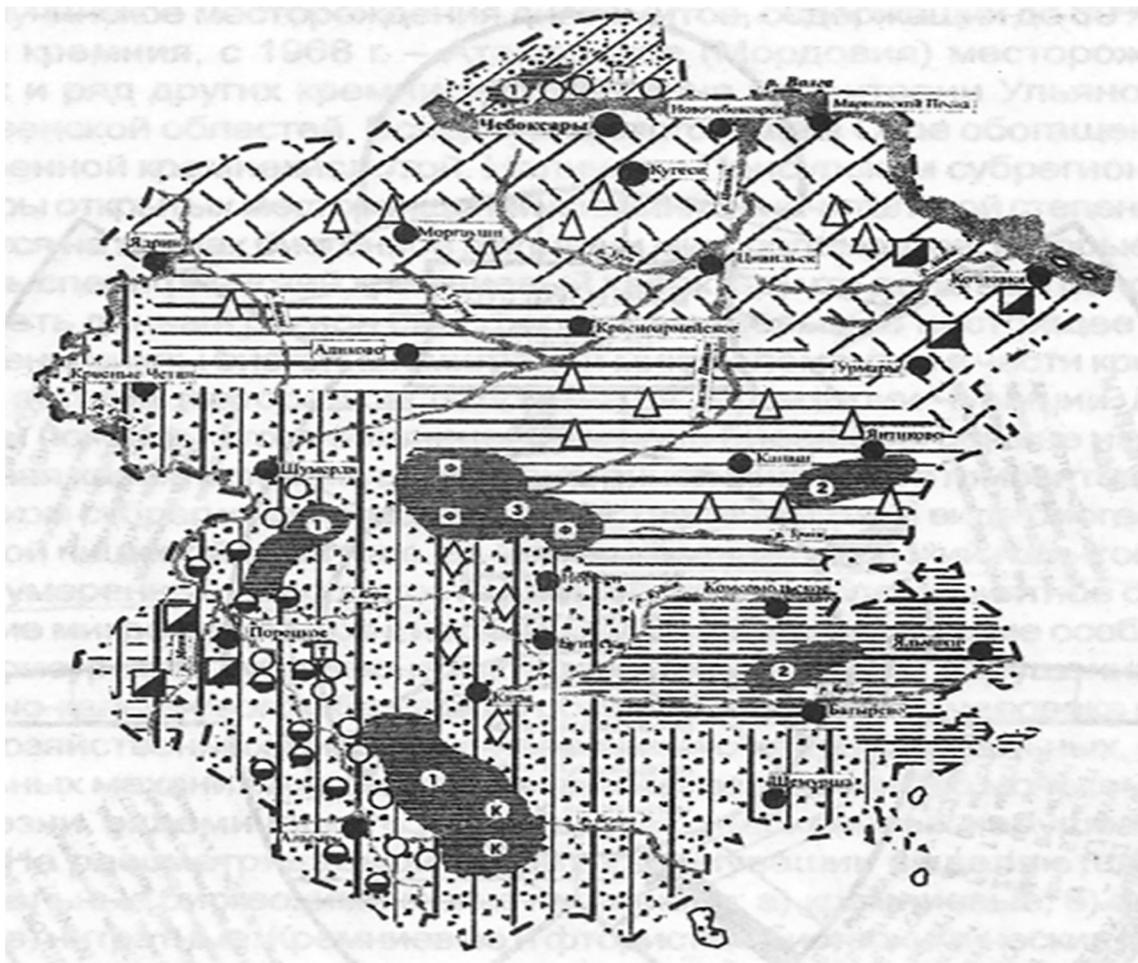
Также одним из неблагоприятных по повышенной функциональной активности околотитовидных желез, нарушению синтеза тиреоидных гормонов, трийодтирониновому тиреотоксикозу является Присурский субрегион. Как видно из распределения пациентов по районам (табл. 1), все пациенты, у которых был выявлен ПГПТ, были из районов с неблагоприятным соотношением микроэлементов в воде.

Таблица 2

Содержание лития и бора в подземных и поверхностных источниках воды

Районы Чувашской Республики	2020	2022	2023
Яльчикский район	Li – 0,97 мг/л [†] B – 1,48 мг/л [†]	Li – 0,05 мг/л [†] B – 0,2 мг/лN	Li – 0,05 мг/л [†] B – 0,1 мг/лN
Батыревский район	Li – 0,087 мг/л [†] B – 1,48 мг/л [†]	Li – 0,02 мг/лN B – 0,4 мг/лN	Li – 0,032 мг/л [†] B – 0,2 мг/лN
Чебоксарский район	Li – 0,062 мг/л [†] B – 1,21 мг/л [†]	Li – 0,059 мг/л [†] B – 0,71 мг/л [†]	Li – 0,025 г N B – 0,1 мг/лN
Алатырский район	Li – 0,02 мг/лN B – 0,4 мг/лN	Li – 0,058 мг/л [†] B – 1,1 мг/л [†]	Li – 0,058 мг/л [†] B – 1,11 мг/л [†]
Шумерлинский район	Li – 0,028 мг/лN B – 0,47 мг/лN	Li – 0,077 мг/л [†] B – 0,2 мг/лN	Li – 0,077 мг/л [†] B – 0,1 мг/лN
Яльчикский район	Li – 0,097 мг/л [†] B – 0,1 мг/лN	Li – 0,05 мг/л [†] B – 0,05 мг/лN	Li – 0,05 мг/л [†] B – 0,1 мг/лN

Нормальное значение лития – до 0,03 мг/л, бора – до 0,5 мг/л.



Биогеохимические субрегионы Чувашской Республики [12, с. 55]

Заключение

Таким образом, первичный гиперпаратиреоз является социально и экономически значимым заболеванием. Опухоли ОЩЖ избыточно вырабатывают паратиреоидный гормон, который приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена. Данное состояние может развиваться при воздействии различных этиологических факторов, включая генетическую предрасположенность, аутоиммунные процессы, а также влияние факторов окружающей среды.

Для предупреждения развития первичного гиперпаратиреоза на фоне дефицита микроэлементов необходимо продолжать мониторинг состояния окружающей среды, разрабатывать и внедрять программы по охране окружающей среды, проводить просветительскую работу среди населения относительно правильного питания и соблюдения рекомендаций по предотвращению воздействия вредных факторов окружающей среды.

Результаты исследования, проведенного в Чувашской Республике, не исключают влияния микроэлементозов как одного из этиологических факторов в развитии первичного гиперпаратиреоза, однако требуется дальнейшая работа в этом направлении.

Список литературы

1. Первичный гиперпаратиреоз: клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88_4 (дата обращения: 29.11.2024).
2. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R., Bollerslev J., Young J.E.M., Rejnmark L., Thakker R., D'Amour P., Paul T., Van Uum S., Shrayef M.Z., Goltzman D., Kaiser S., Cusano N.E., Bouillon R., Mosekilde L., Kung A.W., Rao S.D., Bhadada S.K., Clarke B.L., Liu J., Duh Q., Lewiecki E.M., Bandeira F., Eastell R., Marcocci C., Silverberg S.J., Udelsman R., Davison K.S., Potts J.T. Jr., Brandi M.L., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation,

diagnosis, and management. A Canadian and international consensus // *Osteoporos Int.* 2017. Vol. 28(1). P. 1-19. DOI: 10.1007/s00198-016-3716-2.

3. Ниязова Н.Ф., Турсунова С.Б. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза // *Вестник Авиценны.* 2024. Т. 26, № 2. С. 294-307. URL: <https://vestnik-avicenna.tj/ru/arkhiv-nomerov/2024/2024-2/epidemiologiya-pervichnogogiperparatireoza/> (дата обращения: 30.11.2024). DOI: 10.25005/2074-0581-2024-26-2-294-307.

4. Yeh M.W., Ituarte P.H., Zhou H.C., Nishimoto S., Liu I.L., Harari A., Haigh P.I., Adams A.L. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013. Vol. 98, Is. 3. P. 1122-1129. DOI: 10.1210/jc.2012-4022.

5. Minisola S., Arnold A., Belaya Z., Brandi M.L., Clarke B.L., Hannan F.M., Hofbauer L.C., Insogna K.L., Lacroix A., Liberman U., Palermo A., Pepe J., Rizzoli R., Wermers R., Thakker R.V. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism // *Journal of Bone and Mineral Research.* 2022. Vol. 37, Is. 11. P. 2315-2329. DOI: 10.1002/jbmr.4665.

6. Корхов В.И. Хирургия паратиреопатий. Л.: Медгиз, 1960. 190 с.

7. Gray S.W., Skandalakis J.E., Akin J.T., Droulias C., Vohman M.D. Parathyroid glands // *Am. Surgery.* 1976. Vol. 42(9). P. 653-656.

8. Хирургическая эндокринология: руководство / под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. СПб.: Питер, 2004. 960 с.

9. Walker M.D., Bilezikian J.P. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship // *Endocrine.* 2017. Vol. 55 (1). P. 3-5.

10. Shine B., McKnight R.F., Leaver L., Geddes J.R. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data // *The Lancet.* 2015. Vol. 386. Is. 9992. P. 461-468. URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(14\)61842-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(14)61842-0) (дата обращения: 04.11.2024). DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61842-0.

11. Willie Yu, John R McPherson, Mark Stevenson, Ronald van Eijk, Hong Lee Heng, Paul Newey, Anna Gan, Dina Ruano, Dachuan Huang, Song Ling Poon, ChoonKiatOng, Tom van Wezel, BrancaCavaco, Steven G Rozen, Patrick Tan, Bin T Teh, Rajesh V Thakker, Hans Morreau. Whole-Exome Sequencing Studies of Parathyroid Carcinomas Reveal Novel PRUNE2 Mutations, Distinctive Mutational Spectra Related to APOBEC-Catalyzed DNA Mutagenesis and Mutational Enrichment in Kinases Associated With Cell Migration and Invasion // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015. Vol. 100, Is. 2. P. E360-E364. DOI: 10.1210/jc.2014-3238.

12. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней: монография: в 3 т. Атомовитозы Т. 3. М.: Гелиос АРВ, 2002. 545 с.

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Колсанова А.В., ²Мариновская В.Б., ¹Линева О.И.,

¹Кияшко И.С., ¹Дуфинец И.Е., ¹Матюшина В.С.

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара,

e-mail: kaf_ag2@samsmu.ru;

²ООО «Клиника Фомина», Самара

Цель работы заключалась в определении факторов, влияющих на время манифестации бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID-19. В работе использованы ретроспективные данные анкетирования 127 пациенток с бактериальным вагинозом, у которых была проведена этиотропная (антибактериальная) терапия с помощью Суперлимфа – комплексного препарата широкого спектра действия с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами. Для построения прогнозной модели применяли регрессионный анализ. С помощью критерия Стьюдента были выделены статистически значимые переменные и построена линейная функция. Метод описательной статистики использовали для обобщения и описания основных характеристик данных. В результате регрессионного анализа получена прогнозная модель. Определено, что основными факторами риска развития бактериального вагиноза являются: количество половых партнеров, индекс массы тела и перенесенная коронавирусная инфекция. Показанием для лечения бактериального вагиноза, вызванного коронавирусной инфекцией, одновременно с этиотропной терапией является локальное иммуномодулирующее средство, содержащее экзогенные цитокины. Впервые примененный при лечении бактериального вагиноза после перенесенной инфекции COVID-19 препарат Суперлимф показал свою эффективность. Исследования, посвященные прогнозированию акушерско-гинекологических заболеваний, позволят своевременно проводить превентивные мероприятия и избегать хронизации процесса.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, факторы риска, COVID-19, репродуктивное здоровье

PROGNOSIS OF BACTERIAL VAGINOSIS DEVELOPMENT AFTER CORONAVIRUS INFECTION

¹Kolsanova A.V., ²Marinovskaya V.B., ¹Lineva O.I.,

¹Kiyashko I.S., ¹Dufinets I.E., ¹Matyushina V.S.

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: kaf_ag2@samsmu.ru;

²Fomin Clinic LLC, Samara

The purpose of this work is to determine factors influencing the bacterial vaginosis manifestation in women of reproductive age after COVID-19. Retrospective data from a survey of 127 patients with bacterial vaginosis who underwent etiotropic (antibacterial) therapy with Superlymph. It's a complex broad-spectrum drug with antibacterial, antifungal and anti-inflammatory effects. To build a predictive model, regression analysis was used. We identified statistically significant variables with the use of Student's t-test and constructed linear function. Descriptive statistics method was used to summarize and describe the main data characteristics. We obtained a predictive model as a result of regression analysis was. It was determined that the main risk factors for the bacterial vaginosis development are sexual partners' number, BMI and previous COVID-19. An indication for the treatment of bacterial vaginosis caused by coronavirus infection, simultaneously with etiotropic therapy, is a local immunomodulatory agent containing exogenous cytokines. Used for the first time in the treatment of bacterial vaginosis after COVID-19 infection, the drug Superlimf has shown its effectiveness. Research devoted to the prediction of obstetric and gynecological diseases will allow timely implementation of preventive measures and avoidance of chronicity of the process.

Keywords: bacterial vaginosis, risk factors, COVID-19, reproductive health

Введение

Одним из наиболее распространенных заболеваний влагалища является бактериальный вагиноз (БВ). В соответствии с клиническими протоколами по диагностике и лечению заболеваний, которые сопровождаются патологическими выделениями из половых путей женщин, под термином «бактериальный вагиноз» понимают клинический полимикробный невоспалитель-

ный синдром, возникающий в результате замены нормальной микрофлоры влагалища на большое количество многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, таких как *Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *G. vaginalis* и др. Существует мнение, что БВ – самостоятельная нозологическая форма заболевания [1, с. 10]. Однако в настоящее время исследо-

вания свидетельствуют о высоком уровне провоспалительных цитокинов во влагалищном секрете пациенток с БВ, что дает основание для отказа от термина «невоспалительный» по отношению к БВ, а отсутствие лейкоцитарной реакции объясняется продукцией гарднереллами сиалидаз, которые препятствуют миграции лейкоцитов к очагу воспаления и способствуют уклонению от иммунного ответа хозяина [2, 3].

Распространенность БВ неоднозначна. Согласно современным зарубежным публикациям, БВ имеет общую распространенность от 23 до 29% в европейской популяции (у беременных – от 7 до 22%) [2, 4]. В настоящее время отмечается высокая частота рецидивов БВ, которые достигают 80% в течение 1 года [2, 5]. Сведения о заболеваемости БВ российских женщин в статистических отчетах Минздрава России и научных публикациях не обнаружены.

Коронавирусы могут вызывать у людей заболевания различной степени тяжести: от обычных простудных до более тяжелых состояний, в том числе пневмонии, при которой требуются антибактериальные препараты [2, 6]. При среднетяжелых (пневмония без дыхательной недостаточности), тяжелых (пневмония с развитием дыхательной недостаточности или появлением инфильтратов в легких в виде «матового стекла») и очень тяжелых (критическая) формах (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность) COVID-19 нельзя обойтись без назначения массивной антибактериальной терапии, а это, в свою очередь, обуславливает риск развития дисбиотических процессов, в том числе и бактериального вагиноза, у женщин репродуктивного возраста.

Цель работы заключалась в определении факторов, влияющих на время манифестации бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы исследования

В рамках данного исследования был проведен рандомизированный анализ данных анкетирования 127 пациенток с бактериальным вагинозом. Впервые, не опираясь ни на какие исследования, всем пациенткам, болеющим бактериальным вагинозом, после перенесенной коронавирусной инфекции была проведена этиотропная (антибактериальная) терапия с помощью комплексного препарата широкого спектра действия с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки на ночь продолжительностью

10 дней. Кроме того, в I группе использовали препарат Суперлимф в дозе 25 ЕД вагинально ежедневно, всего 10 введений, во II группе – Суперлимф в дозе 10 ЕД вагинально ежедневно, на курс 20 введений [4]. По результатам оценки наиболее часто встречающихся анамнестических факторов женщины были распределены на 2 группы: 100 пациенток с бактериальным вагинозом, имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию (группа сравнения) и 27 пациенток, которые болели бактериальным вагинозом без предшествующего COVID-19 (контрольная группа). Основным критерием включения в данное исследование являлся подтвержденный клинически (критерии Амсель) и лабораторно диагноз БВ. Возраст пациенток, участвующих в исследовании, колебался от 19 до 33 лет, средний возраст соответствовал 28 годам. На основании анкетирования для построения прогнозной модели применяли регрессионный анализ. С помощью критерия Стьюдента были выделены статистически значимые переменные и построена линейная функция. Метод описательной статистики использовали для обобщения и описания основных характеристик данных. При построении прогностической модели учитывались 16 факторов – возраст, образование, ИМТ, возраст начала половой жизни, вид контрацепции, частота половых контактов в неделю, количество половых партнеров, виды сексуальных контактов, соматическая патология в анамнезе, патология щитовидной железы, оперативные вмешательства, перенесенные гинекологические заболевания, возраст менархе, условия жизни, физические нагрузки, число простудных заболеваний в год.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе социальных характеристик обследуемых авторы отметили, что 47,4% пациенток имели высшее образование, 18,2% – среднее и 19,7% – среднее специальное образование. У 14,6% пациенток неполное высшее образование. Возраст начала половой жизни оценивался по группам: <14, от 14 до 16 и 18 лет и старше. Большая часть пациенток (64,6%) начала половую жизнь в возрасте старше 18 лет, треть – в возрасте от 14 до 16 лет, и только 1,6% – в возрасте менее 14 лет. Основным способом предохранения являлся прерванный половой акт – 34,6%. Менее распространены барьерная контрацепция (29,9%) и КОК (24,4%). Внутриматочную контрацепцию исполь-

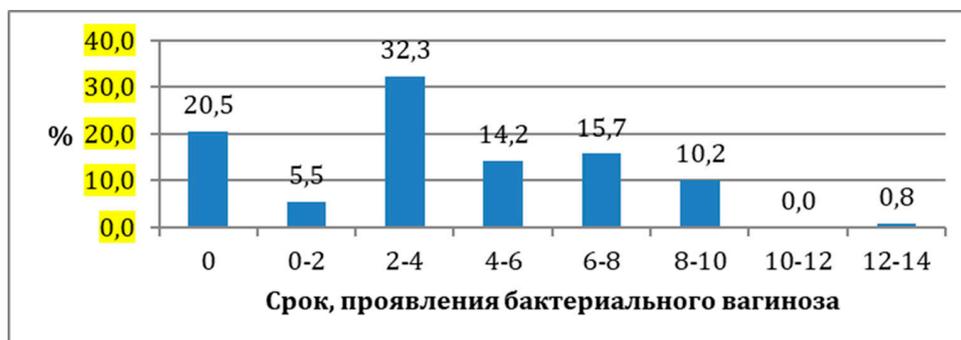
зуют 11% женщин в этой группе. Частота половых контактов в группе обследуемых до двух раз в неделю – у 32,3% обследуемых, нерегулярно и реже одного раза – у 29,1% и 22% соответственно, и у 16,54% – один раз в неделю. Количество половых партнеров в целом (последовательно) 2 или 3 у пациенток встречаются примерно с одинаковой частотой (30%, 71%, 26% и 26,8% соответственно). У 10,24% пациенток было 4 партнера и у 6,3% – 5 партнеров. Соматическую патологию в анамнезе имеют 73,2% пациенток. Наиболее распространенными явились заболевания почек и мочевыводящих путей (26,8%), хронический тонзиллит (18,1%) и заболевания системы пищеварения (12,6%). Ожирение встречалось у 7,9% пациенток. У 14,2% пациенток диагностированы патологии щитовидной железой: в 6,3% случаев это гипотиреоз, в 3,2% – гипертиреоз и высокие АТПО. Оперативные вмешательства в анамнезе выявлены у 22,8% пациенток: аппендэктомия (3,9%), односторонняя цистэктомия (2,4%), около 2% – гистероскопия и полипэктомия, 1% – левосторонняя тубэктомия в сочетании с гистероскопией. Отягощенный гинекологический анамнез имеют 47% пациенток, наиболее часто – кандидозный вульвовагинит (13,39%) и аднексит (9,45%). Бактериальный вагиноз в прошлом был у 7,87%, эндометриоз – у 5,51% пациенток. У обследуемых женщин преобладает сидячая работа (965,4%), гораздо реже встречается работа, сопряженная со статичным вертикальным положением тела (19,7%). Все пациентки каждый год имели простудные заболевания в среднем 2 раза (45,7%) и 3 раза (22,8%). Часто болеющими (более 4 раз) оказались 19% обследуемых. При анализе данных была выдвинута гипотеза, что сочетание факторов может влиять на время манифестации бактериального вагиноза. Бак-

териальный вагиноз у женщин с коронавирусной инфекцией манифестировал в срок от 0 до 14 недель. Большинство заболевших обратились в срок от 2 до 4 недель после COVID-19 (41%), в срок от 4 до 6 недель – 18%, от 6 до 8 недель – 20%, от 8 до 10 недель – 13%, в 14 недель – 1% случаев бактериального вагиноза.

Интересным оказался факт распределения пациенток в зависимости от ИМТ по срокам манифестации бактериального вагиноза (рисунок).

Исследование проводилось с учетом вышеперечисленных 16 факторов. По имеющимся статистическим данным регрессионным методом построена прогностическая модель. Вид модели – линейная без свободного члена, что позволяет точнее учесть влияние включенных факторов переменных.

Результаты регрессионного анализа группы из 127 человек получились следующими: значение коэффициента при переменной «Группа Covid» – 2,6; значение коэффициента при переменной «Количество половых партнеров» – 0,1; коэффициент множественной корреляции – 0,92; коэффициент детерминации – 0,85; критерий Фишера – 362,2; критерий Фишера крит. – 3,1; критерий Стьюдента для коэффициента при переменной «Группа Covid» – 14,2; критерий Стьюдента для коэффициента при переменной «Количество половых партнеров» – 2,2; критерий Стьюдента крит. – 1,98; нижняя граница доверительного интервала для переменной «Группа Covid» – 2,3; верхняя граница доверительного интервала для переменной «Группа Covid» – 3; нижняя граница доверительного интервала для переменной «Количество половых партнеров» – 0; верхняя граница доверительного интервала для переменной «Количество половых партнеров» – 0,3.



Доля пациенток с разными значениями ИМТ по срокам проявления БВ после COVID-19 в группе 127 человек, где % – доля пациенток, у которых бактериальный вагиноз проявился на определенном сроке после COVID-19, 0 – этот срок ставили пациенткам, не болевшим COVID-19

Прогностически важными для расчета времени манифестации бактериального вагиноза явились факт перенесенного ковида и количество половых партнеров:

$$y=2,6 \times a+0,1 \times d,$$

где y – время, через которое развился бактериальный вагиноз, a – факт перенесенного COVID-19 (1 – переболели COVID-19, 0 – не болели COVID-19), d – количество половых партнеров.

Коэффициенты модели показывают влияние переменных на результат. Факт заболевания COVID-19 является наиболее существенным фактором – коэффициент при переменной COVID-19, показывающий влияние переменной на результат, равен 2,6 и является наибольшим в модели. Качество построенной прогнозной модели подтверждено рядом показателей. Коэффициент детерминации модели равен 0,86. Это означает, что изменения факторов, включенных в модель, на 86% определяют изменение времени заболевания бактериальным вагинозом после перенесенного COVID-19. Значимость включенных в модель переменных подтверждается критерием Стьюдента. Для оценки значимости расчетное значение Стьюдента каждого коэффициента регрессии сравнивалось с критическим значением. В итоговой модели каждый коэффициент регрессии $t_a=14,2$, $t_d=2,2$, больше критического $t_{кр}=1,98$. С учетом того, что факт перенесенного COVID-19 являлся наиболее значимым фактором, была построена прогностическая модель для оценивания вероятного срока заболевания бактериальным вагинозом в группе пациенток, перенесших COVID-19. Так как обследовалась только группа женщин, перенесших коронавирусную инфекцию, то состав модели закономерно изменился. В результате регрессионного анализа в состав прогностической модели из 16 факторов значимыми оказались следующие факторы: количество половых партнеров, индекс массы тела:

$$y = 0,08b+0,35d,$$

где y – срок заболевания бактериальным вагинозом после COVID-19 (неделя), b – ИМТ (индекс массы тела), d – количество половых партнеров.

Модель оценивает срок, в течение которого после заболевания новой коронавирусной инфекцией проявится бактериальный вагиноз, в неделях. Результат моделирования, как и в первой таблице, выражен в числовых значениях, которые выражают номер интервала. Между сроком заболевания бактериальным вагинозом после COVID-19 и индексом массы тела су-

ществует положительная корреляционная связь. При увеличении ИМТ на 1 единицу время манифестации бактериального вагиноза после COVID-19 увеличивается. Такая же тенденция прослеживается при увеличении количества половых партнеров. Модель построена с точностью 95%, что означает, что ошибка прогноза не более 5%. Коэффициент детерминации равен 0,86. Это означает, что изменение значений факторных переменных, включенных в модель, обуславливает изменения срока заболевания бактериальным вагинозом на 86%. Критическое значение критерия Стьюдента равно 1,98. Расчетные значения критерия Стьюдента по всем коэффициентам по модулю больше критического $t_b=2,8$, $t_d=3,7$, соответственно, коэффициенты значимы. Доверительные интервалы демонстрируют небольшую величину дисперсии и остаются в пределах одного знака. Таким образом, авторы видят, что у наибольшего количества пациенток с ИМТ в пределах нормы бактериальный вагиноз проявился в интервале от 2 до 8 недель. При этом у 40% пациенток бактериальный вагиноз проявился в срок от 2 до 4 недель.

Ряд авторов (Т.В. Честнова, А.В. Марийко, А.А. Руднев) свидетельствуют, что длительное самостоятельное применение антибактериальных и противогрибковых препаратов, бесконтрольное использование антибактериальных местных средств для санации влагалища, частая смена половых партнеров, игнорирование средств защиты являются одними из самых значимых факторов развития заболевания [7]. Р. Нау доказал наличие достоверной причинно-следственной связи между рецидивами БВ и незащищенными половыми контактами с частой сменой полового партнера или использованием нетрадиционных форм сексуальных отношений [8]. Также факторами риска развития бактериального вагиноза Paulette Bagnall и Denise Rizzolo считают частое необоснованное применение тампонов и прокладок, ослабление иммунитета, нарушение гормонального баланса (стресс, авитаминоз) [9]. Использование внутриматочных контрацептивов, несоблюдение личной гигиены (нерегулярная смена белья и редкие водные процедуры) значительно повышают вероятность развития БВ. Одним из факторов, способствующих развитию БВ, является дисбактериоз кишечника, что доказывается в исследовании E.M. Garcia, V. Kraskauskienė, J.E. Koblinski [10]. В исследовании авторы выяснили, что на время манифестации бактериального вагиноза основное влияние оказывают следующие факторы: перенесенная коронавирусная инфек-

ция, ИМТ и количество половых партнеров, что подтверждается регрессионным анализом. Прогнозирование сроков манифестации бактериального вагиноза после перенесенной коронавирусной инфекции позволит проводить профилактические мероприятия и предотвращать развитие данного гинекологического заболевания.

Заключение

Впервые примененный при лечении бактериального вагиноза после перенесенной инфекции COVID-19 препарат Суперлимф показал свою эффективность. Авторы на основании данного исследования сделали вывод, что показанием для лечения бактериального вагиноза, вызванного коронавирусной инфекцией, одновременно с этиотропной терапией является локальное иммуномодулирующее средство, содержащее экзогенные цитокины, действующие на рецидивирующие сочетанные вирусно-бактериальные инфекции влагалища, которые сопровождаются нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Бактериальный вагиноз является крайне многогранным и сложным заболеванием влагалища. Пандемия коронавирусной инфекции поставила перед медицинским сообществом глобальные задачи в борьбе с осложнениями и реабилитацией постковидных проявлений. На данный момент во множестве работ рассмотрена акушерская патология, связанная с COVID-19. Исследования, посвященные прогнозированию акушерско-гинекологических заболеваний, позволят своевременно проводить

превентивные мероприятия и избегать хронизации процесса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. РОАГ Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е издание, исправленное и дополненное. М., 2019. 57 с.
2. Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. № 4. С. 52-62.
3. Muzny C.A., Laniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 32. P.59–65. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000620.
4. Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis // *Sex Transm Dis.* 2019. Vol. 46. Is. 5. P. 3–11. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
5. Lallar M., Nanda S., Nandal R. Lower genital tract infections in HIVinfected women: can we afford to miss? // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2015. Vol. 65. P. 45–49. DOI: 10.1007/s13224-014-0604-6.
6. Ходжаева А.С. COVID-19 и женское здоровье // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021. № 6. С. 167-169.
7. Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А. Бактериальный вагиноз: обзор литературы // Вестник новых медицинских технологий. 2021. № 1. С. 14-21. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-14-21.
8. Hay P. Bacterial vaginosis // *Version 1. F1000Res.* 2017. Vol. 6. P. 1761. DOI: 10.12688/f1000research.11417.1.
9. Bagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review // *JAAPA.* 2017. Vol. 30. Is. 12. P. 15-21. DOI: 10.1097/01.JAA.0000526770.60197.fa.
10. Garcia E.M., Kraskauskiene V., Koblinski J.E., Jefferson K.K. Interaction of Gardnerella vaginalis and Vaginolysin with the Apical versus Basolateral Face of a Three-Dimensional Model of Vaginal Epithelium // *Infect Immun.* 2019. Vol. 87. Is. 4. P. 1-11. DOI: 10.1128/IAI.00646-18.

УДК 616.8-008.64:[613.648+614.876+616.831-005]

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Куликова Т.А., Мешков Н.А.

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,
e-mail: tkulikova61@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1763-5031>,
professor12@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6139-5833>*

Раннее развитие когнитивного дефицита у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской электростанции приводит к снижению качества их жизни. Цель – изучить особенности развития когнитивных нарушений и аффективных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской электростанции в отдаленном периоде. Обследовано 120 пациентов в возрасте от 55 до 87 лет с диагнозом хроническая цереброваскулярная болезнь. Основная группа – 80 ликвидаторов (средняя доза 0,22 Гр), группа сравнения – 40 пациентов, не подвергавшихся облучению. Использовались тесты: мини-тест умственного развития, монреальская когнитивная оценка (для выявления когнитивных нарушений), госпитальная шкала тревоги и депрессии. В основной группе по критерию Н обнаружено влияние календарного возраста (КВ) на выраженность деменции ($p = 0,048$) и когнитивных нарушений ($p = 0,035$). Влияние календарного возраста на когнитивные нарушения выявлено по критерию F-статистика в обеих группах ($p < 0,001$), когнитивный дефицит с возрастом увеличивается ($p < 0,001$) в обеих группах. Выявлена корреляция депрессии с возрастом в основной группе ($p = 0,032$) и в группе сравнения ($p = 0,020$). Тревога и депрессия увеличивают у ликвидаторов риск преобразования когнитивных нарушений в деменцию ($p < 0,001$). Повышена частота ликвидаторов с умеренными депрессией (OR = 4,1; 2,1–8,1; $p < 0,001$) и КН (OR = 4,2; 2,4–7,5; $p < 0,001$), с тревогой (OR = 1,6; 1,2–2,1; $p < 0,001$) и депрессией (OR = 1,4; 1,1–1,8; $p < 0,001$). Число ликвидаторов с деменцией умеренной степени в 9 раз (OR = 4,3; 2,2–8,6; $p < 0,001$) и с умеренными когнитивными нарушениями в 3 раза (OR = 2,1; 1,2–3,8; $p = 0,018$) больше, чем в группе сравнения. Когнитивный дефицит у ликвидаторов развивается раньше, чем у лиц, не подвергавшихся облучению. Полученные данные позволяют прогнозировать вероятность перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию, что важно при назначении индивидуальной терапии и оценке эффективности лечения.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, календарный возраст, доза облучения, когнитивные нарушения, аффективные расстройства

COGNITIVE IMPAIRMENT AND AFFECTIVE DISORDERS IN LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL DISASTER WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY OCCURRING LONG AFTER THE ACCIDENT

Kulikova T.A., Meshkov N.A.

*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,
e-mail: tkulikova61@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1763-5031>,
professor12@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6139-5833>*

Early development of cognitive deficits in liquidators of the Chernobyl disaster adversely affect their quality of life. The purpose of this study was to analyze the development of cognitive impairment and affective disorders in liquidators of the Chernobyl disaster long after the accident. We examined 120 patients diagnosed with chronic cerebrovascular disease aged 55 to 87. The study group (SG) included 80 liquidators (who have received an average radiation dose of 0.22 Gy); the comparison group (CG) contained 40 patients who have never been exposed to radiation. For this study, we used the Mini Mental State Examination, The Montreal Cognitive Assessment, and Hospital Anxiety and Depression Scale. There was a correlation between calendar age (CA) and the severity of dementia ($p = 0.048$) and cognitive impairment (CI) ($p = 0.035$) in the SG (H test). A correlation between CA and CI was found in both groups ($p < 0.001$) (F test); cognitive deficit increased with CA ($p < 0.001$) in both groups. The severity of depression increased with CA both in the SG ($p = 0.032$) and the CG ($p = 0.020$). Anxiety and depression in liquidators led to a higher risk of CI's conversion into dementia ($p < 0.001$). In the SG, we found an increased incidence of mild depression (OR = 4.1; 2.1–8.1; $p < 0.001$) coupled with CI (OR = 4.2; 2.4–7.5; $p < 0.001$); and anxiety (OR = 1.6; 1.2–2.1; $p < 0.001$) coupled with depression (OR = 1.4; 1.1–1.8; $p < 0.001$). The SG contained 9 times more patients with mild dementia (OR = 4.3; 2.2–8.6; $p < 0.001$) and 3 times more patients with mild CI (OR = 2.1; 1.2–3.8; $p = 0.018$) than the CG. The study demonstrated an earlier onset of cognitive deficit in liquidators than in individuals who have not been exposed to radiation. From the data obtained, we can conclude that mild CI is likely to turn into dementia, which is important for treatment decisions and treatment effectiveness assessment.

Keywords: liquidators of the Chernobyl disaster, calendar age, radiation dose, cognitive impairment, affective disorders

Введение

Цереброваскулярные заболевания признаны распространенной причиной когнитивных нарушений (КН) [1], существенно снижающих качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП). Среди ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС частота ДЭП составляет более 87% [2]. У ЛПА эта патология характеризуется прогрессирующим течением, ранним развитием когнитивных, психоэмоциональных расстройств и корковой атрофии, обусловленным ранним развитием атеросклероза и преждевременным старением мозга [3].

В зависимости от выраженности выделяют субъективные КН, умеренные КН (УКН) и выраженные КН (деменция). ДЭП I-й и II-й стадий по факторам риска и клинике соответствует умеренным КН, ДЭП III – выраженным КН [4].

Основными факторами риска развития когнитивных нарушений являются: возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и атеросклероз [5, 6], у ЛПА к этим факторам добавляется воздействие ионизирующего излучения в малых дозах. Дозовая зависимость когнитивных нарушений ($r = 0,4-0,7$) обнаружена при облучении в дозах более 0,3 Зв. Выраженные аффективные расстройства (АР) наблюдаются при более высоких дозах [7].

Когнитивные нарушения после лучевой терапии головного мозга развиваются у 50–90% пациентов через 6 месяцев или 1 год, а иногда и гораздо раньше [8]. Последствия воздействия ионизирующего излучения на мозг в виде долгосрочного нейрокогнитивного снижения коррелируют с возрастом на момент лечения, особенно у молодых пациентов [9–11].

Для ЛПА с ДЭП характерно раннее развитие астении, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств. Основной причиной этих расстройств являются нарушения микроциркуляторных процессов, обусловленные состоянием эндотелия сосудов. У большинства ликвидаторов выявлены нарушения цереброваскулярной реактивности, связанные с когнитивными и эмоционально-волевыми расстройствами [12]. В патогенезе развития КН основным механизмом является корково-подкорковое разобщение, возникающее при сосудистом повреждении белого вещества головного мозга [6]. Увеличение частоты депрессии (от легкой, умеренной до тяжелой) наблюдалось у 57,1% ЛПА в возрасте от 42 до 65 лет, тревоги с дисфорическими симптомами – у 42,9% [13]. В отдаленном

периоде у ЛПА отмечено нарастание когнитивного дефицита с преобладанием нарушений регуляторных механизмов когнитивных функций над операциональными и психоорганическими признаками на фоне соматических расстройств. Мотивационные нарушения связаны с измененными аффективными механизмами. Выявлено преобладание когнитивно-дефицитарных проявлений с включением глубинных структурных механизмов когнитивных нарушений [14]. Причиной трансформации когнитивных нарушений в спектр когнитивно-аффективно-мотивационных расстройств у ЛПА являются облучение в малых дозах и раннее развитие цереброваскулярной патологии [15, 16].

Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью когнитивных нарушений и аффективных расстройств у участников аварийно-восстановительных работ, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Эта проблема не теряет своей актуальности и в настоящее время в связи с вероятностью радиационных аварий и инцидентов в зонах военных конфликтов и природных катастроф.

Цель исследования – изучить особенности развития когнитивных нарушений и аффективных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде.

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 пациентов в возрасте от 55 до 87 лет с диагнозом хроническая цереброваскулярная болезнь. Основная группа (ГО) – 80 ЛПА, группа сравнения (ГС) – 40 пациентов, не подвергавшихся радиационному воздействию.

Критерием включения обследуемых в исследование являлось наличие дисциркуляторной энцефалопатии с разной выраженностью когнитивных нарушений (КН) и аффективных расстройств (АР).

Состояние когнитивных функций оценивали по результатам выполнения нейропсихологических тестов: мини-тест умственного развития (для выявления деменции) (Mini Mental State Examination (MMSE)), монреальская когнитивная оценка (для выявления когнитивных нарушений) (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test)) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ MS Excel 2016 и STATISTICA 10.0. Для оценки типа распределения количественных

данных использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Для повышения точности расчетов проводили анализ выпадающих данных (выбросов), а также преобразование переменных, отличающихся от нормального распределения, с помощью модуля «Подгонка распределения и моделирование» в ППП STATISTICA. Сравнение переменных проводили по U-критерию Манна – Уитни и T-критерию независимых выборок. Количественную оценку корреляционных связей в зависимости от типа распределения выполняли с помощью коэффициентов корреляции Спирмена (r_s) и Пирсона ($r_{x,y}$), сравнение коэффициентов корреляции – с применением модуля ППП STATISTICA «Другие коэффициенты значимости». Для оценки влияния изучаемых факторов на выраженность когнитивного дефицита использовались непараметрические и параметрические методы: ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и дисперсионный анализ ANOVA.

Частоту КН и АР у ЛПА и необлученных пациентов сравнивали с использованием относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ), значимость различий определяли по критерию χ^2 . Выявление причинно-следственных отношений между переменными проводили с применением регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные дескриптивного анализа результатов нейропсихологических тестов (НП-тесты) MMSE, MoCA, HADS и анализа выпадающих значений (выбросов) представлены в табл. 1.

Статистически значимые различия как между ГО и ГС с выбросами, так и без вы-

бросов не выявлены ($p > 0,5$). Значимые различия ($p < 0,001$) обнаружены между основными группами с выбросами и без них.

Необходимым этапом исследования является выявление взаимосвязей и причинно-следственных отношений между изучаемыми переменными: результатами НП-тестирования и факторами, влияющими на эти результаты, – календарный возраст (КВ) и доза облучения. Для проведения сравнительного анализа взаимосвязей между изучаемыми переменными результаты корреляционного анализа, выполненные непараметрическими и параметрическими тестами, обобщены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, статистически значимые различия коэффициентов r_s между факторами и переменными «Деменция» с выбросами и без них отсутствуют в обеих группах. Различия выявлены по коэффициентам $r_{x,y}$ между факторами и переменными «Деменция» с выбросами и без них после подгонки ($p < 0,001$), за исключением взаимосвязи с «Дозой» в основной группе ($p = 0,535$) и с КВ – в группе сравнения ($p = 0,161$). Не обнаружены также в обеих группах статистически значимые различия коэффициентов r_s между факторами и переменными «Когнитивные нарушения» в ГО с выбросами и без них, за исключением взаимосвязи с «Дозой» ($p = 0,031$). Значимо различаются коэффициенты $r_{x,y}$ между переменными «Когнитивные нарушения» с выбросами и без них после подгонки и «Тревогой», а также «Депрессией» ($p < 0,001$) и «Дозой» ($p = 0,018$). В ГС выявлены различия коэффициентов $r_{x,y}$ между переменными «Когнитивные нарушения» с выбросами и без них после подгонки и КВ ($p = 0,006$).

Влияние изучаемых факторов (Тревога, Депрессия, Доза и КВ) на выраженность когнитивного дефицита оценивали с помощью рангового ДА Краскела – Уоллиса (табл. 3).

Таблица 1

Результаты дескриптивного анализа данных нейропсихологических тестов с выбросами и после удаления выпадающих значений, Me (Q1–Q3)

Нейропсихологический тест	Анализ с выпадающими значениями («с выбросами»)		Анализ без выпадающих значений («без выбросов»)	
	Основная группа (ГО)	Группа сравнения (ГС)	Основная группа (ГО)	Группа сравнения (ГС)
MMSE	18 (12–22)	23 (17–28)	18 (13–20)	22 (18–27)
MoCA	19 (12–23)	22 (18–27)	18 (13–20)	22 (18–27)
HADST	9 (7–11)	8 (5–11)	9 (7–11)	8 (5–11)
HADSД	10 (7–12)	9 (5–11)	9 (7–11)	9 (5–11)

Таблица 2

Корреляционные связи между факторами и выраженностью когнитивного дефицита

Тест	Коэффици- циент	Факторы						
		Тревога	Депрессия	КВ	Доза, Гр	Тревога	Депрессия	КВ
		Группа основная			Группа сравнения			
Деменция	r_s	С выбросами						
		-0,505*	-0,732*	-0,509*	-0,514	-0,383*	-0,499*	-0,749*
		Без выбросов						
		-0,457*	-0,747*	-0,548*	-0,372	-0,257*	-0,423*	-0,705*
	p-level	0,692	0,838	0,744	0,285	0,570	0,687	0,690
	$r_{x,y}$	Подгонка с выбросами						
		0,975*	0,973*	0,692*	-0,110	0,878*	0,915*	0,670*
		Подгонка без выбросов						
		0,993*	0,352*	0,845*	-0,008	0,442*	0,276*	0,440*
	p-level	< 0,001	< 0,001	0,015	0,535	< 0,001	< 0,001	0,161
Когнитивные нарушения	r_s	С выбросами						
		-0,473*	-0,631*	-0,524*	-0,579	-0,430*	-0,450*	-0,756*
		Без выбросов						
		-0,451*	-0,606*	-0,616*	-0,293	-0,447*	-0,448*	-0,793*
	p-level	0,862	0,802	0,393	0,031	0,933	0,965	0,708
	$r_{x,y}$	Подгонка с выбросами						
		0,858*	0,944*	0,752*	-0,398	0,931*	0,724*	0,836*
		Подгонка без выбросов						
		0,987*	0,283*	0,738*	0,028	0,959*	0,658*	0,955*
	p-level	< 0,001	< 0,001	0,842	0,018	0,267	0,598	0,006

Примечание: КВ – календарный возраст; * – статистическая значимость $p < 0,05$.

Таблица 3

Результаты оценки влияния изучаемых факторов на выраженность когнитивного дефицита по критерию Н Краскела – Уоллиса

Факторы	Тесты	Группы							
		Основная		Сравнения		Основная		Сравнения	
		с выбросами				без выбросов			
		Н	p-level	Н	p-level	Н	p-level	Н	p-level
Календарный возраст	Деменция	37,96	0,099	22,61	0,255	41,51	0,048	0,0	–
	Когнитивные нарушения	42,93	0,035	21,10	0,331	0,00	–	29,07	0,065
	Тревога	28,06	0,461	25,86	0,134	28,06	0,461	25,86	0,134
	Депрессия	29,58	0,385	21,96	0,287	0,00	–	21,96	0,287
Доза, Гр	Деменция	6,7	0,460	–	–	7,83	0,348	–	–
	Когнитивные нарушения	5,82	0,561	–	–	4,46	0,615	–	–
	Тревога	6,40	0,494	–	–	6,40	0,494	–	–
	Депрессия	7,88	0,344	–	–	0,00	–	–	–
Тревога	Деменция	24,46	0,007	9,65	0,472	17,15	0,017	5,01	0,756
Депрессия		44,92	< 0,001	11,4	0,327	0,0	–	8,08	0,426
Тревога	Когнитивные нарушения	25,95	0,007	10,12	0,341	17,81	0,013	10,12	0,341
Депрессия		37,11	< 0,001	12,33	0,195	0,00	–	12,33	0,125

Таблица 4

Результаты оценки влияния изучаемых факторов на выраженность когнитивного дефицита по критерию F-статистика ДА ANOVA

Факторы	Тесты	Группы			
		Основная		Сравнения	
		Без выбросов			
		F-статистика	p-level	F-статистика	p-level
Календарный возраст	Деменция	23,67	< 0,001	38,56	< 0,001
	Когнитивные нарушения	21,25	< 0,001	38,54	< 0,001
	Тревога	0,27	0,601	3,71	0,062
	Депрессия	4,69	0,074	5,93	0,020
Доза	Деменция	0,54	0,463	–	–
	Когнитивные нарушения	0,94	0,335	–	–
	Тревога	0,41	0,526	–	–
	Депрессия	0,12	0,725	–	–
Тревога	Деменция	23,69	< 0,001	5,90	0,020
Депрессия		79,42	< 0,001	11,28	0,002
Тревога	Когнитивные нарушения	19,03	< 0,001	6,99	0,012
Депрессия		47,7	< 0,001	7,85	0,008

Как видно из табл. 3, влияние возраста на выраженность Деменции, близкое к статистически значимому значению, обнаружено в основной группе с выбросами – $p = 0,099$. Влияние КВ на КН более выражено в ГО ($p = 0,035$), чем в ГС ($p = 0,065$). В ГО с исключенными выбросами влияние КВ на выраженность Деменции оказалось статистически значимым – $p = 0,048$. В ГС без выбросов выявлено близкое к значимому значению влияние возраста на КН ($p = 0,065$). Влияния дозы облучения на выраженность Деменции, КН, Тревоги и Депрессии не обнаружено.

Установлено влияние тревоги на выраженность Деменции в ГО с выбросами и без них соответственно – $p = 0,007$ и $p = 0,013$. Влияние депрессии выявлено только в ГО с выбросами – $p < 0,001$.

Оценка влияния тревоги, депрессии, дозы и КВ на уровень когнитивного дефицита выполнена также с применением ДА ANOVA (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что возраст ЛПА оказывает статистически значимое влияние на выраженность Деменции и КН ($p < 0,001$) в обеих группах. Влияние КВ на выраженность Депрессии у ЛПА близко к статистически значимому уровню ($p = 0,074$). В ГС влияние возраста на выраженность Депрессии статистически значимо ($p = 0,020$), а тревоги – приближается к этому уровню ($p = 0,062$).

Выраженное влияние тревоги и депрессии на выраженность Деменции и КН обнаружено как в основной группе ($p < 0,001$), так и в ГС – Деменции $p = 0,020$ и $p = 0,002$, КН $p = 0,012$ и $p = 0,008$.

Исследование причинно-следственных отношений между изучаемыми факторами и когнитивным дефицитом в обеих группах выполнено методом построения регрессионных моделей.

Регрессионные модели зависимости переменных (MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения, HADST – тревога, HADSД – депрессия) от календарного возраста и дозы облучения в основной группе представлены на рис. 1, а–г.

На рис. 2, а–г, представлены модели зависимости переменных (MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения, HADST – тревога, HADSД – депрессия) от календарного возраста в группе сравнения.

Регрессионные модели зависимости MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения от тревоги и депрессии в обеих группах представлены на рис. 3, а–г.

Качество моделей оценивали по итоговым статистическим характеристикам, включающим коэффициенты корреляции r , коэффициенты детерминации R^2 и статистической значимости p -level. Характеристики качества моделей представлены в табл. 5.

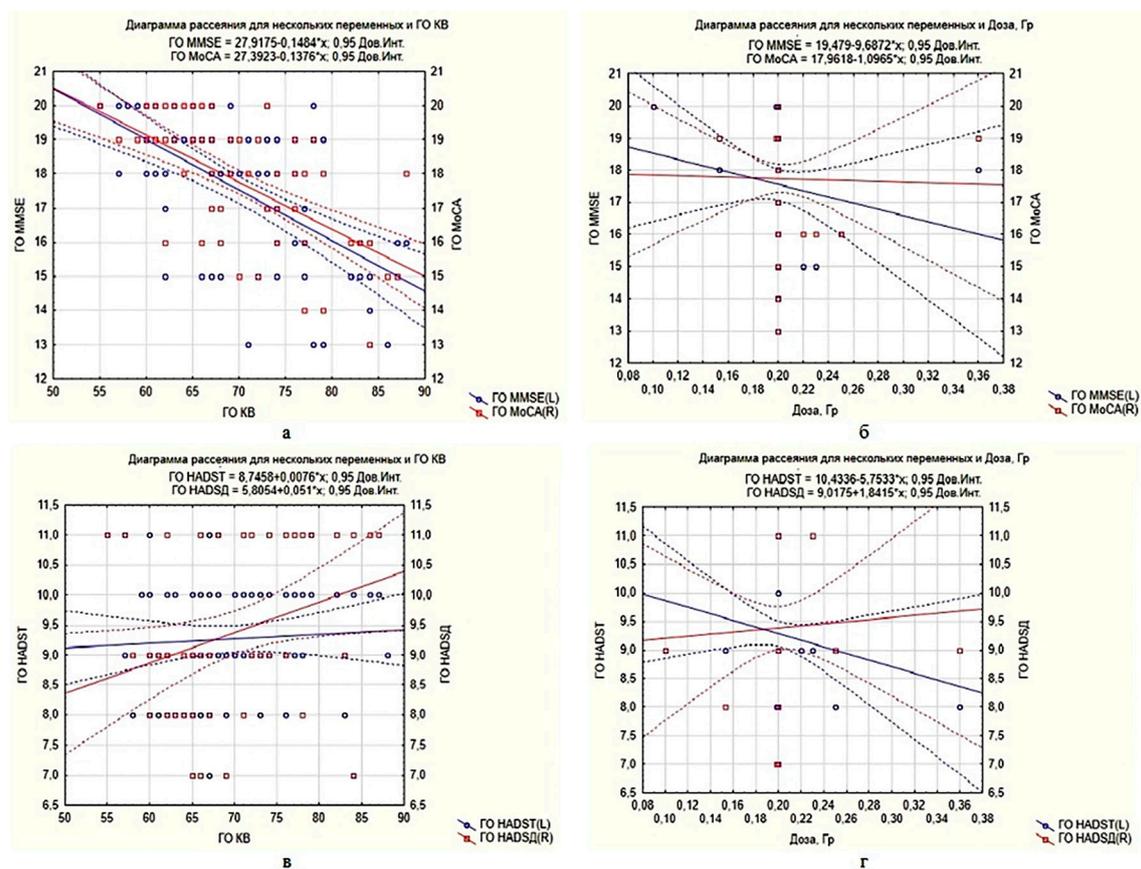


Рис. 1. Регрессионные модели причинно-следственных отношений между зависимыми (MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения, HADST – тревога, HADSd – депрессия) и независимыми переменными (KV и доза, Гр) в основной группе

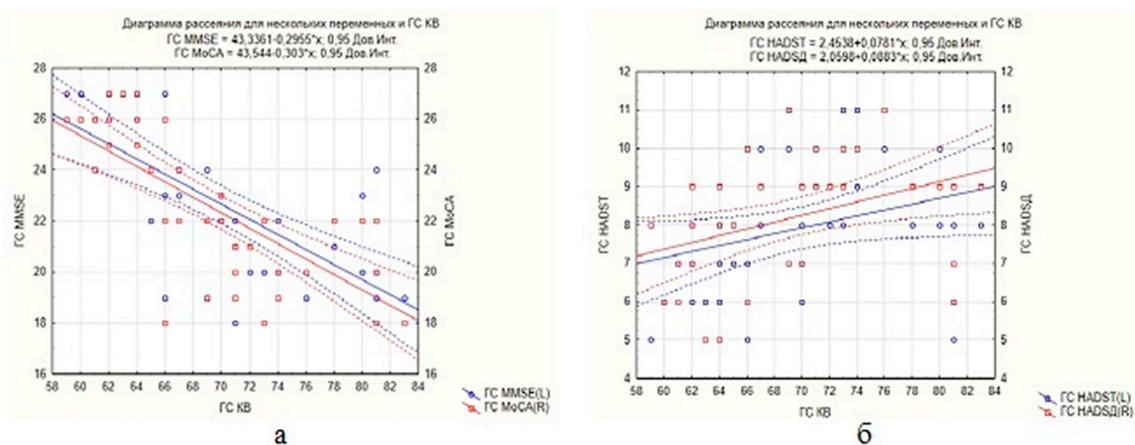


Рис. 2. Регрессионные модели причинно-следственных отношений между зависимыми (MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения, HADST – тревога, HADSd – депрессия) и независимой переменной (KV) в группе сравнения

Вклад независимых переменных в вариацию зависимых переменных определяли по коэффициенту R^2 при статистической значимости $p < 0,05$. В ГО доли дисперсии Деменции и КН, объясненные KV, составили соответственно 31,7% и 36,0%, Депрессии – 8,4%. В ГС эти величины составляли

47,7; 51,7 и 14,1%. Вклад тревоги в дисперсию Деменции у ЛПА составил 18,3%, КН – 18,6%, Депрессии – соответственно 59,7% и 42,9%. В ГС статистически значимый вклад тревоги в дисперсию КН составил 16,3%, депрессии в дисперсию Деменции и КН – соответственно 16,7% и 17,9%.

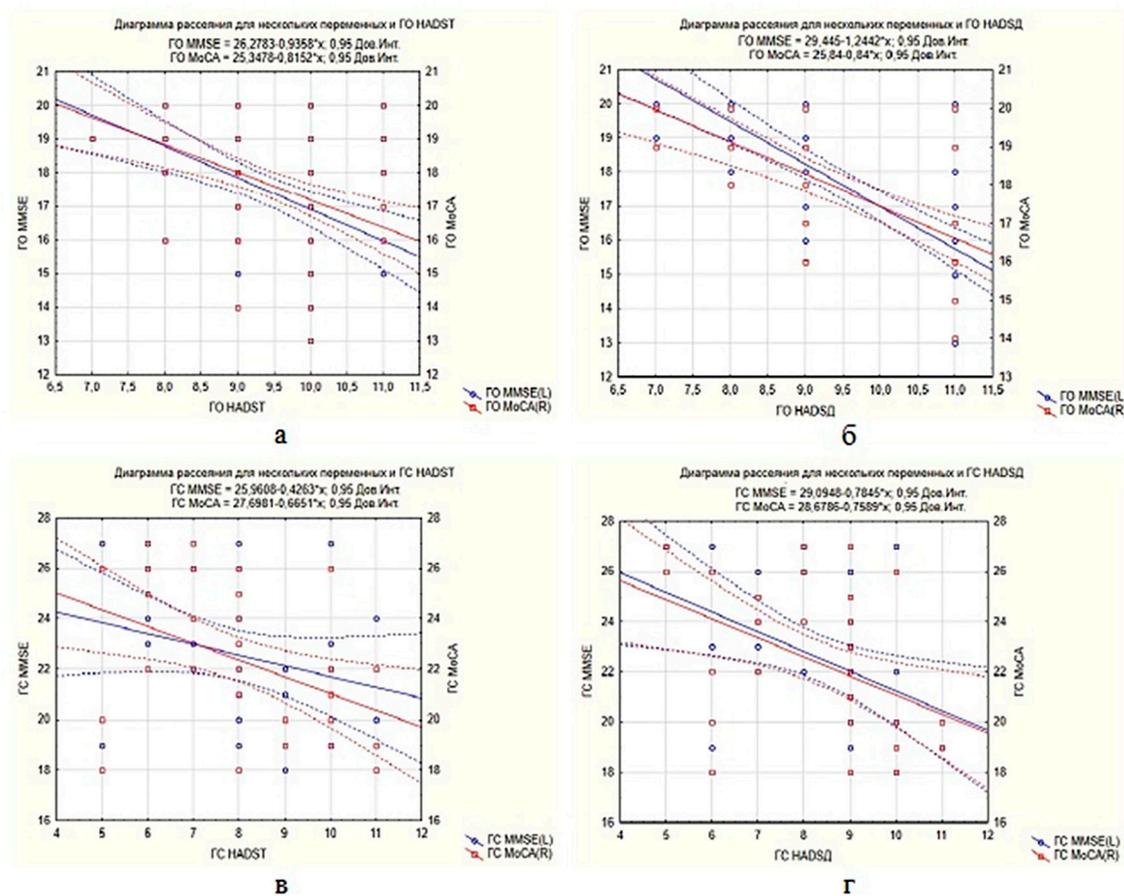


Рис. 3. Регрессионные модели причинно-следственных отношений между зависимыми переменными (MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения) и факторными признаками HADST – тревога и HADSД – депрессия в обеих группах

Обследованных в обеих группах распределили по степени выраженности Деменции, КН, Тревоги и Депрессии в соответствии с результатами НП-тестирования по тестам MMSE, MoCA, HADST, HADSД (рис. 4).

Как показано на рис. 4, доля ЛПА с деменцией легкой степени меньше, чем в ГС – ОР = 0,48 (0,27–0,84; $p = 0,012$), тогда как с деменцией умеренной степени в 4 раза больше (ОР = 4,34; 2,21–8,55; $p < 0,001$). Умеренные КН обнаружены у всех ЛПА, а в ГС – у 76,3 % (ОР = 2,11; 1,17–3,81; $p = 0,018$).

Количество ЛПА без выраженных симптомов тревоги в 5 раз меньше, чем в ГС – ОР = 0,48 (0,10–2,24; $p < 0,001$), с субклинически выраженной тревогой в 3,7 раза больше (ОР = 1,75; 1,26–2,43; $p < 0,001$). Доли лиц с клинически выраженной тревогой в обеих группах сопоставимы (ОР = 1,11; 0,30–4,05; $p = 0,876$). Доля ЛПА без выраженных симптомов депрессии меньше, чем в ГС – ОР = 0,15 (0,05–0,42; $p < 0,001$), тогда

как доля с выраженной депрессией выше более чем в 5 раз – ОР = 5,23 (1,29–21,1; $p = 0,005$).

Когнитивные нарушения и аффективные расстройства у больных с церебральной патологией приводят к снижению качества жизни и социальной дезадаптации, поэтому выявление и оценка факторов, способствующих их развитию, является важной задачей.

Для повышения точности оценок использовались непараметрические и параметрические методы в связи с тем, что первые менее чувствительны по сравнению с параметрическими, а вторые более эффективны при обнаружении реальных эффектов. Результаты, полученные с помощью этих методов, сравнивались между собой. Установлено (табл. 2), что коэффициенты Спирмена при оценке связи между переменными с негауссовым распределением ниже коэффициентов Пирсона между этими переменными, преобразованными в нормальное или близкое к нему распределение ($p < 0,001$).

Таблица 5

Итоговые характеристики регрессионных моделей, приведенных на рис. 1–3

Фактор	Тест	Итоговые статистики		
		r	R ²	p-level
Основная группа				
Календарный возраст	Деменция	-0,563	0,317	< 0,001
	Когнитивные нарушения	-0,599	0,360	< 0,001
	Тревога	-0,059	0,004	0,601
	Депрессия	-0,291	0,084	0,032
Доза, Гр	Деменция	-0,372	0,138	0,411
	Когнитивные нарушения	-0,398	0,158	0,377
	Тревога	-0,614	0,377	0,142
	Депрессия	0,208	0,043	0,655
Тревога	Деменция	-0,423	0,183	< 0,001
	Когнитивные нарушения	-0,431	0,186	< 0,001
Депрессия	Деменция	-0,753	0,567	< 0,001
	Когнитивные нарушения	-0,655	0,429	< 0,001
Группа сравнения				
Календарный возраст	Деменция	-0,691	0,477	< 0,001
	Когнитивные нарушения	-0,719	0,517	< 0,001
	Тревога	0,306	0,093	0,062
	Депрессия	0,376	0,141	0,020
Тревога	Деменция	-0,252	0,064	0,150
	Когнитивные нарушения	-0,403	0,163	0,012
Депрессия	Деменция	-0,409	0,167	0,016
	Когнитивные нарушения	-0,423	0,179	0,001

Сравнение результатов оценки влияния изучаемых факторов на выраженность когнитивного дефицита по критерию Н Краскела – Уоллиса (табл. 3) с аналогичными оценками, полученными по критерию F-статистика ДА ANOVA (табл. 3), показывает, что применение ДА ANOVA позволяет существенно повысить статистическую значимость результатов.

Визуальный анализ моделей причинно-следственных отношений между зависимыми (MMSE – деменция, MoCA – когнитивные нарушения, HADST – тревога, HADSД – депрессия) и независимыми факторными признаками (Тревога, Депрессия, КВ и Доза), представленными на рис. 1 и 2, показывает, что выраженность Деменции и КН возрастает ($p < 0,001$) по мере увеличения возраста как у ЛПА, так и в ГС. С увеличением возраста статистически значимо возрастает выраженность Депрессии как в ГО ($p = 0,032$), так и в ГС ($p = 0,020$). Полученные результаты подтверждают данные В.В. Крюкова [14].

Статистически значимой дозовой зависимости не обнаружено, вместе с тем четко прослеживается тенденция к росту когнитивного дефицита и депрессии, что соответствует данным К.Н. Loganovsky с соавт. [7] о зависимости когнитивных нарушений и аффективных расстройств от дозы облучения. Наличие тревоги и депрессии увеличивает у ЛПА вероятность преобразования КН в Деменцию ($p < 0,001$), что совпадает с результатами В.Н. Краснова с соавт. [17]. В группе сравнения выявлены аналогичные зависимости ($p < 0,05$), за исключением влияния тревоги на Деменцию ($p = 0,05$), что соответствует данным О.В. Котовой [18].

Анализ распределения результатов НП-тестирования показал, что в ГО чаще встречаются ЛПА с умеренной деменцией и с умеренными КН – соответственно $OP = 4,1$ (2,1–8,1; $p < 0,001$) и $OP = 4,2$ (2,4–7,5; $p < 0,001$), с тревогой и депрессией – $OP = 1,6$ (1,2–2,1; $p < 0,001$) и $OP = 1,4$ (1,1–1,8; $p < 0,001$).

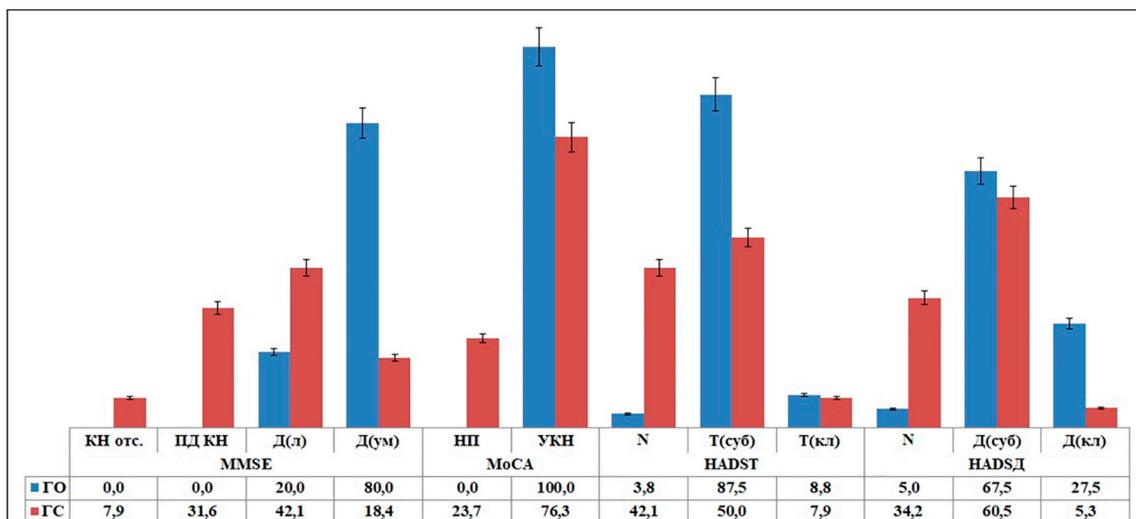


Рис. 4. Распределение обследованных в обеих группах по выраженности когнитивного дефицита, %

Примечание:

Сокращения

MMSE	КН отс.	Нет нарушений когнитивных функций
	ПД КН	Преддементные когнитивные нарушения
	Д(л)	Деменция легкой степени выраженности
	Д(ум)	Деменция умеренной степени выраженности
MoCA	НП	Нормальное познание
	УКН	Умеренные когнитивные нарушения
HADST / HADSД	N	«норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии)
	Т(суб) / Д(суб)	«субклинически выраженная тревога/депрессия»
	Т(кл) / Д(кл)	«клинически выраженная тревога/депрессия»

По данным Н.П. Отрошенко [13], в отдаленном периоде у ЛПА наблюдается рост частоты депрессии, начиная с легкой и умеренной с последующим переходом в тяжелую, и тревоги. Важно отметить, что у ЛПА развитие когнитивных нарушений и аффективных расстройств начинается раньше, чем у необлученных мужчин [3]. Развитие когнитивных нарушений и деменции в отдаленном периоде наблюдалось и у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию вследствие загрязнения р. Течи радиоактивными отходами [19].

Для ЛПА характерно раннее развитие когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств. Аналогичные проявления наблюдаются и после лучевой терапии головного мозга – когнитивные нарушения развиваются уже через 0,5–1 год после облучения, особенно у молодых пациентов [9–11].

В качестве раннего маркера развития когнитивной дисфункции у пациентов с болезнью малых сосудов можно рассматривать нарушение перфузии в области под-

корковых структур [20]. Одной из причин, приводящих к когнитивному дефициту, является эндотелиальная дисфункция вследствие микроциркуляторных нарушений, вызывающая снижение реактивности мелких сосудов и, соответственно, перфузии в структурах головного мозга, обеспечивающих когнитивные функции. Нарушение кровообращения в этих структурах прямо связано с результатами тестирования [21].

Таким образом, установлено, что выраженность деменции и когнитивных нарушений в обеих группах связана с возрастом обследованных, причем вклад этого фактора в объясненную дисперсию Деменции и КН выше, чем у необлученных пациентов – соответственно 47,7% и 51,7%, а у ЛПА – 31,7% и 36,0%. Вместе с тем число ЛПА с деменцией умеренной степени в 9 раз, а с умеренными когнитивными нарушениями в 3 раза больше, чем в ГС – соответственно $OR = 4,3$ (2,2–8,6; $p < 0,001$) и $OR = 2,1$ (1,2–3,8; $p = 0,018$), что связано с ранним развитием эндотелиальной дисфункции вследствие радиационного воздействия.

Заключение

В отдаленном периоде у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС когнитивные нарушения и аффективные расстройства развиваются значительно раньше, чем у лиц сопоставимого возраста, не подвергавшихся радиационному воздействию. Полученные данные позволяют прогнозировать вероятность перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию, что важно для своевременного назначения индивидуальной терапии и оценки ее эффективности.

Список литературы

1. Farid K., Petras S., Ducasse V., Chokron S., Helft G., Blacher J., Caillat-Vigneron N. Brain perfusion SPECT imaging and acetazolamide challenge in vascular cognitive impairment // *Nuclear medicine communications*. 2012. Vol. 33, Is. 6. P. 571–580. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328351d583.
2. Куликова Т.А., Мешков Н.А., Солодкий В.А., Нуднов Н.В., Сергеев Н.И. МРТ-признаки структурных и перфузионных изменений при хронической ишемии головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // *Медицинская визуализация*. 2024. Т. 28, № 3. С. 65–76. DOI: 10.24835/1607-0763-1490.
3. Литовченко Т.А., Завальная Е.П., Тондий О.Л., Таций Н.П. Особенности течения цереброваскулярных нарушений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2017. № 1. С. 69–74.
4. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. № 11 (Прил. 3). С. 61–67.
5. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia // *Vascular health and risk management*. 2008. Vol. 4, Is. 2. P. 363–381.
6. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях // *Доктор.Ру*. 2009. № 4 (48). С. 7–12.
7. Loganovsky K.N., Bomko M.O., Abramenko I.V., Kuts K.V., Belous N.I., Masiuk S.V., Gresko M.V., Loganovska T.K., Antypchuk K.Y., Perchuk I.V., Kreinis G.Y., Chumak S.A. Neuropsychobiological mechanisms of affective and cognitive disorders in the Chernobyl clean-up workers taking into account the specific gene polymorphisms // *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2018. Is. 23. P. 373–409. English, Ukrainian. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-373-409.
8. Makale M.T., McDonald C.R., Hattangadi-Gluth J.A., Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours // *Nature reviews. Neurology*. 2017. Vol. 13, Is. 1. P. 52–64. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.185.
9. Pazzaglia S., Briganti G., Mancuso M., Saran A. Neurocognitive Decline Following Radiotherapy: Mechanisms and Therapeutic Implications // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, Is. 1. P. 146. DOI: 10.3390/cancers12010146.
10. Rube C.E., Raid S., Palm J., Rube C. Radiation-Induced Brain Injury: Age Dependency of Neurocognitive Dysfunction Following Radiotherapy // *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15, Is. 11. P. 2999. DOI: 10.3390/cancers15112999.
11. Shamsesfandabadi P., Patel A., Liang Y., Shepard M.J., Wegner R.E. Radiation-Induced Cognitive Decline: Challenges and Solutions // *Cancer management and research*. 2024. Is. 16. P. 1043–1052. DOI: 10.2147/CMAR.S441360.
12. Алексанин С.С. Результаты многолетних исследований особенностей соматической патологии в отдаленном периоде после радиационных аварий // *Радиационная гигиена*. 2009. Т. 2, № 1. С. 5–7.
13. Отрошенко Н.П. Характеристика депрессии при органическом поражении головного мозга у пострадавших в результате радиационной катастрофы // *Современные инновации*. 2016. № 6 (8). С. 76–77.
14. Крюков В.В. Состояние когнитивной сферы участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2023 № 2. С. 95–105. DOI: 10.58708/2074-2088.2023-2(30)-95-105.
15. Krasnov V.N. Long term study of Chernobyl disaster consequences: clinical, neurological, neuropsychological data // *Psihijatrija danas*. 2012. Vol. 44, Is. S. P. 58.
16. Рыжова И.А. Значение наследия А.Р. Лурии для современной нейропсихиатрии: исследование когнитивных нарушений у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // *Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика*. 2014. № 4 (6). URL: <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения: 10.11.2024).
17. Краснов В.Н., Крюков В.В., Емельянова И.Н., Рыжова И.А., Самедова Э.Ф., Захаров А.М. Долговременное изучение психического здоровья ликвидаторов последствий чернобыльской аварии // *Доктор.Ру*. 2016. № 4 (121). С. 44–48.
18. Котова О.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств // *Consilium Medicum*. 2015. Т. 17, № 2. С. 41–46.
19. Буртовая Е.Ю., Аклеев А.В. Результаты исследования отдаленных когнитивных нарушений у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // *Тюменский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 3. С. 32–39.
20. Емелин А.Ю., Бойков И.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М., Дынин П.С., Лупанов И.А. Сравнительная оценка перфузии и метаболизма головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными расстройствами // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2023. Т. 42, № 4. С. 391–402. DOI: 10.17816/rmmar501788.
21. Яковлев Н.А., Абраменко Ю.В. Эмоциональные и когнитивные расстройства у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012. Т. 8, № 2. С. 570–574.

УДК 614.253.4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АККРЕДИТАЦИОННОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПО СТАНДАРТАМ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКИХ БАЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИКЛИНИК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Кыдыкбаева Н.Ж.

*Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки
и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова, Бишкек,
e-mail: kydykbaeva2006@gmail.com*

Цель исследования – сравнительная оценка результатов аккредитационной экспертизы по стандартам материально-технических баз 11 стоматологических организаций здравоохранения, по которым определены показатели соответствия установленным стандартам аккредитации. Наибольший процент соблюдения продемонстрировали стоматологические клиники Узгена и Нооката (84%), занявшие первое место в рейтинге. Схожие результаты имеют Иссык-Кульская, Чолпон-Атинская и Алайская стоматологические клиники (81%), что обеспечило им третью позицию в рейтинге. Средние показатели комплаенса, 77 и 78%, были получены четырьмя стоматологическими клиниками. Меньше всего по нормативам соответствовала Баткенская областная стоматологическая поликлиника с результатом 71%, которая заняла девятое место. Полученные данные свидетельствуют о существенных различиях в уровне состояния материально-технической базы между стоматологическими клиниками с учетом территориальных особенностей. Это свидетельствует о необходимости внедрения комплексных мер по повышению уровня материально-технического обеспечения поликлиник, в том числе по привлечению инвестиций и адекватному финансированию, модернизации стоматологических клиник как на региональном, так и на республиканском уровнях здравоохранения. Результаты анализа должны быть использованы для планирования мероприятий по оптимизации доступности и качества стоматологической помощи для населения, а также по совершенствованию национальной системы аккредитации.

Ключевые слова: аккредитация, стандарты, процент соответствия, стоматологические поликлиники, материально-техническая база, ранжирование

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF ACCREDITATION EXPERTISE ACCORDING TO THE STANDARDS OF MATERIAL AND TECHNICAL BASES OF DENTAL CLINICS OF THE KYRGYZ REPUBLIC

Kydykbaeva N.Zh.

*Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov,
Bishkek, e-mail: kydykbaeva2006@gmail.com*

The purpose of the study: a comparative assessment of the results of the accreditation examination according to the standards of the material and technical bases of 11 dental health care organizations, for which the indicators of compliance with the established accreditation standards were determined. Uzgen and Nookat dental clinics (84%), which took first place in the ranking, demonstrated the highest percentage of compliance. Issyk-Kul regional, Cholpon-Ata and Alai dental clinics have similar results (81%), which provided them with the third position in the rating. Average compliance rates of 77% and 78% were obtained by four dental clinics. Batken Regional Dental Clinic was the least compliant with the standards with a result of 71%, which took ninth place. The data obtained indicate significant differences in the level of the state of material and technical bases between dental clinics, taking into account territorial features. This indicates the need to introduce comprehensive measures to improve the level of material and technical support of polyclinics, including attracting investments and adequate financing for the modernization of dental clinics both at the regional and national levels of health care. The results of the analysis should be used to plan measures to optimize the availability and quality of dental care for the population, as well as to improve the national accreditation system.

Keywords: accreditation, standards, percentage of compliance, dental clinics, material and technical base, ranking

Введение

Аккредитация медицинских организаций играет ключевую роль в обеспечении высокого качества и безопасности предоставляемой медицинской помощи. Она позволяет оценивать деятельность учреждений на соответствие установленным стандартам, что способствует улучшению контроля за соблюдением норм и правил,

повышению уровня доверия пациентов и гарантированности профессионализма предоставляемых услуг.

В разных странах мира накоплен значительный опыт в области аккредитации, который демонстрирует влияние этой процедуры на результаты лечения, организацию работы и удовлетворенность пациентов. Изучение зарубежного опыта аккре-

дитации позволяет не только оценить ее эффективность, но и адаптировать лучшие практики для улучшения национальных систем здравоохранения.

Исследования, проведенные в Южной Корее, США, Австралии и других странах, подтверждают значимость аккредитации в достижении высоких клинических и организационных результатов. Например, Y.J. Chun, B.Y. Lee, Y.H. Lee установили снижение внутрибольничной смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после прохождения аккредитации в госпиталях Южной Кореи [1]. Аналогично M.B. Lam, J.F. Figueroa, Y. Feyman, K.E. Reimold, E.J. Orav, A.K. Jha выявили связь между аккредитацией и улучшением клинических показателей в больницах США [2]. Более того, T. Ko, C.-H. Yang, C.-T. Mao, L.-T. Kuo, M.-J. Hsieh, D.-Y. Chen показали в исследовании о положительном влиянии аккредитации на клинические исходы у пациентов с острым коронарным синдромом [3]. В Австралии аккредитация оказалась стимулирующим фактором для изменений в процессах управления и оказания медицинской помощи: так, D. Greenfield, S.A. Lawrence, A. Kellner, K. Townsend, A. Wilkinson отмечают, что аккредитация способствует внедрению более качественных практик в области управления человеческими ресурсами и клинической работы [4]. Исследование A.E. Aboshaiqah, W.B. Alonazi, J.G. Patalagsa в Саудовской Аравии показало, что пациенты оценивают качество медицинской помощи выше в аккредитованных учреждениях по сравнению с неаккредитованными [5]. В Израиле D. Sperling и R.B. Pikkell по результатам своих исследований отмечают, что аккредитация способствует защите прав пациентов [6].

Особого внимания заслуживает опыт аккредитации медицинских учреждений в странах СНГ, в частности в Казахстане, где создана и совершенствуется национальная система аккредитации и, несмотря на добровольный характер аккредитации, в некоторых регионах доля аккредитованных клиник достигает 60–70%. С 2012 г. стандарты, используемые в Казахстане, аккредитованы Международным обществом качества в здравоохранении (ISQua) и регулярно пересматриваются. Центр аккредитации по качеству в здравоохранении в Нур-Султане стал первым в СНГ независимым аккредитационным органом, аккредитованным ISQua по стандартам Международной ассоциации внешней оценки (IEEA) [7].

Таким образом, международный опыт аккредитации медицинских организаций подтверждает ее значение как важного ме-

ханизма улучшения качества медицинской помощи и организации процессов в здравоохранении. В условиях современного здравоохранения аккредитация становится неотъемлемым элементом системы управления качеством медицинских услуг, охватывая аспекты структурно-функционального анализа, лицензирования и сертификации, а также изучение менеджмента качества в медицине, приобретает особое значение, включая стоматологическую практику. Внедрение стандартов и технологий управления способствует улучшению не только операционных процессов, но и общей результативности стоматологической помощи. Исторический анализ становления национальной системы аккредитации позволяет определить ключевые этапы и факторы, влияющие на ее развитие. Такие исследования дают возможность адаптировать успешные международные практики к национальным условиям, подчеркивая важность нормативной базы, разработанной для организаций здравоохранения стоматологического профиля, и методов контроля качества в целом [8]. То есть изучение и мониторинг процедуры аккредитации государственных стоматологических поликлиник на всех этапах прохождения является важным и востребованным направлением, способствующим совершенствованию системы здравоохранения, повышению доступности и качества стоматологической помощи населению.

В связи с вышеизложенным **целью исследования** явилась сравнительная оценка результатов аккредитационной экспертизы стоматологических поликлиник по стандартам материально-технических баз, определение уровней соответствия и выявления ключевых различий между регионами для обоснования рекомендаций по улучшению материально-технического обеспечения.

Материалы и методы исследования

Базой исследования являлись 11 государственных стоматологических поликлиник (СП) из четырех областей: по Ошской области представлены 4 стоматологические поликлиники, по Иссык-Кульской и Баткенской областям – 3 в каждой области, одна стоматологическая поликлиника по Таласской области. Основными материалами исследования послужили:

- нормативно-правовые акты, регламентирующие процедуру аккредитации [8, с.153];
- официальные протоколы и отчеты предыдущих аккредитационных экспертиз;
- стандарты аккредитации по блоку «Материально-техническая база и окружающая среда», где учитывались следующие

ключевые аспекты: наличие и состояние специализированного стоматологического оборудования, соответствие санитарно-гигиеническим требованиям (основные здания и прилегающие территории), обеспечение необходимыми расходными материалами; степень износа оборудования и необходимость его модернизации, наличие современных информационных технологий для ведения учета и диагностики стоматологического оборудования, аппаратуры и приборов.

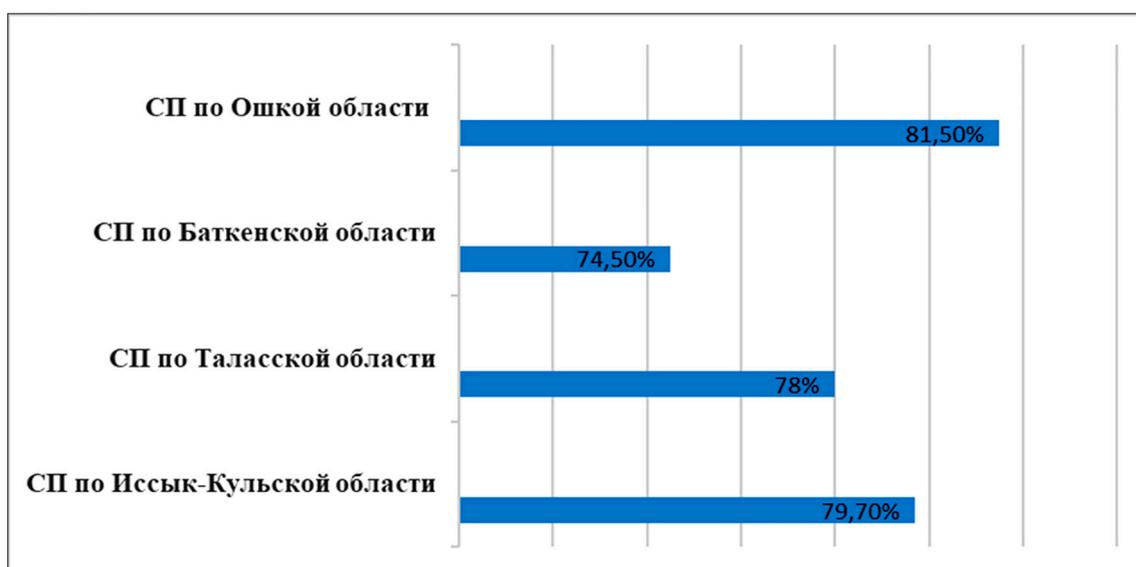
Методы исследования: аналитический (качественный и количественный анализ), сопоставительный и статистический анализ. Качественный анализ: сравнение перечней обязательного оборудования, инфраструктурных требований и уровня соответствия стандартам в поликлиниках. Количественный анализ: расчет интегральных показателей соответствия 23 стандартам по следующим направлениям: оснащение стоматологических кабинетов, доступность современной аппаратуры, соблюдение норм санитарно-гигиенического состояния.

Межрегиональное сравнение: сопоставление средних уровней соответствия между регионами (ранжирование). Оценка ключевых различий; для выявления различий между регионами анализировались следующие параметры: доля поликлиник, полностью соответствующих требованиям стандартов; частота выявления недостатков в каждой категории – здание, оборудование; влияние уровня финансирования и региональные особенности по материально-техническому обеспечению.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании сравнительного анализа данных по уровню соответствия стоматологических поликлиник 23 стандартам аккредитации материально-технической базы были выявлены значительные различия как внутри областей, так и между ними. В исследовании приняли участие 11 стоматологических поликлиник из четырех областей. Наиболее высокий средний показатель соответствия продемонстрировали поликлиники Ошской области (81,5%), в то время как наиболее низкий – поликлиники Баткенской области (74,7%). Уровень соответствия стандартам в четырех областях отличается, однако отклонения относительно общего среднего значения остаются умеренными: так, стандартное отклонение составило 2,51% (рисунок).

Процент соответствия стандартам аккредитации варьировал от 71 до 84%, что свидетельствует о неоднородности материально-технического обеспечения по представленным областям. Максимальное соответствие, 84%, зарегистрировано в двух поликлиниках Ошской области – Узгенской и Ноокатской стоматологических поликлиниках. Минимальное соответствие, 71%, отмечено в Баткенской областной стоматологической поликлинике. Средний процент соответствия по всем исследованным стоматологическим поликлиникам составил 78,1%, что указывает на относительно высокий уровень выполнения требований, однако требует совершенствования в ряде аспектов (таблица).



Средние показатели соответствия стандартам по областям в %

Экспертная оценка по стандартам материально-технических баз

№	Организации здравоохранения стоматологического профиля (по областям)	Процент соответствия стандартам аккредитации по материально-техническим базам	Ранг
	Иссык-Кульская область	79,7%,	
1.	Иссык-Кульская областная СП г. Кара-Кол	81 %	3
2.	СП г. Балыкчы	77%	6
3.	СП г. Чолпон-Аты	81 %	3
	Таласская область		
4.	Таласская областная СП	78%	5
	Баткенская область	74,7%,	
5	Баткенская областная СП	71 %	9
6	Кадамжаская СП	75%	7
7	Кызыл-Кийская СП	78%	5
	Ошская область	81,5%,	
8.	Узгенская СП	84%	1
9.	Ноокатская СП	84%	1
10	Алайская СП	81 %	3
11	Кара-Кульджинская СП	77%	6
	Средний показатель	78,1%,	

По Иссык-Кульской области участвовали три СП: Иссык-Кульская областная СП г. Кара-Кол – 81% (3 ранг); СП г. Балыкчы – 77% (6 ранг); СП г. Чолпон-Аты – 81% (3 ранг). Средний показатель по области составил 79,7%, что выше среднего по выборке. СП в городах Кара-Кола и Чолпон-Аты продемонстрировали одинаково высокий уровень соответствия, 81%, что обеспечило им третье место в общем рейтинге. Однако в поликлинике Балыкчы зафиксирован более низкий уровень – 77%, что указывает на необходимость усиления контроля за соблюдением стандартов.

В Таласской областной стоматологической поликлинике процент соответствия стандартам материально-технической базы составил 78% (5 ранг). Данный результат является средним по выборке, однако наличие только одной поликлиники из области ограничивает возможность выявления внутренней вариативности и анализа факторов, влияющих на соответствие стандартам аккредитации.

В Баткенской области обследованы три поликлиники: Баткенская областная СП – 71% (9 ранг); Кадамжаская СП – 75% (7 ранг); Кызыл-Кийская СП – 78% (5 ранг). Средний показатель по области составил 74,7%, что ниже среднего по выборке. Наименьший уровень соответствия отмечен в Баткенской областной СП – 71%, что обусловлено недостаточным финансирова-

нием и устаревшим оборудованием. Более высокие показатели в поликлиниках Кадамжая (75%) и Кызыл-Кии (78%) указывают на частичное соблюдение стандартов, но требуют модернизации материально-технической базы.

Ошская область продемонстрировала самые высокие результаты среди представленных регионов: Узгенская стоматологическая поликлиника – 84% (1 ранг), Ноокатская стоматологическая поликлиника – 84% (1 ранг), Алайская стоматологическая поликлиника – 81% (3 ранг), Кара-Кульджинская стоматологическая поликлиника – 77% (6 ранг). Средний показатель по области составил 81,5%, что является лучшим результатом среди представленных регионов. Высокие показатели Узгенской и Ноокатской поликлиник (84%) обеспечили им первое место в общем рейтинге. Однако результат Кара-Кульджинской поликлиники (77%) указывает на необходимость проведения дополнительных проверок и устранения выявленных недостатков.

Выявленные различия показали межрегиональную вариативность: наиболее высокий показатель соответствия продемонстрировали поликлиники Ошской области (81,5%), в то время как наиболее низкий – поликлиники Баткенской области (74,7%). Низкий процент может коррелировать с географической удаленностью, с уровнем финансирования, плотностью населения

и доступностью современных технологий, то есть это свидетельствует о системных проблемах в регионе. Также следует сказать о внутриобластной неоднородности показателей: в Иссык-Кульской и Ошской областях зафиксированы существенные различия между поликлиниками, что требует углубленного анализа причин таких расхождений.

В целом полученные данные подтверждают наличие значительных различий в уровне соответствия стандартам аккредитации между регионами. Основными причинами являются: неравномерное распределение финансирования; различия в кадровом обеспечении; состояние инфраструктуры и доступность современного стоматологического оборудования. Результаты исследования указывают на необходимость разработки адресных рекомендаций для каждого региона. В перспективе необходимо усилить контроль за соблюдением стандартов, а также рассмотреть возможность увеличения финансирования поликлиник с низкими показателями. Кроме того, проведение регулярных обучающих мероприятий для руководителей стоматологических поликлиник будет способствовать повышению эффективности управления и улучшению результатов аккредитации.

Заключение

Проведенное исследование показало значительную межрегиональную и внутриобластную вариативность в уровне соответствия стоматологических поликлиник стандартам аккредитации по материально-техническому обеспечению. Наилучшие результаты продемонстрировали поликлиники Ошской области, где средний показатель соответствия составил 81,5%, а наибольший процент (84%) зафиксирован в Узгенской и Ноокатской стоматологических поликлиниках. В то же время самым низким оказался уровень соответствия в Баткенской области (средний показатель 74,7%), что указывает на необходимость системного подхода к улучшению ситуации в данном регионе. Основные факторы, влияющие на различия, включают уровень финансирования, доступность современного оборудования, соблюдение санитарно-гигиенических норм и качество управления стоматологическими поликлиниками. Для повышения уровня соответствия стандартам аккредитации и обеспечения равного доступа к качественной стоматологической помощи рекомендуется: разработать адрес-

ные меры поддержки для регионов с низкими показателями, включая увеличение финансирования и модернизацию оборудования. Усилить контроль за выполнением стандартов аккредитации в поликлиниках с результатами ниже среднего. Провести обучающие мероприятия для руководителей стоматологических поликлиник по вопросам эффективного управления ресурсами. Пересмотреть и обновить стандарты аккредитации с учетом современных технологий и потребностей населения. Результаты данного исследования могут служить основой для выработки практических рекомендаций, направленных на улучшение материально-технической базы стоматологических поликлиник, что в итоге приведет к повышению доступности и качества стоматологической помощи населению.

Список литературы

1. Chun Y.J., Lee B.Y., Lee Y.H. Association between Accreditation and In-Hospital Mortality in Patients with Major Cardiovascular Diseases in South Korean Hospitals: Pre-Post Accreditation Comparison. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2020. Vol. 56, Is. 9. [Электронный ресурс]. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7558878/pdf/medicina-56-00436.pdf> (дата обращения: 27.11.2024).
2. Lam M.B., Figueroa J.F., Feyman Y., Reimold K.E., Orav E.J., Jha A.K. Association between patient outcomes and accreditation in US hospitals: observational study // *BMJ* (Clinical research education). 2018. No. 363. P. 4011. DOI: 10.1136/bmj.k4011.
3. Ko T., Yang C.-H., Mao C.-T., Kuo L.-T., Hsieh M.-J., Chen D.-Y. Effects of National Hospital Accreditation in Acute Coronary Syndrome on In-Hospital Mortality and Clinical Outcomes // *Acta Cardiologica Sinica*. 2020. Vol. 36, Is. 5. P. 416–427. DOI: 10.6515/ACS.202009_36(5).20200421A.
4. Greenfield D., Lawrence S.A., Kellner A., Townsend K., Wilkinson A. Health service accreditation stimulating change in clinical care and human resource management processes: A study of 311 Australian hospitals // *Health Policy*. 2019. Vol. 123, Is. 7. P. 661–665. DOI: 10.1016/j.healthpol.2019.04.006.
5. Aboshaiqah A.E., Alonazi W.B., Patalagsa J.G. Patients' assessment of quality of care in public tertiary hospitals with and without accreditation: comparative cross-sectional study // *Journal of Advanced Nursing*. 2016. Vol. 72, Is. 11. P. 2750–2761. DOI: 10.1111/jan.13025.
6. Sperling D., Pikkell R.B. Promoting patients' rights through hospital accreditation // *Israel Journal of Health Policy Research*. 2020. Vol. 9, Is. 47. URL: https://www.researchgate.net/publication/344170504_Promoting_Patients'_Rights_through_Hospital_Accreditation (дата обращения: 27.11.2024). DOI: 10.1186/s13584-020-00405-1.
7. Айыпханова А.Т., Каупбаева Б.Т., Оспанов Д.М., Газезов Ф.М. Опыт Республики Казахстан в передаче функции национальной аккредитации поставщиков медицинских услуг в независимую среду // *Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни, профилактики заболеваний и укрепления здоровья*. 2021. № 1. С. 9–18.
8. Кыдыкбаева Н.Ж. Результаты аккредитации стоматологических поликлиник в Кыргызской Республике // *Клиническая стоматология*. 2024. Т. 27, № 1. С. 152–155. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_1_152.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАКРОФАГАЛЬНОЙ МУЛЬТИНУКЛЕАЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Ильин Д.А.

*НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск,
e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

Многоядерные макрофаги имеют существенное значение в патогенезе туберкулезного гранулематоза, характеризующегося тяжестью последствий, что обуславливает актуальность исследования роли этих клеток в целлюлярных процессах и дифференцировке. Цель исследования – на основании данных научной литературы охарактеризовать взаимосвязь процессов макрофагальной мультинуклеации и реализации клеточных процессов и дифференцировки. Проведен анализ свыше 100 научных публикаций с использованием баз данных Национальной электронной библиотеки, eLibrary, PubMed, из которых выбрано 30 источников научной литературы, содержащих актуальную информацию в соответствии с темой исследования. Согласно результатам проведенного исследования определено, что в физиологических условиях ведущим механизмом полинуклеации макрофагов является amitosis, который содействует оптимизации ядерно-цитоплазматических соотношений, но при патологии главная роль принадлежит слиянию макрофагов в результате влияния фузогенных медиаторов. Было выявлено, что признаками приспособительных процессов на целлюлярном уровне являются клеточная фузия и amitosis, но на тканевом уровне реализации компенсаторных реакций служит увеличение численности полинуклеаров, что обусловлено характером клеточной дифференцировки. Сделано заключение о взаимосвязи компенсаторно-приспособительных процессов и особенностей структурной и функциональной дифференцировки многоядерных макрофагов, в последнем случае сопряженной с феноменом их поляризации, что содействует пониманию патогенеза туберкулезного гранулематоза.

Ключевые слова: макрофаги, клеточное слияние, amitosis, компенсаторно-приспособительные процессы, туберкулезный гранулематоз

THE RELATIONSHIP OF MACROPHAGE MULTINUCLEATION AND THE IMPLEMENTATION OF CELLULAR PROCESSES AND DIFFERENTIATION

Ilin D.A.

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru

Multinucleated macrophages are essential in the pathogenesis of tuberculous granulomatosis, characterized by the severity of the consequences of its incidence, which determines the relevance of studying the role of these cells in cellular processes and differentiation. The purpose of the study is to characterize the relationship between the processes of macrophage multinucleation and the implementation of cellular processes and differentiation based on scientific literature data. The analysis of over 100 scientific publications using the databases of the National Electronic Library, eLibrary, PubMed, from which 30 sources of scientific literature containing relevant information in accordance with the research topic were selected. According to the results of the study, it was determined that under physiological conditions, the leading mechanism of macrophage polynucleation is amitosis, which contributes to the optimization of nuclear-cytoplasmic ratios, but in pathology the main role belongs to the fusion of macrophages, as a result of the influence of fusogenic mediators. It was revealed that the signs of adaptive processes at the cellular level are cellular fusion and amitosis, but at the tissue level, an increase in the number of polynuclears serves as an implementation of compensatory reactions, which is due to the nature of cellular differentiation. A conclusion is made about the relationship between compensatory and adaptive processes and the features of structural and functional differentiation of multinucleated macrophages, in the latter case associated with the phenomenon of their polarization, which contributes to the understanding of the pathogenesis of tuberculous granulomatosis.

Keywords: macrophages, cell fusion, amitosis, compensatory and adaptive processes, tuberculous granulomatosis

Введение

Прежде всего, следует отметить существенно факт существования многоядерных клеток [1–3]. Несомненно, они могут иметь различное происхождение [2; 4; 5]. Это относится в том числе к клеткам макрофагального генеза [6–8] и составляет феномен полинуклеаров, образующий фундаментальную биологическую проблему. Теоретическая компонента проблемы многоядер-

ных клеток обусловлена необходимостью изучения фундаментальных механизмов их формирования и специфики их функционирования в физиологических и патологических условиях, а также потребностью в систематизации этой информации [9] с целью выделения классификационных подходов при рассмотрении данных вопросов.

В то же время наличие различных типов макрофагальных многоядерных клеток подчеркивает необходимость исследования

в первую очередь полинуклеаров макрофагального происхождения, участвующих в развитии патологических и компенсаторно-приспособительных процессов, что имеет патогенетическое значение, обуславливая актуальность исследования данной проблемы и определяет прикладное значение таковой [9].

Роль макрофагов в компенсаторно-приспособительных процессах, несомненно, детерминирует патогенез обширной группы заболеваний, будучи направленной на восстановление структурного гомеостаза. В этой связи необходимо вспомнить о значении многоядерных макрофагальных производных в хроническом воспалении [9]. Особенно хотелось бы подчеркнуть роль макрофагов в патогенезе туберкулеза [10–12], который характеризуется распространенностью [13–15] и имеет, кроме того, внелегочные формы [16; 17].

Посему несомненна актуальность проведения комплекса перспективных исследований, направленных на уточнение комплекса патогенетических аспектов развития туберкулезного гранулематоза, что служит разработке способов его терапевтической коррекции, в том числе на базе учета характера клеточной мультинуклеации, апоптоза и дифференцировки в зависимости от значения компенсаторно-приспособительных реакций в реализации этих процессов у макрофагов, используемых как пункты приложения методов патогенетической терапии данного инфекционного гранулематоза.

Цель исследования – на основании данных научной литературы охарактеризовать взаимосвязь процессов макрофагальной мультинуклеации и реализации клеточных процессов и клеточной дифференцировки.

Материалы и методы исследования

В процессе подготовки обзора научной литературы по проблеме взаимосвязи макрофагальной мультинуклеации и осуществления клеточных реакций и целлюлярной дифференцировки было проанализировано свыше 100 научных публикаций за более чем двадцать лет, из которых для дальнейшего анализа информации и систематизации таковой с целью ее обобщения отобрано 30 источников научной литературы, как наиболее отвечающих основной задаче исследования данной проблемы. При поиске научной информации по вышеозначенной теме проводили отбор соответствующих сведений из ряда отечественных и зарубежных научных медицинских журналов и учитывали информацию, содержащуюся в базах данных Национальной электронной библиотеки, eLibrary и PubMed.

Проведен разносторонний анализ взаимосвязи процессов макрофагальной мультинуклеации и реализации компенсаторно-приспособительных процессов, а также структурной и физиологической дифференцировки многоядерных макрофагальных производных, в том числе в совокупности с осуществлением M1/M2-поляризации макрофагов. Анализ научной информации был реализован с учетом патогенетических и эпидемиологических аспектов развития туберкулезного гранулематоза, широко распространенного и социально значимого.

Результаты исследования и их обсуждение

В связи с основной целью проведения анализа актуальной научной информации по представленной проблеме несомненный интерес представляют следующие факты. К механизмам формирования многоядерных макрофагальных производных относится клеточное слияние [9; 18; 19]. Последнее контролируется посредством медиаторов, оно исполняется при участии молекул клеточной поверхности, и, кроме того, к процессам макрофагальной мультинуклеации причисляется amitotическое деление ядер, имеющее различные морфологические варианты реализации [9]. Феномен клеточной мультинуклеации, включающий широкую сферу аспектов изучения особенностей формирования полинуклеаров [9], имеет тесную связь с исследованием компенсаторно-приспособительных процессов, реализуемых на клеточном и тканевом уровнях структурной организации.

В первом случае очевидным примером может служить формирование мультинуклеаров в результате amitotического деления ядер их мононуклеарных предшественников, что содействует оптимизации соотношения между показателями площади поверхности ядер и объемом цитоплазмы, способствующей адекватному осуществлению обмена молекулами между ними, в итоге обуславливающему адекватную реализацию процессов белкового синтеза.

Отмеченный факт формирования полинуклеаров путем amitotического деления ядер их прекурсоров является выражением приспособительного процесса, осуществляемого на клеточном уровне, что характерно преимущественно для физиологических условий. Однако на тканевом уровне данный тип целлюлярной мультинуклеации может уже иметь компенсаторное значение, которое заключается в приобретении многоядерными клетками высокого цитофизиологического потенциала, что служит возрастанию функциональной способности

ткани или определенной клеточной популяции. В частности, у макрофагов вследствие их мультинуклеации возрастает уровень функционального потенциала [6]. Возможно, что многоядерные макрофаги составляют резервную субпопуляцию гистиоцитов, способных к быстрому эффективному клирингу в отношении инфекционных агентов и клеток в состоянии малигнизации.

В патологических условиях ведущий механизм мультинуклеации макрофагов – клеточное слияние [20], что зачастую справедливо в отношении клеток немакрофагального генеза. Формирование вследствие указанного механизма мультинуклеации многоядерных макрофагов, приобретающих высокий уровень их функциональной способности, позволяющий им активно участвовать в ряде патологических процессов, является признаком реализации фундаментального процесса компенсаторной гипертрофии, если данный вопрос рассматривать на тканевом уровне в том смысле, что полинуклеарные гистиоциты составляют целлюлярный элемент ткани.

С другой стороны, по мнению автора, на клеточном уровне не исключено осуществление целлюлярных реакций, имеющих приспособительное значение, которое заключается в том, что вследствие внутриклеточной интеграции включенных в состав полинуклеара моноклеарных компонентов происходит более эффективная регуляция их цитофизиологической активности по сравнению с уровнем контроля таковой у отдельных клеточных элементов в результате согласованного исполнения каскада контролируемых интрацеллюлярных процессы реакций.

Кроме того, известный факт образования многоядерных макрофагов, вследствие слияния их моноклеарных предшественников [9], в том числе имеющих признаки повреждения в результате, например, их инфицирования, может рассматриваться в качестве процесса внутриклеточной регенерации, обладающего приспособительным характером, тем более что собственно процесс мультинуклеации является структурным выражением клеточной гиперплазии, несущей черты приспособления. Однако не меньший интерес в качестве примера приспособительного процесса, реализующегося на клеточном уровне, представляет собой избегание апоптоза макрофагами посредством их фузии. Целесообразно отметить, что TNF- α участвует в индукции клеточного слияния [21] и апоптоза макрофагов [22], вероятно, контролируя численный состав субпопуляции полинуклеаров. В связи с этим исследование апоптоза мно-

гоядерных макрофагов остается актуальной задачей [8], имеющей существенное патогенетическое значение в рамках рассматриваемой темы.

Данный факт, по всей видимости, необходимо принимать во внимание при формулировании клеточных мишеней, используемых в качестве пунктов приложения комплекса методов терапевтической коррекции ряда заболеваний, патогенез которых обусловлен ролью макрофагов и их мультинуклеарных производных, в то время как изучение специфики осуществления с участием макрофагов и их полиядерных производных компенсаторно-приспособительных реакций на клеточном и тканевом уровнях структурной организации содействует пониманию вопросов патогенеза этих заболеваний.

Вышеизложенные аспекты реализации компенсаторных и приспособительных процессов тесно сопряжены с проблемой клеточной, в частности гистиоцитарной, дифференцировки. Учитывая тот факт, что формирование многоядерных макрофагов представляет собой этап целлюлярной дифференцировки, ненаблюдаемый у моноклеарных гистиоцитов, требуется заметить следующее. Приобретение полиядерными макрофагами высокой цитофизиологической активности по сравнению с уровнем таковой у моноклеарных гистиоцитов [6] связано с явлением гипертрофии у многоядерных макрофагов [3], что позволяет считать указанный тип гистиоцитарной дифференцировки имеющим компенсаторное значение.

Это справедливо при рассмотрении вопроса на тканевом уровне или в рамках гистиоцитарной популяции и касается процесса мультинуклеации макрофагов вследствие таких механизмов реализации последней, как amitotическое деление ядер и клеточное слияние в физиологических и патологических условиях. Но поскольку дифференцировка макрофагальных мультинуклеаров не ограничивается собственно их формированием, то ее последующий этап, сопряженный с осуществлением процесса ориентации ядер, на клеточном уровне может иметь приспособительное значение вследствие оптимизации расположения ядерно-цитоплазматических участков, что важно в плане адекватной реализации клетками белкового синтеза. Попутно вспомним о небезынтересном с точки зрения цитологии феномене, заключающемся в наличии нескольких вариантов расположения ядер у полинуклеарных макрофагов, причем различия в локализации ядер у предшественников неидентичных типов гигантских макрофагальных клеток могут, вероятно, представлять определенное зна-

чение в плане исследования вопросов дифференцировки этих полинуклеаров [9].

Упомянутые выше аспекты относятся к проблемам изучения структурной дифференцировки макрофагов, имеющей непосредственное касательство к вопросам исследования их функциональной дифференцировки, зачастую детерминируемой в качестве поляризации макрофагов. Причем, несомненно, оба типа гистиоцитарной дифференцировки не только тесно сопряжены между собой, но могут, вероятно, и считаться отражением приспособительного процесса, реализуемого на клеточном уровне. В первом случае это очевидно, но во втором – справедливость аналогичного утверждения подтверждается преимущественно участием продуцируемых макрофагами соответствующих цитокинов в аутокринной регуляции ряда клеточных реакций, образующих базис различных видов функциональной активности гистиоцитов.

Следует также заметить, что дифференцировка макрофагов в определенном направлении их поляризации несет приспособительный характер и на тканевом уровне ввиду адекватности исполнения цитофизиологической способности этих клеток в соответствующих условиях нормы и при патологии. Специально отметим феномен M1/M2-поляризации макрофагов [23–25], в связи с чем укажем на различия в характере M1/M2-поляризации макрофагов с разными классами ядерности [26]. Прямая взаимосвязь обоих типов гистиоцитарной дифференцировки, вероятно, подчеркивает неразрывную сущность структурных и функциональных составляющих обсуждаемых фундаментальных биологических процессов относительно приспособления клеток к условиям их существования.

Вышеизложенные аспекты касались преимущественно проблемы дифференцировки клеток, но поскольку мыслимы также вопросы развития надклеточных формирований, например, синцитиев и целлюлярных ассоциаций, представленных клеточными кластерами, то надлежит кратко отметить роль макрофагов в образовании названных структур. В первую очередь стоит упомянуть о том, что синцитии являются многоклеточными формированиями [27], не имеющими прямого отношения к многоядерным клеткам. Однако роль макрофагов и их многоядерных производных в интегративных взаимодействиях, морфологическим отражением которых, в частности, служит образование межклеточных контактов [9], содействует пониманию отдельных немаловажных аспектов интерцеллюлярной кооперации.

Это имеет значение в том плане, что межклеточные связи обеспечивают образование единой многоклеточной структуры, причем в рамках рассмотрения комплекса обсуждаемых вопросов интерес представляет следующий факт. Показано существование макрофагального синцития [28]. Логично принимать, что формирующийся вследствие образования межклеточных связей гистиоцитарный синцитий функционирует в качестве единой структуры, состоящей из интегрированных целлюлярных элементов, между которыми реализуется в достаточной степени эффективная межклеточная кооперация, ввиду адекватной регуляции интерцеллюлярных реакций.

Что может считаться еще одним из мыслимых вариантов макрофагальной дифференцировки, приводящей к участию названных клеток в приспособительных процессах, осуществляющихся на тканевом уровне структурной организации ввиду содействия реакций образования гистиоцитарного синцития поддержанию тканевого гомеостаза. Следует полагать присутствие различий в характере реализации последнего в физиологических и патологических условиях, что, конечно же, потребует проведения обширного комплекса всесторонних исследований ряда аспектов развития надклеточных формирований в норме и при патологии и детерминации роли обсуждаемых образований в сложной системе поддержания тканевого гомеостаза.

Можно предполагать, что хемотрактантный потенциал гистиоцитов и их обладающих высокой функциональной активностью полиядерных производных определяет образование интерцеллюлярных кластеров, включающих мультинуклеарные макрофагальные формы, выполняющие не только функции индукторов образования таких клеточных ассоциаций, но и имеющих регуляторное значение в смысле осуществления адекватного контроля функциональной способности элементов, входящих в состав целлюлярных кластеров, обуславливая функционирование последних в едином плане продукции комплекса регуляторных и ферментных белков в соответствии с контролирующими сигналами макрофагов-индукторов образования кластеров, что может являть очевидный пример компенсаторного процесса, реализующегося на тканевом уровне.

Требуется специально подчеркнуть наличие фундаментальной проблемы многоядерных макрофагов [9]. Она, несомненно, имеет различные аспекты изучения [20; 26; 29]. Кроме того, необходимо учитывать роль макрофагов в патогенезе туберкулеза [10; 12]. Также стоит выде-

лить эпидемиологические аспекты этой проблемы [13; 30]. Эти три составляющие обуславливают актуальность исследования значения полинуклеарных макрофагов в осуществлении компенсаторно-приспособительных процессов. На клеточном уровне признаками реализации приспособительных процессов следует считать наличие реакций мультинуклеации вследствие амитоza и клеточного слияния. На уровне ткани рост численности полинуклеаров может указывать на реализацию компенсаторных процессов. О том же свидетельствует возрастание уровня показателя среднего класса ядерности полинуклеаров, как отражение внутриклеточной гиперплазии.

В то время как отношение численности клеток с признаками реализации процессов их мультинуклеации к количеству многоядерных производных показывает соотношение степени интенсивности осуществления приспособительных и компенсаторных реакций, наблюдаемых, однако, на разных уровнях структурной организации. Скажем об оценке отношений интенсивности формирования синцитиев и межклеточных ассоциаций, являющих примеры соответственно приспособительных и компенсаторных процессов, развивающихся на тканевом уровне.

Хотелось бы отметить, что учет величины фузио-амитотического индекса обычно используют для оценки соотношения интенсивности процессов слияния макрофагов и амитотического деления их ядер [20]. В то же время в плане детального рассмотрения обсуждаемой проблемы реализации компенсаторно-приспособительных процессов в их совокупности и во взаимосвязи с общебиологическим феноменом формирования многоядерных макрофагальных производных следует считать, что величина фузио-амитотического индекса в физиологических условиях показывает, в частности, соотношение активности приспособительных процессов, влекущих оптимизацию синтеза белков, к интенсивности приспособительных процессов, обуславливающих эффективную регуляцию интрацеллюлярных реакций.

Однако в патологических условиях, например в случае инфекционного гранулематоза, значение фузио-амитотического индекса будет отражать соотношение степени реализации приспособительных процессов, обуславливающих уровни процентной способности клеток к степени интенсивности процессов клеточной регенерации. Отмеченные факты представляют интерес для оптимизации анализа получаемой в ходе исследований научной информации, что со-

действует развитию методологической составляющей рассматриваемой проблемы.

Перспективу в плане комплексного исследования сопряженности макрофагальной мультинуклеации и реализации компенсаторно-приспособительных и патологических процессов с участием этих клеток имеет детальный сравнительный анализ типов формирующихся макрофагальных полинуклеаров в зависимости от преимущественной роли в их образовании конкретных типов цитокинов и молекул клеточной адгезии, обуславливающих целлюлярное слияние. Отметим целесообразность изучения механизма ауторегуляции гистиоцитарной фузии и специфики участия негистиоцитарного окружения макрофагов, например Т-лимфоцитов и лаброцитов, в продукции фузогенных медиаторов, контролирующих процесс макрофагального слияния.

Несомненно, весьма подробного всестороннего рассмотрения также требует значение отдельных вариантов амитотического деления ядер макрофагов, как другого механизма макрофагальной мультинуклеации, детерминирующего формирование многоядерных гистиоцитарных производных, различающихся по целому комплексу структурно-функциональных характеристик, определяющих специфику участия данных клеток в каскаде целлюлярных реакций.

Заключение

Учитывая вышеизложенную информацию, небезосновательно существование сопряженности реализации компенсаторно-приспособительных процессов, исполняющихся на различных уровнях структурной организации, с их ролью в механизмах клеточной дифференцировки и наличие взаимной обусловленности этих реакций спецификой реализации процессов, контролирующих мультинуклеацию и элиминацию макрофагов, что имеет соответствующее теоретическое значение. В то же время заслуживает внимания исследование роли полинуклеарных макрофагов в патогенезе инфекционных гранулематозов, что обладает прикладным значением. В этой связи очевидна целесообразность использования макрофагов как объектов применения перспективных методов патогенетической терапии туберкулезного гранулематоза, успешность разработки которых детерминирована степенью понимания роли компенсаторно-приспособительных процессов в модуляции цитофизиологической способности многоядерных макрофагов в зависимости от характера гистиоцитарной дифференцировки.

Список литературы

- Zou B.H., Tan Y.H., Deng W.D., Zheng J.H., Yang Q., Ke M.H., Ding Z.B., Li X.J. Oridonin ameliorates inflammation-induced bone loss in mice via suppressing DC-STAMP expression // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021. Vol. 42, Is. 5. P. 744–754. DOI: 10.1038/s41401-020-0477-4.
- Zheng G., He R., Reichard K.K., Peterson J.F., Olteanu H., Oliveira J.L., Rangan A., Chen D., Shi M. Genetic and Clinical Studies of Patients with Increased Multinucleated Megakaryocytes in Bone Marrow as an Isolated Finding: A Diagnostic Pitfall for Myelodysplastic Syndrome // *The American Journal of Surgical Pathology*. 2021. Vol. 45, Is. 11. P. 1534–1540. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001732.
- Il'in D.A., Shkurupy V.A., Akhramenko E.S. In Vitro Study of the Expression of CD1, CD14, CD25, CD30, CD35, CD95 Receptors by Macrophages of Mice Infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 172, Is. 1. P. 42–45. DOI: 10.1007/s10517-021-05327-9.
- Zombori T., Cserni G. Patterns of Regression in Breast Cancer after Primary Systemic Treatment // *Pathology Oncology Research*. 2019. Vol. 25, Is. 3. P. 1153–1161. DOI: 10.1007/s12253-018-0557-7.
- Iljine D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. In vitro expression of IL-1 α , GM-CSF, and TNF- α by multinucleated macrophages from BCG-infected mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Vol. 155, Is. 5. P. 663–666. DOI: 10.1007/s10517-013-2220-3.
- Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. In Vitro Study of Cytophysiological Characteristics of Multinuclear Macrophages from Intact and BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160, Is. 5. P. 668–671. DOI: 10.1007/s10517-016-3245-1.
- Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD Expression in Multinuclear Macrophages In Vitro // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. Vol. 164, Is. 4. P. 456–458. DOI: 10.1007/s10517-018-4011-3.
- Il'in D.A., Shkurupy V.A. Expression of Pro- and Antiapoptotic Factors in Multinuclear Macrophages of BCG-Infected Mice In Vitro // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. Vol. 165, Is. 4. P. 482–485. DOI: 10.1007/s10517-018-4199-2.
- Ильин Д.А. Многоядерные макрофаги. Новосибирск: Наука, 2011. 56 с.
- Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New Concepts in Tuberculosis Host Defense // *Clinics in Chest Medicine*. 2019. Vol. 40, Is. 4. P. 703–719. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.002.
- Sun W., He X., Zhang X., Wang X., Lin W., Wang X., Liang Y. Diagnostic value of lncRNA NORAD in pulmonary tuberculosis and its regulatory role in *Mycobacterium tuberculosis* infection of macrophages // *Archives of Microbiology and Immunology*. 2022. Vol. 66, Is. 9. P. 433–441. DOI: 10.1111/1348-0421.12986.
- Sun Q., Shen X., Ma J., Lou H., Zhang Q. Activation of Nrf2 signaling by oltipraz inhibits death of human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 531, Is. 3. P. 312–319. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.026.
- Mane S.S., Shrotriya P. Current Epidemiology of Pediatric Tuberculosis // *Indian Journal of Pediatrics*. 2024. Vol. 91, Is. 7. P. 711–716. DOI: 10.1007/s12098-023-04910-4.
- Zimmer A.J., Clinton J.S., Oga-Omenka C., Heitkamp P., Nawina Nyirenda C., Furin J., Pai M. Tuberculosis in times of COVID-19 // *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2022. Vol. 76, Is. 3. P. 310–316. DOI: 10.1136/jech-2021-217529.
- Busatto C., Possuelo L.G., Bierhals D., de Oliveira C.L., de Souza M.Q., Fanfa D., Barreto É., Schwarzbald P., Von Groll A., Portugal I., Perdigão J., Croda J., Andrews J.R., da Silva P.A., Ramis I.B. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in Southern Brazilian persons deprived of liberty: a molecular epidemiology study // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2023. Vol. 42, Is. 3. P. 297–304. DOI: 10.1007/s10096-023-04546-4.
- Sartoris G., Seddon J.A., Rabie H., Nel E.D., Schaaf H.S. Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020. Vol. 9, Is. 2. P. 218–227. DOI: 10.1093/jpids/piz093.
- Dhali A., Das K., Dhali G.K., Ghosh R., Sarkar A., Misra D. Abdominal tuberculosis: Clinical profile and outcome // *International Journal of Mycobacteriology*. 2021. Vol. 10, Is. 4. P. 414–420. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_195_21.
- Farhana F., Sakai E., Koyanagi Y., Yamaguchi Y., Alam M.I., Okamoto K., Tsukuba T. Abr, a Rho-regulating protein, modulates osteoclastogenesis by enhancing lamellipodia formation by interacting with poly(ADP-ribose) glycohydrolase // *Molecular Biology Reports*. 2023. Vol. 50, Is. 9. P. 7557–7569. DOI: 10.1007/s11033-023-08690-0.
- Trout K.L., Holian A. Factors influencing multinucleated giant cell formation in vitro // *Immunobiology*. 2019. Vol. 224, Is. 6. P. 834–842. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.08.002.
- Ильин Д.А. Исследование мультинуклеации и апоптоза макрофагов БЦЖ-инфицированных мышшей и продукции ими катепсинов и матриксных металлопротеиназ // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024. Т. 44, № 2. С. 52–57. DOI: 10.18699/SSMJ20240206.
- Kim K., Lee S.H., Ha Kim J., Choi Y., Kim N. NFATc1 induces osteoclast fusion via up-regulation of Atg6/Beclin1 and the dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP) // *Molecular Endocrinology*. 2008. Vol. 22, Is. 1. P. 176–185. DOI: 10.1210/me.2007-0237.
- Brodbeck W.G., Shive M.S., Colton E., Ziats N.P., Anderson J.M. Interleukin-4 inhibits tumor necrosis factor- α -induced and spontaneous apoptosis of biomaterial-adherent macrophages // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2002. Vol. 139, Is. 2. P. 90–100. DOI: 10.1067/mlc.2002.121260.
- Feng H., Yin Y., Ren Y., Li M., Zhang D., Xu M., Cai X., Kang J. Effect of CSE on M1/M2 polarization in alveolar and peritoneal macrophages at different concentrations and exposure in vitro // *In Vitro Cellular and Developmental Biology – Animal*. 2020. Vol. 56, Is. 2. P. 154–164. DOI: 10.1007/s11626-019-00426-4.
- Liang B., Wang H., Wu D., Wang Z. Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in microenvironment and modulates alveolar bone remodeling after dental implantation // *Journal of Leukocyte Biology*. 2021. Vol. 110, Is. 3. P. 433–447. DOI: 10.1002/JLB.1MA0121-001R.
- Zhang B., Yang Y., Yi J., Zhao Z., Ye R. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis // *Journal of Periodontal Research*. 2021. Vol. 56, Is. 5. P. 991–1005. DOI: 10.1111/jre.12912.
- Il'in D.A., Shkurupy V.A. The In Vitro M1/M2 Polarization of Macrophages of BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 169, Is. 4. P. 467–469. DOI: 10.1007/s10517-020-04910-w.
- Murray P.D., Kingsbury T.J., Krueger B.K. Failure of Ca²⁺-activated, CREB-dependent transcription in astrocytes // *Glia*. 2009. Vol. 57, Is. 8. P. 828–834. DOI: 10.1002/glia.20809.
- Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *Journal of Lipid Research*. 2005. Vol. 46, Is. 11. P. 2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200.
- Huber E.A., Cerreta J.M. Mechanisms of cell injury induced by inhaled molybdenum trioxide nanoparticles in Golden Syrian Hamsters // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2022. Vol. 247, Is. 23. P. 2067–2080. DOI: 10.1177/15353702221104033.
- Saldaña N.G., Parra M.M., Olguín H.J., Bejarano J.I.C., Soto M.P., Jiménez F.T. Tuberculosis in Children in a Pediatric Hospital in Mexico // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021. Vol. 106, Is. 1. P. 75–79. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1482.