ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

# ВЕСЦІ
# НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2025. Т. 22, № 2

# ИЗВЕСТИЯ
# НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2025. Т. 22, № 2

Журнал основан в 2004 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований,
включен в международную базу данных Scopus
и в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор

**Василий Генрихович Богдан** –
Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционная коллегия

**О. О. Руммо** (*заместитель главного редактора*) – Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
**В. Г. Колосовская** (*ведущий редактор журнала*)
**Ф. И. Висмонт** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
**М. А. Герасименко** – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
**Г. Л. Гуревич** – Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь
**Ю. Е. Еременко** – Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь
**С. Л. Кабак** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

**Н. П. Канунникова** – Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь
**С. А. Красный** – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
**Н. П. Митьковская** – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
**А. Г. Мойсеёнок** – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
**С. П. Рубникович** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
**Р. Р. Сидорович** – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь
**И. О. Стома** – Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь
**А. В. Строцкий** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
**Д. В. Тапальский** – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционный совет

**Эдуардас Алекнавичиус** – Национальный институт рака, Вильнюс, Литовская Республика
**Марк М. Ван Гулле** – Университет Лёвена, Лёвен, Королевство Бельгия
**Драган Дьюрич** – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Республика Сербия
**Т. П. Клюшник** – Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация
**Марк-Антуан Кусто** – Анжерский университет, Анже, Французская Республика
**Н. Д. Савенкова** – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
**В. И. Стародубов** – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
**М. В. Угрюмов** – Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
**В. П. Чехонин** – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
**И. А. Чешик** – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

*Адрес редакции:*
*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.*
*Тел.: + 375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.*
*Сайт: vestimed.belnauka.by.*

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.
Серия медицинских наук. 2025. Том 22, № 2
*Выходит на русском, белорусском и английском языках*

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 08.05.2025. Выход в свет 28.05.2025. Формат $60\times84^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 32 экз. Заказ 95.
Цена номера: индивидуальная подписка – 14,48 руб., ведомственная подписка – 33,64 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:
Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220084, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2025

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

# PROCEEDINGS
## OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

**MEDICAL SERIES, 2025, vol. 22, no. 2**

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus, in the Scopus international database and in the Russian Science Citation Index (RSCI) database

Editor-in-Chief

**Vasiliy G. Bogdan –**
Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Editorial Board

**Oleg O. Rummo (***Associate Editor-in-Chief***) –** Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
**Valentina G. Kolosovskaya** (*Leading Editor*)
**Yulia E. Eremenko** – Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, Minsk, Republic of Belarus
**Mikhail A. Gerasimenko –** Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus
**Gennady L. Gurevich** – Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus
**Sergei L. Kabak** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
**Nina P. Kanunnikova** – Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus
**Sergei A. Krasny** – N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus
**Natalia P. Mitkovskaya –** Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus
**Andrey G. Moiseenok –** Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
**Sergey P. Rubnikovich** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
**Ryszard R. Sidorovich** – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus
**Igor O. Stoma** – Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
**Alexandr V. Strotsky** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

**Dmitry V. Tapalsky –** Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
**Frantishek I. Vismont** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Editorial Council

**Eduardas Aleknavicius** – National Cancer Institute, Vilnius, Republic of Lithuania
**Vladimir P. Chekhonin** – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
**Igor A. Cheshik** – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus
**Mark-Antoine Custaud** – University of Angers, Angers, French Republic
**Dragan Djuric** – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia
**Mark M. Van Hulle** – University of Leuven, Leuven, Kingdom of Belgium
**Tatiana P. Klyushnik** – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation
**Nadezhda D. Savenkova** – St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
**Vladimir I. Starodubov** – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
**Mikhail V. Ugryumov** – Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

*Address of the Editorial Office:*
*1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.*
*Phone: +375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.*
*Website: vestimed.belnauka.by.*

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series, 2025, vol. 22, no. 2.

*Printed in Russian, Belarusian and English languages*

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent of the press 08.05.2025. Appearance 28.05.2025. Format 60×84 1/8. Offset paper. The press digital.
Printed pages 10.23. Publisher's signatures 11.3. Circulation 32 copies. Order 95.
Number price: individual subscription – 14.48 byn., departmental subscription – 33.64 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions
No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013.
Address: 40, F. Scorina Str., Minsk, 220084, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2025

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

# *ЗМЕСТ*

## КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

**Богдан В. Г., Филипович Т. А., Фёдорова Е. В., Жаворонок И. П., Доронькина А. С., Лепешко С. Г., Маньковская С. В.** Ангиогенные эффекты комбинированной генотерапевтической конструкции pcDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования хронической ишемии конечности *in vivo* ..... 95

**Стома И. О., Баранов О. Ю., Беляков Н. А., Галиновская Н. В., Воропаев Е. В., Рассохин В. Э., Бобович Н. В., Барбарович А. А., Осипкина О. В., Никифорова О. Л.** Изменение морфометрических и нейрохимических показателей структур мозга у пациентов с постковидным синдромом..... 102

**Рубникович С. П., Сирак С. В., Денисова Ю. Л., Перикова М. Г., Ленев В. Н., Быкова Н. И., Арутюнов А. В., Шовгенов В. Б.** Сравнительный анализ эффективности остеогенеза в периимплантатном дефекте при использовании скаффолдов на основе коллагена, трикальцийфосфата и пористой гидроксиапатитной керамики..... 119

**Черняк А. А., Снежицкий В. А., Степуро Т. Л., Гладкий М. Л., Янушко А. В.** Распределение генетических полиморфизмов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* в популяции здоровых пациентов и пациентов с ишемической болезнью сердца..... 134

**Костинов М. П., Храпунова И. А., Воронин Е. М., Симонова Е. Г., Раичич С. Р., Чжан Чэнь, Локтионова М. Н., Линок А. В., Печеник А. С.** Соотношение пола и возраста госпитализированных и умерших от COVID-19 пациентов ..... 144

**Мышковец Н. С., Бабенко А. С., Логвинович О. С., Лахвич Ф. А., Алексейко Л. Н.** Исследование митохондриального окисления слизистой тонкого кишечника в условиях инкорпорации $^{137}$Cs ..... 159

**Лаппо Л. Г., Сычик С. И., Грынчак В. А.** Оптимальные условия хранения образцов крови для оценки гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* ..... 169

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

# *CONTENTS*

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

**Bogdan V. G., Filipovich T. A., Fiodorova E. V., Zhavoronok I. P., Doron'kina A. S., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V.** Angiogenic effects of combined gene therapeutic construction pcDNA_VEGF165/Ang-1 in conditions of modeling chronic limb ischemia *in vivo* ..... 95

**Stoma I. O., Baranov O. Yu., Belyakov N. A., Halinouskaya N. V., Voropaev E. V., Rassokhin V. E., Bobovich N. V., Barbarovich A. A., Osipkina O. V., Nikiforova O. L.** Changes in morphometric and neurochemical parameters of brain structure in patients with post-COVID syndrome ..... 102

**Rubnikovich S. P., Sirak S. V., Denisova Yu. L., Perikova M. G., Lenev V. N., Bykova N. I., Arutyunov A. V., Shovgenov V. B.** Comparative analysis of the efficiency of osteogenesis in peri-implant defect using scaffolds based on collagen, tricalcium phosphate and porous hydroxyapatite ceramics ..... 119

**Chernyak A. A., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L., Hladki M. L., Yanushka A. V.** Distribution of the Leu33Pro polymorphisms of the *ITGB3* gene and the Thr715Pro polymorphisms of the *SELP* gene in the population of healthy individuals and patients with coronary artery disease ..... 134

**Kostinov M. P., Khrapunova I. A., Voronin E. M., Simonova E. G., Raicic S. R., Zhang Chen, Loktionova M. N., Linok A. V., Pechenik A. S.** Gender and age ratio in patients hospitalized and deceased from COVID-19 ... 144

**Myshkavets N. S., Babenka A. S., Logvinovich O. S., Lakhvich F. A., Alekseiko L. N.** Investigation of mitochondrial oxidation of the small intestine mucosa under the conditions of incorporation of $^{137}$Cs ..... 159

**Lappo L. G., Sychik S. I., Hrynchak V. A.** Optimal conditions for storing blood samples for assessing the hemocompatibility of medical devices *in vitro* ..... 169

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

## *КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА*

## *CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*

УДК [615-454.1:611.018.52]:616-089.844
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-95-101

Поступила в редакцию 27.02.2025
Received 27.02.2025

**В. Г. Богдан[1], Т. А. Филипович[2], Е. В. Фёдорова[2], И. П. Жаворонок[2], А. С. Доронькина[2], С. Г. Лепешко[2], С. В. Маньковская[2]**

*[1]Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*
*[2]Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

# АНГИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИИ pcDNA_VEGF165/Ang-1 В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ *IN VIVO*

**Аннотация**. Комбинированная плазмидная конструкция pcDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования экспериментальной хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности обладает выраженным ангиогенным действием. Однократное локальное введение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг в ишемизированную скелетную мышцу лабораторных животных начиная с 14-х суток после терапии стимулирует образование сосудов микроциркуляторного русла и статистически значимое увеличение количества капилляров. Применение генотерапевтической субстанции pcDNA_VEGF165/Ang-1 позволяет к 28-м суткам наблюдения полностью восстановить нарушенное кровоснабжение в мышцах бедра и голени нижней конечности крыс, формирует условия для поддержания долговременного положительного эффекта до завершения эксперимента (42-е сутки) с сохранением количества кровеносных сосудов в одном мышечном волокне не ниже показателя, характерного для здоровой ткани.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия нижних конечностей, генная терапия, комбинированная плазмида, фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-1, VEGF, Ang-1

**Для цитирования:** Ангиогенные эффекты комбинированной генотерапевтической конструкции plDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования хронической ишемии конечности *in vivo* / В. Г. Богдан [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 95–101. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-95-101

**Vasiliy G. Bogdan[1], Tatyana A. Filipovich[2], Ekaterina V. Fiodorova[2], Irina P. Zhavoronok[2], Anastasiya S. Doron'kina[2], Stanislav G. Lepeshko[2], Svetlana V. Man'kovskaya[2]**

*[1]Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*
*[2]Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

# ANGIOGENIC EFFECTS OF COMBINED GENE THERAPEUTIC CONSTRUCTION pcDNA_VEGF165/Ang-1 IN CONDITIONS OF MODELING CHRONIC LIMB ISCHEMIA *IN VIVO*

**Abstract.** The combined plasmid construct pcDNA_VEGF165/Ang-1 has a pronounced angiogenic effect under the conditions of the modeled experimental chronic insufficiency of arterial blood supply to the limb. A single local administration of pcDNA_VEGF165/Ang-1 at a dose of 100 μg into the ischemic skeletal muscle of laboratory animals starting from the 14th day after therapy stimulates the formation of microcirculatory bed vessels with a statistically significant increase in the number of capillaries. The use of the gene therapeutic substance pcDNA_VEGF165/Ang-1 allows for complete restoration of impaired blood supply in the muscles of the thigh and lower leg of the rats by the 28th day of observation, creates conditions for maintaining a long-term positive effect until the end of the experiment (42nd day) while maintaining the number of blood vessels in one muscle fiber not lower than the healthy tissue indicator.

**Keywords:** chronic ischemia complications of the extremities, gene therapy, combined plasmid, vascular endothelial growth, angiopoietin-1, VEGF, Ang-1

**For citation:** Bogdan V. G., Filipovich T. A., Fiodorova E. V., Zhavoronok I. P., Doron'kina A. S., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V. Angiogenic effects of combined gene therapeutic construction pcDNA_VEGF165/Ang-1 in conditions of modeling chronic limb ischemia *in vivo. Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 95–101 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-95-101

**Введение.** В настоящее время хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) относится к категории одной из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы человека. Частота встречаемости данного заболевания среди населения старше 50 лет составляет 5–8 %. Лечение ХИНК, бесспорно, является прерогативой эндоваскулярной и реконструктивной хирургии (шунтирующие операции, протезирование артерий синтетическими протезами, аутовенозное протезирование артерий). Однако у пациентов со множественными диффузными поражениями дистального артериального русла, тяжелой сопутствующей патологией и распространенными трофическими нарушениями имеются ограничения в отношении как хирургического подхода (отсутствуют условия для выполнения реваскуляризационных оперативных вмешательств), так и терапевтического лечения [1, 2].

На сегодняшний день перспективным методом лечения ХИНК является терапевтический ангиогенез, основанный на введении в ишемизированные ткани стволовых/прогениторных клеток и/или генетических конструкций с генами факторов роста. Причем последние привлекают все большее внимание со стороны ученых. В настоящее время на основании многочисленных экспериментальных и клинических исследований сформировано обоснованное мнение о возможности успешного использования плазмидных конструкций с фактором роста эндотелия сосудов (от *англ.* Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) и его изоформами (VEGF165 и VEGF121) при ишемии нижних конечностей [3–7]. Механизм ангиогенного эффекта данного белка обусловлен его способностью селективно стимулировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, экспрессию в них активаторов плазминогена, увеличивать сосудистую проницаемость [6]. Кроме того, в развитии эндотелиоцитов важная роль отводится экспрессируемому муральными клетками ангиопоэтину-1 (Ang-1), который регулирует созревание и стабильность сосудов, связываясь с тирозинкиназными рецепторами на их поверхности [8].

Принципиально важной представляется необходимость дальнейшей оценки в модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности ангиогенного потенциала комбинированной плазмидной конструкции, содержащей участки генов VEGF и Ang-1 [9].

Цель данной работы – проведение сравнительного анализа динамики изменения морфометрических показателей (количества кровеносных сосудов в скелетных мышцах задней конечности) после локального применения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 в эксперименте *in vivo*.

**Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены на 90 половозрелых крысах линии Wistar возрастом 8 мес., содержащихся в условиях вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» при температуре 22,0 ± 1,0 °С, 12/12 ч цикле ночь/день, со свободным доступом к воде и пище. Протокол эксперимента (№ 1 от 24.01.2024) одобрен Комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси.

Генно-инженерная конструкция на основе кольцевой ДНК, экспрессирующая гибридный белок VEGF165-Ang-1, разработана в ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» и передана в ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» в виде стерильного раствора для инъекций.

Создание экспериментальной модели хронической недостаточности артериального кровоснабжения (ишемии) правой задней конечности у крыс выполняли по разработанному нами способу [10]. На 28-е сутки после моделирования патологии животных методом рандомизации распределили на три группы: «ХИНК» (без лечения; 30 особей), «ХИНК + АФР» (ведение апирогенного физиологического раствора, 200 мкл; 30 особей), экспериментальная «ХИНК + VEGF165/Ang-1» (введение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив.; 30 особей). Введение генотерапевтической субстанции осуществляли однократно внутримышечно в правую заднюю лапу животного.

Для гистологического исследования проводили забор мягких тканей (мышцы бедра и голени) зоны инъекции правой задней конечности крыс до введения растворов и на 7, 14, 28 и 42-е сутки после проведенного лечения (28, 35, 42, 56 и 70-е сутки соответственно после оперативного вмешательства по моделированию ишемии) и левой задней конечности (здоровой, не оперированной) в эти же сроки. Общий период наблюдения составил 70 сут.

Фрагменты тканей фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном растворе формалина в течение не менее 24 ч. Далее осуществляли гистологическую проводку в вакуумном тканевом процессоре KD-TS6B (Китай) и заливку в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм, полученные при помощи ротационного микротома CUT 5062 (SLEE medical, Германия), наносили на предметные стекла с адгезивным покрытием. После депарафинизации в ксилоле и обезвоживания в растворах этилового спирта возрастающей концентрации гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для оценки артериального кровоснабжения мышц проводили морфометрический анализ соотношения количества кровеносных сосудов (капилляров), приходящихся на одно мышечное волокно, в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении. Количественные морфометрические показатели выражали в виде среднего значения ± стандартного отклонения (M ± Sd). Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента в программе Statsoft Statistica 10.0 и уровне значимости $p < 0,05$.

**Результаты и их обсуждение.** После моделирования хронической ишемии нижних конечностей у лабораторных крыс и до проведения терапии (на 28-е сутки после выполнения оперативного вмешательства) в ишемизированных скелетных мышцах бедра и голени во всех трех опытных группах зафиксировано уменьшение количества кровеносных сосудов более чем в 2 раза по сравнению со здоровой конечностью ($p = 0,001$ для всех групп) (таблица). При введении апирогенного физиологического раствора на протяжении всего эксперимента отмечено стабильно низкое количество кровеносных сосудов в скелетных мышцах бедра и голени оперированной конечности в сравнении с их количеством в исследуемых мышцах здоровой конечности. Указанные показатели не имели статистически значимых отличий с аналогичными показателями в группе «ХИНК» ($p > 0,05$).

**Динамика изменения количества кровеносных сосудов в скелетных мышцах задних конечностей крыс**

**Dynamics of changes in the number of blood vessels in the skeletal muscles of the hindlimbs of rats**

| Задняя конечность | | Срок наблюдения, сутки | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | до введения (28-е после операции) | 7-е после введения (35-е после операции) | 14-е после введения (42-е после операции) | 28-е после введения (56-е после операции) | 42-е после введения (70-е после операции) |
| Здоровая | бедро | 4,39 ± 0,82 | 4,46 ± 0,82 | 4,45 ± 0,80 | 4,43 ± 0,80 | 4,41 ± 0,80 |
| | голень | 3,98 ± 0,70 | 3,90 ± 0,82 | 3,91 ± 0,72 | 3,95 ± 0,79 | 3,91 ± 0,79 |
| ХИНК | бедро | 1,96 ± 0,80* | 2,18 ± 0,64* | 2,37 ± 0,68* | 2,78 ± 0,76* | 2,60 ± 0,64* |
| | голень | 1,99 ± 0,90* | 1,84 ± 0,68* | 2,05 ± 0,78* | 2,37 ± 0,82* | 2,53 ± 0,67* |
| ХИНК + АФР | бедро | 1,92 ± 0,87* | 2,19 ± 0,71* | 2,35 ± 0,72* | 2,69 ± 0,68* | 2,62 ± 0,69* |
| | голень | 1,88 ± 0,90* | 1,82 ± 0,71* | 1,96 ± 0,75* | 2,27 ± 0,92* | 2,44 ± 0,71* |
| ХИНК + VEGF165/Ang-1 | бедро | 1,97 ± 0,74* | 2,27 ± 0,66* | **2,66 ± 0,76*#^** | **4,38 ± 0,71#^** | **4,46 ± 0,76#^** |
| | голень | 1,99 ± 0,77* | 1,91 ± 0,75* | **2,40 ± 0,80*#^** | **3,94 ± 0,82#^** | **3,95 ± 0,75#^** |

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые отличия средних значений ($p < 0,05$): * – относительно здоровой конечности, #, ^ – относительно показателей в группах «ХИНК» и «ХИНК + АФР» соответственно.

На 7-е сутки после терапии (35-е после операции) количество кровеносных сосудов в ишемизированных скелетных мышцах бедра статистически значимо оставалось сниженным относительно здоровой конечности во всех исследуемых группах ($p = 0,001$ для всех групп) и составило: в группе «ХИНК» – 48,9 %, в группе «ХИНК + АФР» – 49,1, в группе «ХИНК + VEGF165/Ang-1» – 50,9 %. В скелетных мышцах голени их количество в группах составило 47,2; 46,7 и 49,0 % соответственно.

К 14-м суткам терапии (42-м после операции) число капилляров в скелетных мышцах грызунов постепенно увеличивалось, не достигая при этом значений показателей здоровой конечности ($p = 0,001$ для всех групп) как в группе «ХИНК» (бедро – 53,2 %, голень – 52,4 %), так и в группах «ХИНК + АФР» (бедро – 52,8 %, голень – 50,1 %) и «ХИНК + VEGF165/Ang-1» (бедро – 59,8 %,

голень – 61,4 %). Однако после введения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив. в ишемизированных мышцах бедра и голени лабораторных животных на данном сроке наблюдался прирост сосудов микроциркуляторного русла по сравнению аналогичными показателями в группах «ХИНК» (на 12,2 и 17,1 %) и «ХИНК + АФР» (на 13,2 и 122,4 % соответственно).

К 28-м суткам после терапии (56-м после операции) в группе «ХИНК + VEGF165/Ang-1» отмечен выраженный ангиогенный эффект применения комбинированной плазмидной конструкции. Количество кровеносных сосудов в скелетных мышцах лабораторных животных на гистологических срезах значительно увеличилось и не отличалось от характерных для здоровой конечности значений как в бедре (98,9 %, $p = 0,15$), так и в голени (99,7 %, $p = 0,46$). В сравнении со значениями в группе «ХИНК» число капилляров после введения pcDNA_VEGF165/Ang-1 статистически значимо увеличилось: в ишемизированных мышцах бедра – на 57,5 %, в голени – на 66,2 %; в группе «ХИНК + АФР» – на 62,8 и 73,6 % соответственно ($p = 0,001$ для обеих групп). В других исследуемых группах их уровень в бедре и голени оставался сниженным по отношению к здоровой конечности и составил: в группе «ХИНК» – 62,7 и 60,0 %, в группе «ХИНК + АФР» – 60,7 и 57,5 % соответственно ($p = 0,001$ для обеих групп).

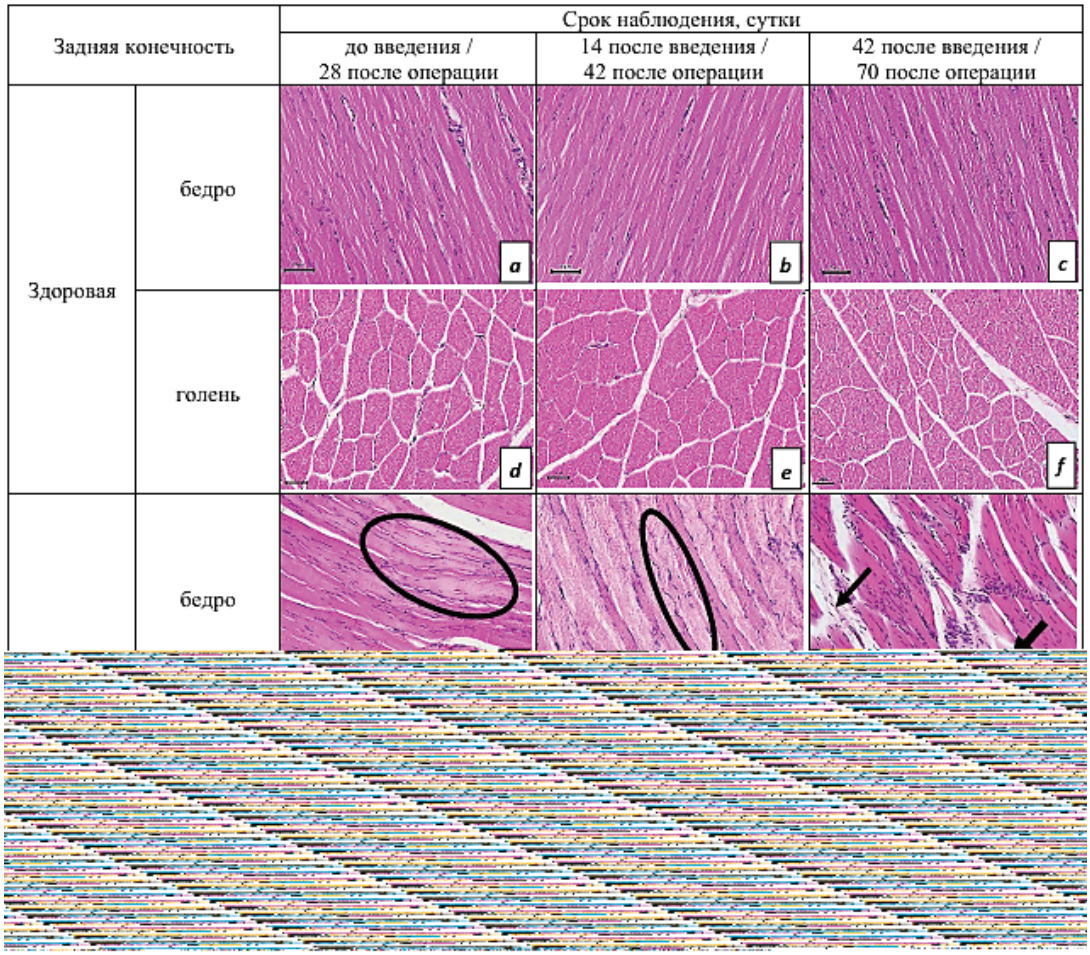
К 42-м суткам после терапии (70-м после операции) в ишемизированных скелетных мышцах крыс рост микрососудов значимо не прогрессировал, оставаясь значительно меньше в сравнении с исследуемым показателем у здоровых животных как в группе «ХИНК» (в бедре – 58,9 %, в голени – 64,7 %), так и в группе «ХИНК + АФР» (в бедре – 59,4 %, в голени – 62,4 %) ($p = 0,001$ для обеих групп). Вместе с тем после введения pcDNA_VEGF165/Ang-1 число капилляров в ишемизированных скелетных мышцах бедра (101,1 %, $p = 1,0$) и голени (101,0 %, $p = 0,32$) лабораторных животных сохранялось стабильным, было сопоставимо с характерными для здоровой конечности значениями и сопровождалось достоверным увеличением количества сосудов в мышцах относительно показателей в группах «ХИНК» (в бедре – до 71,5 %, в голени – до 56,1 %) и «ХИНК + АФР» (в бедре – до 70,2 %, в голени – до 61,9 % ($p = 0,001$ для обеих групп).

Морфологическая картина скелетных мышц (бедра и голени) здоровой конечности крыс на 28, 42 и 70-е сутки эксперимента представлена плотными пучками миоцитов, в толще которых проходили полнокровные венулы и артериолы, содержавшие единичные эритроциты. Просветы сосудов были широкими, эндотелиальные клетки – без патологических изменений (рисунок, *a–f*).

При гистологическом исследовании мышц бедра и голени на 28-е сутки наблюдений в группах «ХИНК» и «ХИНК + VEGF165/Ang-1» зафиксировано отсутствие существенных различий в морфологической картине. В обоих случаях зарегистрированы ишемические и атрофические изменения мышечных клеток, пролиферация клеток эндо- и перимизия (рисунок, *g*, *j*, *m*, *p*).

При микроскопическом исследовании мышц бедра задней конечности лабораторных животных группы «ХИНК» на 42-е сутки эксперимента прогрессировали ишемические изменения миоцитов, появлялись единичные очаги регенерации миобластов; на 70-е сутки отмечалось нарастание атрофических изменений мышечных клеток, фиброз стромы (рисунок, *h*, *i*). В скелетных мышцах голени грызунов после моделирования ХИНК на 42-е сутки после моделирования прогрессировали атрофические и ишемические изменения мышечных клеток; на 70-е сутки нарастали атрофические изменения миоцитов, отмечались пролиферация микрососудов и признаки гиперплазии соединительной ткани (рисунок, *k*, *l*).

Введение лабораторным крысам с хронической ишемией раствора плазмидной конструкции, содержащей VEGF165 и Ang-1, на 14-е сутки после терапии приводило к уменьшению очагов некроза и очаговой пролиферации микрососудов в мышцах бедра; на 42-е – к усиленному новообразованию сосудов микроциркуляторного русла, ослаблению ишемических и фибротических изменений мышечной ткани, регенерации миобластов (рисунок, *n*, *o*). В мышцах голени экспериментальных животных наблюдалась аналогичная морфологическая картина: на 14-е сутки после лечения выявлялась очаговая пролиферация микрососудов мышечных волокон; на 42-е – усиленное новообразование кровеносных сосудов капиллярного типа, ослабление ишемических и фибротических изменений мышечной ткани, регенерация миобластов (рисунок, *q*, *r*).




Морфологическая структура скелетных мышц бедра и голени опытных крыс: *a–f* – гистологическая картина без особенностей; *g*, *j*, *m*, *p* – мышечные волокна с признаками ишемии и атрофии (овал); *h*, *k* – мышечные волокна с признаками ишемии (овал); *i*, *l* – мышечные волокна с признаками ишемии и атрофии (жирная стрелка), фиброз стромы (тонкая стрелка); *n*, *q*, *o*, *r* – пролиферация сосудов (жирная стрелка), очаги регенерирующих миобластов (тонкая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, шкала – 50 мкм

Morphological structure of skeletal muscles of the thigh and lower leg of experimental rats: *a–f* – histological picture without features; *g*, *j*, *m*, *p* – muscle fibers with signs of ischemia and atrophy (oval); *h*, *k* – muscle fibers with signs of ischemia (oval); *i*, *l* – muscle fibers with signs of ischemia and atrophy (thick arrow), stroma fibrosis (thin arrow); *n*, *q*, *o*, *r* – vascular proliferation (thick arrow), foci of regenerating myoblasts (thin arrow). Stained with hematoxylin and eosin, scale – 50 μm

## Выводы

1. Комбинированная плазмидная конструкция pcDNA_VEGF165/Ang-1 в условиях моделирования экспериментальной хронической недостаточности артериального кровоснабжения конечности обладает выраженным ангиогенным действием.

2. Однократное локальное введение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг в ишемизированную скелетную мышцу лабораторных животных начиная с 14-х суток после терапии стимулирует образование сосудов микроциркуляторного русла и статистически значимое увеличение количества капилляров.

3. Применение генотерапевтической субстанции pcDNA_VEGF165/Ang-1 позволяет к 28-м суткам наблюдения полностью восстановить нарушенное кровоснабжение в мышцах бедра и голени нижней конечности крыс, формирует условия для поддержания долговременного положительного эффекта до завершения эксперимента (42-е сутки) с сохранением количества кровеносных сосудов в одном мышечном волокне не ниже показателя, характерного для здоровой ткани.

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

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках отдельного проекта фундаментальных и прикладных исследований НАН Беларуси (№ ГР 20230113).

**Acknowledgements.** The work was carried out within the framework of a separate project of fundamental and applied research of the National Academy of Sciences of Belarus (No. GR 20230113).

## Список использованных источников

1. Adam, D. J. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial / D. J. Adam, J. D. Beard, T. Cleveland // Lancet. – 2005. – Vol. 366, N 9501. – P. 1925–1934. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5

2. Богдан, В. Г. Стимуляция ангиогенеза в комплексном лечении пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей / В. Г. Богдан, С. Г. Лепешко // Военная медицина. – 2017. – № 2. – С. 117–119.

3. Ангиогенные и антиноцицептивные эффекты генотерапевтической конструкции pcDNA_VEGF165 в условиях хронической ишемии конечности в эксперименте *in vivo* / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 2. – С. 138–147.

4. Биологический потенциал генно-инженерной конструкции, кодирующей ген фактора роста эндотелия сосудов человека / В. Г. Богдан, А. Г. Полешко, А. Ю. Мисюкевич [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 95–103.

5. Gene-based therapies in patients with critical limb ischemia / P. Kitrou, D. Karnabatidis, E. Brountzos [et al.] // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2017. – Vol. 17, N 4. – P. 449–456. https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1289170

6. Giacca, M. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond / M. Giacca, S. Zacchigna // Gene Therapy. – 2012. – Vol. 19, N 6. – P. 622–629. https://doi.org/10.1038/gt.2012.17

7. Опыт применения терапевтического ангиогенеза препаратом «Неоваскулген» у пациентов с нешунтабельным поражением артерий нижних конечностей / В. Ю. Михайличенко, А. Б. Цатурян, С. М. Хизриев [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 55–60.

8. The role of endothelial cell-pericyte interactions in vascularization and diseases / G. Li, J. Gao, P. Ding, Y. Gao // Journal of Advanced Research. – 2025. – Vol. 67. – P. 269–288. https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.016

9. Антиноцицептивная эффективность использования комбинированной плазмидной конструкции pcDNA_VEGF165-Ang-1 у животных с экспериментальной ишемией задних конечностей / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 363–371.

10. Патогенетическая модель хронической артериальной недостаточности кровоснабжения конечности в эксперименте / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 38–48.

## References

1. Adam D. J., Beard J. D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A. W., Forbes J. F. [et al.]. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. vol. 366, no. 9501, pp. 1925–1934. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5

2. Bogdan V. G., Lepeshko S. G. Stimulation of angiogenesis in treatment of patients with chronic arterial insufficiency of the lower limbs. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2017, no. 2, pp. 117–119 (in Russian).

3. Bogdan V. G., Doron'kina A. S., Zhavoronok I. P., Fedorova E. V., Filippovich T. A., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V. Angiogenic and antinociceptive effects of the genotherapy construction pcDNA_VEGF165 in the conditions of chronic limb ischemia in an *in vivo* experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 2, pp. 138–147 (in Russian).

4. Bogdan V. G., Poleshko A. G., Misyukevich A. Yu., Smirnov A. A., Sukhoveeva S. V., Yantsevich A. V. Biological potential of a genetic engineering construction encoding the gene for the human vascular endothelium growth factor. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 95–103 (in Russian).

5. Kitrou P., Karnabatidis D., Brountzos E., Katsanos K., Reppas L., Spiliopoulos S. Gene-based therapies in patients with critical limb ischemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2017, vol. 17, no. 4, pp. 449–456. https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1289170

6. Giacca M., Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. *Gene Therapy*, 2012, vol. 19, no. 6, pp. 622–629. https://doi.org/10.1038/gt.2012.17

7. Mikhailichenko V. Yu., Tsaturyan A. B., Khizriev S. M., Pilipchuk A. A., Letyuk D. V., Samarin S. A. Experience with therapeutic angiogenesis in patients with non-by passable lesion of arteries of lower extremities. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik* [Tauride Medical and Biological Bulletin], 2022, vol. 25, no. 2, pp. 55–60.

8. Li G., Gao J., Ding P., Gao Y. The role of endothelial cell-pericyte interactions in vascularization and diseases. *Journal of Advanced Research*, 2025, vol. 67, pp. 269–288. https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.016

9. Bogdan V. G., Doron'kina A. S., Zhavoronok I. P., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V., Yantsevich A. V. Antinociceptive efficacy of using a combined plasmid construct VEGF165-ANG-1 in animals with experimental hindlimb ischemia. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2024, vol. 13, no. 3, pp. 363–371 (in Russian).

10. Bogdan V. G., Doron'kina A. S., Zhavoronok I. P., Fedorova E. V., Filippovich T. A., Lepeshko S. G., Man'kovskaya S. V. Pathogenetic model of chronic arterial insufficiency of blood supply to a limb in an experiment. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 38–48 (in Russian).

## Информация об авторах

*Богдан Василий Генрихович* – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

*Филипович Татьяна Александровна* – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: semionik88@mail.ru

*Фёдорова Екатерина Викторовна* – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: katerina.minsk@mail.ru

*Жаворонок Ирина Петровна* – канд. биол. наук, заведующий центра изучения боли. Институт физиологии НАН Беларуси. E-mail: iri8308@yandex.ru

*Доронькина Анастасия Сергеевна* – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

*Лепешко Станислав Геннадьевич* – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: beetrostan@live.come

*Маньковская Светлана Владимировна* – заместитель директора по научной и инновационной работе. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mankovskaya_svet@mail.ru

## Information about the authors

*Vasiliy G. Bogdan* – D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

*Tatyana A. Filipovich* – Senior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: semionik88@mail.ru

*Ekaterina V. Fiodorova* – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: katerina.minsk@mail.ru

*Irina P. Zhavoronok* – Ph. D. (Biol.), Head of the Center research of pain. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus. E-mail: iri8308@yandex.ru

*Anastasiya S. Doron'kina* – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

*Stanislav G. Lepeshko* – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: beetrostan@live.come

*Svetlana V. Man'kovskaya* – Deputy Director for Scientific and Innovation Work. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mankovskaya_svet@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831-091-07-052:[616.98:578.834.1]-06
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-102-118

Поступила в редакцию 31.01.2025
Received 31.01.2025

**И. О. Стома[1], О. Ю. Баранов[2], Н. А. Беляков[3], Н. В. Галиновская[1], Е. В. Воропаев[1], В. В. Рассохин[3], Н. В. Бобович[4], А. А. Барбарович[1], О. В. Осипкина[1], О. Л. Никифорова[1]**

*[1]Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь*
*[2]Отделение биологических наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*
*[3]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
*[4]Гомельский областной кинический онкологический диспансер, Гомель, Республика Беларусь*

# ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУР МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

**Аннотация.** Постковидный синдром представляет собой нечетко определенный симптомокомплекс преимущественно функциональных нарушений, который регистрируется у 30–70 % пациентов, перенесших инфекцию COVID-19.

Для определения патогенетических основ неврологических проявлений постковидного синдрома было обследовано с применением структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРТ-спектроскопии 105 пациентов (46 мужчин и 59 женщин в возрасте 47 [40; 54,5] лет) с проявлениями постковидного синдрома через 3 мес. после перенесенного заболевания и 10 человек контрольной группы (4 мужчины и 6 женщин в возрасте 40 [28; 50] лет).

При разделении группы пациентов с постковидным синдромом на три подгруппы не выявлено значимых морфологических различий между структурами головного мозга по данным МРТ по мере нарастания жалоб, однако обнаружены межполушарная асимметрия в виде истончения коры головного мозга лобной доли слева ($p$ = 0,006) и расширение височного рога бокового желудочка справа ($p$ = 0,007) при значительной выраженности симптомов. Установлено снижение соотношения N-ацетиласпартат/креатинин (NAA/Cr) в передних отделах поясной извилины с обеих сторон ($p$ = 0,025) и в области семиовального центра справа ($p$ = 0,001), повышение соотношения холин/креатинин (Cho/Cr) в передних отделах поясной извилины с обеих сторон (справа при $p < 0,01$, слева при $p$ = 0,04), прилежащих снаружи к зонам снижения соотношения NAA/Cr, снижение соотношения миоинозитол/креатинин в области семиовального центра справа ($p$ = 0,038) и в средних отделах поясной извилины слева ($p$ = 0,027).

Согласно функциональной топографии головного мозга, изменения нейромедиации в передних отделах поясной извилины и семиовального центра могут проявляться нарушением исполнительских функций, памяти и изменением настроения, что соответствует проявлениям постковидного синдрома.

Таким образом, нами выявлено, что в основе формирования неврологических проявлений постковидного синдрома лежат разнонаправленные изменения секреции NAA и Cho в поясной извилине головного мозга без сопутствующей им морфологической патологии.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография головного мозга, спектроскопия головного мозга, постковидный синдром

**Для цитирования:** Изменение морфометрических и нейрохимических показателей структур мозга у пациентов с постковидным синдромом / И. О. Стома [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 102–118. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-102-118

**Igor O. Stoma[1], Oleg Yu. Baranov[2], Nikolay A. Belyakov[3], Natalya V. Halinouskaya[1], Evgeniy V. Voropaev[1], Vadim V. Rassokhin[3], Natalya V. Bobovich[4], Anastasia A. Barbarovich[1], Olga V. Osipkina[1], Olga L. Nikiforova[1]**

*[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*
*[2]Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*
*[3]Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation*
*[4]Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Republic of Belarus*

# CHANGES IN MORPHOMETRIC AND NEUROCHEMICAL PARAMETERS OF BRAIN STRUCTURE IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

**Abstract.** Post-COVID syndrome is poorly defined complex of different symptoms predominantly functional disorders, which are diagnosed in 30–70 % of patients after COVID-19 infection.

To determine the pathogenic basis of neurological symptoms of post-COVID syndrome 105 patients (48 men, 40 women, mean age 47 [40; 54.5]) with post-COVID syndrome in the period from 3 months after COVID-infection and 10 people of the control group (4 men, 6 women, mean age 40 [28; 50]) were examined using structural magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy.

After dividing of post-COVID patients group into three subgroups according to the severity of complaints no significant morphological differences in brain structures were determined according to MRI data. However was revealed interhemispheric asymmetry as the cerebral cortex thinning in left frontal lobe ($p = 0.006$) and higher left temporal horn of the side ventricle ($p = 0.007$) in subgroup post COVID patients with severity symptoms. Was revealed decrease of the N-acetylaspartate/creatinine (NAA/Cr) ratio in the anterior part of the cingulate gyrus on both sides ($p = 0.025$ on the right, $p = 0.025$ on the left) and in the center semiovale on the right sides ($p = 0.001$), an increase of choline/creatinine (Cho/Cr) ratio in the anterior cingulate gyrus on both sides ($p < 0.01$ on the right) and ($p = 0.04$ on the left), right next to areas of decreased NAA/Cr ratio. It was also revealed decrease of the myoinositol/creatinine ratio in the center semiovale area on the right ($p = 0.038$) and the middle cingulate gyrus on the left ($p = 0.027$). According to the functional topography of the brain neuromediation changes in the anterior cingulate gyrus and center semiovale may have clinical correlates as impaired executive functions, memory and mood disturbance what is related to post-COVID syndrome.

Thus we found that neurological symptoms of post-COVID syndrome are based on multidirectional changes in the secretion of NAA and Cho in the cingulate gyrus of the brain without accompanying morphological pathology.

**Keywords:** brain magnetic resonance imaging, brain spectroscopy, post-covid syndrome

**For citation:** Stoma I. O., Baranov O. Yu., Belyakov N. A., Halinouskaya N. V., Voropaev E. V., Rassokhin V. V., Bobovich N. V., Barbarovich A. A., Osipkina O. V., Nikiforova O. L. Changes in morphometric and neurochemical parameters of brain structure in patients with post-COVID syndrome. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 102–118 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-102-118

**Введение.** В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (коронавирус-2, вызывающий острый респираторный синдром) [1, 2]. Основным путем передачи инфекции COVID-19 являлся воздушно-капельный, а само заболевание характеризовалось как острый респираторный синдром с преимущественным поражением легких [3, 4]. Однако по мере увеличения количества заболевших обнаружено прямое или опосредованное влияние вируса SARS-CoV-2 на различные органы и системы организма [5]. Тяжелое течение инфекции COVID-19 наблюдалось у лиц старшей возрастной категории и у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с метаболическим синдромом [6]. Этот феномен объяснялся реализацией патогенеза инфекции COVID-19 через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 и трансмембранную сериновую протеазу второго типа [5].

На конец 2023 г. в мире было зарегистрировано 700 млн заболевших инфекцией COVID-19 и 7 млн умерших. Большинство случаев заболевания пришлось на три наиболее густонаселенные страны мира – Индию, Китайскую Народную Республику и Соединенные Штаты Америки [6]. Повторные заражения вирусом SARS-CoV-2 зачастую были связаны с вариантом «Омикрон». Повторное заболевание наблюдалось у 1,7–40 % пациентов, а само заболевание протекало легче [6].

Наличие клинических симптомов у 70 % заболевших подтверждалось положительным тестом на определение генетического материала вируса SARS-CoV-2. Первый этап заболевания характеризовался бессимптомным размножением вируса и инициальными респираторными симптомами [6]. Проявлением второй и третьей фаз течения инфекции COVID-19 в соответствии с путями передачи вируса SARS-CoV-2 наиболее часто являлась вирусная пневмония [6–8]. К мультисистемным проявлениям инфекции COVID-19 относили: острый респираторный дистресс-синдром; острое повреждение сердца, почек, печени; тромбоэмболию ветвей легочной артерии; «цитокиновый шторм»; вторичное бактериальное поражение [6–8]. Летальность в группе пациентов с инфекцией COVID-19 в целом не превышала 3 %, заметно увеличиваясь у госпитализированных до 10–23 % [9], а у лиц, нуждающихся в интенсивной терапии, до 50 % [9, 10].

У перенесших коронавирусную инфекцию в ряде случаев развивались длительные персистирующие симптомы (преимущественно это были утомляемость, когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, и одышка), которые нельзя было объяснить иными причинами [10–12]. Этот симптомокомплекс, получивший название «постковидный синдром» [6, 11, 12], подразделялся на две категории: long-COVID с длительностью симптомов от 4 до 12 недель и постковидный синдром с продолжительностью нарушений более 12 недель [13, 14].

Факторами риска развития постковидных нарушений считалось тяжелое течение инфекции COVID-19, сопутствующие заболевания (сахарный диабет II типа, бронхиальная астма, гипотиреоз, депрессия) и избыточная масса тела [6]. Выявлено влияние возраста, принадлежности

к женскому полу, генетических и эпигенетических изменений [12, 15]. По данным некоторых исследователей, доля лиц, перенесших инфекцию COVID-19 и страдающих постострым ковидным синдромом, достигает 30–60 % [12, 15–18]. Однако ввиду нечеткости диагностических критериев и различных подходов к диагностике эти данные могут сильно различаться в разных странах [6, 12]. Основными проявлениями постковидного синдрома на сегодняшний день считаются быстрая мышечная утомляемость, снижение когнитивных функций и депрессивные расстройства [6, 16, 17]. Предпринятые попытки разделения постковидного синдрома по степени тяжести методом кластерного анализа позволили выявить три категории: с преобладанием болевого синдрома (суставная или головная боль), с преобладанием симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и кластер с преобладанием функциональных нарушений [17].

Точный механизм развития и сохранения клинических симптомов на сегодняшний день остается неизвестным [6, 12]. Между тем выделен ряд патогенетических механизмов, которые способны поддерживать вялотекущий процесс длительное время: затянувшаяся персистенция вируса SARS-CoV-2, системное воспаление [18], активация аутоиммунных механизмов, изменение коагуляционных характеристик крови, реактивация латентных вирусов (например, вирусов герпеса), дисфункция кишечника и изменение состава микробиоты, нарушение функции митохондрий [12, 19].

Учитывая тот факт, что у большинства пациентов с неврологическими проявлениями постковидного синдрома, не обусловленного иными соматическими причинами, не обнаружено грубых морфологических причин для его возникновения, были предприняты попытки выявить дисфункциональные нарушения головного мозга [20, 21]. Установленное E. E. O'Connor с соавт. увеличение объема белого вещества (БВ) головного мозга, которое сопровождалось головной болью и когнитивной дисфункцией, трактовалось как проявление нейровоспаления [20]. S. Mohammadi и S. Ghaderi выявили истончение коры головного мозга и снижение объема подкорковых ядер [21].

Ранее предпринимались попытки поиска метаболических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Методом протонной резонансной спектроскопии области затылочной коры установлено снижение уровней гамма-аминомасляной кислоты и воды, N-ацетиласпартата (NAA), которое коррелировало с депрессией и расстройством сна [22]. Анализ двумерной спектроскопии головного мозга с изучением холина (Cho), креатина (Cr), мио-инозитола (mI) и их соотношений у реконвалесцентов, разделенных на три группы по степени тяжести течения в основной период заболевания, выявил снижение соотношения Cho/Cr в области префронтальной коры, передних и задних отделов поясной извилины, над мозолистым телом [23] у пациентов с более тяжелым течением острой фазы инфекции COVID-19. В то же время уровни NAA снижались. D. Pajuelo с соавт. продемонстрировано повышение уровня Cho и снижение NAA/Cho в валике мозолистого тела по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц такого же возраста, но не обнаружено изменения уровней NAA, Cr и mI [24]. Противоречивые данные были получены W. A. J. Vints с соавт., которые сравнили уровни вышеуказанных нейромедиаторов в области гиппокампа у 6 пожилых людей до и после заражения вирусом SARS-CoV-2 [25]. Согласно результатам, у каждого пациента имело место разнонаправленное изменение.

Таким образом, резюмируя современные представления о патогенезе и клинической картине постковидного синдрома, затрагивающего более половины перенесших инфекцию COVID-19, можно утверждать, что основными проявлениями его являются неспецифические неврологические проявления в виде нарушения когнитивных функций, общей утомляемости и нарушения сна, которые трудно объяснимы с позиций известных механизмов патофизиологии. Результаты морфологического исследования головного мозга не выявили объективной причины предъявляемых пациентами жалоб, не связанной с известными клиническими формами, такими как мозговой инсульт или нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, а обнаруженные нами данные спектроскопии противоречивы.

Цель исследования – определить морфометрические и нейрохимические изменения головного мозга у пациентов с постковидным синдромом.

Задачи исследования:

1. Провести клиническое обследование пациентов с постковидным синдромом с подразделением их на группы по степени выраженности нарушений.

2. Выполнить структурное магнитно-резонансное исследование (МРТ).

3. Провести спектроскопическое МРТ-картирование головного мозга у пациентов с постковидным синдромом с учетом степени тяжести нарушений.

**Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования: клиническое, обсервационное, поперечное.

***Критерии включения:*** пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, имеющие проявления постковидного синдрома в течение 3 мес. и более и неврологические нарушения, не обусловленные иными неврологическими заболеваниями.

***Критерии исключения:*** возраст до 18 или более 65 лет; соматические заболевания в стадии декомпенсации; перенесенный инфаркт миокарда или инсульт с выраженным неврологическим дефицитом или максимальным размером более 2 см; аневризма левого желудочка с тромбозом или аневризма аорты; хроническая сердечная недостаточность, недостаточность кровообращения выше НIIА, выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости; атеросклероз сосудов нижних конечностей с декомпенсацией; тромбоэмболия легочных артерий; демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы; заболевания, сопровождающиеся выраженным когнитивным дефицитом, диагностированные до перенесенной инфекции COVID-19; детский церебральный паралич; деменция; диагностированные до инфекции COVID-19 тяжелая депрессия, обсессивно-компульсивное, диссоциативно-конверсионное расстройство, шизофрения, биполярное расстройство; наличие противопоказаний для выполнения МРТ; наличие выраженных морфологических изменений при проведении бесконтрастной МРТ (последствия пре- и интранатального повреждения головного мозга, посттравматические кистозно-глиозные изменения, множественные постинсультные повреждения, макроскопические инфекционные повреждения головного мозга, абсцесс(ы), признаки демиелинизации, отек головного мозга, очаги сосудистого генеза размером более 15 мм или несколько очагов сосудистого генеза размером менее 5 мм в количестве более 10).

Основную группу исследования составили 105 пациентов (46 мужчин и 59 женщин; медиана возраста – 47 [40; 54,5] лет) с проявлениями постковидного синдрома. Большинство пациентов продолжали трудовую деятельность, 8 – не работали по разным причинам. За период пандемии 29 чел. (28 %) перенесли COVID-инфекцию повторно, 1 человек указал на повторность 4 раза. У 60 % имело место повышение температуры тела до фебрильных цифр. У трети пациентов возник стресс умеренной силы во время инфекции COVID-19. Пневмония развилась у 26 человек. Среднее время от момента острой фазы заболевания до периода настоящего наблюдения составило 6–12 мес.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировались: артериальная гипертензия – у 51 (68 %) чел., ишемическая болезнь сердца – у 3 (4 %), сахарный диабет II типа – у 4, заболевания легких – у 5 (5 %). Вертеброгенные поражения межпозвонковых дисков отмечены у 7 (10 %) обследуемых.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц (6 женщин, 4 мужчины; средний возраст 40 [28; 50] лет), у которых в анамнезе не было зарегистрировано клинических проявлений инфекции COVID-19 и признаков постковидного синдрома, а также отсутствовали сопутствующие сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

У всех обследуемых проводили общесоматическое исследование и оценивали неврологический статус. Для выявления признаков постковидного синдрома использовали разработанный ранее чек-лист [26], для объективизации когнитивного статуса – краткую шкалу оценки когнитивной сферы mini-mental status examination (MMSE) [27].

Всем обследуемым после заполнения информированного согласия была выполнена МРТ на томографе Siemens Magnetom Avanto 1.5T со стандартной 8-канальной катушкой. В протокол исследования для получения морфометрических характеристик головного мозга были включены: 3D-импульсные последовательности с толщиной среза 1 мм в режимах T2_SPC, T1_MPR с квадратной матрицей (размер воксела 1 × 1 × 1 мм), FOV 256 мм в аксильной плоскости, T2_SPC _ DARK FLUID и MPRAGE в сагиттальной плоскости (размер воксела 1,2 × 1,2 × 1 мм), T2-SWI 3D толщиной среза 1,2 мм (размер воксела 1 × 1 × 1,2 мм), клинически оптимизированные

импульсные последовательности толщиной среза 3 мм, T2_SPC _DARK FLUID, EP 2D_DIFF C ADC в аксиальной плоскости, постконтрастной T1_MPR 3D импульсной последовательности с толщиной среза 1 мм с квадратной матрицей, мультивоксельная МР-спектроскопия по программе CSI_SE_135 (TR = 1 500 мс, TE = 30 мс, размер воксела 10 × 10 × 15 мм) с позиционированием над телами боковых желудочков, с симметричным расположением вокселов для полушарий и ориентацией преимущественно по ходу поясной извилины. Для оценки морфологических структурных изменений использовали программу IT-платформы для визуализации Syngo, для постпроцессинга и оценки спектров – программу Spectroscopy.

Область исследования с использованием мультивоксельной спектроскопии включала БВ суправентрикулярной области и серое вещество медиальной коры. Топическую ориентацию и картирование распределения вышеуказанных параметров осуществляли в соответствии с рис. 1.

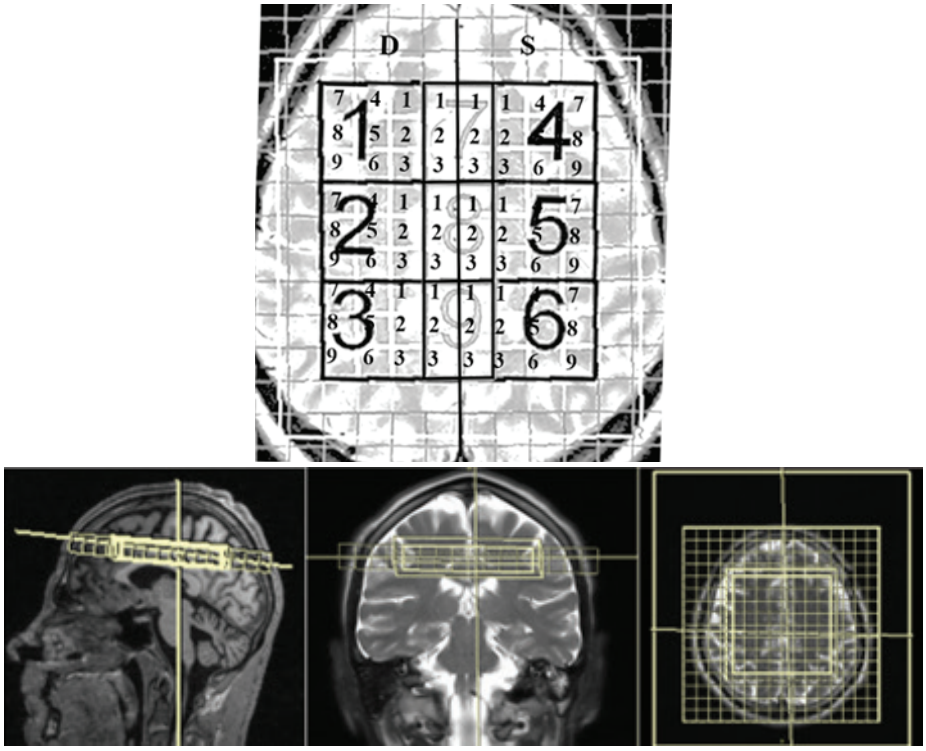



Рис. 1. Карта распределения полей при выполнении мультивоксельной спектроскопии и пространственная ориентация блока вокселей сбора данных

Fig. 1. Field distribution map when performing multivoxel spectroscopy and spatial orientation of the voxel block data collection

Обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 03.01.2023).

Полученные данные заносили в обезличенную базу и подвергали анализу с применением программного комплекса STATISTICA 10.0 и пакета программ базисной статистики. Для анализа количественных данных определяли их распределение с применением теста Шапиро–Уилка. При отличном от нормального распределении результаты представляли в виде медианы (Me), верхнего (25) и нижнего (75) процентилей (LQ–UQ).

Для оценки различий количественных признаков двух независимых групп с ненормальным распределением использовали *U*-критерий Манна–Уитни (MW), при множественных сравнениях – критерий Краскела–Уоллиса (KW); различия выборок по качественным признакам определяли с помощью критерия $\chi^2$ с поправкой Йетса. Наличие корреляционной связи между показателями уточняли с помощью коэффициента Спирмена. Различия считали достоверными при

$p < 0,05$. Для разделения группы на подгруппы использовали кластерный анализ (метод выделения главных компонент).

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным, у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, не выявлено тяжелых инвалидизирующих соматических заболеваний или эти заболевания входили в критерии исключения, так как самостоятельно могли влиять на результат. При этом оценка нейропсихологического статуса на основе усредненного профиля ранее показала когнитивное снижение в виде нарушения гнозиса всех модальностей [26]. Далее все пациенты основной группы были распределены в три подгруппы в зависимости от выраженности постковидного синдрома. Для разделения нами использовался балл шкалы MMSE, так как когнитивные нарушения были ведущими в обследуемой группе [26], однако для учета иных неврологических проявлений постковидного синдрома нами был дополнительно использован кластерный анализ (табл. 1).

Таблица 1. **Распределение жалоб в чек-листе пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, %**

Table 1. **Distribution of complaints in the checklist of patients who have had COVID-19 infection, %**

| Симптом | Подгруппа | | | $\chi^2$ | $p$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1 ($n$ = 46) | 2 ($n$ = 27) | 3 ($n$ = 32) | | |
| Нарушение памяти | 54 | 50 | 83 | 17,6 | <0,01 |
| Нарушение сна | 42 | 57 | 100 | 22,6 | <0,01 |
| Шум в ушах | 27 | 14 | 43 | 7,6 | 0,022 |
| Быстрая мышечная утомляемость | 23 | 21 | 77 | 30,0 | <0,01 |
| Нарушение внимания | 23 | 7 | 87 | 38,9 | <0,01 |
| Невозможность сосредоточиться, снижение внимания | 23 | 29 | 72 | 17,6 | <0,01 |
| Головокружение, шаткость при ходьбе | 19 | 7 | 67 | 28,6 | <0,01 |
| Дрожь в руках | 19 | 15 | 37 | 5,2 | 0,073 |
| Тревога | 19 | 30 | 73 | 28,4 | <0,01 |
| Покалывание в кистях и стопах | !9 | 29 | 53 | 13,5 | 0,01 |
| Апатия | 12 | 7 | 60 | 30,0 | <0,01 |
| Лабильность настроения | 12 | 29 | 57 | 18,6 | <0,01 |
| Туман в голове | 12 | 21 | 60 | 28,3 | <0,01 |
| Снижение слуха | 8 | 21 | 63 | 19,5 | <0,01 |
| Страх | 8 | 0 | 30 | 14,4 | <0,01 |
| Онемение лица, лицевая боль | 4 | 0 | 7 | 2,2 | 0,34 |
| Депрессия | 0 | 7 | 37 | 23,6 | <0,01 |

Наибольшие отличия в спектре жалоб чек-листа у пациентов с постковидным синдромом были получены в третьей подгруппе, что, вероятно, было обусловлено увеличением в этой группе доли пациентов с признаками атеросклероза брахиоцефальных артерий и медианы возраста.

Из сопутствующих заболеваний в полученных подгруппах выявлены: артериальная гипертензия (в первой подгруппе – 60 %, во второй – 92, в третьей – 50 %), атеросклероз сосудов брахиоцефальных артерий (8, 7 и 30 % соответственно, $p = 0,01$), неврологические проявления повреждения межпозвонковых дисков (8, 28 и 33 % соответственно).

Возраст пациентов был примерно равным в контрольной группе, первой и второй подгруппах, в третьей подгруппе он отличался от контрольной, составляя 39,5 [28; 48] года и 51 [43; 58] год ($p_{MW} = 0,03$; $p_{KW} = 0,049$).

При этом отмечалось планомерное снижение балла MMSE в подгруппах по сравнению контрольной группой (30 баллов): до 28 [27; 29] баллов – в первой подгруппе ($p_{MW} = 0,043$), до 28 [27; 28] – во второй ($p_{MW} = 0,022$) и до 27 [26; 29] – в третьей ($p_{MW} = 0,004$; $p_{KW} = 0,006$).

Далее нами были проанализированы данные МРТ головного мозга в образованных подгруппах в сравнении с контрольной группой. Морфометрические параметры представлены в табл. 2.

Распределение пациентов по трем группам по баллу чек-листа и MMSE выявило отличительные особенности, характерные для пациентов с тяжелым постковидным синдромом, в виде

Т а б л и ц а 2. **Параметры структурного МРТ (MPRAGE T1 1 мм, морфометрия) у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, Me [LQ; UQ]**

T a b l e 2. **Structural MRI parameters (MPRAGE T1 1 mm, morphometry) in patients who have had COVID-19 infection, Me [LQ; UQ]**

| Параметр | Контроль | Подгруппа | | | $p_{KW}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Ширина тела бокового желудочка (БЖ), мм: | | | | | |
| левого | 9,5 [9,3; 11,1] | 9,0 [7,8; 10,9] | 8,9 [7,75; 10,55] | 7,75 [7,2; 10,5] | 0,132 |
| правого | 9,5 [9,3; 11,1] | 9,0 [7,8; 10,9] | 8,9 [7,75; 10,55] | 7,75 [7,2; 10,5] | 0,132 |
| Ширина переднего рога БЖ, мм: | | | | | |
| правого | 3,55 [2,45; 4,6] | 2,0 [1,8; 3,3] | 3,05 [2,55; 4,35] | 3,1 [2,3; 5,1] | 0,374 |
| левого | 5,0 [4,4; 5,45] | 2,7 [2,0; 4,3] | 3,55 [2,75; 5,65] | 3,85 [3,1; 5,3] | 0,197 |
| Индекс передних рогов боковых желудочков | 31,8 [30,3; 32,4] | 29,7 [28; 31,2] | 30,45 [28,9; 32,3] | 30,1 [28,0; 32,1] | 0,6 |
| Ширина четвертого желудочка, мм | 13,6 [12,1; 14,3] | 13,2 [12,1; 14,3] | 12,3 [12,5; 13,8] | 13,5 [11,9; 14,0] | 0,861 |
| Ширина обходной цистерны, мм | 4,15 [3,05; 5,05] | 3,6 [3,0; 4,0] | 3,1 [2,55; 4,0] | 3,25 [2,5; 4,6] | 0,920 |
| Ширина глубокой части сильвиевой борозды (СБ) в передненижнем отделе, мм: | | | | | |
| справа | 0,95 [0; 2,25] | 0 [0; 1,6] | 0,55 [0; 1,75] | 0,75 [0; 2,0] | 0,712 |
| слева | 1,0 [0; 2,75] | 1,1 [0; 2,2] | 1,35 [0; 1,95] | 1,2 [0; 2,2] | 0,975 |
| Ширина глубокой части СБ в переднесреднем отделе, мм: | | | | | |
| справа | 0,6 [0; 1,45] | 0 [0; 1,3] | 0 [0; 0] | 0 [0; 1,5] | 0,544 |
| слева | 1,5 [0,65; 1,75] | 0 [0; 1,4] | 0 [0; 0] | 0 [0; 1,5] | 0,292 |
| Ширина глубокой части СБ в задневисочном отделе, мм: | | | | | |
| справа | 3,6 [2,85; 4,9] | 3,0 [2,1; 3,5] | 3,9 [3,2; 4,55] | 3,7 [2,5; 4,4] | 0,787 |
| слева | 3,8 [2,9; 5,5] | 3,2 [2,5; 4,2] | 4,55 [3,1; 7,7] | 3,7 [2,6; 4,0] | 0,902 |
| Ширина поверхностной части СБ в коронарной проекции, мм: | | | | | |
| справа | 1,85 [1,55; 4,15] | 2,4 [1,7; 3,5] | 3,9 [3,2; 4,6] | 2,8 [2,0; 3,7] | 0,734 |
| слева | 2,15 [1,55; 4,5] | 3,4 [1,8; 3,7] | 4,3 [3,5; 5,5] | 3,95 [3,1; 5,2] | 0,327 |
| Ширина поверхностной части СБ в аксиальной плоскости, мм: | | | | | |
| справа | 3,9 [2,55; 5,2] | 2,7 2,2; 3,6] | 4,2 [3,3; 5,65] | 3,75 [2,8; 5,3] | 0, 35 |
| слева | 3,75 [2,1; 5,5] | 2,0 [1,9; 3,8] | 4,6 [3,35; 5,7] | 3,85 [2,9; 7] | 0,21 |
| Ширина субарахноидального пространства по конвексу в лобно-теменной области, мм: | | | | | |
| справа | 1,2 [0,55; 1,3] | 1,4 [0; 4,1] | 0,55 [0; 2,25] | 1,5 [1,3; 3,4] | 0,459 |
| слева | 1,4 [0,7; 1,45] | 1,6 [0; 4,0] | 0,6 [0; 3,0] | 1,65 [1,3; 3,7] | 0,698 |

*Продолжение табл. 2*

| Параметр | Контроль | Подгруппа | | | $p_{KW}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Высота вещества лобно-теменной области, мм: | | | | | |
| справа | 38,7 [21,9; 43,0] | 38,1 [37,4; 40,6] | 36,85 [36,15; 38,5] | 39,2 [37,0; 42,4] | 0,649 |
| слева | 39,5 [37,5; 43,0] | 39,6 [36,0; 41,1] | 37,45 [34,55; 38,45] | 39,55 [37,4; 43,0] | 0,357 |
| Ширина субарахноидального пространства ольфакторной ямки, мм: | | | | | |
| справа | 0 [0; 0] | 0 [0; 1,2] | 0 [0; 1,3] | 0 [0; 0] | 0,256 |
| слева | 0 [0; 0] | 0 [0; 1,6] | 0 [0; 01,2 | 0 [0; 0] | 0,45 |
| Ширина ольфакторной борозды, мм: | | | | | |
| справа | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0,987 |
| слева | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0 [0; 0] | 0,965 |
| Толщина медиальной глазничной извилины, мм: | | | | | |
| справа | 6,0 [5,45; 6,55] | 5,4 [5,1; 5,8] | 6,1 [5,6; 6,35] | 6,55 [5,3; 6,2] | 0,071 |
| слева | 5,7 [5,5; 5,95] | 5,4 [5,1; 5,8] | 5,55 [5,4; 6,05] | **5,35$^{0,007}$** [4,5; 6,1] | 0,336 |
| Толщина основания лобной доли в коронарной проекции, мм: | | | | | |
| справа | 30,0 [27,4; 33,0] | 27,0 [24,0; 29,5] | 26,5 [24,35; 28,1] | 28,35 [25,6; 31,2] | 0,2 |
| слева | 29,4 [26,45; 32,5] | 26,7 [24,0; 29,4] | 25,9 [23,1; 28,95] | 28,3 [25,1; 30,2] | 0,201 |
| Ширина хориоидальной щели, мм: | | | | | |
| справа | 1,45 [1,25; 2,35] | 2,0 [1,5; 2,8] | 2,65 [2,15; 3,46] | 2,1 [1,5; 2,3] | 0,26 |
| слева | 2,05 [1,8; 2,65] | 1,8 [1,3; 2,3] | 2,55 [1,7; 3,25] | 1,75 [1,4; 2,5] | 0,1 |
| Высота височного рога в коронарной проекции, мм: | | | | | |
| справа | 2,85 [2,15; 3,6] | **2,1** [1,7; 2,5] | 2,0 [1,75; 2,5] | **2,4** [1,6; 3,1] | 0,406 |
| слева | 2,05 [1,7; 2,15] | **1,9$^{0,02}$** [1,5; 2,3] | 1,75 [1,35; 2,15] | **1,75$^{0,006}$** [1,2; 2,0] | 0,558 |
| Ширина височного рога БЖ, мм: | | | | | |
| справа | 1,95 [1,6; 3,9] | 1,8 [1,6; 2,6] | 1,8 [1,2; 3,05] | 2,15 [1,4; 2,7] | 0,855 |
| слева | 1,75 [1,35; 2,3] | 1,7 [1,0; 2,5] | 1,6 [1,25; 2,3] | 2,0 [1,3; 2,5] | 0,574 |
| Индекс условной площади височной доли в коронарной проекции: | | | | | |
| справа | 0,85 [0,84; 0,87] | 0,87 [0,85; 0,88] | 0,85 [0,84; 0,86] | 0,85 [0,85; 0,87] | 0,850 |
| слева | 0,85 [0,84; 0,87] | 0,86 [0,83; 0,87] | 0,84 [0,825; 0,85] | 0,85 [0,85; 0,86] | 0,716 |
| Межкрючковое расстояние, мм | 23,3 [22,15; 24,3] | 22,2 [20,3; 25,3] | 23,2 [27,7; 24,65] | 21,35 [19,9; 23,0] | 0,194 |
| Ширина теменно-затылочной борозды, мм: | | | | | |
| справа | 1,95 [1,6; 3,9] | 0 [0; 1,0] | 1,1 [0; 1,8] | 0 [0; 1,2] | 0,217 |
| слева | 1,6 [1,35; 2,3] | 0 [0; 1,1] | 1,35 [0; 1,95] | 0 [0; 0] | 0,302 |

*Продолжение табл. 2*

| Параметр | Контроль | Подгруппа | | | $p_{KW}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Ширина центральной борозды, мм: | | | | | |
| справа | 1,8 [1,2; 2,9] | 1,3 [1; 2,2] | 2,0 [1,6; 2,3] | 1,6 [1,3; 1,7] | 0,27 |
| слева | 1,8 [1,2; 3,1] | 1,2 [1,3; 1,8] | 1,8 [1,6; 2,3] | 1,65 [1,3; 2,0] | 0,348 |
| Толщина колена мозолистого тела, мм | 11,05 [10,75; 12,85] | 12,0 [11,6; 12,8] | 10,85 [9,7; 12,6] | 11,2 [10,3; 12,1] | 0,577 |
| Толщина валика мозолистого тела, мм | 13,05 [11,55; 13,65] | 12,3 [10,9; 13,7] | 10,4 [9,55; 11,75] | 11,8 [10,3; 12,6] | 0,390 |
| Толщина ствола мозолистого тела в передних отделах, мм | 6,6 [5,9; 6,8] | 5,7 [5,1; 5,9] | 5,05 [4,2; 5,65] | 5,75 [5,2; 6,8] | 0,897 |
| Высота мозолистого тела, мм | 17,7 [16,9; 20,9] | 17,9 [15,7; 20,2] | 17,7 [14,6; 17,9] | 18,55 [17; 20,0] | 0,899 |
| Продольный размер головки хвостатого ядра, мм: | | | | | |
| справа | 20,55 [20,35; 22,15] | 20,8 [19,7; 22,3] | 20,65 [19,0; 22,6] | 20,35 [19,8; 21,7] | 0,409 |
| слева | 19,6 [18,9; 20,9] | 20,0 [19,2; 20,8] | 20,89 [19,4; 21,45] | 20,65 [19,4; 22,4] | 0,622 |
| Поперечный размер головки хвостатого ядра, мм: | | | | | |
| справа | 8,6 [8,3; 9,1] | 8,8 [7,9; 9,5] | 9,0 [7,75; 10,1] | 9,4 [8,4; 9,9] | 0,754 |
| слева | 9,1 [8,25; 9,65] | 9,0 [8,2; 9,9] | 8,55 [7,66; 9,25] | 8,75 [8,2; 9,1] | 0,218 |
| Высота прилегающего ядра в коронарной проекции, мм: | | | | | |
| справа | 7,8 [7,55; 8,45] | 7,3 [6,9; 8,0] | 7,4 [6,6; 7,75] | 7,5 [6,8; 8,1] | 0,412 |
| слева | 7,9 [7,25; 8,6] | 7,4 [6,9; 8,2] | 7,15 [6,65; 7,5] | 7,35 [7,1; 7,9] | 0,453 |
| Продольный размер прилегающего ядра в аксиальной плоскости, мм: | | | | | |
| справа | 14,15 [11,8; 15,9] | 14,0 [12,9; 16,1] | 13,7 [12,8; 15,1] | 13,0 [11,1; 14,1] | 0,066 |
| слева | 15,6 [12,75; 17,55] | 14,2 [12,7; 15,9] | 15,25 [12,8; 15,7] | 14,0 [13,0; 15,0] | 0,278 |
| Поперечный размер прилегающего ядра в аксиальной плоскости, мм: | | | | | |
| справа | 6,15 [5,3; 7,05] | 6,0 [5,0; 6,5] | 5,6 [5,15; 6,5] | 5,6 [5,1; 6,0] | 0,461 |
| слева | 6,2 [5,75; 6,7] | 6,0 [5,3; 6,7] | 6,05 [5,8; 6,4] | 5,95 [5,3; 6,3] | 0,414 |
| Поперечный размер перегородчатого ядра, мм | 5,8 [4,65; 7,2] | 5,2 [4,6; 5,7] | 4,65 [4,45; 5,3] | 5,0 [4,3; 5,6] | 0,570 |
| Поперечный размер миндалевидного тела, мм: | | | | | |
| справа | 16,5 [15,05; 16,8] | 16,4 [15,4; 17,6] | 15,3 [14,6; 16,05] | 15,85 [14,6; 17,0] | 0,554 |
| слева | 17,15 [16,3; 17,15] | 16,1 [14,2; 17,2] | 15,8 [15,15; 16,0] | 16,7 [15,1; 17,2] | 0,391 |
| Переднезадний размер миндалевидного тела, мм: | | | | | |
| справа | 8,9 [7,8; 10,05] | 8,9 [8,2; 11,0] | 8,7 [7,25; 9,45] | 9,7 [8,5; 10,6] | 0,816 |
| слева | 9,75 [8,95; 10,4] | 8,9 [7,9; 10,7] | 8,7 [8,1; 9,4] | 9,65 [8,1; 11,0] | 0,365 |
| Высота миндалевидного тела, мм: | | | | | |
| справа | 8,75 [7,95; 9,95] | 8,6 [7,5; 10,8] | 7,65 [7,2; 8,05] | 8,4 [7,8; 9,4] | 0,065 |
| слева | 9,0 [7,5; 9,6] | 7,9 [7,5; 10,6] | 7,5 [7,15; 8,1] | 8,45 [7,3; 9,7] | 0,890 |

*Продолжение табл. 2*

| Параметр | Контроль | Подгруппа | | | $p_{KW}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Толщина ножки мозга, мм:<br>справа | 13,45<br>[13,4; 14,0] | 13,0<br>[12,5; 14,1] | 12,8<br>[12,1; 13,35] | 19,0<br>[12,5; 14,0] | 0,424 |
| слева | 14,4<br>[13,9; 15,15] | 13,2<br>[12,4; 14,2] | 12,95<br>[12,15; 13,7] | 13,4<br>[12,7; 14,6] | 0,043 |
| Передний межножковый угол | 52,95<br>[50,05; 55,9] | 63,0<br>[53,5; 68,0] | 60,05<br>[56,65; 65,0] | 64,75<br>[56,2; 69,0] | 0,061 |
| Высота сосцевидных тел в сагиттальной плоскости, мм | 4,0<br>[3,65; 4,8] | 3,8<br>[3,3; 4,4] | 3,7<br>[3,45; 4,05] | 4,0<br>[3,8; 4,3] | 0,893 |
| Угол треугольника гипоталамуса:<br>справа | 63,55<br>[62,15; 65,4] | 62,0<br>[60; 64,0] | 61,7<br>[55,5; 68,0] | 61,35<br>[57,5; 64,0] | 0,479 |
| слева | 65,1<br>[63,35; 66,25] | 63,0<br>[61,0; 65,0] | 64,5<br>[60,05; 66,6] | 64,7<br>[61,0; 66,7] | 0,352 |
| Соотношение площадей ствола и моста | 0,36<br>[0,33; 0,39] | 0,38<br>[0,33; 0,41] | 0,31<br>[0,29; 0,365] | 0,86<br>[0,32; 0,42] | 0,970 |
| Толщина средней ножки мозжечка, мм:<br>справа | 17,6<br>[16,3; 18,3] | 16,3<br>[16,1; 16,9] | 16,8<br>[16,05; 17,25] | 16,7<br>[16,0; 17,4] | 0,478 |
| слева | 16,9<br>[16,1; 17,8] | 16,3<br>[16,0; 17,6] | 16,9<br>[16,45; 17,5] | 17,0<br>[16,2; 17,6] | 0,705 |
| Толщина верхней ножки мозжечка, мм:<br>справа | 6,05<br>[5,4; 6,1] | 5,2<br>[4,7; 5,7] | 5,3<br>[4,8; 5,65] | 5,35<br>[4,9; 6,1] | 0,148 |
| слева | 5,7<br>[5,6; 6,15] | 5,5<br>[5,1; 5,9] | 5,2<br>[4,8; 5,6] | 5,4<br>[5,0; 6,0] | 0,21 |
| NAA/Cr БВ семиовального центра в правой лобной доле (2_4) | 2,26<br>[2,0; 2,65] | 1,9<br>[1,74; 2,14] | 2,07<br>[1,97; 2,22] | $2,24^{0}$<br>[1,91; 2,42] | 0,01 |
| NAA/Cr в области субкортикального БВ:<br>на уровне средних отделов прецентральной извилины правой лобной доли (2_9) | 2,21<br>[2,02; 2,25] | 2,02<br>[1,87; 2,24] | 2,13<br>[2,01; 2,33] | $1,83^{\Delta}$<br>[1,75; 2,0] | 0,028 |
| на уровне средних отделов прецентральной извилины левой лобной доли (5_9) | 1,87<br>[1,65; 2,07] | 1,87<br>[1,68; 2,03] | 1,62<br>[1,5; 2,0] | 1,96<br>[1,75; 2,0] | 0,36 |
| NAA/Cr в области коры задних отделов поясной извилины справа (3_2) | 2,03<br>[1,94; 2,39] | 2,11<br>[1,79; 2,45] | $2,81^{0}$<br>[2,37; 3,05] | 2,46<br>[2,13; 2,39] | 0,008 |
| NAA/Cr в области коры передних отделов поясной извилины:<br>справа (7d2) | 1,69<br>[1,56; 1,84] | $1,31^{*}$<br>[1,21; 1,38] | 1,39<br>[1,36; 1,43] | 1,4<br>[1,31; 1,58] | 0,025 |
| слева (7s2) | 1,68<br>[1,51; 1,8] | 1,5<br>[1,29; 1,64] | 1,46<br>[1,26; 1,57] | $1,33^{*}$<br>[1,23; 1,46] | 0,022 |
| Cho/Cr субкориткальное БВ передних отделов поясной извилины справа (1_2) | 1,12<br>[0,95; 1,21] | $1,23^{*}$<br>[1,03; 1,37] | 1,28<br>[1,15; 1,5] | $1,53^{*}$<br>[1,4; 1,71] | <0,01 |
| Cho/Cr субкориткальное БВ передних отделов поясной извилины справа (1_3) | 1,32<br>[1,07; 1,55] | 1,23<br>[1,11; 1,47] | 1,49<br>[1,15; 1,53] | $1,58^{0}$<br>[1,4; 1,74] | 0,009 |
| Cho/Cr в области коры средних отделов поясной извилины справа (2_1) | 1,4<br>[1,09; 1,52] | 1,21<br>[1,04; 1,38] | 1,33<br>[1,21; 1,36] | $1,42^{0}$<br>[1,25; 1,61] | 0,048 |

*Окончание табл. 2*

| Параметр | Контроль | Подгруппа | | | $p_{KW}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | |
| Cho/Cr субкориткальное БВ передних отделов поясной извилины слева (передние отделы семиовального центра в левой лобной доле) (4_2) | 1,25 [1,2; 1,39] | 1,2 [1,03; 1,37] | 1,2 [1,18; 1,3] | $1{,}45^{0}$ [1,25; 1,68] | 0,04 |
| mI/Cr БВ семиовального центра в правой лобной доле (2_4) | 0,18 [0,15; 0,66] | $0{,}09^{*}$ [0,06; 0,11] | 0,08 [0,06; 0,10] | $0{,}07^{*}$ [0,05; 0,12] | 0,038 |
| mI/Cr юкстоклортикальные отделы левой лобной доли на уровне средней лобной извилины (4_7) | 0,13 [0,11; 1,13] | 0,08 [0,07; 0,12] | 0,08 [0,04; 0,09] | $0{,}05^{*}$ [0,04; 0,08] | 0,032 |
| mI/Cr в области коры средних отделов поясной извилины слева (8s_1) | 0,18 [0,13; 0,95] | 0,1 [0,06; 0,13] | 0,09 [0,08; 0,09] | $0{,}07^{*}$ [0,06; 0,11] | 0,031 |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий ($p < 0{,}05$): при сравнении с контрольной группой (*), первой (0) и второй (Δ) подгруппами пациентов.

небольшой межполушарной асимметрии височных рогов боковых желудочков с расширением слева и уменьшение толщины коры медиальной глазничной извилины головного мозга справа только для группы пациентов со значительной выраженностью симптомов постковидного синдрома. Полученные результаты соотносятся с данными других исследователей [20] и отражают особенности деления группы с постковидным синдромом на подгруппы.

Более значимые различия выявлены нами при проведении спектроскопии. Так, у пациентов третьей подгруппы обнаружено снижение соотношения NAA/Cr в области субкортикального БВ на уровне средних отделов прецентральной извилины правой лобной доли (2_9) в области поясной извилины справа ($p_{MW} = 0{,}019$) и соотношения NAA/Cr в области коры переднего отдела поясной извилины слева (7s2) ($p_{MW} = 0{,}04$) в сравнении с аналогичными показателями в первой подгруппе, а также в области коры переднего отдела поясной извилины слева (7s2) при сравнении с таковыми в контрольной группе ($p_{MW} = 0{,}04$). В симметричном участке правой лобной доли также отмечено снижение NAA/Cr, но уже для первой подгруппы при сравнении с контролем ($p_{MW} = 0{,}027$). Полученные данные указывают на наличие межполушарной асимметрии изучаемых нейромедиаторов (рис. 2, *a*–*d*). Изменение соотношения Cho/Cr при нарастании тяжести постковидного синдрома подтверждает предположение об изменении параметров спектроскопии в передних отделах поясной извилины без изменения морфологических характеристик головного мозга [23, 24].

Нами также выявлено преимущественное увеличение соотношения Cho/Cr в субкортикальном БВ и коре поясной извилины справа, субкортикального БВ поясной извилины слева с выравниванием межполушарной исходной асимметрии (рис. 2, *b*, *d*). Кроме того, наблюдалось увеличение соотношения Cho/Cr в средних отделах коры поясной извилины справа в третьей подгруппе ($p_{MW} = 0{,}04$) по сравнению с таковым в первой и второй подгруппах. Соотношение Cho/Cr имело однонаправленное изменение во всех локациях, которые были отличны от зон изменения соотношения NAA/Cr.

Снижение уровня соотношения mI/Cr наблюдалось в БВ семиовального центра правой лобной доли (2_4) ($p_{KW} = 0{,}038$; $p_{MW} = 0{,}04$ для первой подгруппы и контроля и $p_{MW} = 0{,}003$ для третьей подгруппы и контроля), в юкстоклортикальных отделах левой лобной доли на уровне средней лобной извилины (4_7) ($p_{MW} = 0{,}048$) и в области коры средних отделов поясной извилины слева ($p_{MW} = 0{,}03$) (рис. 2, *c*, *d*).

Учитывая характер распределения функций в головном мозге, можно утверждать, что в группе пациентов с постковидным синдромом имело место изменение параметров межполушарной асимметрии распределения нейромедиаторов с выравниванием асимметрии.

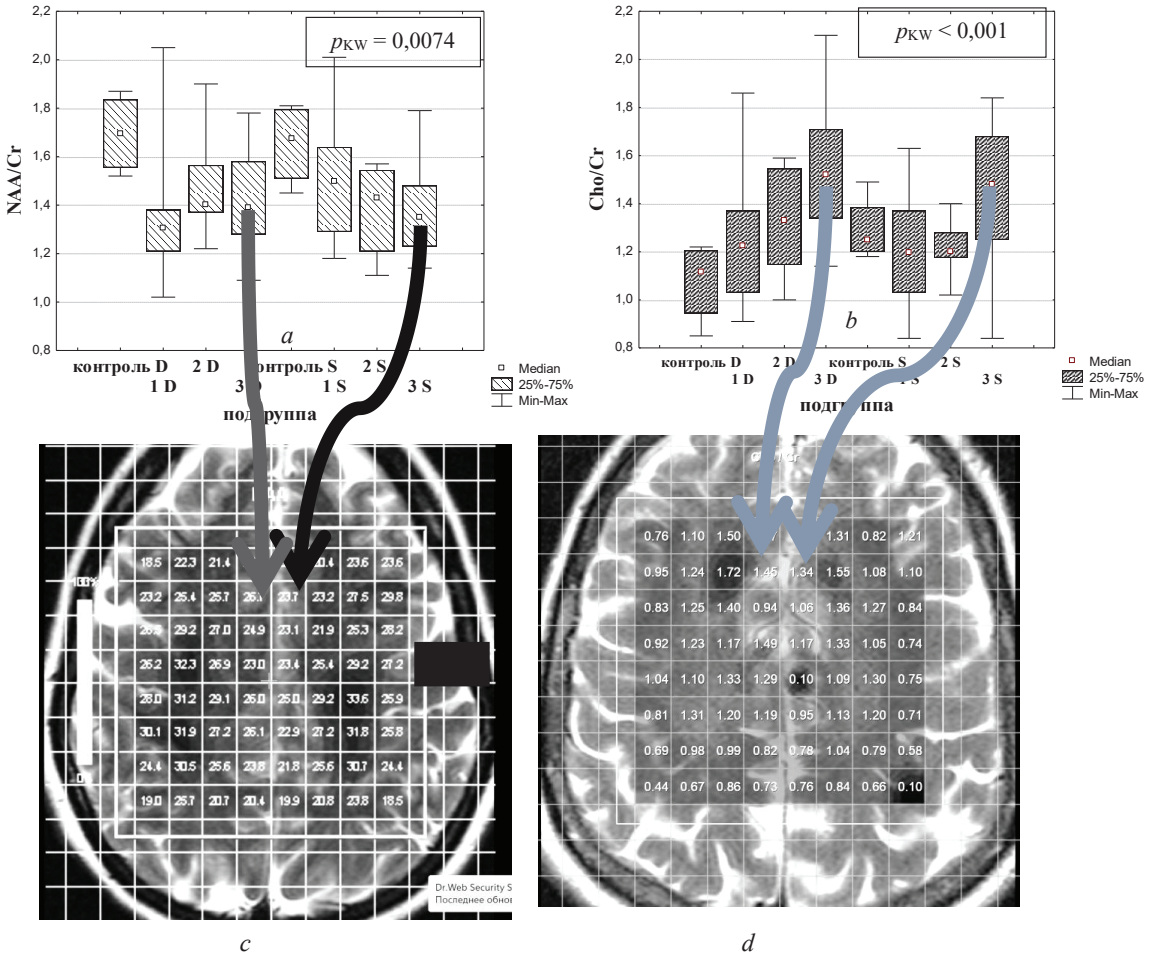



Рис. 2. Результаты выполнения мультивоксельной МРТ-спектроскопии в образованных подгруппах пациентов с постковидным синдромом: *a* – распределение уровня NAA/Cr справа и слева; *b* – распределение уровня Cho/Cr справа и слева (контроль D – показатели контрольной группы для правого полушария головного мозга; контроль S – показатели контрольной группы для левого полушария головного мозга; 1D – первая подгруппа пациентов с постковидным синдромом, правое полушарие головного мозга; 2D – вторая подгруппа пациентов с постковидным синдромом, правое полушарие головного мозга; 3D – третья подгруппа пациентов с постковидным синдромом, правое полушарие головного мозга; 1S – первая подгруппа пациентов с постковидным синдромом, левое полушарие головного мозга; 2S – вторая подгруппа пациентов с постковидным синдромом, левое полушарие головного мозга; 3S – третья подгруппа пациентов с постковидным синдромом, левое полушарие головного мозга); *c* – картирование мультивоксельной МРТ-спектроскопии у пациента с выраженным постковидным синдромом по NAA/Cr ; *d* – картирование мультивоксельной МРТ-спектроскопии у пациента с выраженным постковидным синдромом по Cho/Cr

Fig. 2. Results of multivoxel MRI spectroscopy in formed subgroups post-COVID patients: *a* – NAA/Cr levels on the right and left hemispheres; *b* – Cho/Cr levels on the right and left hemispheres (control D – control group for the right hemisphere; control S – control group for the left hemisphere; 1D – the first subgroup of post-COVID patients, right hemisphere; 2D – the second subgroup of post-COVID patients, right hemisphere, 3D – the third subgroup of post-COVID patients, right hemisphere; 1S – the first subgroup of post-COVID patients, left hemisphere; 2S – the second subgroup of post-COVID patients, left hemisphere, 3S – the third subgroup of post-COVID patients, left hemisphere); *c* – mapping of multivoxel MRI spectroscopy in a patient with severe post-COVID syndrome by NAA/Cr; *d* – mapping of multivoxel MRI spectroscopy in a patient with severe post-COVID syndrome by Cho/Cr

Для уточнения результатов был выполнен корреляционный анализ параметров морфометрии и спектроскопии с баллом чек-листа (табл. 3).

Исходя из полученных данных, наибольшую положительную связь со степенью выраженности постковидного синдрома продемонстрировали изменения соотношений NAA/Cr и Cho/Cr в субкортикальном БВ передних и средних отделов поясной извилины справа, снижение NAA/Cr в коре и повышение Cho/Cr в области субкортикального БВ передних отделов поясной извилины слева, соотношения NAA/Cr и Cho/Cr семиовальных центров обеих лобных долей.

Т а б л и ц а 3. **Результаты корреляционного анализа между баллом опросника чек-листа и параметрами спектроскопии у пациентов с постковидным синдромом**

T a b l e 3. **Results of the correlation analysis between the score of the checklist questionnaire and the spectroscopy parameters in patients with post-COVID syndrome**

| Параметр | R | *p* |
|---|---|---|
| NAA/Cr в области 4-3 (БВ передних отделах поясной извилины слева) | 0,54 | <0,001 |
| Cho/Cr в области 4-3 (БВ передних отделах поясной извилины слева) | 0,54 | <0,001 |
| Cho/Cr в области 1-2 (БВ в передних отделах поясной извилины справа) | 0,52 | <0,001 |
| NAA/Cr в области 3-1 (БВ в передних отделах поясной извилины справа) | 0,46 | 0,0015 |
| Cho/Cr в области 1-3 (БВ передних отделах поясной извилины справа) | 0,45 | 0,0012 |
| NAA/Cr в области 9s1 (кора задних отделов поясной извилины слева) | 0,42 | 0,002 |
| NAA/Cr в области 2-4 (семиовальный центр справа) | 0,42 | 0,002 |
| NAA/Cr в области 5-5 (семиовальный центр слева) | 0,39 | 0,002 |
| Cho/Cr в области 2-1 (БВ средних отделов поясной извилины справа) | 0,39 | 0,006 |
| Cho/C r в области 2-2 (БВ средних отделов поясной извилины справа) | 0,39 | 0,005 |
| NAA/Cr в области 5-6 (семиовальный центр слева) | 0,4 | 0,006 |
| Cho/Cr в области 2-4 (семиовальный центр справа) | 0,4 | 0,004 |

Согласно литературным данным [28], изменение NAA в поясной извилине отражает уменьшение плотности нейронов в передних отделах поясной извилины или указывает на их низкую функциональную активность. В свою очередь, повышение Cho может свидетельствовать о разрушении клеточной мембраны или миелина [28]. Принимая во внимание более значимое изменение Cho именно в БВ поясной извилины, мы предполагаем нарушение процесса передачи нервного импульса. Снижение уровня моинозитола как индикатора воспаления, связанного с регуляцией осмоса астроцитов, подтверждает нашу гипотезу об отсутствии разрушения нейронов [28]. Аналогичные изменения наблюдаются как в субкортикальном БВ средних отделов поясной извилины с двух сторон, так и в БВ семиовального центра правой лобной доли.

Таким образом, выявленные изменения в уровне нейрометаболитов в передних и средних отделах субкортикального БВ поясной извилины соотносятся с исследованиями других авторов и, вероятно, указывают на глиальную дисфункцию [24, 28].

Изменение уровня нейромедиаторов в описанных выше областях (передние и средние отделы правой поясной извилины), согласно литературным данным, может проявляться нарушением исполнительских функций, что было отмечено нами ранее и подтверждено данными приведенного выше корреляционного анализа [26].

**Заключение.** Таким образом, у пациентов с симптомами постковидного синдрома различной степени тяжести, установленной методом кластерного анализа с учетом чек-листа и балла MMSE, нейровизуализационные морфометрические характеристики не отражали характер тяжести постковидных нарушений, в то время как по результатам спектроскопии выявлены изменения метаболитов в передних и средних отделах поясной извилины, указывающие на глиальную дисфункцию и нарушение передачи нервного импульса в передних отделах поясной извилины, белом веществе семиовальных центров, что может приводить к нарушению построения адаптивных программируемых действий. Учитывая тот факт, что поясная извилина является высшим корковым центром вегетативной нервной системы, а также связана с эмоциональными реакциями и формированием памяти, выявление указанных нарушений позволит лучше понять патогенез постковидного синдрома.

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

**Благодарности.** Исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ) Национальной академии наук Беларуси (соглашение с БРФФИ № М23РНФ-134 от 01.02.2023).

**Acknowledgements.** The study was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR) of the National Academy of Sciences of Belarus (the agreement with BRFFR No. M23RNF-134 dated 01.02.2023).

## Список использованных источников


1. COVID-19: Overview and recommendations / eds.: J. L. Lennox, E. J. van Zuuren, P. Prasad // DynaMed. – URL: https://www.dynamed.com/condition/covid-19#GUID-C851C3C1-5E99-495E-A831-3BF27FC59059 (date of access: 10.01.2025).

2. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker R. S. Baric [et al.] // Nature Microbiology. – 2020. – Vol. 5, N 4. – P. 536–544. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

3. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 / N. van Doremalen, T. Bushmaker, D. H. Morris [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, N 16. – P. 1564–1567. https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

4. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: A case series / B. T. Bradley, H. Maioli, R. Johnston [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396, N 10247. – P. 320−322. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2

5. The development of COVID-19 treatment / Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1125246. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246

6. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies / Y. S. Chung, C. Y. Lam, P. H. Tan [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – Art. 8155. https://doi.org/10.3390/ijms25158155

7. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy / G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Vol. 180, N 10. – P. 1345–1355. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539

8. Clinical and pathogen features of COVID-19-associated infections during an Omicron strain outbreak in Guangzhou, China / L-l Cheng, Z-t Li, H-k Wu [et al.] // Microbiology Spectrum. – 2024. – Vol. 12, N 10. – Art. e0340623. https://doi.org/10.1128/spectrum.03406-23

9. Scoppetta, C. Lethality rate of the two waves of the COVID-19 pandemic in Italy / C. Scoppetta, S. Casciato, G. D. Gennaro // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2021. – Vol. 25, N 1. – P. 9–10. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24318

10. COVID-19 pandemic in Southern Brazil: Hospitalizations, intensive care unit admissions, lethality rates, and length of stay between March 2020 and April 2022 / J. M. Wolf, H. Petek, J. G. Maccari, L. A. Nasi // Journal of Medical Virology. – 2022. – Vol. 94, N 10. – P. 4839–4849. https://doi.org/10.1002/jmv.27942

11. Novel clinical, immunological, and metabolic features associated with persistent post-acute COVID-19 syndrome / K. Santana-de Anda, J. Torres-Ruiz, N. R. Mejía-Domínguez [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, N 17. – Art. 9661. https://doi.org/10.3390/ijms25179661

12. Peluso, M. J. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics / M. J. Peluso, S. G. Deeks // Cell. – 2024. – Vol. 187, N 20. – P. 5500–5529. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.054

13. Management of post-acute COVID-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – Art. m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026

14. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline / W. Shah, T. Hillman, E. D. Playford, L. Hishmeh // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – Art. n136. https://doi.org/10.1136/bmj.n136

15. Genetic risk factors for severe and fatigue dominant long COVID and commonalities with ME/CFS identified by combinatorial analysis / K. Taylor, M. Pearson, S. Das [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 21, N 1. – Art. 775. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04588-4

16. Persistence, magnitude, and patterns of postacute symptoms and quality of life following onset of SARS-CoV-2 infection: cohort description and approaches for measurement / M. J. Peluso, J. D. Kelly, S. Lu [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 9, N 2. – Art. ofab640. https://doi.org/10.1093/ofid/ofab640

17. Identification of distinct long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms / G. Kenny, K. McCann, C. O'Brien [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 9, N 4. – Art. ofac060. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac060

18. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2 / K. Yin, M. J. Peluso, X. Luo [et al.] // Nature Immunology. – 2024. – Vol. 25, N 2. – P. 218–225. https://doi.org/10.1038/s41590-023-01724-6

19. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches / T. Molnar, A. Lehoczki, M. Fekete [et al.] // Geroscience. – 2024. – Vol. 46, N 5. – P. 5267–5286. https://doi.org/10.1007/s11357-024-01165-5

20. Macro- and microstructural white matter differences in neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection / E. E. O'Connor, R. Salerno-Goncalves, N. Rednam [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2024. – Vol. 45, N 12. – P. 1910–1918. https://doi.org/10.3174/ajnr.A8481

21. Mohammadi, S. Post-COVID-19 conditions: a systematic review on advanced magnetic resonance neuroimaging findings / S. Mohammadi, S. Ghaderi // Neurological Sciences. – 2024. – Vol. 45, N 5. – P. 1815–1833. https://doi.org/10.1007/s10072-024-07427-6

22. Cortical GABA levels are reduced in post-acute COVID-19 syndrome / K. Marinkovic, D. R. White, A. Alderson Myers [et al.] // Brain Sciences. – 2023. – Vol. 13, N 12. – Art. 1666. https://doi.org/10.3390/brainsci13121666

23. Decreased cerebral creatine and N-acetyl aspartate concentrations after severe covid-19 infection: A magnetic resonance spectroscopy study / J. Ostojic, D. Kozic, S. Ostojic [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, N 14. – Art. 4128. https://doi.org/10.3390/jcm13144128

24. Metabolic changes assessed by 1H MR spectroscopy in the corpus callosum of post-COVID patients / D. Pajuelo, M. Dezortova, M. Hajek [et al.] // MAGMA. – 2024. – Vol. 37, N 5. – P. 937–946. https://doi.org/10.1007/s10334-024-01171-w

25. Hippocampal neurometabolic and structural changes from pre-to post-COVID-19: A case-series study / W. A. J. Vints, K. Valatkevičienė, O. Levin [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2024. – Vol. 109. – P. 249–255. https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.03.032

26. Спектр нейропсихологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом / Н. В. Галиновская, И. О. Стома, Е. В. Воропаев [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 323–334.

27. Столяренко, Л. Д. Основы психологии: учеб. пособие / Л. Д. Столяренко. – Ростов н/Д: Феникс, 2005. – 672 с.

28. Neuronal and glial metabolite abnormalities in participants with persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: A brain proton magnetic resonance spectroscopy study / T. Ernst, M. C. Ryan, H. J. Liang [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 28, N 11. – P. 1559–1570. https://doi.org/10.1093/infdis/jiad309

## References

1. Lennox J. L., van Zuuren E. J., Prasad P. (eds.). COVID-19. Overview and recommendations. *DynaMed*. Available at: https://www.dynamed.com/condition/covid-19#GUID-C851C3C1-5E99-495E-A831-3BF27FC59059 (accessed 10.01.2025).

2. Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric R. S., de Groot R. J., Drosten C., Gulyaeva A. A. [et al.]. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 2020, vol. 5, no. 4, pp. 536–544. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

3. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D. H., Holbrook M. G., Gamble A., Williamson B. N. [et al.]. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, no. 16, pp. 1564–1567. https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973

4. Bradley B. T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S. L., Xu H. [et al.]. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10247, pp. 320–332. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2

5. Yuan Y., Jiao B., Qu L., Yang D., Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Frontiers in Immunology*, 2023, vol. 14, art. 1125246. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246

6. Chung Y. S., Lam C. Y., Tan P. H., Tsang H. F., Wong S. C. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, vol. 25, no. 15, art. 8155. https://doi.org/10.3390/ijms25158155

7. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G. [et al.]. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, 2020, vol. 180, no. 10, pp. 1345–1355. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539

8. Cheng L.-l., Li Z.-t., Wu H.-k., Li F., Qiu Y., Wang T. [et al.]. Clinical and pathogen features of COVID-19-associated infections during an Omicron strain outbreak in Guangzhou, China. *Microbiology Spectrum*, 2024, vol. 12, no. 10, art. e0340623. https://doi.org/10.1128/spectrum.03406-23

9. Scoppetta C., Casciato S., Di Gennaro G. Lethality rate of the two waves of the COVID-19 pandemic in Italy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 9–10. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24318

10. Wolf J. M., Petek H., Maccari J. G., Nasi L. A. COVID-19 pandemic in Southern Brazil: Hospitalizations, intensive care unit admissions, lethality rates, and length of stay between March 2020 and April 2022. *Journal of Medical Virology*, 2022, vol. 94, no. 10, pp. 4839–4849. https://doi.org/10.1002/jmv.27942

11. Santana-de Anda K., Torres-Ruiz J., Mejía-Domínguez N. R., Alcalá-Carmona B., Maravillas-Montero J. L., Páez-Franco J. C. [et al.]. Novel clinical, immunological, and metabolic features associated with persistent post-acute COVID-19 syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, vol. 25, no. 17, art. 9661. https://doi.org/10.3390/ijms25179661

12. Peluso M. J., Deeks S. G. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell*, 2024, vol. 187, no. 20, pp. 5500–5529. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.054

13. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 2020, vol. 370, art. m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026

14. Shah W., Hillman T., Playford E. D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: Summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*, 2021, vol. 372, art. n136. https://doi.org/10.1136/bmj.n136

15. Taylor K., Pearson M., Das S., Sardell J., Chocian K., Gardner S. Genetic risk factors for severe and fatigue dominant long COVID and commonalities with ME/CFS identified by combinatorial analysis. *Journal of Translational Medicine*, 2023, vol. 21, art. 775. https://doi.org/10.1186/s12967-023-04588-4

16. Peluso M. J., Kelly J. D., Lu S., Goldberg S. A., Davidson M. C., Mathur S. [et al.]. Persistence, magnitude, and patterns of postacute symptoms and quality of life following onset of SARS-CoV-2 infection: Cohort description and approaches for measurement. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022, vol. 9, no. 2, art. ofab640. https://doi.org/10.1093/ofid/ofab640

17. Kenny G., McCann K., O'Brien C., Savinelli S., Tinago W., Yousif O. [et al.]. Identification of distinct long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022, vol. 9, no. 4, art. ofac060. https://doi.org/10.1093/ofid/ofac060

18. Yin K., Peluso M. J., Luo X., Thomas R., Shin M. G., Neidleman J. [et al.]. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nature Immunology*, 2024, vol. 25, no. 2, pp. 218–225. https://doi.org/10.1038/s41590-023-01724-6

19. Molnar T., Lehoczki A., Fekete M., Varnai R., Zavori L., Erdo-Bonyar S., Simon D., Berki T., Csecsei P., Ezer E. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *Geroscience*, 2024, vol. 46, no. 5, pp. 5267–5286. https://doi.org/10.1007/s11357-024-01165-5

20. O'Connor E. E., Salerno-Goncalves R., Rednam N., O'Brien R., Rock P., Levine A. R., Zeffiro T. A. Macro- and microstructural white matter differences in neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *American Journal of Neuroradiology*, 2024, vol. 45, no. 12, pp. 1910–1918. https://doi.org/10.3174/ajnr.A8481

21. Mohammadi S., Ghaderi S. Post-COVID-19 conditions: a systematic review on advanced magnetic resonance neuroimaging findings. *Neurological Sciences*, 2024, vol. 45, no. 5, pp. 1815–1833. https://doi.org/10.1007/s10072-024-07427-6

22. Marinkovic K., White D. R., Alderson Myers A., Parker K. S., Arienzo D., Mason G. F. Cortical GABA levels are reduced in post-acute COVID-19 syndrome. *Brain Sciences*, 2023, vol. 13, no. 12, art. 1666. https://doi.org/10.3390/brainsci13121666

23. Ostojic J., Kozic D., Ostojic S., Ilic A. D., Galic V., Matijasevic J., Dragicevic D., Barak O., Boban J. Decreased cerebral creatine and N-acetyl aspartate concentrations after severe COVID-19 infection: A magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, vol. 13, no. 14, art. 4128. https://doi.org/10.3390/jcm13144128

24. Pajuelo D., Dezortova M., Hajek M., Ibrahimova M., Ibrahim I. Metabolic changes assessed by 1H MR spectroscopy in the corpus callosum of post-COVID patients. *MAGMA*, 2024, vol. 37, no. 5, pp. 937–946. https://doi.org/10.1007/s10334-024-01171-w

25. Vints W. A. J., Valatkevičienė K., Levin O., Weerasekera A., Jesmanas S., Kušleikienė S. [et al.]. Hippocampal neurometabolic and structural changes from pre-to post-COVID-19: A case-series study. *Magnetic Resonance Imaging*, 2024, vol. 109, pp. 249–255. https://doi.org/10.1016/j.mri.2024.03.032

26. Halinouskaya N. V., Stoma I. O., Voropaev E. V., Barbarovich A. A., Bobovich N. V., Osipkina O. V. Spectrum of neuropsychological abnormalities in patients with post-COVID. *Nevrologiya i neirokhirurgiya. Vostochnaya Evropa* [Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe], 2024, vol. 14, no. 3, pp. 323–334 (in Russian).

27. Stolyarenko L. D. *Fundamentals of Psychology*. Rostov-on-Don, Feniks Publ., 2005. 672 p. (in Russian).

28. Ernst T., Ryan M. C., Liang H. J., Wang J. P., Cunningham E., Saleh M. G., Kottilil S., Chang L. Neuronal and glial metabolite abnormalities in participants with persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: A brain proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Infectious Diseases*, 2023, vol. 28, no. 11, pp. 1559–1570. https://doi.org/10.1093/infdis/jiad309

## Информация об авторах

*Стома Игорь Олегович* – д-р мед. наук, профессор, ректор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0003-0483-7329. E-mail: gsmu@gsmu.by

*Баранов Олег Юрьевич* – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, академик-секретарь. Отделение биологических наук НАН Беларуси (пр. Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-0665-0093. E-mail: biology@presidium.bas-net.by

*Беляков Николай Алексеевич* – академик РАН, Действительный член РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель Северо-западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД. Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (ул. Мира, 14, 197101, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-1706-0144. E-mail: bmocspb@gmail.com

*Галиновская Наталья Викторовна* – д-р мед. наук, профессор, декан. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-1706-0144. E-mail: fpk@gsmu.by

*Воропаев Евгений Викторович* – канд. мед. наук, доцент, проректор по научной работе. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-9435-6109. E-mail: evoropaev@mail.ru

Рассохин Вадим Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник. Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (ул. Мира, 14, 197101, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-1159-0101. E-mail: bmocspb@gmail.com

## Information about the authors

*Igor O. Stoma* – D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0003-0483-7329. E-mail: gsmu@gsmu.by

*Oleg Yu. Baranov* – Corresponding Member, D. Sc. (Biol.), Professor, Academician-Secretary. Department of Biological Sciences of theNational Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-0665-0093. E-mail: biology@presidium.bas-net.by

*Nikolay A. Belyakov* – Academician of the Russian Academy of Sciences, Full Member of the Russian Academy of Sciences, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the North-West District Center for the Prevention and Control of AIDS. Saint-Petersburg Pasteur Institute (14, Mira Str., 197101, St. Petersburg, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-1706-0144. E-mail: bmocspb@gmail.com

*Natalya V. Halinouskaya* – D. Sc. (Med.), Professor, Dean. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-1706-0144. E-mail: fpk@gsmu.by

*Evgeniy V. Voropaev* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Research. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-9435-6109. E-mail: evoropaev@mail.ru

*Vadim V. Rassokhin* – D. Sc. (Med.), Leading Researcher. Saint-Petersburg Pasteur Institute (14, Mira Str., 197101, St. Petersburg, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-1159-0101. E-mail: bmocspb@gmail.com

*Бобович Наталья Вячеславовна* – врач лучевой диагностики. Гомельский областной клинический онкологический диспансер (ул. Медицинская, 2, 246041, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0009-0004-9721-4511. E-mail: nbobo@mail.ru

*Барбарович Анастасия Александровна* – ассистент. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0003-4360-4341. E-mail: Feniks-1342@mail.ru

*Осипкина Ольга Викторовна* – заведующий лабораторией. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-1931-4224. E-mail: olga.osipkina@mail.ru

*Никифорова Ольга Леонидовна* – ст. преподаватель. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-6123-2919. E-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

*Natalya V. Bobovich* – Radiologist. Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary (2, Meditsinskaya Str., 246041, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0009-0004-9721-4511. E-mail: nbobo@mail.ru

*Anastasia A. Barbarovich* – Assistant. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0003-4360-4341. E-mail: Feniks-1342@mail.ru

*Olga V. Osipkina* – Head of the Laboratory. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-1931-4224. E-mail: olga.osipkina@mail.ru

*Olga L. Nikiforova* – Senior Lecturer. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-6123-2919. E-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.31-085
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-119-133

Поступила в редакцию 12.02.2025
Received 12.02.2025

**С. П. Рубникович[1], С. В. Сирак[2], Ю. Л. Денисова[1], М. Г. Перикова[2], В. Н. Ленев[2], Н. И. Быкова[3], А. В. Арутюнов[3], В. Б. Шовгенов[3]**

*[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*
*[2]Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация*
*[3]Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация*

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕОГЕНЕЗА В ПЕРИИМПЛАНТАТНОМ ДЕФЕКТЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА, ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА И ПОРИСТОЙ ГИДРОКСИАПАТИТНОЙ КЕРАМИКИ

**Аннотация.** Для оценки эффективности остеогенеза в периимплантатном дефекте при использовании различных матриц для скаффолда необходимо выполнить точные информативные исследования – растровую электронную микроскопию (РЭМ) и спектральный анализ.

Цель исследования – изучить структуру и элементный состав костной ткани на поверхности дентальных имплантатов (ДИ) в периимплантатном дефекте после введения скаффолдов на основе губчато-кортикальной смеси аллогенного происхождения, коллагена и гидроксиапатита/β-трикальцийфосфата с предварительно подсаженными эктомезенхимальными клетками.

На полученной модели периимплантита у 12 экспериментальных однолетних овец северокавказской породы проводили хирургическое лечение периимплантатного дефекта с использованием скаффолдов на матрице из губчато-кортикальной смеси аллогенного происхождения (группа 1), коллагена (группа 2) и гидроксиапатита/β-трикальцийфосфата (группа 3). Устанавливали ДИ с SA-поверхностью (подгруппа 1 в каждой группе) и СА-поверхностью (подгруппа 2 в каждой группе). Через 3 мес. после извлечения ДИ вместе с костным регенератом проводили РЭМ и спектральный анализ.

Костный регенерат вокруг ДИ в подгруппе 2 группы 2 значительно отличался по микроэлементному составу от других образцов. Содержание по весу кислорода (53,9 %), кальция (11,36 %), фосфора (7,04 %) соответствовало составу гидроксиапатита кальция, что свидетельствовало о высокой минерализации вновь образованной костной ткани.

Максимально эффективный остеогенез отмечен в подгруппе 2 группы 2, где матрицей для скаффолда выступал органический компонент – коллаген.

**Ключевые слова:** β-трикальцийфосфат, остеогенез, костная ткань, периимплантатный дефект, репаративная регенерация, дентальный имплантат, скаффолд, электронная микроскопия, спектрометрия

**Для цитирования:** Сравнительный анализ эффективности остеогенеза в периимплантатном дефекте при использовании скаффолдов на основе коллагена, трикальцийфосфата и пористой гидроксиапатитной керамики / С. П. Рубникович [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 119–133. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-119-133

**Sergey P. Rubnikovich[1], Sergey V. Sirak[2], Yuliya L. Denisova[1], Maria G. Perikova[2], Vadim N. Lenev[2], Nataliya I. Bykova[3], Armenak V. Arutyunov[3], Vyacheslav B. Shovgenov[3]**

*[1]Belarusian State Medical Minsk, Republic of Belarus*
*[2]Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation*
*[3]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

# COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF OSTEOGENESIS IN PERI-IMPLANT DEFECT USING SCAFFOLDS BASED ON COLLAGEN, TRICALCIUM PHOSPHATE AND POROUS HYDROXYAPATITE CERAMICS

**Abstract.** To evaluate the effectiveness of osteogenesis in the peri-implant defect using different scaffold matrices, it is necessary to perform accurate informative studies such as scanning electron microscopy and spectral analysis.

Objective: to study the structure and elemental composition of bone tissue on the surface of dental implants in the peri-implant defect after the introduction of scaffolds based on a spongy-cortical mixture of allogeneic origin, collagen, and hydroxyapatite/β-tricalcium phosphate with pre-implanted ectomesenchymal cells.

On the obtained peri-implantitis model in 12 experimental one-year-old North Caucasian sheep, surgical treatment of the peri-implant defect was performed using scaffolds on a matrix of spongy-cortical mixture of allogeneic origin (group 1), collagen (group 2), and hydroxyapatite/β-tricalcium phosphate (group 3). Dental implants with SA-surface (1 subgroup in each

group) and CA-surface (2 subgroup in each group) were installed. Scanning electron microscopy and spectral analysis were performed 3 months after extraction of dental implants together with bone regenerate.

Microelement composition of bone regenerate around dental implants of group 2 of subgroup 2 differed significantly from the composition of other samples. Content by weight of oxygen (53.9 %), calcium (11.36 %), phosphorus (7.04 %) corresponds to the composition of calcium hydroxyapatite, which indicates high mineralization of newly formed bone tissue.

The most effective osteogenesis was noted in the subgroup 2 of group 2, where the organic component – collagen – acted as a matrix for the scaffold.

**Keywords:** β-tricalcium phosphate, osteogenesis, bone tissue, peri-implant defect, reparative regeneration, dental implant, scaffold, electron microscopy, spectrometry

**For citation:** Rubnikovich S. P., Sirak S. V., Denisova Yu. L., Perikova M. G., Lenev V. N., Bykova N. I., Arutyunov A. V., Shovgenov V. B. Comparative analysis of the efficiency of osteogenesis in peri-implant defect using scaffolds based on collagen, tricalcium phosphate and porous hydroxyapatite ceramics. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 119–133 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-119-133

**Введение.** В настоящее время исследователями уделяется достаточно много внимания поиску новых остеорепаративных средств поддержки костных структур при дентальной имплантации для стимулирования роста новообразованной кости [1, 2], обеспечивающего стабильность имплантируемых конструкций и ортопедическую реабилитацию пациентов с дефектами зубных рядов [3, 4]. Сравнительный анализ эффективности остеогенеза в периимплантатном дефекте при использовании различных скаффолдов, таких как коллаген, трикальцийфосфат (ТКФ) и пористая гидроксиапатитная керамика, включает несколько обязательных этапов, в частности оценку химического состава и биосовместимости остеопластических материалов, определение их способности к стимулированию остеогенеза, а также скорости резорбции при замещении новообразованной костной ткани [5, 6]. Немаловажным аспектом является прочность костнозамещающего материала, способность к остеоинтеграции для гарантии долгосрочной поддержки растущей костной ткани, контролируемая пористость для обеспечения миграции плюрипотентных клеток, что также способствует остеокондукции [7, 8].

Результаты клинических исследований скорости остеогенеза и интеграции имплантатов с помощью различных скаффолдов с использованием радиографических и гистологических данных [9] для оценки новообразованной костной ткани и степени остеоинтеграции достаточно противоречивы [10–12]. Среди факторов, отрицательно влияющих на остеогенез, различные авторы особо выделяют качество и количество костной ткани пациента [13], наличие воспалительного процесса или инфекции [14], качество послеоперационного ухода и соблюдение гигиены [15, 16]. Для преодоления вышеназванных проблем используют такие технологические достижения последних лет, как 3D-печать для создания скаффолдов [17–20], что позволяет контролировать их структуру и состав [21, 22], а также факторы роста и стволовые клетки для улучшения остеогенеза [23, 24]. Очевидно, что сравнительный анализ эффективности остеогенеза в периимплантатном дефекте при использовании различных по структуре и происхождению скаффолдов должен учитывать не только скорость остеогенеза, но и качество новообразованной костной ткани, причем наиболее предпочтительным является комбинированный подход, включающий применение различных скаффолдов для достижения оптимальных результатов [25, 26].

Таким образом, проведение сравнительного анализа требует тщательного планирования, включающего выбор адекватных методов исследования, взвешенных критериев оценки и статистической обработки данных, что позволит сделать обоснованные выводы о преимуществах и недостатках каждого остеозамещающего материала в контексте остеогенеза и интеграции дентальных имплантатов (ДИ).

Цель исследования – изучить структуру и элементный состав костной ткани на поверхности дентальных имплантатов в периимплантатном дефекте после введения скаффолдов на основе губчато-кортикальной смеси аллогенного происхождения, коллагена и гидроксиапатита/β-трикальцийфосфата с предварительно подсаженными эктомезенхимальными клетками.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели исследователям предстояло решить несколько задач, включая разработку экспериментальной модели периимплантита с установкой ДИ с SA- и CA-поверхностью (Osstem), хирургическое лечение периимпланти-

та, выделение аутогенных эктомезенхимальных плюрипотентных клеток из субэпителиального слоя мягкого нёба экспериментальных животных для подсадки в различные скаффолды на основе губчато-кортикальной смеси аллогенного происхождения, коллагена и гидроксиапатита (ГАП)/β-ТКФ, проведение растровой электронной микроскопии (РЭМ) поверхности каждого имплантата и костного регенерата в области периимплантатного дефекта.

На первом этапе, согласно авторской методике (патент РФ на изобретение № 2730970), с целью моделирования периимплантита 12 экспериментальным однолетним овцам северокавказской породы с одинаковой массой (18–20 кг) на нижней челюсти с обеих сторон устанавливали по два ДИ фирмы Osstem (Южная Корея): с SA-поверхностью (пескоструйная обработка и кислотное травление) с одной стороны (далее подгруппа 1) и с гидрофильной СА-поверхностью (пескоструйная обработка и покрытие ионами кальция) с другой стороны (далее подгруппа 2 в каждой группе).

На втором этапе, через 3 мес. после формирования периимплантатного дефекта с убылью костной ткани челюстной кости и оголением поверхности ДИ на 1/3–1/2 длины, животных вводили в наркоз (в/м 2%-й раствор рометара и 2%-й раствор калипсола в пропорции 1 : 1 из расчета 0,5 мл на 1 кг массы) для проведения хирургического этапа лечения периимплантита. Дополнительно зону оперативного вмешательства обезболивали 4%-м раствором артикаина в соотношении 1 : 100 000 для отслаивания слизисто-надкостничного лоскута и кюретажа, а затем промывали дефект 0,1%-м раствором гипохлорита натрия, применяя ультразвуковую обработку. В процессе оперативного вмешательства особое внимание уделяли оголенной поверхности имплантата, которую оставляли в неизменном состоянии (без механического воздействия). С этой целью в периимплантатный дефект на 2 мин вводили раствор химотрипсина, после чего дефект интенсивно промывали дистиллированной водой для удаления остатков некротизированной ткани.

На третьем этапе в периимплантатный дефект с предварительно подсаженными эктомезенхимальными клетками (ППЭМК) вводили скаффолд.

Для получения аутогенных эктомезенхимальных клеток из субэпителиального слоя мягкого нёба перед оперативным вмешательством проводили ряд клинико-лабораторных манипуляций:

выделение и культивирование эктомезенхимальных плюрипотентных клеток из образцов ткани нёба животного (12–14 ч);

выращивание эктомезенхимальных плюрипотентных клеток как свободно флотирующих сфер: прекультивирование до момента формирования первичной нейросферы – 96 ч, культивирование в стандартной среде с добавлением гепарина (0,5 ед/мл, Sigma-Aldrich) и пересевом не реже 1 раза в 7 дней до момента получения около $10^6$–$10^7$ клеток. Культивирование клеток производили в условиях гипоксии (0,1–2,0 % $O_2$) при 37 °С в присутствии 5 % $CO_2$;

анализ пролиферации культивируемых эктомезенхимальных плюрипотентных клеток после трипсинизации (трипсин-ЭДТА, 0,5 мг/мл) в течение 15 мин при 37 °С с помощью устройства Cellometer Auto T4 device (Peqlab Biotechnology, Германия). Статистический анализ пролиферации клеток осуществляли с помощью программного обеспечения Graph Pad Prism (GraphPad Software, США).

Изолированные и размноженные эктомезенхимальные плюрипотентные клетки *in vitro* подсаживали в подготовленный скаффолд путем непосредственного инкорпорирования в его структуру, после чего вводили полученную композицию в периимплантатный дефект, а слизисто-надкостничный лоскут возвращали на место и ушивали.

В группе 1 (подгруппы 1 и 2) для скаффолд-матрицы использовали смесь минерализованного губчатого и кортикального порошков аллогенного происхождения, в группе 2 (подгруппы 1 и 2) – натуральный полимер (коллаген), в группе 3 (подгруппы 1 и 2) – смесь синтетических гранул ГАП и ТКФ. В каждой группе прооперировано 16 периимплантатных дефектов, из них 8 – с SA-поверхностью, 8 – с СА-поверхностью вокруг имплантатов.

Учитывая тот факт, что скаффолд содержит готовые к остеогенной дифференцировке клетки, изоляции формирующегося костного регенерата мембраной либо дополнительной стимуляции остеопрогениторных клеток факторами роста не требуется.

Через 3 мес. после оперативного вмешательства экспериментальным животным проводили операцию по извлечению ДИ с окружающим костным регенератом. Полученные образцы декальцинировали в 10%-м растворе забуференного формалина.

Образцы ДИ с прилегающей костной тканью изучали с помощью РЭМ и спектрометрии (РЭМ JEOL-7500F, Япония).

Статистическая обработка данных производилась методом измерения средних величин путем замены индивидуальных значений варьирующего признака $(x_1, x_2, x_3)$ на $x_n$ с уравновешенной средней величиной, которая служит для проверки нулевой гипотезы о равенстве долей по критерию *z*, аналогичному критерию Стьюдента со стандартным нормальным распределением (средним ($\mu = 0$) и стандартным ($\sigma = 1$) отклонением).

**Результаты исследования.** Результаты изучения микроэлементного состава резьбовой части ДИ после извлечения из периимплантатного дефекта показали, что практически все образцы, имеющие SLA-поверхность (sandblasted and acid-etched – пескоструйная обработка и кислотное травление), на 100 % состоят из титана.

Для изучения спектра резьбовой части извлеченных из челюсти ДИ использовали участки без видимых повреждений, свободные от костной ткани и внешних загрязнений.

У животных группы 1 спектральный анализ поверхности ДИ как с SA-, так и с CA-покрытием после контакта с челюстной костью показал незначительные количества не только титана, но и углерода, натрия, хлора, кислорода, фосфора и кальция. Очевидно, что контакт поверхности имплантата с компонентами скаффолда на основе минерализованного губчатого и кортикального порошка аллогенного происхождения отразился на микроэлементном составе резьбовой части ДИ в группе 1 (табл. 1). Так, содержание титана практически одинаковое (около 44 %), а вот наличие углерода на поверхности имплантатов в подгруппах 1 и 2 (~50 и ~15 % по весу соответственно) свидетельствует о различной степени оседания органического компонента из скаффолда. Присутствие кальция и фосфора в подгруппе 2 группы 1 объясняется заявленным производителем CA-покрытием, высокое содержание углерода и кислорода (15,63 и 34,22 % соответственно) – оседанием органических компонентов из скаффолда, так как в группах 2 и 3 те же имплантаты практически на 100 % состоят из титана.

Таблица 1. **Микроэлементный состав поверхности дентальных имплантатов на резьбе, вес. %**

Table 1. **Microelement composition of the surface of threaded dental implants, weight %**

| Элемент | Группа 1 | | Группа 2 | | Группа 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | подгруппа 1 | подгруппа 2 | подгруппа 1 | подгруппа 2 | подгруппа 1 | подгруппа 2 |
| Ti | 44,14 | 44,09 | 100 | 100 | 100 | 89,66 |
| C | 50,10 | 15,63 | – | – | – | – |
| Na | 2,84 | – | – | – | – | – |
| Cl | 2,92 | – | – | – | – | – |
| O | – | 34,22 | – | – | – | – |
| Al | – | – | – | – | – | 10,34 |
| P | – | 1,34 | – | – | – | – |
| Ca | – | 4,69 | – | – | – | – |

По микроэлементному составу костный регенерат вокруг ДИ в подгруппе 2 группы 2 значительно отличался от других образцов. Содержание по весу кислорода (53,9 %), кальция (11,36 %), фосфора (7,04 %) соответствовало составу ГАП кальция ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), что свидетельствовало о высокой минерализации вновь образованной костной ткани (табл. 2).

Установлено, что в костном регенерате подгруппы 2 группы 2 присутствует большее по сравнению с другими образцами количество кремния – 4,93 % по весу. А кремний является основным ионом остеогенных клеток, участвующих в формировании костной ткани молодой необызвествленной кости. Кроме того, наличие железа (3,9 % по весу) указывает на высокую оксигенацию костного регенерата. Железо в группе 2 содержат только те образцы кости, где для восстановления

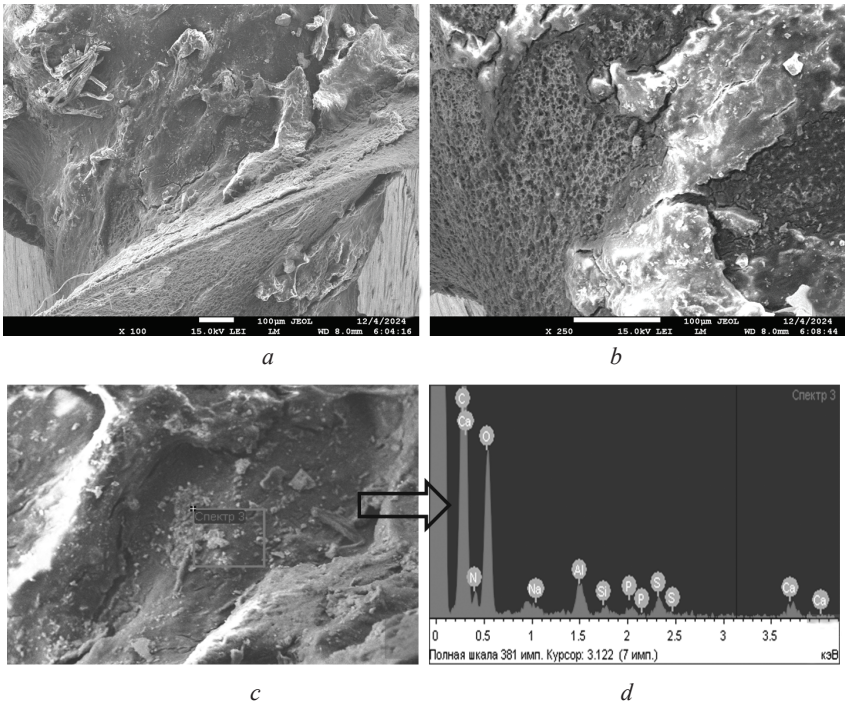
Т а б л и ц а 2. **Микроэлементный состав костной ткани вокруг дентальных имплантатов, вес. %**

T a b l e 2. **Microelement composition of bone tissue around dental implants, weight %**

| Элемент | Группа 1 | | Группа 2 | | Группа 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | подгруппа 1 | подгруппа 2 | подгруппа 1 | подгруппа 2 | подгруппа 1 | подгруппа 2 |
| Ti | – | – | 1,38 | 11,98 | 19,76 | – |
| C | 36,77 | 30,52 | 23,46 | – | 28,9 | 36,92 |
| N | 23,89 | 21,10 | – | – | – | – |
| Na | 0,14 | 0,77 | 0,62 | 2,46 | 1,09 | 1,74 |
| Cl | – | 0,29 | – | – | – | – |
| O | 35,4 | 37,6 | 49,06 | 53,99 | 40,46 | 42,74 |
| Al | 1,24 | – | 2,02 | 2,21 | 1,85 | 0,35 |
| Si | 0,26 | 0,13 | 3,79 | 4,93 | 3,69 | 3,31 |
| P | 0,38 | 4,27 | 6,05 | 7,04 | | 3,98 |
| S | 0,88 | – | – | – | 1,40 | – |
| Ca | 1,03 | 5,32 | 11,89 | 11,36 | 2,86 | 6,18 |
| Fe | – | – | 1,48 | 3,90 | – | 4,79 |
| Mg | – | – | 0,24 | – | – | – |
| K | – | – | | 2,14 | – | – |

периимплантатного дефекта применяли скаффолд на основе коллагеновой матрицы. Несмотря на то что матрицей скаффолда являлся органический компонент, богатый углеродом, костная ткань не содержит углерод. Это подтверждает качество минерализации молодой костной ткани.

Образцы кости вокруг ДИ в обеих подгруппах групп 1 и 3 содержат большое количество углерода (36,77; 30,52; 28,9 и 36,92 % соответственно), который, вероятнее всего, выступает здесь как структурный компонент соединительной ткани.




*a* *b*

*c* *d*

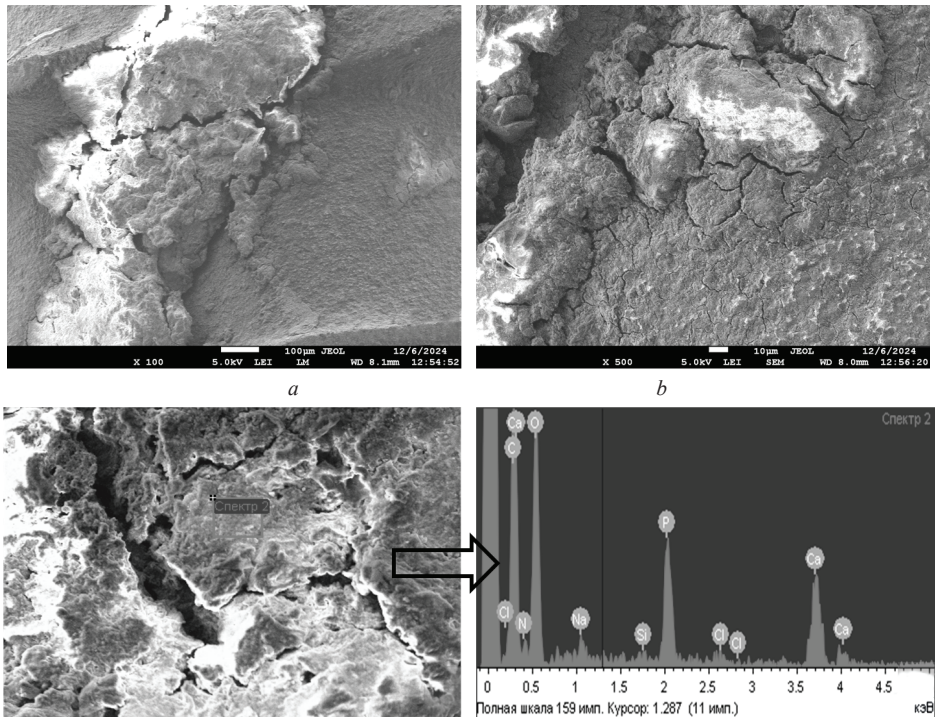
Рис. 1. Изображение кости вокруг дентального имплантата в подгруппе 1 группы 1 (имплантат с SA-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе смеси минерализованного губчатого и кортикального порошков аллогенного происхождения с ППЭМК). Здесь и на рис. 2, 3, 5–7: *a*, *b*, *c* – РЭМ; *d* – данные спектрального анализа

Fig. 1. Image of bone around a dental implant in subgroup 1 of group 1 (implant with SA surface, peri-implant defect filled with scaffold based on a mixture of mineralized spongy and cortical powders of allogenic origin with PPEMC). Here and in Fig. 2, 3, 5–7: *a*, *b*, *c* – SEM; *d* – spectral analysis data

При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что между витками резьбы имеется большое количество темных участков, чередующихся с небольшими по площади светлыми минерализованными островками (рис. 1, *a*, *b*), а кроме того, хорошо просматриваются щели между костным регенератом и пористой поверхностью имплантата, что свидетельствует о их слабом сцеплении (рис. 1, *b*). Спектральный анализ костной ткани вокруг ДИ в группе 1 показал высокое содержание углерода и азота, что подтверждается наличием большого количества волокнистых соединительнотканных структур (рис. 1, *d*), которые на снимке с растрового электронного микроскопа имеют темный цвет (рис. 1, *c*).

Похожее строение прикрепившейся к имплантату костной ткани наблюдается в подгруппе 2, где установлены ДИ с гидрофильной СА-поверхностью. Кость представляет собой достаточно минерализованную поверхность, оптически более плотную и однородную, чем в подгруппе 1, но с наличием трещин как внутри регенерата, так и на границе с поверхностью имплантата (рис. 2, *a*, *b*, *c*). Уровень содержания кальция и фосфора выше в 5 и 10 раз соответственно, чем в образце с SA-покрытием (рис. 2, *d*). Костный регенерат распределен по поверхности имплантата неравномерно, имеет вид растрескавшейся плотной субстанции, плохо кровоснабжаемой и иннервируемой.

В группе 2, где периимплантатный дефект заполнялся скаффолдом на основе коллагеновой матрицы, поверхность костного регенерата имела пористую структуру, на поверхности кости видны участки резорбции, созданные остеокластами. Эти участки выглядят как неровные углубления или кратеры (рис. 3, *a*, *b*, *c*) и чередуются с мелкоигольчатыми или пластинчатыми возвышениями в виде разбухших кристаллов ГАП. Очевидно, что в данных образцах имеется еще незрелый костный регенерат, богатый волокнистыми элементами, которые подвергаются равномерному обызвествлению за счет нормального содержания всех необходимых для костной ткани микроэлементов: углерода – 23,46 %; кислорода – 49,06; кальция – 11,89; фосфора – 6,05; железа – 1,48; кремния – 3,9 % по весу (рис. 3, *d*).




*a* *b* *c* *d*

Рис. 2. Изображение кости вокруг дентального имплантата в подгруппе 2 группы 1 (имплантат с гидрофильной СА-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе смеси минерализованного губчатого и кортикального порошков аллогенного происхождения с ППЭМК)

Fig. 2. Image of bone around a dental implant in subgroup 2 of group 1 (implant with a hydrophilic CA surface, peri-implant defect filled with a scaffold based on a mixture of mineralized spongy and cortical powders of allogenic origin with PPEMC)

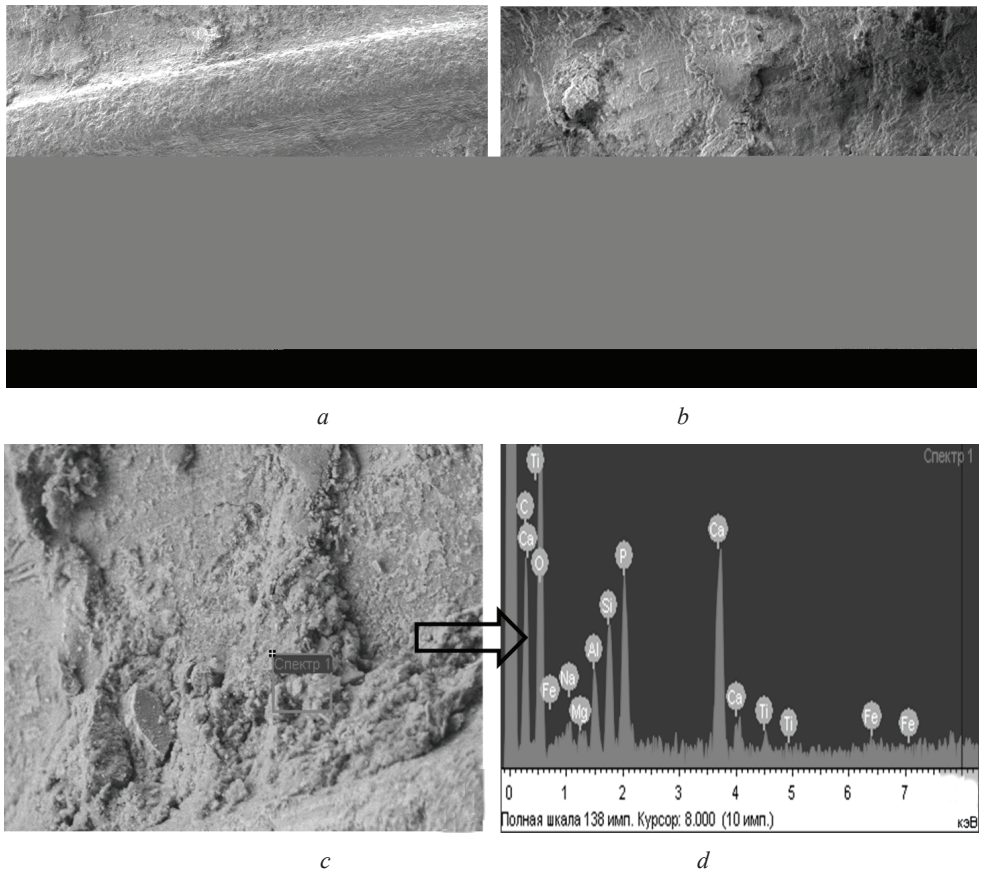



Рис. 3. Изображение кости вокруг дентального имплантата в подгруппе 1 группы 2 (имплантат с SA-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе коллагеновой матрицы с ППЭМК)

Fig. 3. Image of bone around a dental implant in subgroup 1 of group 2 (implant with SA surface, peri-implant defect filled with scaffold based on collagen matrix with PPEMC)

В подгруппе 2 группы 2, где костный регенерат в периимплантатном дефекте формировался с помощью скаффолда на основе коллагеновой матрицы, микроскопическая картина значительно отличается от остальных образцов. Здесь имеются все признаки зрелой костной ткани: плотная достаточно минерализованная структура с наличием мелкой пористости, гаверсовых каналов (рис. 4), редких участков волокнистых элементов.

Все эти микроструктурные особенности в подгруппе 2 группы 2 характеризуют процессы в периимплантатном дефекте как полноценный репаративный остеогенез. На снимке с РЭМ видно, что конгломераты кости плотно прилегают к поверхности имплантатов, не образуя трещин и разломов (рис. 5, *a*, *b*).

Кроме того, микроэлементный состав образцов подгруппы 2 группы 2 наиболее приближен к оптимальному химическому строению зрелой костной ткани (рис. 5, *c*). В выбранном спектре (рис. 5, *d*) присутствуют кислород, кальций, фосфор, кремний, железо. Содержание титана в некоторых образцах объясняется контактом молодой кости с поверхностью титанового имплантата.

По внешнему виду ДИ с костным регенератом в подгруппе 1 группы 3 напоминает растрескавшуюся земную поверхность. Вероятно, наличие микротрещин в структуре костного регенерата связано с механической нагрузкой. Оптически эта костная ткань очень плотная, без пор и питательных каналов, необходимых для дальнейшего функционирования клеток остеогенного дифферона (рис. 6, *a*, *b*, *c*). Однако прилегание к поверхности имплантата такое же плотное, как и сама структура кости.

В подгруппе 2 группы 3 на гидрофильной СА-поверхности имплантата костный регенерат практически не прикрепился и не сформировался, о чем свидетельствует наличие мелкой крошки между витками резьбы ДИ (рис. 7, *a*, *b*).

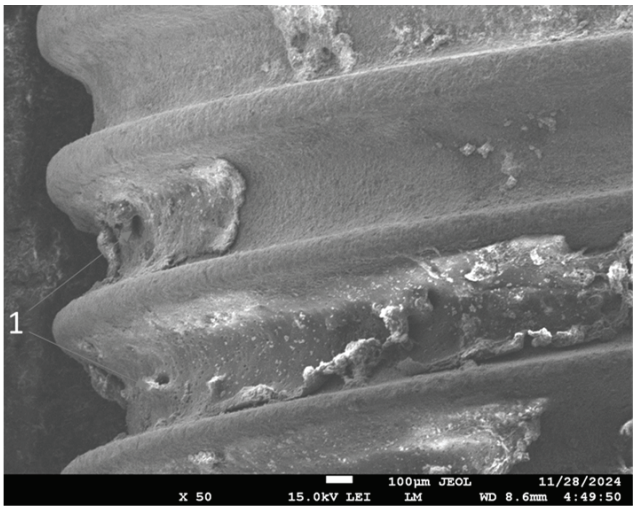
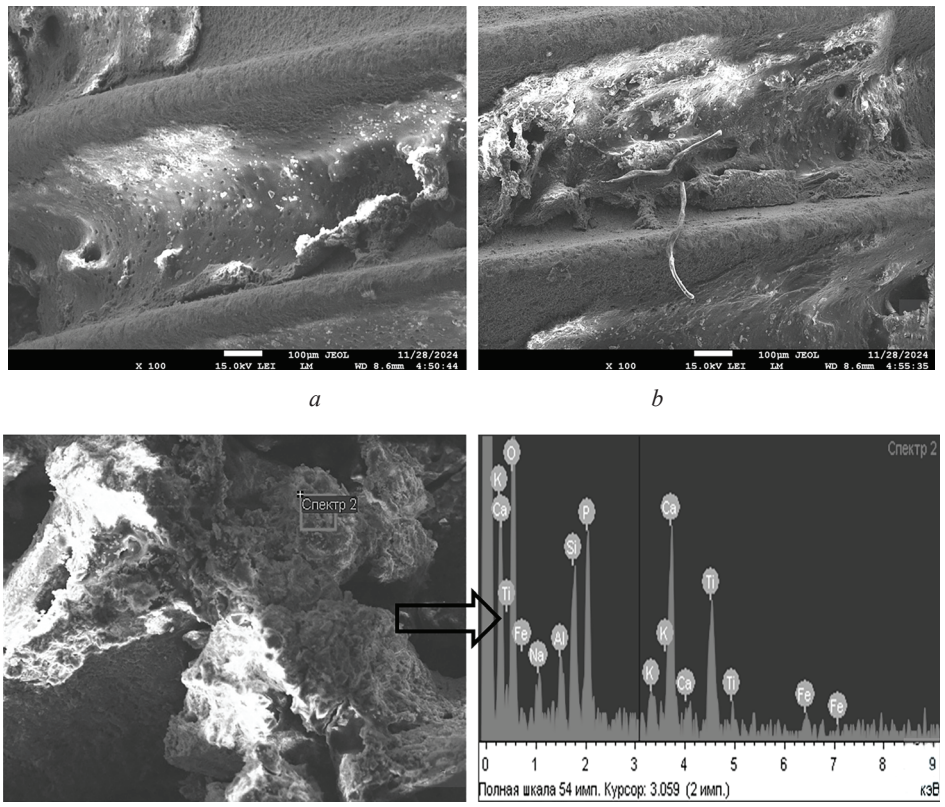



Рис. 4. Гаверсовы каналы в структуре костного регенерата образцов подгруппы 2 группы 2 (имплантат с гидрофильной СА-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе коллагеновой матрицы с ППЭМК)

Fig. 4. Haversian canals in the structure of bone regenerate of samples of subgroup 2 of group 2 (implant with hydrophilic CA surface, peri-implant defect filled with scaffold based on collagen matrix with PPEMC)

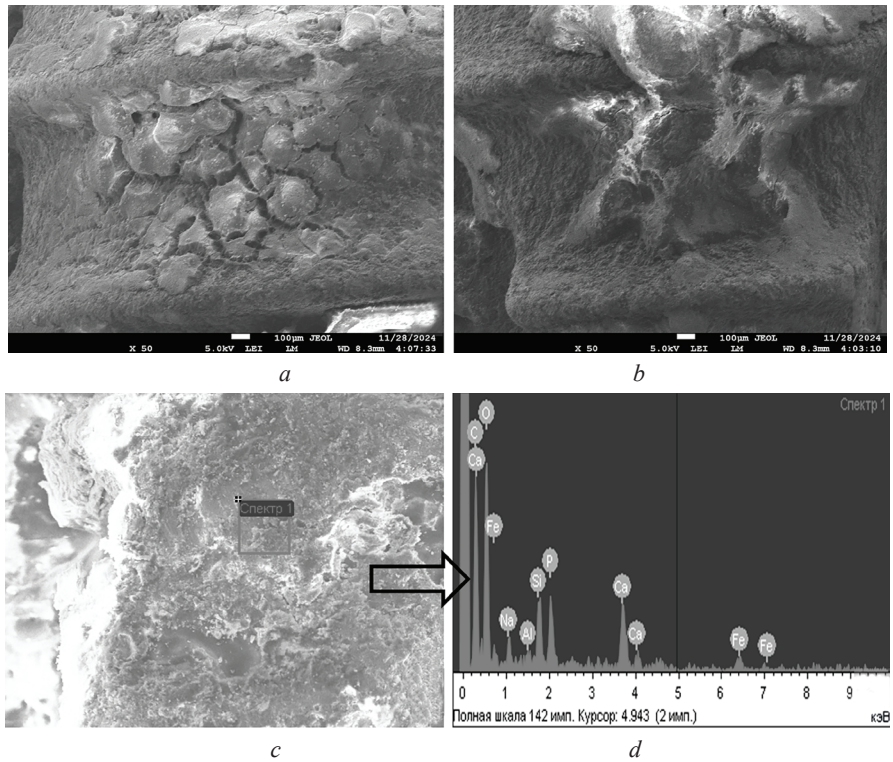



*a* *b*

*c* *d*

Рис. 5. Изображение кости вокруг имплантата в подгруппе 2 группы 2 (имплантат с гидрофильной СА-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе коллагеновой матрицы с ППЭМК)

Fig. 5. Image of bone around the dental implant in subgroup 2 of group 2 (implant with hydrophilic CA surface, peri-implant defect filled with scaffold based on collagen matrix with PPEMC)

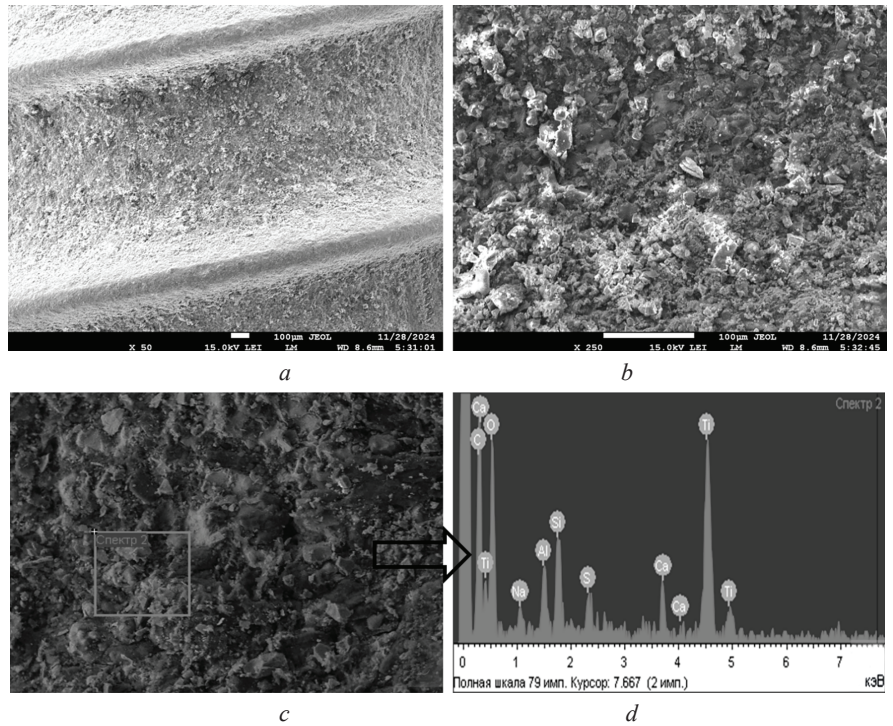



*a* *b*

*c* *d*

Рис. 6. Изображение кости вокруг дентального имплантата в подгруппе 1 группы 3 (имплантат с SA-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе смеси синтетических гранул ГАП и ТКФ с ППЭМК)

Fig. 6. Image of bone around a dental implant in subgroup 1 of group 3 (implant with SA surface, peri-implant defect filled with scaffold based on a mixture of synthetic granules of HAP and TCP with PPEMC)




*a* *b*

*c* *d*

Рис. 7. Изображение кости вокруг дентального имплантата в подгруппе 2 группы 3 (имплантат с гидрофильной СА-поверхностью, периимплантатный дефект заполнен скаффолдом на основе смеси синтетических гранул ГАП и ТКФ с ППЭМК)

Fig. 7. Image of bone around a dental implant in subgroup 2 of group 3 (implant with hydrophilic CA surface, peri-implant defect filled with scaffold based on a mixture of synthetic granules of HAP and TCP with PPEMC)

Очевидно, что такие химически однородные поверхности, как СА-поверхность имплантата и ГАП с β-ТКФ, образовали плотный минерализованный конгломерат (рис. 7, *c*). Очевидно, что, несмотря на наличие в скаффолде ППЭМК и на оптимальный микроэлементный состав кости в выбранном спектре (рис. 7, *d*), репаративный остеогенез в этой подгруппе так и не был запущен.

**Обсуждение.** Использование скаффолдов на основе коллагеновой матрицы в сочетании с аутогенными эктомезенхимальными клетками представляет собой наиболее перспективный подход в регенеративной медицине, особенно для замещения интра- и постоперационных костных дефектов в челюстно-лицевой области [27–29].

Использование коллагеновых скаффолдов в сочетании с аутогенными клетками открывает новые возможности для более эффективного восстановления костной ткани и может значительно улучшить результаты лечения [30]. Хорошая васкуляризация чрезвычайно важна для роста костной ткани в имплантированном скаффолд-материале [31], поскольку плюрипотентные клетки, имплантированные в матрицу, быстро теряют жизнеспособность без достаточного доступа микроэлементов и питательных веществ с кровью [32]. Проблема заключается в том, что кислород и питательные компоненты передаются на расстояние около 200 мкм, поэтому васкуляризация крайне необходима даже для самых малых по размеру матриц, определяя в конечном итоге и сам механизм формирования кости [33].

Микроэлементный спектральный анализ поверхности ДИ показал, что ее химический состав, вне зависимости от способа обработки, после установки в кость подвергается изменениям, обусловленным присоединением таких элементов, как углерод, кислород, натрий, хлор, фосфор, кальций и алюминий. Вероятно, эти изменения происходят в условиях хирургического лечения периимплантита с применением скаффолдов на органической и неорганической основе, что согласуется с данными литературы [34, 35]. Так, в образцах группы 1, где в периимплантатный дефект вводили скаффолд из смеси минерализованного губчатого и кортикального порошков аллогенного происхождения, химический состав поверхностного слоя ДИ изменялся наиболее значительно, в отличие от образцов групп 2 и 3, состоящих из титана. Детализированное электронно-микроскопическое изображение поверхности имплантата с костной тканью в этой же подгруппе максимально точно передает структуру челюстной кости (наличие мелкой пористости, системы гаверсовых каналов, редких участков волокнистых структур), а также подтверждает прочную связь с поверхностью имплантата [36], а наличие трещин в составе костного регенерата, прикрепившегося к поверхности имплантата, указывает на отсутствие баланса между соединительнотканным и минеральным компонентами кости и на неэффективность остеогенеза.

**Заключение.** Микроэлементный состав костного регенерата, образовавшегося в периимплантатном дефекте при контакте гидрофильной СА-поверхности имплантата и скаффолда на органической матрице из коллагена, соответствует химической формуле гидроксиапатита с наличием кремния, железа и калия, что необходимо для формирования зрелой костной ткани.

Согласно результатам исследования, между химическим составом матрицы скаффолда и качеством образованного костного регенерата прослеживается прямая взаимосвязь. Коллагеновая матрица, как органическая основа скаффолда, в комплексе с эктомезенхимальными клетками способствует росту зрелой, хорошо минерализованной костной ткани. Неорганическая же основа скаффолда в виде минерализованного губчатого и кортикального порошков, а также в виде ГАП и ТКФ вызывает образование излишне твердой по структуре костной ткани, в которой, как предполагается, под действием механических колебаний нижней челюсти могут образовываться трещины. Следовательно, наивысшая эффективность остеогенеза при лечении периимплантита наблюдается при использовании органической матрицы для биологического скаффолда, что подтверждается объективными данными РЭМ и спектрального анализа.

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

## Список использованных источников

1. Effect of a synthetic hydroxyapatite-based bone grafting material compared to established bone substitute materials on regeneration of critical-size bone defects in the ovine scapula / J. Wüster, N. Neckel, F. Sterzik [et al.] // Regenerative Biomaterials. – 2024. – Vol. 11. – P. rbae041. https://doi.org/10.1093/rb/rbae041

2. Regeneration of alveolar ridge defects. Consensus report of group 4 of the 15th European workshop on periodontology on bone regeneration / S. Jepsen, F. Schwarz, L. Cordaro [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2019. – Vol. 21, suppl. 21. – P. 277–286. https://doi.org/10.1111/jcpe.13121

3. Ridge expansion alone or in combination with guided bone regeneration to facilitate implant placement in narrow alveolar ridges: a retrospective study / Y. L. Tang, J. Yuan, Y. L. Song [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2015. – Vol. 26, N 2. – P. 204–211. https://doi.org/10.1111/clr.12317

4. Рубникович, С. П. Регенеративные стоматологические технологии в комплексной хирургической и ортопедической реабилитации пациентов с дефектами зубных рядов / С. П. Рубникович, И. С. Хомич // Стоматолог. – 2020. – № 2. – С. 38–50.

5. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and Indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery / P. Baldwin, D. J. Li, D. A. Auston [et al.] // Journal of Orthopaedic Trauma. – 2019. – Vol. 33, N 4. – P. 203–213. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420

6. Репаративная регенерация тканей пародонта – результаты экспериментального исследования / Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, Л. А. Григорьянц [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 4, № 10. – С. 411–415. https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10100

7. Rubnikovich, S. P. Morphological changes in bone tissue around dental implants after low-intensity ultrasound applications / S. P. Rubnikovich, I. S. Khomich, Yu. L. Denisova // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынских навук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 20–27.

8. Shang, L. Immunomodulatory properties: the accelerant of hydroxyapatite-based materials for bone regeneration / L. Shang, J. Shao, S. Ge // Tissue Engineering, Part C: Methods. – 2022. – Vol. 28, N 8. – P. 377–392. https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2022.00111112

9. Arcos, D. Substituted hydroxyapatite coatings of bone implants / D. Arcos, M. Vallet-Regí // Journal of Materials Chemistry B. – 2020. – Vol. 8, N 9. – P. 1781–1800. https://doi.org/10.1039/c9tb02710f

10. Clinical, radiographic, and histological analyses after transplantation of crest-related palatal-derived ectomesenchymal stem cells (paldscs) for improving vertical alveolar bone augmentation in critical size alveolar defects / W. D. Grimm, W. A. Arnold, S. W. Sirak [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2015. – Vol. 42, N S17, poster P0986. – P. 366.

11. Physicochemical characterization of porcine bone-derived grafting material and comparison with bovine xenografts for dental applications / J. H. Lee, G. S. Yi, J. W. Lee, D. J. Kim // Journal of Periodontal and Implant Science. – 2017. – Vol. 47, N 6. – P. 388–401. https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.6.388

12. Wickramasinghe, M. L. A novel classification of bone graft materials / M. L. Wickramasinghe, G. J. Dias, K. M. G. P. Premadasa // Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials. – 2022. – Vol. 110, N 7. – P. 1724–1749. https://doi.org/10.1002/jbm.b.35029

13. Owen, G. Hydoxyapatite/beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects / G. Owen, M. Dard, H. Larjava // Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials. – 2018. – Vol. 106, N 6. – P. 2493–2512. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34049

14. Bikuna-Izagirre, M. Gelatin blends enhance performance of electrospun polymeric scaffolds in comparison to coating protocols / M. Bikuna-Izagirre, J. Aldazabal, J. Paredes // Polymers. – 2022. – Vol. 14, N 7. – Art. 1311. https://doi.org/10.3390/polym14071311

15. Использование препарата Цифран СТ в хирургической стоматологии для лечения и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений / Л. А. Григорьянц, Л. Н. Герчиков, В. А. Бадалян [и др.] // Стоматология для всех. – 2006. – № 2. – С. 14–16.

16. Three-dimensional printing of a β-tricalcium phosphate scaffold with dual bioactivities for bone repair / M. Duan, S. Ma, C. Song [et al.] // Ceramics International. – 2021. – Vol. 47, N 4. – P. 4775–4782. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.10.047

17. Gelatin-polycaprolactone-nanohydroxyapatite electrospun nanocomposite scaffold for bone tissue engineering / S. Gautam, C. Sharma, S. D. Purohit [et al.] // Materials Science and Engineering. C, Materials for biological applications. – 2021. – Vol. 119. – Art. 111588. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111588

18. A tissue engineered 3D printed calcium alkali phosphate bioceramic bone graft enables vascularization and regeneration of critical-size discontinuity bony defects *in vivo* / C. Knabe, M. Stiller, M. Kampschulte [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2023. – Vol. 11. – Art. 1221314. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1221314

19. Mechanically stable β-TCP structural hybrid scaffolds for potential bone replacement / M. Ahlhelm, S. H. Latorre, H. O. Mayr [et al.] // Journal of Composites Science. – 2021. – Vol. 5, N 10. – Art. 281. https://doi.org/10.3390/jcs5100281

20. 3D printed poly (Caprolactone)/Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering: A comparative study on composite preparation by melt blending or solvent casting techniques and influence of bioceramic content on scaffold properties / S. Biscaia, M. V. Branquinho, R. D. Alvites [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, N 4. – Art. 2318. https://doi.org/10.3390/ijms23042318

21. Advances on bone substitutes through 3D bioprinting / T. Genova, I. Roato, M. Carossa [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N 19. – Art. 7012. https://doi.org/10.3390/ijms21197012

22. Characterisation of bone regeneration in 3D printed ductile PCL/PEG/hydroxyapatite scaffolds with high ceramic microparticle concentrations / C. Cao, P. Huang, A. Prasopthum [et al.] // Biomaterials Science. – 2022. – Vol. 10, N 1. – P. 138–152. https://doi.org/10.1039/d1bm01645h

23. Influence of 3D printing parameters on the mechanical stability of PCL scaffolds and the proliferation behavior of bone cells / F. Huber, D. Vollmer, J. Vinke [et al.] // Materials. – 2022. – Vol. 15, N 6. – Art. 2091. https://doi.org/10.3390/ma15062091

24. Engineering 3D-printed core-shell hydrogel scaffolds reinforced with hybrid hydroxyapatite/polycaprolactone nanoparticles for *in vivo* bone regeneration / S. E. El-Habashy, A. H. El-Kamel, M. M. Essawy [et al.] // Biomaterials Science. – 2021. – Vol. 9, N 11. – P. 4019–4039. https://doi.org/10.1039/d1bm00062d

25. Регенеративные клеточные технологии в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович, Ю. Л. Денисова, Т. Э. Владимирская [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 94–104.

26. Recent advance in surface modification for regulating cell adhesion and behaviors / S. Cai, C. Wu, W. Yang [et al.] // Nanotechnology Reviews. – 2020. – Vol. 1, N 9. – P. 971–989. https://doi.org/10.1515/ntrev-2020-0076

27. Bernatskiy, B. S. A novel approach for implant rehabilitation combined with immediate bone and soft-tissue augmentation in a compromised socket-A B2S approach: case report with a 2-year follow-up / B. S. Bernatskiy, A. Puišys // Case Reports in Dentistry. – 2023. – Vol. 2023. – Art. 1376588. https://doi.org/10.1155/2023/1376588

28. Efficacy of bone-substitute materials use in immediate dental implant placement: a systematic review and meta-analysis / J. Zaki, N. Yusuf, A. El-Khadem [et al.] // Clinical Implant Dentistry and Related Research. – 2021. – Vol. 23, N 4. – P. 506–519. https://doi.org/10.1111/cid.13014

29. Sala, Y. M. Clinical outcomes of maxillary sinus floor perforation by dental implants and sinus membrane perforation during sinus augmentation: a systematic review and meta-analysis / Y. M. Sala, H. Lu, B. R. Chrcanovic // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, N 5. – Art. 1253. https://doi.org/10.3390/jcm13051253

30. Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: a systematic review and meta-analysis / D. S. Thoma, S. P. Bienz, E. Figuero [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2019. – Vol. 46, N 21. – P. 257–276. https://doi.org/10.1111/jcpe.13050

31. Commercialization and regulation of regenerative medicine products: Promises, advances and challenges / N. Beheshtizadeh, M. Gharibshahian, Z. Pazhouhnia [et al.] // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 153. – Art. 113431. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113431

32. *In situ* magnesium phosphate/polycaprolactone 3D-printed scaffold induce bone regeneration in rabbit maxillofacial bone defect model / B. Lei, X. Gao, R. Zhang [et al.] // Materials and Design. – 2022. – Vol. 215. – Art. 110477. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.110477

33. Effect of zinc-doped hydroxyapatite/graphene nanocomposite on the physicochemical properties and osteogenesis differentiation of 3D-printed polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering / H. Maleki-Ghaleh, M. Hossein Siadati, A. Fallah [et al.] // Chemical Engineering Journal. – 2021. – Vol. 426. – Art. 131321. https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131321

34. Surface potential and roughness controlled cell adhesion and collagen formation in electrospun PCL fibers for bone regeneration / S. Metwally, S. Ferraris, S. Spriano [et al.] // Materials and Design. – 2020. – Vol. 194. – Art. 108915. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108915

35. Youssef, M. A. Diagnostic reliability and accuracy of the hydraulic contrast lift protocol in the radiographic detection of sinus lift and perforation: *ex vivo* randomized split-mouth study in an ovine model / M. A. Youssef, N. von Krockow, J. A. Pfaff // Biodiversity Data Journal. – 2024. – Vol. 10, N 1. – Art. 6. https://doi.org/10.1038/s41405-024-00188-6

36. Effect of the surface morphology of silk fibroin scaffolds for bone regeneration / U. K. Bhawal, R. Uchida, N. Kuboyama [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research. – 2016. – Vol. 27, N 4. – P. 413–424. https://doi.org/10.3233/BME-161595

## References

1. Wüster J., Neckel N., Sterzik F., Xiang-Tischhauser L., Barnewitz D., Genzel A. [et al.]. Effect of a synthetic hydroxyapatite-based bone grafting material compared to established bone substitute materials on regeneration of critical-size bone defects in the ovine scapula. *Regenerative Biomaterials*, 2024, vol. 11, p. rbae041. https://doi.org/10.1093/rb/rbae041

2. Jepsen S., Schwarz F., Cordaro L., Derks J., Hämmerle C. H. F., Heitz-Mayfield L. J. [et al.]. Regeneration of alveolar ridge defects. Consensus report of group 4 of the 15th European workshop on periodontology on bone regeneration. *Journal of Clinical Periodontology*, 2019, vol. 21, suppl. 21, pp. 277–286. https://doi.org/10.1111/jcpe.13121

3. Tang Y.-L., Yuan J., Song Y.-L., Ma W., Chao X., Li D.-H. Ridge expansion alone or in combination with guided bone regeneration to facilitate implant placement in narrow alveolar ridges: a retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 2015, vol. 26, no. 2, pp. 204–211. https://doi.org/10.1111/clr.12317

4. Rubnikovich S. P., Khomich I. S. Regenerative dental technologies in complex surgical and orthopedic rehabilitation of patients with dental defects. *Stomatolog* [Dentist], 2020, no. 2, pp. 38–50 (in Russian).

5. Baldwin P., Li D. J., Auston D. A., Mir H. S., Yoon R. S., Koval K. J. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and Indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2019, vol. 33, no. 4, pp. 203–213. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420

6. Shchetinin E. V., Sirak S. V., Grigor'yants L. A., Vafiadi M. Yu., Dilekova O. V., Petrosyan G. G., Parazyan L. A., Gatilo Yu. Yu., Adamchik A. A. Reparative regeneration of periodontal tissues – results of an experimental study. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus], 2015, vol. 4, no. 10, pp. 411–415 (in Russian). https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10100

7. Rubnikovich S. P., Khomich I. S. Denisova Yu. L. Morphological changes in bone tissue around dental implants after low-intensity ultrasound applications. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 20–27.

8. Shang L., Shao J., Ge S. Immunomodulatory properties: the accelerant of hydroxyapatite-based materials for bone regeneration. *Tissue Engineering, Part C: Methods*, 2022, vol. 28, no. 8, pp. 377–392. https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2022.00111112

9. Arcos D., Vallet-Regí M. Substituted hydroxyapatite coatings of bone implants. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. 1781–1800. https://doi.org/10.1039/c9tb02710f

10. Grimm W. D., Arnold W. A., Sirak S. W., Vukovich M. A., Videra D., Giesenhagen B. Clinical, radiographic, and histological analyses after transplantation of crest-related palatal-derived ectomesenchymal stem cells (paldscs) for improving vertical alveolar bone augmentation in critical size alveolar defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, vol. 42, no. S17, poster P0986, p. 366.

11. Lee J. H., Yi G. S., Lee J. W., Kim D. J. Physicochemical characterization of porcine bone-derived grafting material and comparison with bovine xenografts for dental applications. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 2017, vol. 47, no. 6, pp. 388–401. https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.6.388

12. Wickramasinghe M. L., Dias G. J., Premadasa K. M. G. P. A novel classification of bone graft materials. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 2022, vol. 110, no. 7, pp. 1724–1749. https://doi.org/10.1002/jbm.b.35029

13. Owen G., Dard M., Larjava H. Hydoxyapatite/beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 2018, vol. 106, no. 6, pp. 2493–2512. https://doi.org/10.1002/jbm.b.34049

14. Bikuna-Izagirre M., Aldazabal J., Paredes J. Gelatin blends enhance performance of electrospun polymeric scaffolds in comparison to coating protocols. *Polymers*, 2022, vol. 14, no. 7, art. 1311. https://doi.org/10.3390/polym14071311

15. Grigor'yants L. A., Gerchikov L. N., Badalyan V. A., Sirak S. V., Grigor'yants A. G. Use of the drug Tsifran ST in surgical dentistry for the treatment and prevention of postoperative inflammatory complications. *Stomatologiya dlya vsekh* [Dentistry for all], 2006, no. 2, pp. 14–16 (in Russian).

16. Duan M., Ma S., Song C., Li J., Qian M. Three-dimensional printing of a β-tricalcium phosphate scaffold with dual bioactivities for bone repair. *Ceramics International*, 2021, vol. 47, no. 4, pp. 4775–4782. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.10.047

17. Gautam S., Sharma C., Purohit S. D., Singh H., Dinda A. K., Potdar P. D., Chou C. F., Mishra N. C. Gelatin-polycaprolactone-nanohydroxyapatite electrospun nanocomposite scaffold for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering. C, Materials for biological applications*, 2021, vol. 119, art. 111588. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111588

18. Knabe C., Stiller M., Kampschulte M., Wilbig J., Peleska B., Günster J. [et al.]. A tissue engineered 3D printed calcium alkali phosphate bioceramic bone graft enables vascularization and regeneration of critical-size discontinuity bony defects *in vivo*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, vol. 11, art. 1221314. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1221314

19. Ahlhelm M., Latorre S. H., Mayr H. O., Storch C., Freytag C., Werner D., Schwarzer-Fischer E., Seidenstücker M. Mechanically stable β-TCP structural hybrid scaffolds for potential bone replacement. *Journal of Composites Science*, 2021, vol. *5*, no. 10, art. 281. https://doi.org/10.3390/jcs5100281

20. Biscaia S., Branquinho M. V., Alvites R. D., Fonseca R., Sousa A. C., Pedrosa S. S. [et al.]. 3D printed poly (Caprolactone)/Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering: A comparative study on composite preparation by melt blending or solvent casting techniques and influence of bioceramic content on scaffold properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 4, art. 2318. https://doi.org/10.3390/ijms23042318

21. Genova T., Roato I., Carossa M., Motta C., Cavagnetto D., Mussano F. Advances on bone substitutes through 3D bioprinting. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 19, art. 7012. https://doi.org/10.3390/ijms21197012

22. Cao C., Huang P., Prasopthum A., Parsons A. J., Ai F., Yang J. Characterisation of bone regeneration in 3D printed ductile PCL/PEG/hydroxyapatite scaffolds with high ceramic microparticle concentrations. *Biomaterials Science*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 138–152. https://doi.org/10.1039/d1bm01645h

23. Huber F., Vollmer D., Vinke J., Riedel B., Zankovic S., Schmal H., Seidenstuecker M. Influence of 3D printing parameters on the mechanical stability of PCL scaffolds and the proliferation behavior of bone cells. *Materials*, 2022, vol. 15, no. 6, art. 2091. https://doi.org/10.3390/ma15062091

24. El-Habashy S. E., El-Kamel A. H., Essawy M. M., Abdelfattah E. Z. A., Eltaher H. M. Engineering 3D-printed core-shell hydrogel scaffolds reinforced with hybrid hydroxyapatite/polycaprolactone nanoparticles for *in vivo* bone regeneration. *Biomaterials Science*, 2021, vol. 9, no. 11, pp. 4019–4039. https://doi.org/10.1039/d1bm00062d

25. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Vladimirskaya T. E., Andreeva V. A., Kvacheva Z. B., Panasenkova G. Yu., Volotovskii I. D. Regenerative cell technologies for gingival recession treatment. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern technologies in medicine*, 2018, vol. 10, vol. 4, pp. 94–104 (in Russian).

26. Cai S., Wu C., Yang W., Liang W., Yu H., Liu L. Recent advance in surface modification for regulating cell adhesion and behaviors. *Nanotechnology Reviews*, 2020, vol. 1, no. 9, pp. 971–989. https://doi.org/10.1515/ntrev-2020-0076

27. Bernatskiy B. S., Puišys A. A novel approach for implant rehabilitation combined with immediate bone and soft-tissue augmentation in a compromised socket-A B2S approach: case report with a 2-year follow-up. *Case Reports in Dentistry*, 2023, vol. 2023, art. 1376588. https://doi.org/10.1155/2023/1376588

28. Zaki J., Yusuf N., El-Khadem A., Scholten R. J. P. M., Jenniskens K. Efficacy of bone-substitute materials use in immediate dental implant placement: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 506–519. https://doi.org/10.1111/cid.13014

29. Sala Y. M., Lu H., Chrcanovic B. R. Clinical outcomes of maxillary sinus floor perforation by dental implants and sinus membrane perforation during sinus augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, vol. 13, no. 5, art. 1253. https://doi.org/10.3390/jcm13051253

30. Thoma D. S., Bienz S. P., Figuero E., Jung R. E., Sanz-Martín I. Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2019, vol. 46, no. 21, pp. 257–276. https://doi.org/10.1111/jcpe.13050

31. Beheshtizadeh N., Gharibshahian M., Pazhouhnia Z., Rostami M., Zangi A. R., Maleki R. [et al.]. Commercialization and regulation of regenerative medicine products: Promises, advances and challenges. *Biomedicine and Pharmacotherapy,* 2022, vol. 153, art. 113431. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113431

32. Lei B., Gao X., Zhang R., Yi X., Zhou, Q. *In situ* magnesium phosphate/polycaprolactone 3D-printed scaffold induce bone regeneration in rabbit maxillofacial bone defect model. *Materials and Design*, 2022, vol. 215, art. 110477. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.110477

33. Maleki-Ghaleh H., Hossein Siadati M., Fallah A., Zarrabi A., Afghah F., Koc B. [et al.]. Effect of zinc-doped hydroxyapatite/graphene nanocomposite on the physicochemical properties and osteogenesis differentiation of 3D-printed polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering. *Chemical Engineering Journal*, 2021, vol. 426, art. 131321. https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131321

34. Metwally S., Ferraris S., Spriano S., Krysiak Z. J., Kaniuk Ł., Marzec M. M. [et al.]. Surface potential and roughness controlled cell adhesion and collagen formation in electrospun PCL fibers for bone regeneration. *Materials and Design*, 2020, vol. 194, art. 108915. https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108915

35. Youssef M. A., Von Krockow N., Pfaff J. A. Diagnostic reliability and accuracy of the hydraulic contrast lift protocol in the radiographic detection of sinus lift and perforation: *ex vivo* randomized split-mouth study in an ovine model. *Biodiversity Data Journal*, 2024, vol. 10, no. 1, art. 6. https://doi.org/10.1038/s41405-024-00188-6

36. Bhawal U. K., Uchida R., Kuboyama N., Asakura T., Hiratsuka K., Nishiyama N. Effect of the surface morphology of silk fibroin scaffolds for bone regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 413–424. https://doi.org/10.3233/BME-161595

## Информация об авторах

*Рубникович Сергей Петрович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-7450-3757. E-mail: rubnikovich@mail.ru

*Сирак Сергей Владимирович* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ставропольский государственный медицинский университет (ул. Мира, 310, 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-4924-5792. E-mail: sergejsirak@yandex.ru

*Денисова Юлия Леонидовна* – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0003-0917-7972. E-mail: denisova-yul@mail.ru

## Information about the authors

*Sergey P. Rubnikovich* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-7450-3757. E-mail: rubnikovich@mail.ru

*Sergey V. Sirak* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Stavropol State Medical University (310, Mira Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-4924-5792. E-mail: sergejsirak@yandex.ru

*Yuliya L. Denisova* – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0003-0917-7972. E-mail: denisova-yul@mail.ru

*Перикова Мария Григорьевна* – канд. мед. наук, доцент. Ставропольский государственный медицинский университет (ул. Мира, 310, 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0001-7004-3581.

*Ленев Вадим Николаевич* – канд. мед. наук, доцент. Ставропольский государственный медицинский университет (ул. Мира, 310, 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация). https://orcid.org/0009-0000-5738-5501.

*Быкова Наталья Ильинична* – д-р мед. наук, доцент. Кубанский государственный медицинский университет (ул. Седина, 4, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-0573-7242. E-mail: nataliastom86@mail.ru

*Арутюнов Арменак Валерьевич* – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Кубанский государственный медицинский университет (ул. Седина, 4, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0001-8823-1409. E-mail: armenak@mail.ru

*Шовгенов Вячеслав Борисович* – аспирант. Кубанский государственный медицинский университет (ул. Седина, 4, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация). https://orcid.org/0009-0004-8520-1246.

*Maria G. Perikova* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Stavropol State Medical University (310, Mira Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0001-7004-3581.

*Vadim N. Lenev* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Stavropol State Medical University (310, Mira Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). https://orcid.org/0009-0000-5738-5501.

*Nataliya I. Bykova* – D. Sc. (Med.), Associate Professor. Kuban State Medical University (4, Sedin Str., 350063, Krasnodar, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-0573-7242. E-mail: nataliastom86@mail.ru

*Armenak V. Arutyunov* – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Kuban State Medical University Kuban State Medical University (4, Sedin Str., 350063, Krasnodar, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0001-8823-1409. E-mail: armenak@mail.ru

*Vyacheslav B. Shovgenov* – Postgraduate student. Kuban State Medical University Kuban State Medical University (4, Sedin Str., 350063, Krasnodar, Russian Federation). https://orcid.org/0009-0004-8520-1246.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.12-005.4:575.224
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-134-143

Поступила в редакцию 13.02.2025
Received 13.02.2025

**А. А. Черняк[1], В. А. Снежицкий[2], Т. Л. Степуро[2], М. Л. Гладкий[2], А. В. Янушко[3]**

*[1]Госпиталь общего профиля «Шелковый путь», Аддис-Абеба, Эфиопия*
*[2]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь*
*[3]Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Республика Беларусь*

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ Leu33Pro ГЕНА *ITGB3* И Thr715Pro ГЕНА *SELP* В ПОПУЛЯЦИИ ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Аннотация.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире, несмотря на успехи в лечении. Генетические факторы (полиморфизмы генов) играют важную роль в патогенезе ИБС. Изучение полиморфизмов позволит улучшить понимание генетической предрасположенности к ИБС и персонализировать подходы к лечению.

Цель исследования – изучить распределение генотипов и аллелей полиморфизмов Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в группах пациентов с ИБС и у здоровых лиц.

В исследование были включены 209 пациентов, разделенных на три группы: здоровые лица ($n$ = 31); пациенты с хроническим течением ИБС без показаний к инвазивной коронарографии ($n$ = 30); пациенты с ИБС, которым выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство ($n$ = 148). Для генотипирования полиморфизмов *ITGB3* (Leu33Pro) и *SELP* (Thr715Pro) применяли метод полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов производства «Синтол» (РФ), для статистической обработки данных – программу StatSoft STATISTICA 10.0. Использованы непараметрические методы анализа, включая критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и точный критерий Фишера; уровень статистической значимости принят равным $p < 0{,}05$.

В исследовании продемонстрировано, что распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* в исследуемой популяции, а также в каждой выделенной группе соответствует равновесию Харди–Вайнберга. При анализе частот встречаемости генотипов и аллелей в кодоминантной, доминантной, рецессивной и сверхдоминантной моделях наследования статистически значимых различий между группами не выявлено. Для полиморфизма Leu33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB3* отмечалось преобладание аллеля T (от 79,53 до 82,76 %), однако межгрупповые различия по генотипам и аллелям не достигли уровня статистической значимости. Сходная картина наблюдалась и для полиморфизма Thr715Pro (rs6136) гена *SELP*, показатели частоты генотипов и аллелей не различались между группами ни в одной из рассмотренных моделей наследования.

По результатам проведенного исследования по обоим изученным полиморфизмам (Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP*) не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между группами пациентов с ИБС и у здоровых лиц, что указывает на важность проведения более масштабных исследований с учетом этнических, поведенческих и иных факторов риска.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, генетические полиморфизмы, атеросклероз, чрескожное коронарное вмешательство

**Для цитирования:** Распределение генетических полиморфизмов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* в популяции здоровых пациентов и пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Черняк [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 134–143. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-134-143

**Alexander A. Chernyak[1], Victor A. Snezhitskiy[2], Tatiana L. Stepuro[2], Maksim L. Hladki[2], Andrey V. Yanushka[3]**

*[1]Silk Road General Hospital, Addis Ababa, Ethiopia*
*[2]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*
*[3]Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Republic of Belarus*

# DISTRIBUTION OF THE Leu33Pro POLYMORPHISMS OF THE *ITGB3* GENE AND THE Thr715Pro POLYMORPHISMS OF THE *SELP* GENE IN THE POPULATION OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Abstract.** Ischemic heart disease (IHD) remains a leading cause of mortality and disability worldwide despite advances in treatment. Genetic factors (polymorphisms of the genes) play a significant role in the pathogenesis of IHD. Studying polymorphisms may improve understanding of genetic predisposition to IHD and aid in personalizing therapeutic approaches.

The aim of the study is to investigate the distribution of genotypes and alleles of the Leu33Pro (rs5918) polymorphism in the *ITGB3* gene and the Thr715Pro (rs6136) polymorphism in the *SELP* gene in groups of patients with IHD and healthy individuals.

The study included 209 participants divided into three groups: healthy individuals ($n$ = 31), patients with chronic IHD without indications for invasive coronary angiography ($n$ = 30), and patients with IHD who underwent elective PCI ($n$ = 148). Genotyping of *ITGB3* (Leu33Pro) and *SELP* (Thr715Pro) polymorphisms was performed using polymerase chain reaction with reagent kits manufactured by "Syntol" (Russia). Statistical analysis was conducted using the StatSoft STATISTICA 10.0 software. Non-parametric methods, including the Mann–Whitney test, Kruskal–Wallis test, and Fisher's exact test, were used; the level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The study demonstrated that the distribution of genotypes and alleles of the Leu33Pro (rs5918) polymorphism in the *ITGB3* gene and the Thr715Pro (rs6136) polymorphism in the *SELP* gene in the studied population, as well as in each group, conforms to Hardy–Weinberg equilibrium. Analysis of genotype and allele frequencies across codominant, dominant, recessive, and overdominant inheritance models revealed no statistically significant differences between the groups. For the Leu33Pro (T>C, rs5918) polymorphism in the *ITGB3* gene, allele T predominated (ranging from 79.53 to 82.76 %); however, intergroup differences in genotypes and alleles did not reach statistical significance. A similar pattern was observed for the Thr715Pro (rs6136) polymorphism in the *SELP* gene, where genotype and allele frequencies did not differ between groups in any of the inheritance models analyzed.

The results of this study revealed no statistically significant differences in the distribution of genotypes and alleles for the two investigated polymorphisms (Leu33Pro (rs5918) in the *ITGB3* gene and Thr715Pro (rs6136) in the *SELP* gene) between patients and healthy individuals. The absence of statistically significant differences highlights the importance of further large-scale studies considering ethnic, and other risk factors.

**Keywords:** coronary artery disease, genetic polymorphisms, atherosclerosis, percutaneous coronary intervention

**For citation:** Chernyak A. A., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L., Hladki M. L., Yanushka A. V. Distribution of the Leu33Pro polymorphisms of the *ITGB3* gene and the Thr715Pro polymorphisms of the *SELP* gene in the population of healthy individuals and patients with coronary artery disease. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 134–143 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-134-143

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих причин смертности и инвалидности в мире. Ее развитие связано в основном с атеросклерозом коронарных артерий, при котором в стенках сосудов происходит накопление липидов, воспалительных клеток, что вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток. Несмотря на успехи в профилактике и лечении, уровень заболеваемости и смертности от ИБС остается высоким, что подчеркивает необходимость более глубокого изучения ее патогенеза.

В последние годы внимание ученых сосредоточено на генетических факторах, влияющих на развитие и прогрессирование атеросклероза. Полиморфизмы генов могут быть ассоциированы с изменением функциональной активности белков, вовлеченных в воспаление, тромбообразование и эндотелиальную дисфункцию – ключевые механизмы патогенеза ИБС [1, 2].

Ген *ITGB3* кодирует β3-субъединицу интегрина αIIbβ3, расположенную на поверхности тромбоцитов. Этот белок играет важную роль в их агрегации и прикреплении к поврежденным сосудам. Полиморфизм Leu33Pro (rs5918) в этом гене вызывает замену лейцина на пролин в 33-й позиции, что может изменять структуру рецептора и его функции. Исследования показывают, что данный полиморфизм может увеличивать склонность к тромбообразованию, однако результаты влияния данного полиморфизма на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы остаются противоречивыми [3].

Ген *SELP* кодирует Р-селектин, молекулу адгезии, синтезируемую активированными тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Р-селектин играет ключевую роль на ранних этапах взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов, инициируя воспалительные реакции и образование атеросклеротических бляшек. Полиморфизм Thr715Pro (rs6136) приводит к замене треонина на пролин в позиции 715, что может влиять на экспрессию и функции Р-селектина. Однако влияние этого полиморфизма на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний также неоднозначно [4, 5].

Интегрин αIIbβ3 и Р-селектин играют важную роль в развитии атеротромбоза, что делает изучение генетических полиморфизмов генов *ITGB3* и *SELP* перспективным направлением для выявления генетических факторов риска ИБС. Такой подход может открыть новые возможности в диагностике и персонализированном лечении ИБС.

Цель исследования – изучить распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в различных группах пациентов с ишемической болезнью сердца и у здоровых лиц.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» в период с 2017 г. по 2023 г. Медиана времени наблюдения пациентов в исследовании составила 60 (52; 65) мес. В исследование было включено 209 пациентов (табл. 1), которых разделили на группы: группа 1 ($n$ = 31, или 14,83 %) – здоровые лица; группа 2 ($n$ = 30, или 14,35 %) – пациенты с хроническим течением ИБС, с выставленным диагнозом, без показаний к инвазивной коронарографии (КАГ); группа 3 ($n$ = 148, или 70,82 %) – пациенты с ИБС, которым выполнили в плановом порядке инвазивную КАГ и выставили показания к выполнению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в плановом порядке.

В табл. 1 приведены основные антропометрические характеристики пациентов, а также основные клинико-анамнестические данные.

Таблица 1. **Клинико-анамнестическая характеристика включенных в исследование пациентов**

Table 1. **Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study**

| Параметр | Группа | | |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Возраст, лет (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 51 (50; 54) | 55 (50; 61) | 58 (55; 63)$^{***}$ |
| Пол муж., $n$ (%) | 5 (16,13) | 12 (40) | 118 (79,19)$^{***\#\#\#}$ |
| Вес, кг (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 72 (65; 80) | 90 (80; 100)$^{***}$ | 89 (76; 97)$^{***}$ |
| Рост, см (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 165 (164; 172) | 167 (161; 180) | 173 (167; 178)$^{**}$ |
| ИМТ, кг/м$^2$ (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 26,04 (23,23; 28,13) | 30,42 (26,23; 35,16)$^{***}$ | 29,39 (26,12; 32,71)$^{***}$ |
| Курение, $n$ (%) | 8 (25,8) | 9 (30) | 49 (33,1) |
| АД сист., мм рт. ст. (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 120 (115; 140) | 148 (140; 155)$^{***}$ | 140 (130; 145)$^{**\#\#\#}$ |
| АД диаст., мм рт. ст. (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 80 (75; 90) | 90 (85; 95)$^{***}$ | 80 (80; 90)$^{\#\#\#}$ |
| ССН ФК II–III, $n$ (%) | 0 (0) | 2 (6,67)$^{*}$ | 121 (83)$^{**\#\#}$ |
| NYHA II–III, $n$ (%) | 0 (0) | 2 (6,67)$^{*}$ | 56 (38)$^{**\#\#}$ |
| СД II типа, $n$ (%) | 0 (0) | 4 (13,33) | 23 (15,54)$^{*}$ |
| CKD-EPI, мл/мин/1,73 м$^2$ (Me ($Q_1$; $Q_3$)) | 98,1 (79,4; 114,8) | 97,2 (80,9; 104,7) | 77,9 (63,8; 86,2)$^{***\#\#\#}$ |
| ХОБЛ, $n$ (%) | 0 (0) | 1 (3,33) | 10 (6,76) |
| АГ, $n$ (%) | 4 (12,9) | 26 (86,67)$^{***}$ | 142 (95,95)$^{***}$ |
| ИМ q/не q, $n$ (%) | 0 (0)/0 (0) | 0 (0)/0 (0) | 44 (29,73)/22 (14,86)$^{**}$ |
| ФП, $n$ (%): | | | |
| пароксизмальная | 0 (0) | 2 (6,67) | 16 (10,81) |
| персистирующая | 0 (0) | 0 (0) | 5 (3,38) |
| постоянная | 0 (0) | 0 (0) | 6 (4,05) |
| ЖЭ, $n$ (%) | 1 (3,23) | 1 (3,33) | 38 (25,68)$^{*\#}$ |
| НЖТ, $n$ (%) | 0 (0) | 0 (0) | 21 (14,19) |
| УЖТ мономорф. / УЖТ полиморф., $n$ (%) | 0 (0)/0 (0) | 0 (0)/0 (0) | 4 (2,7)/2 (1,35) |
| Рецидив ЖТ, $n$ (%) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (6,76) |
| Предшест. ЧКВ, $n$ (%) | 0 (0) | 0 (0) | 16 (10,81) |

Примечание. Статистически значимые различия: по сравнению с группой 1 (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$) и группой 2 (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$). ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ССН ФК – стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс; NYHA – New York Heart Association (оценка степени сердечной недостаточности по симптомам); СД – сахарный диабет; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (уравнение для расчета скорости клубочковой фильтрации); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ИМ q/не q – Q-инфаркт миокарда (трансмуральный инфаркт миокарда)/не-Q инфаркт миокарда (субэндокардиальный инфаркт); ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; НЖТ – наджелудочковая тахикардия; УЖТ – устойчивая желудочковая тахикардия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

*Критерии включения в исследование* (показания к плановой КАГ выставлялись согласно инструкции МЗ РБ № 087-1107 от 03.05.2008 г. «Показания к проведению диагностической коронарографии»): пациенты с III–IV классом стенокардии по Канадской классификации на фоне меди-

каментозной терапии или со стабильной стенокардией, которая снизилась до I–II класса после лечения; пациенты с критериями высокого риска по неинвазивным тестам, а также те, у кого невозможно провести стратификацию риска из-за физических ограничений.

*Критерии исключения из исследования*: наличие острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности IV класса по Killip; систолическое АД <90 мм рт. ст. на момент забора исследуемой биосреды; фракция выброса <25 %; беременность и/или кормление грудью; в анамнезе инсульт с остаточной неврологической симптоматикой; острая и хроническая почечная и/или печеночная недостаточность; заболевания кроветворной системы; онкологические заболевания; возраст старше 70 лет.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочное неинвазивное тестирование (протокол Брюса (Bruce protocol)), общеклинические лабораторные исследования.

Показаниями к плановому ЧКВ (выставлялись на основании рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г.) являлись: стеноз ствола левой коронарной артерии более 50 % по площади; проксимальный стеноз передней межжелудочковой ветви более 50 % ангиографически по диаметру (более 75 % по площади); двух- или трехсосудистое поражение со стенозом более 50 % ангиографически по диаметру (более 75 % по площади) и сниженной функцией левого желудочка (фракция выброса ≤35 %); значительная зона ишемии (более 10 % миокарда левого желудочка) по данным функциональных тестов или при фракционном резерве кровотока <0,80; наличие одной функционирующей коронарной артерии со стенозом более 50 % ангиографически по диаметру (более 75 % по площади); гемодинамически значимые стенозы, вызывающие стенокардию или ее эквиваленты, если симптомы не контролируются оптимальной медикаментозной терапией. Для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и низким показателем по шкале SYNTAX (≤22) предпочтение отдавалось ЧКВ.

Лицам, включенным в исследование, было выполнено молекулярно-генетическое исследование с последующим анализом распределения частот аллелей и генотипов генов *ITGB3*, *SELP*.

Экстракция геномной ДНК проводилась из образцов крови, полученных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» для выделения ДНК из цельной крови (СООО «Синтол», РФ).

Генотипирование олигонуклеотидных полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов производства ООО НПФ «Литех» (РФ), с применением термоциклирующей системы 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems, США), а также посредством системы гель-электрофореза BIO-RAD (PowerPac Universal, США) с последующим документированием в системе BIO-RAD (Gel Doc XR+, США).

Интерпретирование результатов проводили в соответствии с инструкцией по применению фирмы-производителя ООО НПФ «Литех» (РФ) к указанным полиморфизмам, качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах – спектрофотометрически, используя прибор SpectroStarNano (BMGLABTECH, Германия), при длине волны 260 нм.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0. Описательные статистики численных показателей представлены в виде Me ($Q_н$; $Q_в$), где Me – медиана, $Q_н$ – нижний квартиль, $Q_в$ – верхний квартиль. Сравнение двух групп по численному показателю выполняли при помощи непараметрического статистического *U*-критерия Манна–Уитни. Для сравнения трех групп между собой использовали непараметрический статистический *H*-критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по критерию Дваса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Описательные статистики дихотомических показателей представлены в виде *n* (%), где *n* – абсолютная частота (доля) встречаемости признака в группе, % – ее относительная частота. Распределение долей между группами определяли, используя критерий однородности $\chi^2$ Пирсона с последующими попарными сравнениями при помощи этого же критерия с поправкой Йетса и коррекцией *p*-значений по методу Холма–Бонферрони. Различия между группами и связи между численными показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга и сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовали критерий однородности $\chi^2$ Пирсона (или точный критерий Фишера при нарушении условий использования $\chi^2$-критерия).

У всех пациентов-участников до включения в исследование получали письменное информированное согласие. Исследование выполняли в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации и стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

**Результаты исследования.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в исследуемой популяции, как и в каждой группе, соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В ходе исследования изучены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro гена *ITGB3* и Thr715Pro гена *SELP* и их распределение в исследуемой популяции.

*Полиморфизм Leu33Pro (T>C, rs5918).* Анализ распределения генотипов TT, TC, CC показал следующие результаты: генотип TT являлся доминирующим (64,9 %), за ним следовали TC (30,77 %) и CC (4,33 %) (рис. 1).

*Аллель T.* Зафиксирован у 95,67 % обследуемых.

*Аллель C.* Выявлен у 35,1 % пациентов, у 64,9 % он отсутствовал.

*Полиморфизм Thr715Pro (rs6136).* Анализ распределения генотипов Thr/Thr, Thr/Pro, Pro/Pro показал следующие результаты: Thr/Thr – 61,35 %, Thr/Pro – 34,78, Pro/Pro – 3,86 % (рис. 2).

*Аллель Thr.* Зафиксирован у 96,14 % обследуемых.

*Аллель Pro.* Выявлен у 38,65 % пациентов.

В исследовании изучены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов Leu33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB3* и Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в отдельных группах с применением различных моделей наследования.

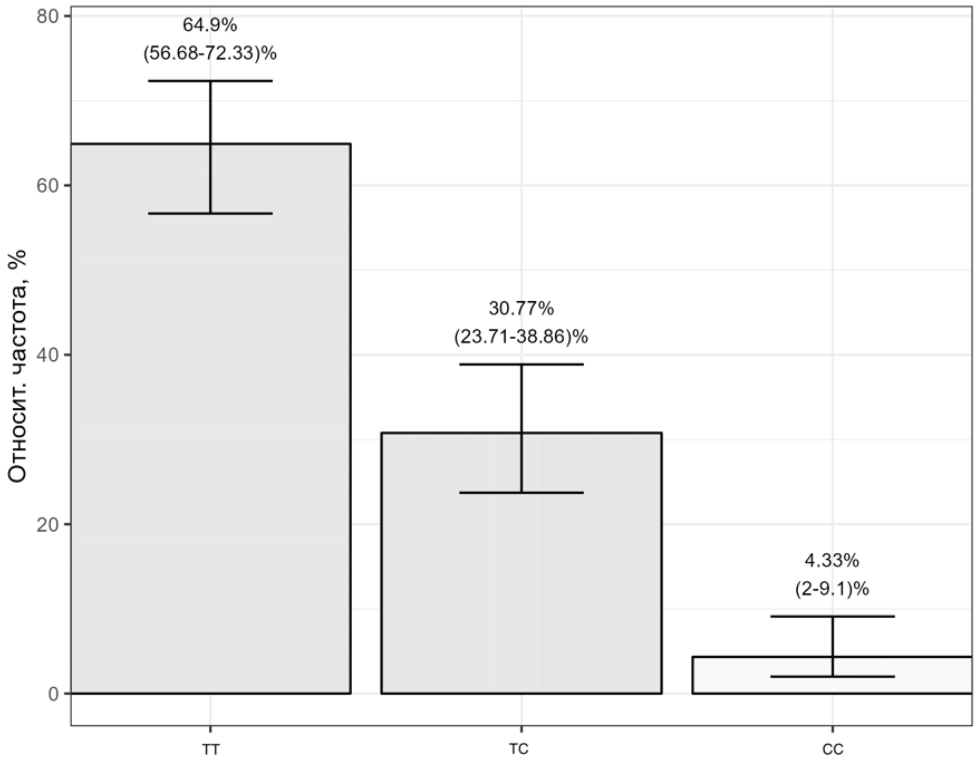



Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Leo33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB3* в исследуемой популяции

Fig. 1. Distribution of genotype frequencies of the Leo33Pro (T>C, rs5918) polymorphic variant of the *ITGB3* gene in the study population

Распределение генотипов полиморфизма Leu33Pro гена *ITGB3* в кодоминантной модели показало следующее их соотношение в группах (рис. 3): в группе 1 генотип T/T встречался в 65,52 % случаев ($n$ = 19), T/C – в 34,48 % ($n$ = 10), а C/C не выявлен; в группе 2 – в 73,33 % случаев ($n$ = 22), 16,67 % ($n$ = 5) и 10 % ($n$ = 3); в группе 3 – в 63,09 % ($n$ = 94), 32,89 % ($n$ = 49) и 4,03 % ($n$ = 6) соответственно. Согласно кодоминантной модели наследования, статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости генотипов не выявлено ($p$ = 0,1854, AIC = 334,641, BIC = 354,666).

В доминантной модели наследования частота генотипа T/T в группе 1 составила 65,52 % ($n$ = 19), а T/C-C/C – 34,48 % ($n$ = 10); в группе 2 – 73,33 % ($n$ = 22) и 26,67 % ($n$ = 8); в группе 3 – 63,09 % ($n$ = 94) и 36,91 % ($n$ = 55) соответственно. Различия между группами статистически незначимы ($\chi^2$ = 1,156, $p$ = 0,5609, AIC = 336,668, BIC = 350,018).

В рецессивной модели наследования генотипы T/T-T/C в группе 1 составили 100 % ($n$ = 29), а генотип C/C отсутствовал; в группе 2 – 90 % ($n$ = 27) и 10 % ($n$ = 3); в группе 3 – 95,97 % ($n$ = 143) и 4,03 % ($n$ = 6) соответственно. Различия между группами в данной модели наследования также статистически незначимы ($p$ = 0,1549, AIC = 333,543, BIC = 346,893).

Анализ распределения частот генотипов в модели сверхдоминирования также не выявил различий между группами ($\chi^2$ = 3,302, $p$ = 0,1919, AIC = 334,232, BIC = 347,582). В группе 1 генотипы T/T-C/C встречались в 65,52 % случаев ($n$ = 19), а T/C – в 34,48 % ($n$ = 10); в группе 2 – в 83,33 % ($n$ = 25) и 16,67 % ($n$ = 5); в группе 3 – в 67,11 % ($n$ = 100) и 32,89 % ($n$ = 49) соответственно.

Частоты встречаемости аллелей распределились следующим образом.

В группе 1 аллель T был обнаружен в 82,76 % случаев ($n$ = 48), а аллель C – в 17,24 % ($n$ = 10); в группе 2 – в 81,67 % ($n$ = 49) и 18,33 % ($n$ = 11); в группе 3 – в 79,53 % ($n$ = 237) и 20,47 % ($n$ = 61) соответственно. Различий между группами не выявлено ($\chi^2$ = 0,404, $p$ = 0,8171, AIC = 667,318, BIC = 683,441).

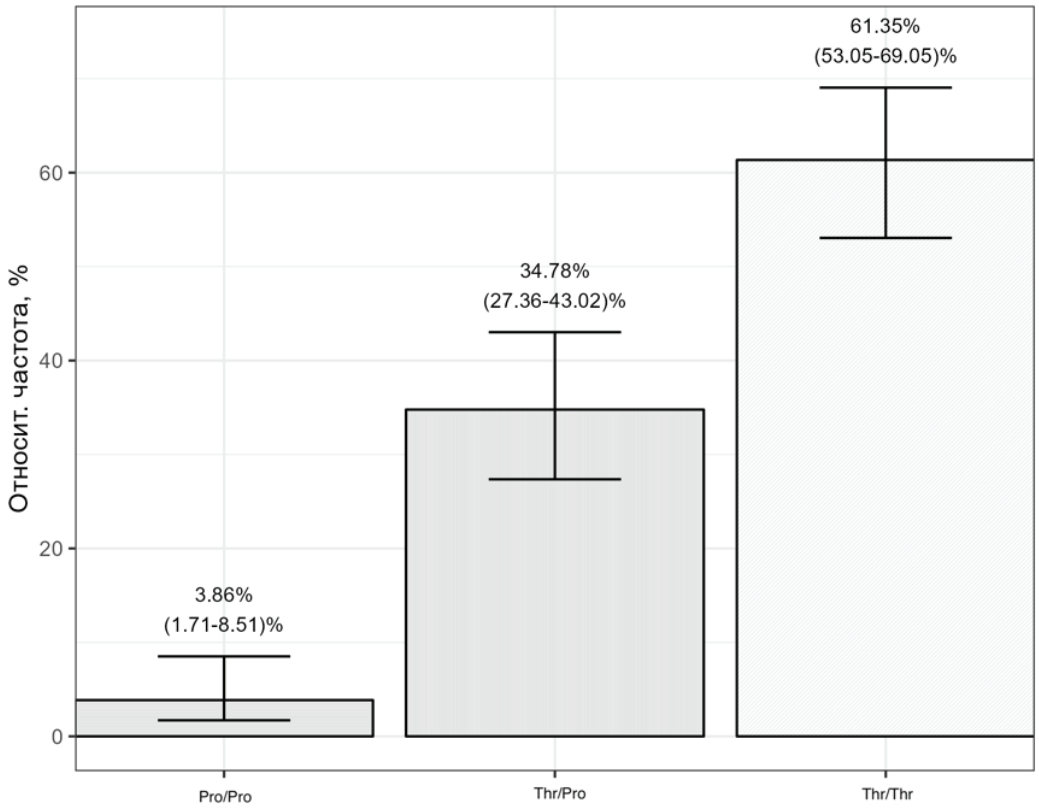



Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Thr715Pro гена *SELP* в исследуемой популяции

Fig. 2. Distribution of genotype frequencies of the Thr715Pro polymorphic variant of the *SELP* gene in the study population

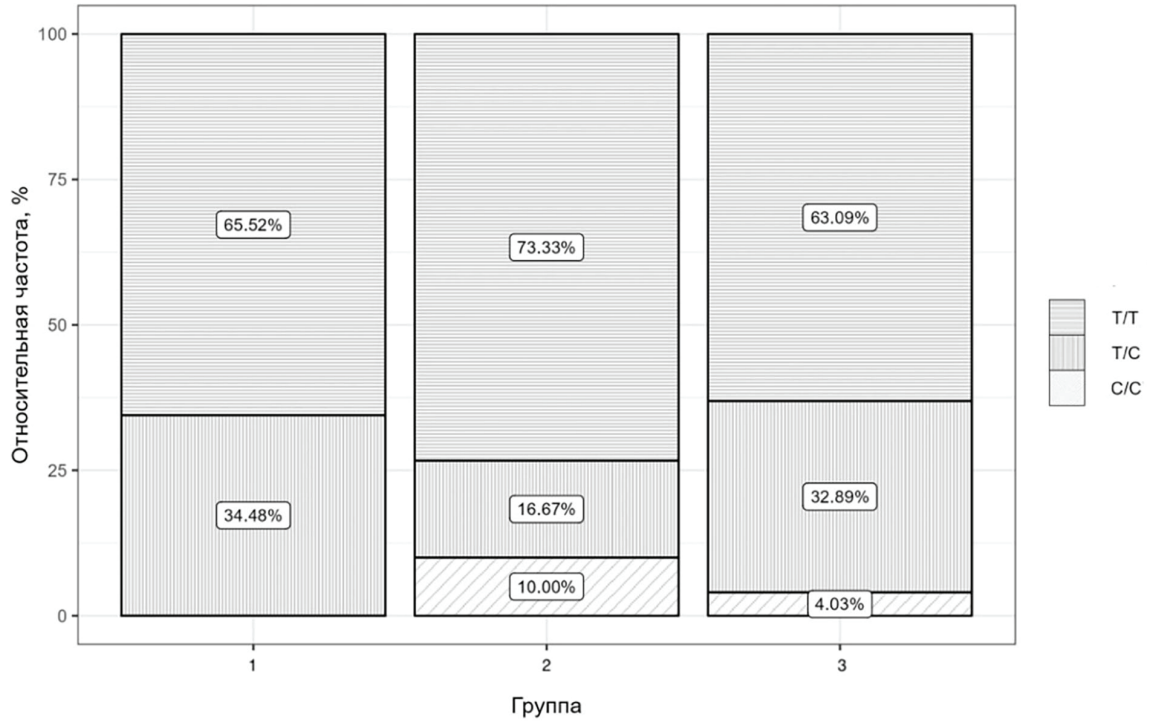



Рис. 3. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Leo33Pro (T>C, rs5918) гена *ITGB-3*.
Здесь и на рис. 4: группа 1 – здоровые лица; группа 2 – пациенты с хроническим течением ИБС без показаний к инвазивной коронарографии; группа 3 – пациенты с ИБС, прошедшие инвазивную коронарную ангиографию и имевшие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства (было выполнено)

Fig. 3. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic variant Leo33Pro (T>C, rs5918) of the *ITGB-3* gene.
Here and in Fig. 4: group 1 – healthy individuals; group 2 – patients with chronic coronary artery disease without indications for invasive coronary angiography; group 3 – patients with coronary artery disease who underwent invasive coronary angiography have indications for percutaneous coronary intervention (was performed)

Анализ распределения частот генотипов полиморфного варианта Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* в кодоминантной модели наследования показал, что в группе 1 генотип Thr/Thr наблюдался в 71,43 % случаев ($n$ = 20), Thr/Pro – в 21,43 % ($n$ = 6), а Pro/Pro – в 7,14 % ($n$ = 2); в группе 2 – в 70 % ($n$ = 21), 26,67 % ($n$ = 8) и 3,33 % ($n$ = 1); в группе 3 – в 57,72 % ($n$ = 86), 38,93 % ($n$ = 58) и 3,36 % ($n$ = 5) соответственно (рис. 4). Статистически значимых различий между группами в частоте встречаемости генотипов не выявлено ($p$ = 0,2306, AIC = 333,037, BIC = 353,033). При попарных сравнениях различия также не выявлены.

В доминантной модели наследования генотипы распределились следующим образом: в группе 1 частота генотипа Thr/Thr составила 71,43 % ($n$ = 20), а Thr/Pro-Pro/Pro – 28,57 % ($n$ = 8); в группе 2 – 70 % ($n$ = 21) и 30 % ($n$ = 9); в группе 3 – 57,72 % ($n$ = 86) и 42,28 % ($n$ = 63) соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2$ = 2,975, $p$ = 0,2259, AIC = 330,845, BIC = 344,176).

В рецессивной модели наследования генотипы Thr/Thr-Thr/Pro в группе 1 встречались в 92,86 % случаев ($n$ = 26), а Pro/Pro – в 7,14 % ($n$ = 2); в группе 2 – в 96,67 % ($n$ = 29) и 3,33 % ($n$ = 1); в группе 3 – в 96,64 % ($n$ = 144) и 3,36 % ($n$ = 5) соответственно. Различия между группами статистически незначимы ($p$ = 0,5240, AIC = 333,109, BIC = 346,44).

В модели сверхдоминирования частота генотипов Thr/Thr-Pro/Pro в группе 1 составила 78,57 % ($n$ = 22), а Thr/Pro – 21,43 % ($n$ = 6); в группе 2 – 73,33 % ($n$ = 22) и 26,67 % ($n$ = 8); в группе 3 – 61,07 % ($n$ = 91) и 38,93 % ($n$ = 58). Различия между группами статистически незначимы ($\chi^2$ = 4,200, $p$ = 0,1225, AIC = 329,492, BIC = 342,823).

Частота аллеля Thr в группе 1 составила 82,14 % ($n$ = 46), а аллеля Pro – 17,86 % ($n$ = 10); в группе 2 – 83,33 % ($n$ = 50) и 16,67 % ($n$ = 10); в группе 3 – 77,18 % ($n$ = 230) и 22,82 % ($n$ = 68)

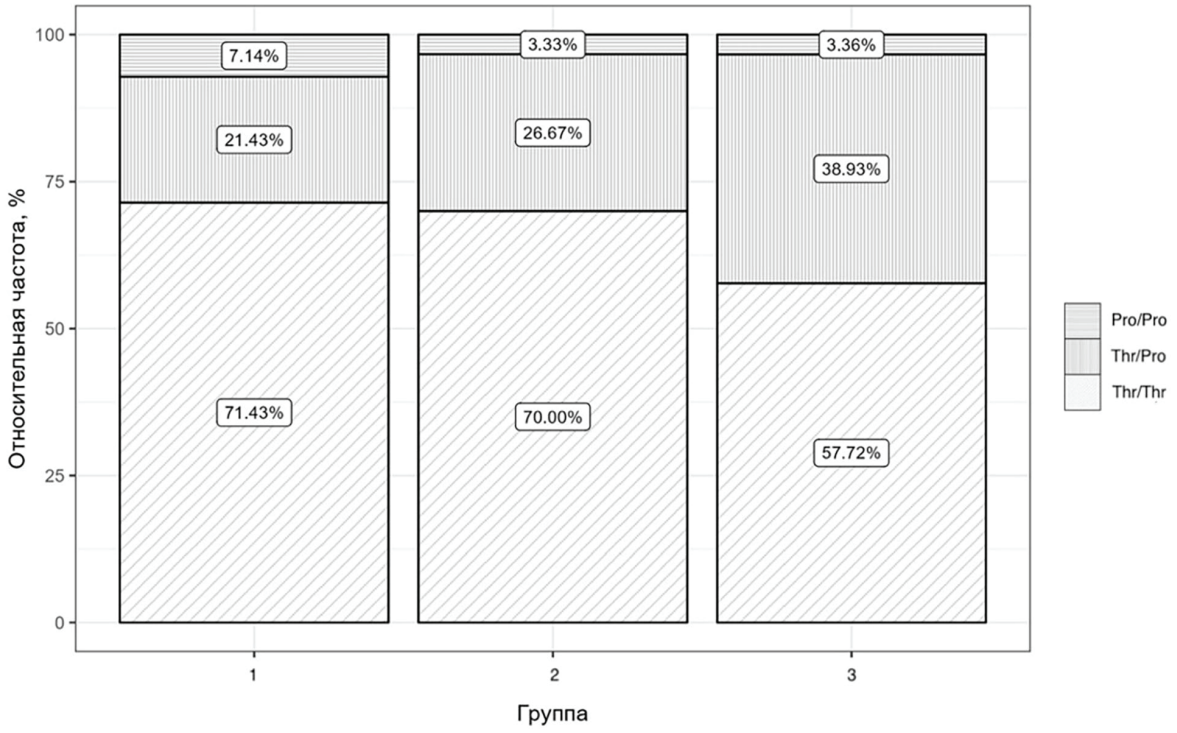



Рис. 4. Распределение частот генотипов полиморфного варианта Thr715Pro гена *SELP*

Fig. 4. Distribution of genotype frequencies of the Thr715Pro polymorphic variant of the *SELP* gene

соответственно. Критерий $\chi^2$ показал отсутствие статистически значимых различий между группами ($\chi^2$ = 1,576, $p$ = 0,4547, AIC = 658,158, BIC = 674,262).

**Обсуждение.** *Полиморфизм Leu33Pro (rs5918) гена ITGB3.* Статистический анализ показал отсутствие значимых различий между группами в распределении генотипов как в кодоминантной ($p$ = 0,1854), так и в доминантной ($p$ = 0,5609), рецессивной ($p$ = 0,1549) и сверхдоминантной ($p$ = 0,1919) моделях наследования. Анализ аллельных частот подтвердил преобладание аллеля T в исследуемой популяции и в каждой отдельной группе (от 79,53 до 82,76 %), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p$ = 0,8171).

Полученные результаты не противоречат данным об исследуемом полиморфизме Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3*, который, как было показано [6, 7], влияет на активность тромбоцитов, но не имеет значимого влияния на риск ИБС. Исследование Payne с соавт. демонстрирует, что полиморфизм Leu33Pro (rs5918) влияет на активность тромбоцитов, изменяя функциональное состояние рецепторов альфа-IIb-бета-3 и их взаимодействие с фактором фон Виллебранда, что объясняет индивидуальные различия в риске развития тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Кроме того, обнаружено, что у лиц, гомозиготных по рисковому аллелю (C/C), наблюдаются изменения в морфологии атеросклеротических бляшек (в частности, уменьшение толщины фиброзной капсулы), что может увеличивать риск ее разрыва [7].

*Полиморфизм Thr715Pro гена SELP.* Анализ распределения генотипов полиморфизма Thr715Pro (rs6136) гена *SELP* показал, что различия в частотах встречаемости генотипов в группах данного исследования были статистически незначимы независимо от используемой для анализа модели наследования.

Однако исследования, проведенные на других этнических популяциях, выявили ассоциацию указанного полиморфизма с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, в работе Herrera-Maya с соавт. выявлена связь носительства аллеля 715Pro с пониженным риском развития острого коронарного синдрома и снижением уровня растворимого P-селектина в мексиканской популяции [4]. В то же время в исследовании Kou с соавт. показано, что носительство аллеля 715Pro

связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в китайской популяции [8]. Tuguz с соавт. также отметили роль аллеля 715Pro как фактора предрасположенности к атеросклерозу периферических сосудов в популяции жителей Республики Адыгея [9].

**Заключение.** В ходе настоящего исследования статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов между группами не выявлены ни в одном из рассмотренных вариантов наследования.

Анализ полиморфизма Leu33Pro (rs5918) гена *ITGB3* показал, что среди пациентов группы 1 (здоровые лица) генотип CC не встречался. Установлено также преобладание аллеля T во всех исследованных группах.

Аналогичные выводы сделаны и в отношении полиморфизма Thr715Pro (rs6136) гена *SELP*, который не продемонстрировал достоверных различий в распределении генотипов и аллелей между обследованными пациентами и лицами контрольной группы.

Отсутствие выраженных различий подчеркивает важность проведения более масштабных исследований, учитывающих возможное влияние этнических и прочих факторов риска. Противоречивые данные литературы указывают на различное влияние полиморфных вариантов генов в разных популяциях, подтверждают необходимость комплексного подхода при оценке роли данных полиморфизмов в патогенезе и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящие результаты могут служить основой для дальнейшей разработки персонализированных методов диагностики и профилактики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

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

## Список использованных источников

1. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease / M. G. Andreassi, D. Adlerstein, C. Carpeggiani [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, N 2. – P. 409–415. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.029

2. Soluble P-selectin, SELP polymorphisms, and atherosclerotic risk in European-American and African-American young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study / A. P. Reiner, C. S. Carlson, B. Thyagarajan [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28, N 8. – P. 1549–1555. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.169532

3. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa in patients with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke / S. Kekomäki, L. Hämäläinen, R. Kauppinen-Mäkelin [et al.] // Journal of Cardiovascular Risk. – 1999. – Vol. 6, N 1. – P. 13–17. https://doi.org/10.1177/204748739900600103

4. The Ser290Asn and Thr715Pro polymorphisms of the SELP gene are associated with a lower risk of developing acute coronary syndrome and low soluble P-selectin levels in a Mexican population / G. Herrera-Maya, G. Vargas-Alarcón, O. Pérez-Méndez [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, N 2. – P. 270. https://doi.org/10.3390/biom10020270

5. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14,595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / K. A. Volcik, C. M. Ballantyne, J. Coresh [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 186, N 1. – P. 74–79. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.010

6. Beta3 integrin haplotype influences gene regulation and plasma von Willebrand factor activity / K. E. Payne, P. F. Bray, P. J. Grant, A. M. Carter // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 198, N 2. – P. 280–286. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.005

7. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. M. Kucharska-Newton, K. L. Monda, S. Campbell [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216, N 1. – P. 151–156. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038

8. Interaction between SELP genetic polymorphisms with inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) gene variants on cardiovascular disease in Chinese Han population / L. Kou, N. Yang, B. Dong [et al.] // Mammalian Genome. – 2017. – Vol. 28, N 9–10. – P. 436–442. https://doi.org/10.1007/s00335-017-9712-9

9. ITG and SEL genes polymorphisms associated with bronchial asthma, complications of peripheral and coronary atherosclerosis, and mammary adenocarcinoma among residents of the Republic of Adygea / A. Tuguz, E. Tatarkova, K. Rudenko [et al.] // Indian Journal of Science and Technology. – 2015. – Vol. 8, N 29. – P. 1–8. https://doi.org/10.17485/IJST/2015/V8I29/86841

## References

1. Andreassi M. G., Adlerstein D., Carpeggiani C., Shehi E., Fantinato S., Ghezzi E., Botto N., Coceani M., L'abbate A. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease. *Atherosclerosis*, 2012, vol. 223, no. 2, pp. 409–415. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.029

2. Reiner A. P., Carlson C. S., Thyagarajan B., Rieder M. J., Polak J. F., Siscovick D. S., Nickerson D. A, Jacobs D. R. Jr, Gross M. D. Soluble P-selectin, SELP polymorphisms, and atherosclerotic risk in European-American and African-African

young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, vol. 28, no. 8, pp. 1549–1555. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.169532

3. Kekomäki S., Hämäläinen L., Kauppinen-Mäkelin R., Palomäki H., Kaste M., Kontula K. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein IIIa in patients with acute myocardial infarction and acute ischaemic stroke. *Journal of Cardiovascular Risk*, 1999, vol. 6, no. 1, pp. 13–17. https://doi.org/10.1177/204748739900600103

4. Herrera-Maya G., Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez O., Posadas-Sánchez R., Masso F., Juárez-Cedillo T., Escobedo G., Vázquez-Montero A., Fragoso J. M. The Ser290Asn and Thr715Pro polymorphisms of the selp gene are associated with a lower risk of developing acute coronary syndrome and low soluble P-selectin levels in a mexican population. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 2, p. 270. https://doi.org/10.3390/biom10020270

5. Volcik K. A., Ballantyne C. M., Coresh J., Folsom A. R., Wu K. K., Boerwinkle E. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*, 2006, vol. 186, no. 1, pp. 74–79. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.010

6. Payne K. E., Bray P. F., Grant P. J., Carter A. M. Beta3 integrin haplotype influences gene regulation and plasma von Willebrand factor activity. *Atherosclerosis*, 2008, vol. 198, no. 2, pp. 280–286. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.005

7. Kucharska-Newton A. M., Monda K. L., Campbell S., Bradshaw P. T., Wagenknecht L. E., Boerwinkle E., Wasserman B. A., Heiss G. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*, 2011, vol. 216, no. 1, pp. 151–156. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038

8. Kou L, Yang N., Dong B., Li Y., Yang J., Qin Q. Interaction between SELP genetic polymorphisms with inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) gene variants on cardiovascular disease in Chinese Han population. *Mammalian Genome*, 2017, vol. 28, no. 9–10, pp. 436–442. https://doi.org/10.1007/s00335-017-9712-9

9. Tuguz A., Tatarkova E., Rudenko K., Smolkov I., Shumilov D., Muzhenya D., Anokhina E., Ashkanova T. ITG and SEL genes polymorphisms associated with bronchial asthma, complications of peripheral and coronary atherosclerosis, and mammary adenocarcinoma among residents of the Republic of Adygea. *Indian Journal of Science and Technology*, 2015, vol. 8, no. 29, pp. 1–8. https://doi.org/10.17485/IJST/2015/V8I29/86841

## Информация об авторах

*Черняк Александр Александрович* – руководитель отделения. Госпиталь общего профиля «Шелковый путь» (ул. Вореда, 04, район Лидета, Аддис-Абеба, Эфиопия). https://orcid.org/0000-0001-5017-9019. E-mail: chernyak.evs@gmail.com

*Снежицкий Виктор Александрович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-1706-1243. E-mail: snezh@grsmu.by

*Степуро Татьяна Леонидовна* – канд. биол. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-3337-4231. E-mail: tatianastepuro31@gmail.com

*Гладкий Максим Леонидович* – науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0001-9369-4977. E-mail: maximhladki@gmail.com

*Янушко Андрей Вячеславович* – канд. мед. наук, доцент, глав. врач. Гродненский областной клинический кардиологический центр (ул. Болдина, 9, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-1244-2493. E-mail: yanushkoa@mail.ru

## Information about the authors

*Alexander A. Chernyak* – Head of the Department. Silk Road General Hospital (Woreda 04 Str., sub-city Lideta, Addis Ababa, Ethiopia). https://orcid.org/0000-0001-5017-9019. E-mail: chernyak.evs@gmail.com

*Victor A. Snezhitskiy* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-1706-1243. E-mail: snezh@grsmu.by

*Tatiana L. Stepuro* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-3337-4231. E-mail: tatianastepuro31@gmail.com

*Maksim L. Hladki* – Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0001-9369-4977. E-mail: maximhladki@gmail.com

*Andrey V. Yanushka* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Chief Physician. Grodno Regional Clinical Cardiology Center (9, Boldin Str., 230030, Grodno, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-1244-2493. E-mail: yanushkoa@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616-036.22
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-144-158

Поступила в редакцию 24.03.2024
Received 24.03.2024

**М. П. Костинов[1,2], И. А. Храпунова[1,3], Е. М. Воронин[3], Е. Г. Симонова[1], С. Р. Раичич[1], Чэнь Чжан[1], М. Н. Локтионова[1,3], А. В. Линок[1], А. С. Печеник[4]**

*[1]Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация*
*[2]Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация*
*[3]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация*
*[4]Городская клиническая больница № 29 имени Н. Э. Баумана, Москва, Российская Федерация*

# СООТНОШЕНИЕ ПОЛА И ВОЗРАСТА ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ И УМЕРШИХ ОТ COVID-19 ПАЦИЕНТОВ

**Аннотация.** Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 определяет актуальность проведения исследования гендерно-возрастной структуры госпитализированных и умерших среди населения.

Цель работы – выявление закономерностей эпидемического процесса COVID-19 в соответствии с гендерно-возрастными характеристиками госпитализированных взрослых и установление половозрастных групп, наиболее подверженных госпитализации и летальности от COVID-19.

Проведен анализ структуры госпитализированных и умерших от COVID-19 в разрезе их половозрастного состава. Использованы данные формы статистического учета Ф-60у/леч «Журнал учета инфекционных заболеваний» взрослых, госпитализированных в одну из городских клинических больниц г. Москвы в 2020–2021 гг. Обработка данных проведена с применением комплекса стандартных статистических методов. Для выявления истинных групп риска по госпитализации и летальности проведена статистическая коррекция половозрастного состава населения мегаполиса.

С использованием методики статистической коррекции половозрастного состава получены данные об истинных группах риска по госпитализации и летальности среди населения г. Москвы на начальном этапе пандемии COVID-19. Установлено и обосновано, что основной группой риска госпитализации при заболевании COVID-19 являются молодые мужчины (средний возраст 39,0 ± 5,0 года). Для них вероятность госпитализации с COVID-19 в 1,5 раза выше, чем для молодых женщин. По частоте летальных исходов от COVID-19 в группу риска вошли мужчины среднего (53,1 ± 4,3 лет) и пожилого (68,3 ± 4,5 лет) возраста, для которых вероятность летального исхода выше в 3,3 и 2,2 раза соответственно, чем для женщин того же возраста, а также мужчины старческого возраста (75–90 лет), доля летальных случаев среди которых составила 57 %.

Полученные результаты исследования с применением методики статистической коррекции половозрастного состава в отдельно взятом регионе позволяют выявить истинные группы риска по госпитализации и летальности при COVID-19, дополняют и вносят новые знания в закономерности эпидемиологического анализа, что является важным компонентом эпидемиологического надзора для принятия управленческих решений по предотвращению распространения SARS-CoV-2 и планированию стационарной медицинской помощи установленным половозрастным группам риска.

**Ключевые слова**: COVID-19, SARS-CoV-2, госпитализация, летальность, пол, возраст, группа риска, статистическая коррекция половозрастного состава

**Для цитирования:** Соотношение пола и возраста госпитализированных и умерших от COVID-19 пациентов / М. П. Костинов [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 144–158. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-144-158

**Mikhail P. Kostinov[1,2], Isabella A. Khrapunova[1,3], Evgeny M. Voronin[3], Elena G. Simonova[1,2], Stefan R. Raicic[1], Zhang Chen[1], Marina N. Loktionova[1,3], Andrey V. Linok[1], Andrey S. Pechenik[4]**

*[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*
*[2]I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation*
*[3]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation*
*[4]N. E. Bauman State Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation*

## GENDER AND AGE RATIO IN PATIENTS HOSPITALIZED AND DECEASED FROM COVID-19

**Abstract.** The COVID-19 pandemic determines the relevance of conducting a study of the gender and age structure in hospitalized and deceased patients.The purpose of the study is to identify the patterns of the COVID-19 epidemic process in connection with the gender and age characteristics of hospitalized adults and to identify the gender and age groups wich most susceptible to hospitalization and mortality from COVID-19.

An analysis of the structure of hospitalized and deceased from COVID-19 by gender and age was carried out. Data from statistical registration forms of adults hospitalized in one of the city clinical hospitals in Moscow in 2020–2021 were used. Data processing was carried out using a set of standard statistical methods. To identify risk groups for hospitalization and mortality, statistical correction of the population composition by gender and age was used.

Data on risk groups for hospitalization and mortality among the population of Moscow at the early stage of the COVID-19 pandemic were obtained. It has been established that the risk group for hospitalization with COVID-19 is young men (average age 39.0 ± 5.0 years). They are 1.5 times more likely to be hospitalized with COVID-19 than younger women. According to COVID-19 mortality rate, the risk group is middle-aged (53.1 ± 4.3 years) and elderly (68.3 ± 4.5 years) men, for whom the mortality risk is higher than in women of the same age (3.3 and 2.2 times, respectively). Also at risk for mortality are men of age of 75–90 years, the mortality rate among them was 57 %.

The results of the study allow to identify true risk groups for hospitalization and mortality due to COVID-19, complement new knowledge into the patterns of epidemiological analysis, which is an important component of epidemiological surveillance for making management decisions to the spread prevention of SARS-CoV-2 spread prevention and planning for the provision of medical care for identified gender and age risk groups.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, hospitalization, mortality, gender, age, risk group, statistical correction of age and gender composition

**For citation:** Kostinov M. P., Khrapunova I. A., Voronin E. M., Simonova E. G., Raicic S. R., Zhang Chen, Loktionova M. N., Linok A. V., Pechenik A. S. Gender and age ratio in patients hospitalized and deceased from COVID-19. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 144–158 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-144-158

**Введение.** Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ассоциирована с высокой частотой госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии [1]. При этом уровень летальности от COVID-19 точно не установлен. По данным литературы, показатель летальности колеблется на уровне 3–6 %, однако, по мнению ряда исследователей, он может быть сильно занижен [2].

По данным статистики, самый высокий уровень заболеваемости в мире отмечен 19.01.2022 г., когда число заболевших в сутки составило более 4 млн человек. К июню 2022 г. число зарегистрированных случаев в мире составило 254 040 человек, т. е. заболеваемость снизилась в 16 раз. В России число заболевших COVID-19 достигло максимальных значений в феврале 2022 г. (более 200 тыс. человек). За 4 последующих месяца заболеваемость в стране снизилась более чем в 50 раз. В г. Москве максимальное количество заболевших в сутки было зафиксировано также в феврале 2022 г. – около 27 тыс. человек. Однако темпы снижения заболеваемости здесь были еще интенсивнее [3].

Окончание пандемии – результат совместных усилий ученых, правительств и органов здравоохранения стран всего мира, которые ввели карантинные мероприятия, разработали в короткие сроки вакцины и сумели организовать адекватную вакцинацию населения [4–7]. Настало время подведения итогов сложившейся чрезвычайной эпидемической ситуации, унесшей миллионы жизней. Для предотвращения тяжелого человеческого, экономического и социального ущерба, который принесла пандемия, необходимо проведение всестороннего многофакторного ретроспективного эпидемиологического анализа, который позволит оценить положительные и отрицательные моменты завершающейся пандемии, сделать объективные выводы и предложить более эффективные, возможно, неординарные решения с целью снижения последствий подобных явлений в будущем. При этом одним из наиболее очевидных вопросов при проведении данного анализа является вопрос о наличии и характере связи показателей заболеваемости и летальности с полом и возрастом.

В опубликованных зарубежных исследованиях [8–12] прослеживается определенное влияние гендерно-возрастных характеристик на показатели госпитализации и летальности от COVID-19. Так, исследователи отмечают, что пожилые мужчины и лица с сопутствующими заболеваниями подвергаются более высокому риску неблагоприятных клинических исходов, включая смертность. Вероятность заражения SARS-CoV-2 зависит от возрастной категории и пола. Показано, у женщин до 35 лет более высокие шансы инфицирования, чем у мужчин той же возрастной группы, но по мере увеличения возраста уровень госпитализации мужчин увеличивается [10, 13]. Показатель летальности у мужчин в пожилом возрасте выше, чем у женщин, но ниже, чем у мужчин молодого возраста [14]. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний [11], в скандинавском регионе (за исключением Исландии) среди госпитализированных

пациентов 72 % составляли мужчины. В целом по региону (за исключением Финляндии) более высокая доля смертей (54,7 %) приходилась на мужчин. В Финляндии процент смертей у женщин и мужчин был примерно одинаковым. Проведенные систематические обзоры и метаанализы [12, 15] также демонстрируют более высокий риск тяжелого течения инфекции и высокой летальности у мужчин по сравнению с женщинами. Вместе с тем не все исследования указывают на данную зависимость. Так, в работе V. Quaresima с соавт. [16] были проанализированы показатели госпитализации и летальности пациентов, заболевших COVID-19, в зависимости от пола и возраста на примере 367 женщин и 633 мужчин в провинции Брешия (северная Италия). Результаты показали, что на момент госпитализации средний возраст женщин и мужчин был одинаковым, не было различий между полами и по общему уровню смертности, но умершие женщины были старше. Авторами был сделан вывод, что риск смерти для госпитализированных женщин и мужчин был одинаковым.

В обсервационном исследовании причин смертности во время пандемии COVID-19 в Индии [17] возраст был определен как основной предиктор смерти, хотя в этом отношении COVID-19 принципиально не отличается от большинства других инфекционных болезней. Также у мужчин была зафиксирована значительно более высокая летальность после первой недели госпитализации.

При анализе гендерно-возрастного состава госпитализированных и умерших от COVID-19 в г. Москве с марта 2020 г. по март 2022 г. [18] получены данные, свидетельствующие о том, что возрастная структура госпитализированных существенно менялась в зависимости от периода эпидемии. Однако в целом за весь период наблюдения медианный возраст госпитализированных составил 53 года. По данным авторов, в возрасте до 35 лет количество госпитализированных мужчин и женщин было примерно одинаковым, в возрасте от 36 до 54 лет мужчины госпитализировались несколько чаще, а в возрасте 55 лет и старше преобладали женщины. Авторы предположили, что увеличение доли женщин старше 55 лет среди госпитализированных может быть связано с преобладанием женщин старшего возраста в структуре населения.

Анализ данных почти 275 тыс. заболевших COVID-19 с марта 2020 г. по апрель 2021 г. в г. Санкт-Петербург [19] показал, что уровни заболеваемости мужчин и женщин на 100 тыс. населения в каждой возрастной группе достаточно равномерные, т. е. избирательность в гендерной структуре заболевших COVD-19 практически отсутствует.

Таким образом, из выводов ряда публикаций следует, что единой однозначно принятой позиции в определении половозрастных групп риска по госпитализации и летальности при заболевании COVID-19 на сегодня не существует. Оценки большинства исследователей сводятся к тому, что наиболее вероятными факторами риска летальных исходов являются такие характеристики, как пожилой возраст, мужской пол и сопутствующие заболевания.

Необходимо отметить, что во всех рассмотренных нами работах отсутствовал анализ гендерно-возрастных пропорций в популяции госпитализированных и умерших от COVID-19 пациентов как важных и значимых критериев.

В этой связи целью нашего исследования являлось выявление закономерностей эпидемического процесса COVID-19 в связи с гендерно-возрастными характеристиками госпитализированных взрослых и установление половозрастных групп, наиболее подверженных госпитализации и летальности от COVID-19. Ответы на эти вопросы могут помочь при принятии управленческих решений о проведении комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий при возникновении схожих эпидемических ситуаций в будущем.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры эпидемиологии и современных методов вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Эпидемиологические аспекты заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у привитых» совместно с научной группой математических методов и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора и является ретроспективным нерандомизированным эпидемиологическим исследованием.

Данные для обработки получены из формы статистического учета Ф-60у/леч «Журнал учета инфекционных заболеваний» взрослых, госпитализированных в одну из городских клинических

больниц г. Москвы в 2020–2021 гг. Размер анализируемой выборки составил 5 629 госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19 за период 2020–2021 гг., из них женщин – 3 106 (55,2 %), мужчин – 2 523 (44,8 %). Исследуемая выборка была разделена на возрастные когорты (пациенты одного года рождения), возрастные группы (одна группа объединяла несколько возрастных когорт) в соответствии с классификацией ВОЗ (молодой возраст, средний возраст, пожилой возраст, старческий возраст и долголетие) и по гендерным признакам. Анализ заболеваемости и летальности проводился по гендерным отличиям в разных возрастных когортах и группах.

Для сравнительного анализа гендерной структуры госпитализированных и летальности среди них применена статистическая коррекция половозрастного состава (СКПВС) населения г. Москвы в зависимости от соотношения мужчин и женщин в возрастных когортах на основе данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [20]. Вычисленный безразмерный коэффициент СКПВС показывает, сколько женщин приходится на одного мужчину в каждой возрастной группе и когорте. Использование СКПВС по своему принципу близко к нормированию при определении показателя заболеваемости на 100 тыс. населения. Такой подход к анализу заболеваемости и летальности позволяет произвести расчеты частоты заболеваний и летальных исходов от COVID-19, исключая влияние гендерных диспропорций в изучаемых возрастных группах, и сформулировать более обоснованные выводы.

Данные по всем показателям были подготовлены для дальнейшего ретроспективного эпидемиологического анализа с помощью Python (пакет pandas) [21]. Для статистической обработки данных (построение графиков, кривых аппроксимации, определение коэффициентов детерминации (достоверность аппроксимации), определение процентных долей и др.) использовали пакет статистических программ Excel, для отражения меры разброса среднего показателя – стандартное отклонение. Доверительный интервал для пропорции по возрастам мужчин и женщин среди заболевших и в целом в популяции среди населения г. Москвы рассчитывали с помощью биномиального критерия. Различия в распределении категориальной переменной «мужчины/женщины» по возрастным группам исследовали, применяя критерий хи-квадрат. Для измерения силы связи использовали меру Крамера – V [22].

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 03-22 от 03.02.2022 и Этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 3 от 27.03.2020).

**Результаты и их обсуждение.** Исходные данные для расчета распределения госпитализированных с COVID-19 пациентов по полу и возрасту и летальности среди них представлены в табл. 1.

Для более детального изучения госпитализированных с COVID-19 и летальности среди них изучаемая выборка, помимо классификации ВОЗ, была разделена на 83 возрастные когорты (в контексте данной статьи одна возрастная когорта состоит из людей одного года рождения), из которых 42 когорты приходятся на трудоспособный возраст (18–59 лет) и 41 – на пенсионный (60–100 лет).

*Госпитализированные, исходные данные.* Распределение госпитализированных в абсолютных значениях по возрасту в исходных данных представлено на рис. 1.

В возрастных группах молодого и среднего возраста не наблюдается нормального распределения, средний возраст в них ближе к правой границе возрастной группы (39,0 ± 5,0 и 53,1 ± 4,3 года соответственно).

Абсолютное число госпитализированных с COVID-19 растет от минимальных значений в возрасте 18 лет до максимальных значений в возрасте 83 года. Линия тренда экстраполяции роста числа госпитализированных имеет форму прямой линии с коэффициентом детерминации $R^2 = 0{,}8155$. В возрасте 84–100 лет число госпитализированных резко снижается. Наблюдаемое резкое уменьшение абсолютного числа заболевших в возрасте 75–79 лет связано не с какими-либо их возрастными или физиологическими особенностями, а с демографическим провалом в рождаемости в 1942–1946 гг. Небольшое количество госпитализированных в возрасте 90+ (всего 169 человек, или 3,0 %) пропорционально доле этого возраста в структуре населения г. Москвы – примерно 2,7 % [16].

Т а б л и ц а 1. **Распределение госпитализированных с COVID-19 по гендерным и возрастным группам (исходные данные) и показатели летальности среди них**

T a b l e 1. **Distribution of hospitalized with COVID-19 by gender and age groups (initial data) and mortality rates among them**

| Показатель | Возрастная группа (по классификации ВОЗ), лет | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Молодой возраст (18–44) | Средний возраст (45–59) | Пожилой возраст (60–74) | Старческий возраст (75–90) | Долголетие (91+) |
| Кол-во возрастных когорт | 27 | 15 | 15 | 16 | 10 |
| Среднеарифметическое значение возраста в каждой группе, лет | 39,0 ± 5,0 | 53,1 ± 4,3 | 68,3 ± 4,5 | 83,1 ± 3,9 | 93,6 ± 2,7 |
| **Госпитализированные** | | | | | |
| Общее число госпитализированных | 618 | 1 140 | 2 041 | 1 661 | 169 |
| Доля возрастной группы среди госпитализированных, % | 11,0 | 20,3 | 36,2 | 29,5 | 3,0 |
| Число госпитализированных в возрастной группе: | | | | | |
| мужчины | 356 | 602 | 941 | 578 | 46 |
| женщины | 262 | 538 | 1 100 | 1 083 | 123 |
| Доля госпитализированных в возрастной группе, %: | 57,6 | 52,8 | 46,1 | 34,8 | 27,2 |
| мужчины | | | | | |
| женщины | 42,4 | 47,2 | 53,9 | 65,2 | 72,8 |
| **Летальность** | | | | | |
| Число умерших среди госпитализированных | 15 | 35 | 141 | 282 | 65 |
| Доля возрастной группы среди всех умерших, % | 2,8 | 6,5 | 26,2 | 52,4 | 12,1 |
| Доля умерших в возрастной группе, % | 2,4 | 3,1 | 6,9 | 17,0 | 38,5 |
| Число умерших в возрастной группе: | | | | | |
| мужчины | 7 | 26 | 85 | 115 | 14 |
| женщины | 8 | 9 | 56 | 167 | 51 |
| Доля умерших в возрастной группе, %: | | | | | |
| мужчины | 46,7 | 74,3 | 60,3 | 40,8 | 21,5 |
| женщины | 53,3 | 25,7 | 39,7 | 59,2 | 78,5 |

П р и м е ч а н и е. Здесь и далее возрастная группа «долголетие» (91+) включает возрастные когорты от 91 до 100 лет.

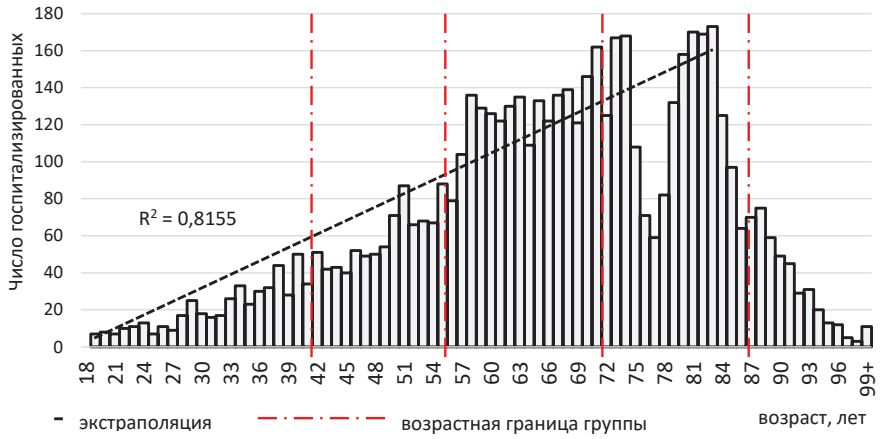
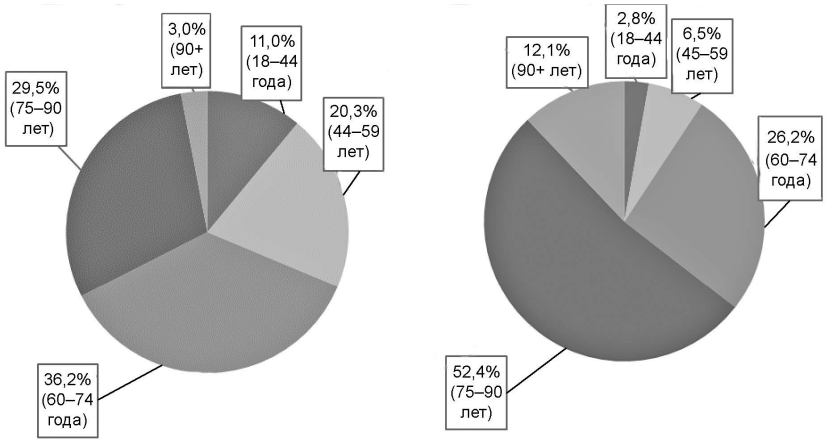



Рис. 1. Распределение госпитализированных с COVID-19 по возрасту в исходных данных

Fig. 1. Distribution of hospitalized with COVID-19 by age in the initial data

Данные о распределении госпитализированных в возрастных группах в долевых пропорциях в исходных данных представлены на рис. 2, *а*.

Группой риска с наибольшим абсолютным количеством госпитализированных являются люди пожилого возраста – 2 041 человек, или 36,2 %. Количество госпитализированных пациентов среднего, пожилого и старческого возраста составило 4 842 человека из всей изучаемой вы-




*a* *b*

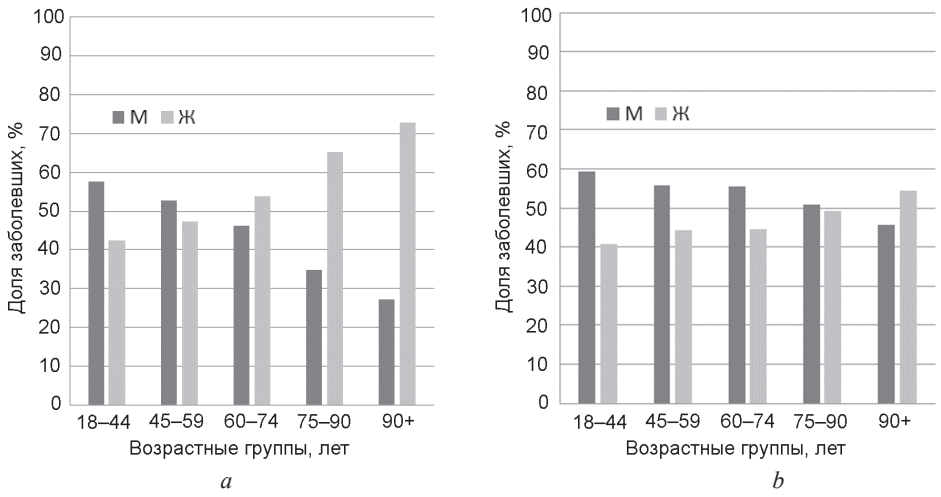
Рис. 2. Распределение госпитализированных (*a*) и умерших (*b*) в возрастных группах в исходных данных

Fig. 2. Distribution of hospitalized (*a*) and deceased (*b*) in age groups in the initial data

борки (5 629 человек), что соответствует 86,0 %. На молодой возраст пришлось 618 человек, или 11,0 %. Наименьшее количество госпитализированных зарегистрировано в группе «долголетие» – 169 человек, или 3,0%.

Распределение числа госпитализированных в зависимости от возраста, представленное на рис. 1, 2, демонстрирует, что по абсолютному числу случаев заболевания группой риска является возраст от 45 до 90 лет.

Результаты анализа исходных данных о гендерных долях (мужчины и женщины) госпитализированных с COVID-19 в зависимости от возраста (рис. 3, *a*) показали, что основной группой риска являются женщины в возрастных группах «старческий возраст» (75–90 лет) и «долголетие» (90+ лет), которые госпитализируются примерно в 1,9–2,7 раза чаще, чем мужчины (65,2 и 72,8 % соответственно). Менее выраженная, но значимая группа риска – мужчины молодого возраста (18–44 года). При госпитализации с COVID-19 они нуждаются в стационарной помощи примерно в 1,4 раза чаще, чем женщины того же возраста. Мужчины и женщины в группах «средний возраст» и «пожилой возраст» (45–59 и 60–74 лет соответственно) госпитализируются примерно с одинаковой частотой – около 50 %.




*a* *b*

Рис. 3. Доли госпитализированных с COVID-19 мужчин и женщин в исходных (*a*) и расчетных данных с учетом СКПВС (*b*)

Fig. 3. Proportion of men and women hospitalized with COVID-19 in the initial (*a*) and calculated data, taking into account SCSAC (*b*)

Суммируя результаты анализа исходных данных госпитализации (рис. 1; 2, *а*; 3, *а*) можно сделать вывод, что основными группами риска по госпитализации в гендерно-возрастном аспекте являются женщины пожилой и старческой возрастных групп. Общее количество госпитализированных женщин в возрасте от 60 до 90 лет за рассматриваемый период составило 1 183 человека из 5 629 госпитализированных, или 38,8 %.

*Летальность, исходные данные.* Экстраполяционная кривая роста абсолютного числа летальных исходов от 18 до 83 лет (рис. 4) описывается полиномом третьей степени с высоким коэффициентом детерминации ($R^2$ = 0,8111). За все время изучения данных в 19 из 39 возрастных когортах среди пациентов в возрасте от 18 до 56 лет, госпитализированных с COVID-19, не зарегистрировано ни одного летального случая, а в остальных 20 когортах отмечались только единичные смертельные исходы. Доля летальных случаев для возраста от 18 до 56 лет (фактически – основные трудоспособные возраста) составила примерно 2,7 %.

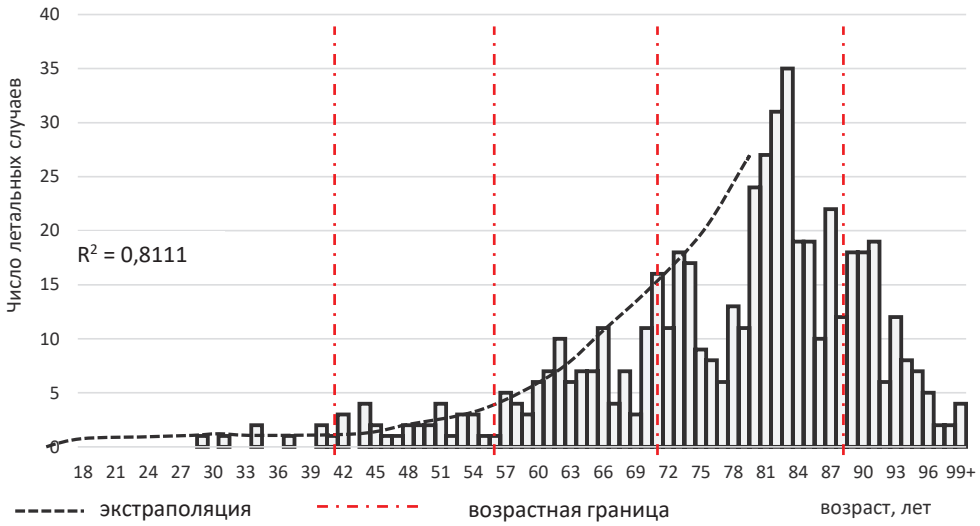



Рис. 4. Распределение умерших от COVID-19 по возрастным когортам

Fig. 4. Distribution of COVID-19 deaths by age cohort

Подъем абсолютных значений летальности начинается с возраста 57 лет (практически начало пенсионного возраста) и достигает максимума значений в возрасте 83 года. Резкое снижение абсолютного количества летальных случаев в возрасте 75–79 лет, как и в случае снижения абсолютного количества госпитализированных с COVID-19 в том же возрасте, по-нашему мнению, объясняется провалом в рождаемости в 1942–1946 гг. [16]. К возрасту 99+ абсолютная летальность падает с 18–19 до 2 случаев на одну возрастную когорту. При оценке снижения абсолютных значений летальных исходов в возрасте старше 83 лет необходимо учитывать, что доля заболевших в возрастной группе «91+» среди всех заболевших не превышает 3,0 %.

Сравнительный анализ динамики числа госпитализированных с COVID-19 (см. рис. 1) и летальных случаев среди них (рис. 4) в зависимости от возраста показывает, что в обоих случаях максимальные значения достигаются к возрасту 83 года. Экстраполяционные кривые как для госпитализации, так и для летальности у пациентов в возрасте от 18 до 83 лет имеют высокие и очень близкие значения коэффициентов детерминации (0,8155 и 0,8111 соответственно), но сами формы кривых экстраполяции описываются принципиально разными формулами: прямолинейной для госпитализации и полиномом третьей степени для летальности.

Доли летальных случаев от COVID-19 для каждой возрастной группы в нормированных показателях (%) представлены на рис. 5.

В нормированных показателях максимум летальности, в отличие от абсолютных значений, сдвигается с возраста 83 года на группу «91–100 лет» и, с учетом результатов анализа абсолютной и относительной летальности, основной группой риска по летальности являются две возрастные группы – «75–90» и «91–100» лет, на долю которых приходится 55,5 % от всех умерших.

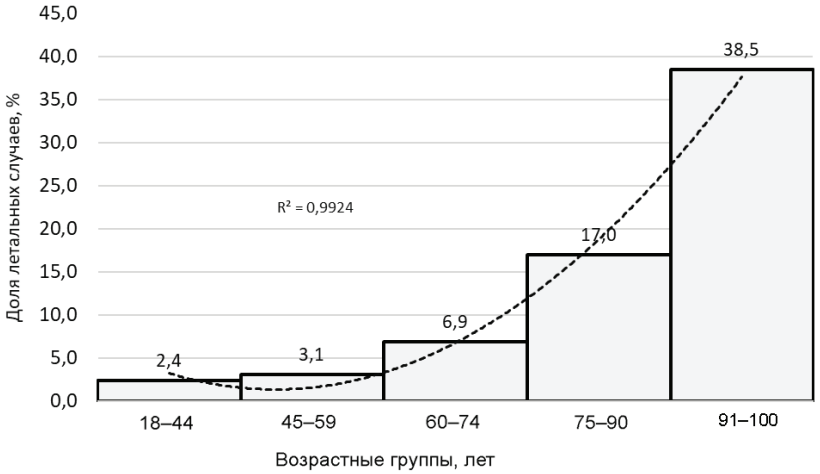



Рис. 5. Доли умерших от COVID-19 в возрастных группах

Fig. 5. Ratio of deaths from COVID-19 in age groups

Вид кривой экстраполяции «летальность в зависимости от возраста» (рис. 5) имеет характер квадратичной функции с очень высокой достоверностью аппроксимации ($R^2 = 0,9924$), что свидетельствует о сильной связи между возрастом пациентов и вероятностью летальных исходов для них. Вывод о более тяжелом течении и более вероятном летальном исходе при увеличении возраста пациента достаточно банален, но численные характеристики полученной кривой могут иметь практическое значение и использоваться как приблизительный ориентир прогностического характера при оценке течения и исходов COVID-19 в лечебных учреждениях.

Различные виды (и формулы) кривых экстраполяции – прямолинейная для госпитализации (см. рис. 1) и полином 2-й или 3-й степени для летальности (рис. 4, 5) – свидетельствуют, по-нашему мнению, о том, что в возрасте от 18 до 100 лет летальность обусловлена не только возрастом, но и дополнительными факторами, определение и анализ которых требует самостоятельного исследования.

Данные об абсолютном распределении в исходных данных умерших среди госпитализированных по всем исследованным возрастным группам представлены в долевых пропорциях на рис. 2, *b*.

При сравнении доли госпитализированных и умерших (рис. 2) установлено, что на 42 когорты в возрасте от 18 до 59 лет, составляющих основную трудоспособную часть населения как г. Москвы, так и Российской Федерации в целом, приходится 31 % от всех случав госпитализаций, а на 41 возрастную когорту, составляющую пенсионный возраст, – 69 %. В то же время в отношении летальных исходов на когорты лиц трудоспособного возраста приходится всего 9 % от всех умерших, а на когорты пациентов пенсионного возраста – 91 % (табл. 2). Следовательно, одинаковое количество возрастных когорт (42 и 41) в категориях «трудоспособные» и «пенсионный возраст» дают следующее соотношение: по госпитализации – 1 : 2,2 (31/69 %), по летальности – 1 : 10 (9/91 %).

Таблица 2. **Показатели госпитализации и летальности в когортах пациентов трудоспособного и пенсионного возраста**

Table 2. **Hospitalization and mortality rates in cohorts of patients of working and retirement age**

| Возрастная когорта | Кол-во возрастных когорт | Доля госпитализированных, % | Доля случаев с летальным исходом, % |
|---|---|---|---|
| Трудоспособные (18–59 лет) | 42 | 31,3 | 9,3 |
| Лица пенсионного возраста (60–100 лет) | 41 | 68,7 | 90,7 |

Результаты долевого распределения в нормированных показателях (%) умерших мужчин и женщин в каждой возрастной группе по исходным данным представлены на рис. 6, *a*.

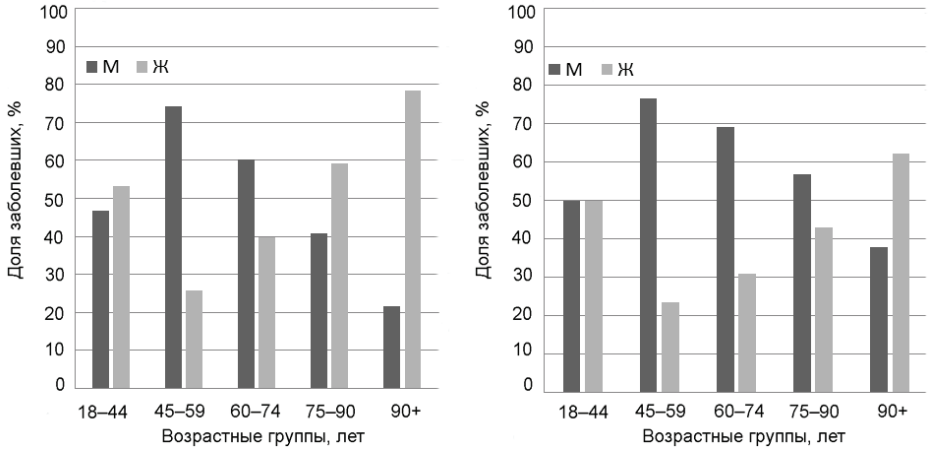



Рис. 6. Доли летальных случаев при COVID-19 среди мужчин и женщин в исходных (*a*) и расчетных данных с учетом СКПВС (*b*)

Fig. 6. Ratio of fatal cases in COVID-19 among male and female in initial (*a*) and calculated data in view of the SCSAC (*b*)

В молодом возрасте (18–44 года) показатели летальности среди мужчин и женщин отличаются очень мало и находятся в районе 50 % (46,3 % против 53,3%). В возрасте от 45 до 100 лет зарегистрированная относительная летальность среди мужчин и женщин носит практически зеркальный характер. Если у мужчин доля летальных случаев достигает максимального значения – 74,3 % в группе 45–49 лет и к 100 годам уменьшается до 22 %, то среди женщин наблюдается диаметрально противоположная тенденция – прямолинейный рост от 25,7 до 78,5 %. В группах «45–59» и «60–74» доля умерших мужчин превышает долю умерших женщин в 3 и 1,5 раза соответственно. В возрастных группах «75–90» и «91+» ситуация меняется зеркально: в этих возрастных группах женщины умирают чаще мужчин в 1,5 и 3,7 раза соответственно. Использование критерия хи-квадрат показывает наличие статистически значимой связи между показателями возраста и пола для летальности ($p < 0,05$), но эта связь является довольно слабой (V = 0,27).

Таким образом, анализ исходных данных зависимости летальности при COVID-19 от гендерно-возрастных характеристик в нормированных показателях не позволяет однозначно определить основную группу риска. Группами максимального риска в равной степени являются мужчины среднего возраста и женщины категории «долголетие», а группами повышенного риска – мужчины пожилого и женщины старческого возраста.

Обобщение результатов представленного выше эпидемиологического анализа исходных данных о пациентах, госпитализированных с диагнозом COVID-19, позволяет выделить следующие основные группы риска как по госпитализации, так и по летальности в зависимости от пола и возраста: группами наиболее высокого риска по госпитализации являются женщины пожилого и старческого возраста, а по летальности – мужчины 45–59 лет и женщины 91–100 лет.

Полученные результаты анализа госпитализации и летальности при COVID-19 как в абсолютных значениях, так и в нормированных показателях имеют важное научно-практическое значение для планирования оказания медицинской помощи госпитализированным пациентам с учетом их возраста (распределение коек, приоритетность назначения лекарственных препаратов и т. д.). Эти результаты также могут быть использованы в исследованиях по оценке экономического ущерба от COVID-19, включая как прямые расходы на госпитализацию, так и непрямой ущерб при летальных исходах пациентов трудоспособного возраста.

Однако эти выводы справедливы лишь при условии, что среди населения г. Москвы соотношение мужчин и женщин во всех возрастных когортах одинаково, т. е. эта пропорция не изменяется в зависимости от возраста и всегда составляет 1 : 1. Реальная ситуация заключается в том, что с увеличением возраста численность мужчин в популяции уменьшается значительно быстрее, чем численность женщин. По данным Росстата о численности населения по полу и возрасту

в г. Москве на 1 января 2020 г., с возрастом количество мужчин в популяции становится меньше числа женщин, сокращаясь от 1,1 (для возраста 18–45) до 2,3 раза (для возраста 90+) [16].

*Госпитализированные, данные с учетом СКПВС.* Полученные коэффициенты СКПВС для каждой возрастной группы позволили достичь равного количества мужчин и женщин в каждой возрастной группе. Такой подход к анализу заболеваемости и летальности от COVID-19 позволяет проводить расчеты частоты заболеваний и летальных исходов, исключая влияние гендерных диспропорций в изучаемых возрастных группах, и формулировать более обоснованные выводы.

Таблица 3. **Распределение госпитализированных с COVID-19 по половозрастным характеристикам (исходные и расчетные данные с учетом СКПВС)**

Table 3. **Distribution of hospitalized with COVID-19 by gender and age (years) groups (initial and calculated data taking into account the SCSAC)**

| Показатель | Возрастная группа госпитализированных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Молодой возраст (18–44) | Средний возраст (45–59) | Пожилой возраст (60–74) | Старческий возраст (75–90) | Долголетие (90+) |
| **Исходные данные** | | | | | |
| Число госпитализированных: | | | | | |
| мужчины | 356 | 602 | 941 | 578 | 46 |
| женщины | 262 | 538 | 1100 | 1083 | 123 |
| Доля мужчин (Росстат) [биномиальный доверительный интервал], % | 48 [53, 61] | 47 [50, 55] | 41[44, 48] | 34 [32, 37] | 31 [21, 34] |
| **Расчетные данные с учетом СКПВС** | | | | | |
| Коэффициент СКВПС (кол-во женщин на одного мужчину), Росстат | 1,07 | 1,12 | 1,46 | 1,93 | 2,25 |
| Число госпитализированных: | | | | | |
| мужчины | 356 | 602 | 941 | 578 | 46 |
| женщины | 245 | 480 | 753 | 561 | 55 |
| всего | 601 | 1082 | 1694 | 1139 | 101 |
| Доля госпитализированных, %: | | | | | |
| мужчины | 59,2 | 55,6 | 55,5 | 50,7 | 45,7 |
| женщины | 40,8 | 44,4 | 44,5 | 49,3 | 54,3 |

Установлено, что с увеличением возраста от 18 до 100 лет доля госпитализированных мужчин уменьшается с 60 до 46 % (см. табл. 3, рис. 3, *b*). Эта тенденция прослеживается как в пропорции госпитализированных мужчин и женщин в исходных данных, так и в статистическом распределении мужчин и женщин среди населения г. Москвы в целом. На основе критерия хи-квадрат можно заключить, что среди заболевших COVID-19 есть статистически значимая связь между показателями возраста и пола ($p < 0,05$), однако эта связь довольно слабая (V = 0,16). Следовательно, кроме пола и возраста на показатель госпитализации при COVID-19 оказывают влияние и другие факторы, такие как наличие сопутствующих заболеваний и их количество, наличие или отсутствие вакцинации, индивидуальное состояние иммунной системы и др.

Выявлено, что доля госпитализированных женщин в возрасте от 60 до 100 лет увеличивается по сравнению с долей госпитализированных мужчин соответствующего возраста (рис. 3, *a*) и, как указывалось выше, именно женщины пожилого и старческого возраста составляют основную группу риска по госпитализации. Использование же биномиального критерия показало, что в возрастных когортах «18–74» половозрастной состав госпитализированных значимо отличается от половозрастного состава населения г. Москвы в целом.

Анализ исследуемых групп с применением СКПВС (рис. 3, *b*) показал, что наиболее высокий риск госпитализации по COVID-19 у мужчин молодого возраста 18–44 лет (средний возраст 39,0 ± 5,0 года), они госпитализируются практически в 1,5 раза чаще женщин. К группе относительного риска можно отнести мужчин среднего и пожилого возраста (45–59 и 60–74 соответственно). Их госпитализируют в 1,3 раза чаще, чем женщин соответствующих возрастных групп. В то же время в группе «пожилой возраст» доля госпитализированных мужчин становится больше, чем женщин (56 % против 44 %), хотя по исходным данным ситуация была обратная: доля

госпитализированных мужчин составляла 46 % против 54 % госпитализированных женщин. Принципиально изменилось распределение долей между госпитализированными мужчинами и женщинами в возрасте от 75 до 90 лет: если в исходных данных эти показатели составляли 35 и 65 %, то при применении СКПВС – 51 и 49 % соответственно. Также значительно изменилась пропорция госпитализированных мужчин и женщин в возрасте 91–100 лет: доля женщин оставалась больше доли мужчин, но с 73 % уменьшилась до 54 %, т. е. снизилась почти в 1,4 раза.

Таким образом, в 3 из 5 возрастных групп (или в 57 из 83 возрастных когорт) уровень госпитализации среди мужчин являлся более высоким, чем среди женщин. Истинной группой повышенного риска по госпитализации с COVID-19 являлись мужчины в возрасте 18–44 года (средний возраст 39,0 ± 5,0 года). Также значимыми группами риска являлись мужчины средней и пожилой возрастных групп. Таким образом, основную когорту по госпитализации с COVID-19 составляли мужчины основного трудоспособного возраста.

Более частой госпитализации мужчин по сравнению с женщинами способствуют социальные и физиологические особенности мужчин.

К социальным факторам относятся социальная активность, работоспособный возраст, повышенная мобильность, не всегда ответственное отношение к противоэпидемическим мероприятиям, в частности к соблюдению масочного режима. Наши данные подтверждаются другими исследователями, которые объясняют высокий риск возникновения COVID-19 у молодых мужчин более высокими показателями курения, более низкими показателями соблюдения гигиенических правил (мытье рук и т. п.), предшествующими респираторными заболеваниями [23].

Физиологические особенности у молодых мужчин T. Osama с соавт. объясняют наличием у них повышенного уровня концентрации sACE2 в плазме. Рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту (sACE2) является рецептором, необходимым для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень. Обнаружено также, что уровень sACE2 в сыворотке крови сильно коррелирует с иммунными рецепторами в легких мужчин и пожилых людей и менее коррелирует у женщин и детей [24]. В ряде исследований показано, что уровень sACE2 имеет тенденцию к увеличению с возрастом, а кроме того, у мужчин более высокие концентрации sACE2 в плазме крови, чем у детей и женщин [25, 26].

По указанным причинам молодые мужчины (18–44 года) поддерживают активность эпидемического процесса, представляя собой многочисленные источники возбудителя инфекции. Для лиц пожилого и старческого возраста (возрастные когорты «60–74 года» и «75–90 лет») они представляют особую эпидемическую опасность, внося основной вклад в показатели летальности от COVID-19.

*Летальность, данные с учетом СКПВС.* Из анализируемой выборки (5 629 заболевших COVID-19) число летальных исходов составило 538 человек, из них мужчин – 247, женщин – 291. Распределение умерших по гендерно-возрастным характеристикам по исходным данным представлено в табл. 1 и на рис. 6, *a*.

Расчетные данные для анализа летальности с учетом СКПВС по половозрастным характеристикам представлены в табл. 4.

Анализ летальности с использованием СКПВС (рис. 6, *b*) показывает, что для пациентов молодого и среднего возраста (18–44 и 45–59 лет) пропорции в летальности у мужчин и женщин по отношению к исходным данным практически не меняются и остаются примерно 1 : 1 (для молодого возраста) и 3 : 1 (для среднего возраста). Для группы лиц пожилого возраста (60–74 года) доля летальных случаев у мужчин увеличивается с 60 до 69 %, а соотношение показателя летальности между мужчинами и женщинами меняется в исходных данных примерно с 1,5 : 1 на 2,3 : 1. Это означает, что при использовании СКПВС риск летального исхода для мужчин пожилого возраста по сравнению с исходными данными увеличивается в 1,5 раза. В возрастной группе лиц старческого возраста зарегистрировано принципиальное перераспределение гендерных долей летальности: доля летальных случаев у мужчин стала больше, чем у женщин, и выросла с 41 до 57 %. Существенно изменились пропорции и в группе «долголетие». Летальность среди женщин, как и в исходных данных, осталась более высокой, чем среди мужчин, но если в исходных данных женщины умирали примерно в 3,6 раза чаще, чем мужчины, то при пересчете с применением СКПВС летальность среди женщин выше, чем среди мужчин, только в 1,7 раза.

В 3 из 5 возрастных групп (46 из 83 возрастных когорт) доля летальных случаев среди мужчин оказывается более высокой, чем среди женщин. При расчетах с учетом СКПВС истинной группой максимального риска летального исхода от COVID-19 являются мужчины среднего и пожилого возраста (средний возраст 53,1 ± 4,3 и 68,3 ± 4,5 года), для которых вероятность летального исхода выше, чем у женщин того же возраста, в 3,3 и 2,2 раза соответственно. Мужчины старческого возраста также относятся к группе повышенного риска по летальности.

Таким образом, истинной группой максимального риска по госпитализации с COVID-19 являются мужчины молодого возраста. Мужчины среднего и пожилого возраста могут быть отнесены к группе повышенного риска. Риск летального исхода определен как максимальный для мужчин среднего и пожилого возраста и как повышенный для мужчин старческого возраста.

**Заключение.** Проведенное нами исследование позволило выявить ряд важных гендерно-возрастных характеристик и закономерностей эпидемического процесса COVID-19 среди госпитализированного взрослого населения, выявить половозрастные группы, наиболее подверженные риску госпитализации и вероятным летальным исходам при заболевании COVID-19.

Обоснована целесообразность применения статистической коррекции половозрастного состава для выравнивания существующих популяционных диспропорций между мужчинами и женщинами одной возрастной категории на изучаемой административной территории. Предложенный подход к анализу исходных данных позволяет установить истинные группы риска по госпитализации и летальности при заболевании COVID-19.

Важно отметить, что использование статистической коррекции половозрастного состава населения г. Москвы позволило подтвердить существующие оценки исследователей из разных стран мира, согласно которым основной группой риска летальных исходов являются мужчины. В наших исследованиях это мужчины пожилого, среднего и старческого возраста.

Также установлено и обосновано, что группой максимального риска госпитализации при заболевании COVID-19 являются молодые мужчины (средний возраст 39,0 ± 5,0 года). Вероятность госпитализации для них в 1,5 раза выше, чем для молодых женщин.

В отношении летальных исходов от COVID-19 основной группой риска являются мужчины среднего и пожилого возраста. Для них вероятность умереть при госпитализации примерно в 3,3 и 2,2 раза выше, чем для женщин того же возраста.

Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что при разработке противоэпидемических мероприятий и оказании стационарной медицинской помощи целесообразно правильно интерпретировать анализ гендерно-возрастных категорий, учитывая статистическую коррекцию по половозрастному составу, принятому на конкретной территории.

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

## Список использованных источников

1. Rothan, H. A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak / H. A. Rothan, S. N. Byrareddy // Journal of Autoimmunity. – 2020. – Vol. 109, art. 102433. – https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433

2. Real estimates of mortality following COVID-19 infection / D. Baud, X. Qi, K. Nielsen-Saines [et al.] // Lancet Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, N 7. – Art. 773. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30195-x

3. В Москве выявили рекордные 26,9 тыс. новых случаев заражения COVID [электронный ресурс]. – URL: https://www.rbc.ru/rbcfreenews/61fb96e69a79475697564540

4. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями: руководство для врачей / М. П. Костинов, В. Б. Полищук, О. А. Свитич, А. А. Рыжов; под ред. М. П. Костинова. – М.: Группа МДВ, 2022. – 175 с.

5. Костинов, М. П. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования: времен. пособие для врачей / М. П. Костинов, О. А. Свитич, Е. В. Маркелова. – М.: Группа МДВ, 2020. – 62 с.

6. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения: пособие для врачей / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. – М.: Группа МДВ, 2020. – 32 с.

7. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста: метод. рекомендации. Версия 1 / сост.: О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, М. П. Костинов [и др.]; Рос. ассоциация геронтологов и гериатров [и др.]. – М., 2020. – 51 с.

8. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy / G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – Vol. 180, N 10. – P. 1345–1355. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539

9. First wave of COVID-19 hospital admissions in Denmark: a Nationwide population-based cohort study / J. G. Holler, R. Eriksson, T. Ø. Jensen [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21, N 1. – Art. 39. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05717-w

10. Biological attributes of age and gender variations in Indian COVID-19 cases: A retrospective data analysis / S. Kushwaha, P. Khanna, V. Rajagopal, T. Kiran // Clinical Epidemiology and Global Health. – 2021. – Vol. 11. – Art. 100788. https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100788

11. Nanda, M. COVID-19: A comprehensive review of epidemiology and public health system response in Nordic region / M. Nanda, R. Sharma // International Journal of Health Services. – 2021. – Vol. 51, N 3. – P. 287–299. https://doi.org/10.1177/0020731421994840

12. The role of sex in the risk of mortality from COVID-19 amongst adult patients: A systematic review / M. Kelada, A. Anto, K. Dave, S. N. Saleh // Cureus. – Vol. 12, N 8. – P. e10114. https://doi.org/10.7759/cureus.10114

13. Clinical, demographical characteristics and hospitalisation of 3,010 patients with Covid-19 in Friuli Venezia Giulia Region (Northern Italy). A multivariate, population-based, statistical analysis / M. Gobbato, E. Clagnan, I. Burba [et al.] // Epidemiologia e Prevenzione. – 2020. – Vol. 44, N 5–6, suppl. 2. – P. 226–234. https://doi.org/10.19191/EP20.5-6.S2.122

14. Burden of COVID-19 and case fatality rate in Pune, India: an analysis of the first and second wave of the pandemic / P. Bogam, A. Joshi, S. Nagarkar [et al.] // IJID Regions. Elsevier. – 2022. – Vol. 2. – P. 74–81. https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.006

15. Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: Evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis / X. Wei, Y.-T. Xiao, J. Wang [et al.] // arXiv. – URL: https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.13547 (date of access: 20.03.2025).

16. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves / V. Quaresima, C. Scarpazza, A. Sottini [et al.] // Biology of Sex Differences. – 2021. – Vol. 12, N 1. – P. 45. https://doi.org/10.1186/s13293-021-00386-z

17. All-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Chennai, India: an observational study / J. A. Lewnard, A. Mahmud, T. Narayan [et al.] // Lancet Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22, N 4. – P. 463–472. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00746-5

18. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, С. В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 287–299.

19. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Е. Н. Колосовская [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 5. – С. 497–511.

20. Численность населения по полу и возрасту на 1 января 2021 г., г. Москва // Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года (Статистический бюллетень) / Федер. служба гос. статистики (Росстат). – М., 2021. – С. 136–139. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (дата обращения: 17.06.2022).

21. Langa, L. Python 3.10.4 and 3.9.12 are now available out of schedule // Python Insider. – URL: https://pythoninsider.blogspot.com/2022/03/python-3104-and-3912-are-now-available.html (date of access: 17.06.2022).

22. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика: для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. – М.: Физматлит, 2006. – 813 с.

23. Biological attributes of age and gender variations in Indian COVID-19 cases: A retrospective data analysis / S. Kushwaha, P. Khanna, V. Rajagopal, T. Kiran // Clinical Epidemiology and Global Health. – 2021. – Vol. 11. – Art. 100788. https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100788

24. Osama, T. Protecting older people from COVID-19: should the United Kingdom start at age 60? / T. Osama, B. Pankhania, A. Majeed // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2020. – Vol. 113, N 5. – P. 169–170. https://doi.org/10.1177/0141076820921107

25. Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19 / P. Swärd, A. Edsfeldt, A. Reepalu [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, N 1. – Art. 221. https://doi.org/10.1186/s13054-020-02942-2

26. Plasma levels of soluble *ACE2* are associated with sex, metabolic syndrome, and its biomarkers in a large cohort, pointing to a possible mechanism for increased severity in COVID-19 / S. A. Kornilov, I. Lucas, K. Jade [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, N 1. – Art. 452. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03141-9

## References

1. Rothan H. A., Byrareddy S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 2020, vol. 109, art. 102433. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433

2. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infectious Diseases*, 2020, vol. 20, no. 7, art. 773. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30195-x

3. *Moscow reports record 26.9 thousand new COVID cases* (in Russian). Available at: https://www.rbc.ru/rbcfreenews/61fb96e69a79475697564540

4. Kostinov M. P., Polishchuk V. B., Svitich O. A., Ryzhov A. A. *COVID-19 vaccine prophylaxis in patients with comorbid conditions*. Moscow, MDV Group Publ., 2022. 175 p. (in Russian).

5. Kostinov M. P., Svitich O. A., Markelova E. V. *Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in groups at high risk of infection.* Moscow, MDV Group Publ., 2020. 62 p. (in Russian).

6. Kostinov M. P., Markelova E. V. (ed.). *Priority vaccination for respiratory infections during and after the SARS-COV-2 pandemic: A manual for physicians*. Moscow, MDV Group Publ., 2020. 32 p. (in Russian).

7. Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Kostinov M. P., Sharashkina N. V., Dubov A. A. *Vaccination of the elderly and older persons: Guidelines. Version 1.* Moscow, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, 2020. 51 p. (in Russian).

8. Grasselli G., Greco M., Zanella A., Albano G., Antonelli M., Bellani G. [et al.]. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, 2020, vol. 180, no. 10, pp. 1345–1355. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539

9. Holler J. G., Eriksson R., Jensen T. Ø., van Wijhe M., Fischer T. K., Søgaard O. S. [et al.]. First wave of COVID-19 hospital admissions in Denmark: a Nationwide population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2021, vol. 21, no. 1, art. 39. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05717-w

10. Kushwaha S., Khanna P., Rajagopal V., Kiran T. Biological attributes of age and gender variations in Indian COVID-19 cases: A retrospective data analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2021, vol. 11, art. 100788. https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100788

11. Nanda M., Sharma R. COVID-19: A comprehensive review of epidemiology and public health system response in Nordic region. *International Journal of Health Services*, 2021, vol. 51, no. 3, pp. 287–299. https://doi.org/10.1177/0020731421994840

12. Kelada M., Anto A., Dave K., Saleh S. N. The role of sex in the risk of mortality from COVID-19 amongst adult patients: A systematic review. *Cureus*, vol. 12, no. 8, p. e10114. https://doi.org/10.7759/cureus.10114

13. Gobbato M., Clagnan E., Burba I., Rizzi L., Grassetti L., Del Zotto S., Dal Maso L., Serraino D., Tonutti G. Clinical, demographical characteristics and hospitalization of 3,010 patients with Covid-19 in Friuli Venezia Giulia Region (Northern Italy). A multivariate, population-based, statistical analysis. *Epidemiologia e Prevenzione*, 2020, vol. 44, no. 5–6, suppl. 2, pp. 226–234. https://doi.org/10.19191/EP20.5-6.S2.122

14. Bogam P., Joshi A., Nagarkar S., Jain D., Gupte N., Shashidhara L. S., Monteiro J. M., Mave V. Burden of COVID-19 and case fatality rate in Pune, India: an analysis of the first and second wave of the pandemic. *IJID Regions. Elsevier*, 2022, vol. 2, pp. 74–81. https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.12.006

15. Wei X., Xiao Y.-T., Wang J., Chen R., Zhang W., Yang Y. Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: Evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis. *arXiv.* Available at: https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.13547 (accessed 20.03.2025).

16. Quaresima V., Scarpazza C., Sottini A., Fiorini C., Signorini S., Delmonte O. M., Signorini L., Quiros-Roldan E., Imberti L. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves. *Biology of Sex Differences*, 2021, vol. 12, no. 1, p. 45. https://doi.org/10.1186/s13293-021-00386-z

17. Lewnard J. A., Mahmud A., Narayan T., Wahl B., Selvavinayagam T. S., Mohan C., Laxminarayan R. All-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Chennai, India: an observational study. *Lancet Infectious Diseases*, 2022, vol. 22, no. 4, pp. 463–472. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00746-5

18. Briko N. I., Korshunov V. A., Krasnova S. V., Protsenko D. N., Glazovskaya L. S., Gostishchev R. V. [et al]. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2022, vol. 99, no. 3, pp. 287–299 (in Russian).

19. Akimkin V. G., Kuzin S. N., Kolosovskaya E. N., Kudryavtseva E. N., Semenenko T. A., Ploskireva A. A. [et al.]. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2021, vol. 98, no. 5, pp. 497–511 (in Russian).

20. Population by gender and age as of January 1, 2021, Moscow. *Population of the Russian Federation by gender and age as of January 1, 2021 (Statistical Bulletin).* Moscow, 2021, pp. 136–139. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (accessed 17.06.2022) (in Russian).

21. Langa L. Python 3.10.4 and 3.9.12 are now available out of schedule. *Python Insider*. Available at: https://pythoninsider.blogspot.com/2022/03/python-3104-and-3912-are-now-available.html (accessed 17.06.2022).

22. Kobzar' A. I. *Applied mathematical statistics: for engineers and scientists*. Moscow, Fizmatlit Publ., 2006. 813 p. (in Russian).

23. Kushwaha S., Khanna P., Rajagopal V., Kiran T. Biological attributes of age and gender variations in Indian COVID-19 cases: A retrospective data analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2021, vol. 11, art. 100788. https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100788

24. Osama T., Pankhania B., Majeed A. Protecting older people from COVID-19: should the United Kingdom start at age 60? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2020, vol. 113, no. 5, pp. 169–170. https://doi.org/10.1177/0141076820921107

25. Swärd P., Edsfeldt A., Reepalu A., Jehpsson L., Rosengren B. E., Karlsson M. K. Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19. *Critical Care*, 2020, vol. 24, no. 1, art. 221. https://doi.org/10.1186/s13054-020-02942-2

26. Kornilov S. A., Lucas I., Jade K., Dai C. L., Lovejoy J. C., Magis A. T. Plasma levels of soluble *ACE2* are associated with sex, metabolic syndrome, and its biomarkers in a large cohort, pointing to a possible mechanism for increased severity in COVID-19. *Critical Care*, 2020, vol. 24, no. 1, art. 452. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03141-9

## Информация об авторах

*Костинов Михаил Петрович* – член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация); заведующий лабораторией Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Малый Казенный переулок, 5А, 105064, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-1382-9403. E-mail: kostinov_m_p@staff.sechenov.ru

## Information about the authors

*Mikhail P. Kostinov* – RAS Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation); Head of the Laboratory of the I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (5A, Maly Kazenny Pereulok, 105064, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-1382-9403. E-mail: kostinov_m_p@staff.sechenov.ru

*Храпунова Изабелла Абрамовна* – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (ул. Новогиреевская, 3а, 111123, г. Москва, Российская Федерация); профессор кафедры Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0001-9327-4163. E-mail: izabella-khrapunva@rambler.ru

*Воронин Евгений Михайлович* – канд. мед. наук, руководитель научной группы. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии (ул. Новогиреевская, 3а, 111123, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0001-5925-7757. E-mail: emvoronin@yandex.ru

*Симонова Елена Геннадиевна* – д-р мед. наук, профессор. Первый Московский государственный медицинский университета имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0001-7179-9890. E-mail: simonova_e_g@mail.ru

*Раичич Стефан Радолюб* – канд. мед. наук, ассистент. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-7734-7382. E-mail: raichich_s_r@staff.sechenov.ru

*Чжан Чэнь* – аспирант. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-1957-8238. E-mail: chen-zhang@bk.ru

*Локтионова Марина Николаевна* – канд. мед. наук, доцент Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация); науч. сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (ул. Новогиреевская, 3а, 111123, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0003-1332-519X. E-mail: m.lokt@mail.ru

*Линок Андрей Викторович* – канд. мед. наук, доцент. Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (ул. Трубецкая, 8, 119048, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0002-5980-8560. E-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

*Печеник Андрей Семенович* – канд. мед. наук, врач-эпидемиолог. Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана (Госпитальная пл., 2, 111020, г. Москва, Российская Федерация). https://orcid.org/0000-0003-1652-256X. E-mail: pechenik74@mail.ru

*Isabella A. Khrapunova* – D. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Str., 111123, Moscow, Russian Federation); Professor of the Department of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0001-9327-4163. E-mail: izabella-khrapunva@rambler.ru

*Evgeny M. Voronin* – Ph. D. (Med.), Head of the Scientific Group. Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Str., 111123, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0001-5925-7757. E-mail: emvoronin@yandex.ru

*Elena G. Simonova* – D. Sc. (Med.), Professor. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0001-7179-9890. E-mail: simonova_e_g@mail.ru

*Stefan R. Raicic* – Ph. D. (Med.), Assistant. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-7734-7382. E-mail: raichich_s_r@staff.sechenov.ru

*Zhang Chen* – Postgraduate student. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-1957-8238. E-mail: chen-zhang@bk.ru

*Marina N. Loktionova* – Ph. D. (Med.), Associate Professor of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation); Researcher of the Central Research Institute of Epidemiology (3a, Novogireevskaya Str., 111123, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0003-1332-519X. E-mail: m.lokt@mail.ru

*Andrey V. Linok* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8, Trubetskaya Str., 119048, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0002-5980-8560. E-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

*Andrey S. Pechenik* – Ph. D. (Med.), epidemiologist. N. E. Bauman State Clinical Hospital No. 29 (2, Gospital'naya Sq., 111020, Moscow, Russian Federation). https://orcid.org/0000-0003-1652-256X. E-mail: pechenik74@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 577.121:616.341]:546.36
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-159-168

Поступила в редакцию 24.07.2024
Received 24.07.2024

**Н. С. Мышковец[1], А. С. Бабенко[2], О. С. Логвинович[1], Ф. А. Лахвич[3], Л. Н. Алексейко[1]**

*[1]Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь*
*[2]Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь*
*[3]Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

# ИССЛЕДОВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА В УСЛОВИЯХ ИНКОРПОРАЦИИ $^{137}$Cs

**Аннотация.** Загрязнение окружающей среды радиоактивным цезием является актуальной проблемой. Слизистая тонкого кишечника оказывается физиологическим барьером при пероральном поступлении цезия. Внутреннее облучение вызывает биохимические и морфологические нарушения в ткани тонкого кишечника. Особенно чувствительным к действию внутреннего облучения является процесс образования энергии в митохондриях клеток кишечной слизистой.

Цель исследования – оценить влияние внутреннего облучения от инкорпорированного $^{137}$Cs на параметры тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования фрагментов слизистой тонкого кишечника белых крыс.

Исследование проводили на 32 лабораторных беспородных крысах-самцах массой 180–230 г, разделенных в зависимости от уровня накопления радионуклида (600–800, 3 000–3 300 и 10 000 Бк/кг) на опытные группы. Радиоактивный корм животные опытных групп получали в течение 14–30 дней, контрольная группа содержалась на стандартном рационе вивария. Дозиметрический контроль осуществляли на гамма-спектрометре LP 4900B (Финляндия). Оценку поглощенных доз внутреннего облучения рассчитывали по содержанию $^{137}$Cs в тушках крыс. Для получения тканевых фрагментов тонкого кишечника использовали метод «вывернутый кишечный мешок». Параметры энергетического обмена исследовали методом полярографии на устройстве Record 4.

Экспериментальные данные были получены при работе с тканевыми фрагментами. Результаты исследования подтвердили высокую чувствительность ткани тонкого кишечника к воздействию внутреннего облучения. Показано, что интенсивность тканевого дыхания как на эндогенных, так и на экзогенных субстратах зависит от уровня инкорпорации $^{137}$Cs. Отмечено изменение скорости дыхания на эндогенных субстратах, которая последовательно возрастала при увеличении уровня инкорпорации цезия. Наибольшее разобщающее действие 2,4-днитрофенола (2,4-ДНФ) выявлено при уровне инкорпорации $^{137}$Cs 10 000 Бк/кг.

Установлено, что в условиях хронического перорального поступления $^{137}$Cs в организм лабораторных крыс происходит изменение основных показателей митохондриального окисления тонкого кишечника: скорости тканевого дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах, степени сопряжения окислительного фосфорилирования. Реакция со стороны системы митохондриального окисления зависит от продолжительности воздействия $^{137}$Cs, а следовательно, от полученной дозы внутреннего облучения.

**Ключевые слова:** тонкий кишечник, митохондрия, окислительное фосфорилирование, внутреннее облучение, $^{137}$Cs, полярографический метод

**Для цитирования:** Исследование митохондриального окисления слизистой тонкого кишечника в условиях инкорпорации $^{137}$Cs / Н. С. Мышковец, А. С. Бабенко, О. С. Логвинович [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 159–168. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-159-168

**Nadezhda S. Myshkavets[1], Andrey S. Babenka[2], Olga S. Logvinovich[1], Fedor A. Lakhvich[3], Leonid N. Alekseiko[1]**

*[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*
*[2]Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus*
*[3]Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

# INVESTIGATION OF MITOCHONDRIAL OXIDATION OF THE SMALL INTESTINE MUCOSA UNDER THE CONDITIONS OF INCORPORATION OF $^{137}$Cs

**Abstract.** In an experiment on white rats, the parameters of mitochondrial oxidation of small intestine tissue during the incorporation of $^{137}$Cs were studied by polarographic method. The animals of the experimental group received radioactive feed for 14–30 days, the control group was kept on a standard vivarium diet. Experimental groups with the level of accumulation of radionuclides of 600–800, 3 000–3 300 and 10 000 Bq/kg were formed. The assessment of absorbed doses of internal radiation was calculated from the content of $^{137}$Cs in rat carcasses. The "inverted intestinal sac" method was used to obtain tissue fragments of the small intestine. Dosimetric control was carried out on a gamma-ray spectrometer LP 4900B (Finland). Experimental data were obtained when working with tissue fragments. The studies reflect the high sensitivity of the small

intestine tissue to the effects of internal radiation. Significant changes in the studied indicators of energy metabolism have been revealed. A change in the integral index of mitochondrial oxidation (respiration rate on endogenous substrates) was noted, which consistently increased with an increase in the level of caesium incorporation. The greatest uncoupling effect of 2.4-DNF was detected at the incorporation level of 10 000 Bq/kg. It has been shown that the intensity of tissue respiration on both endogenous and exogenous substrates depends on the level of incorporation of $^{137}$Cs. It has been shown that the intensity of tissue respiration on both endogenous and exogenous substrates depends on the level of incorporation of $^{137}$Cs.

**Keywords:** small intestine, mitochondria, oxidative phosphorylation, internal irradiation, $^{137}$Cs, polarographic method

**For citation:** Myshkavets N. S., Babenka A. S., Logvinovich O. S., Lakhvich F. A., Alekseiko L. N. Investigation of mitochondrial oxidation of the small intestine mucosa under the conditions of incorporation of $^{137}$Cs. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 159–168 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-159-168

**Введение.** Загрязнение окружающей среды радиоактивным цезием представляет значимую угрозу для общественного здравоохранения [1]. Наибольшее негативное воздействие оказывают изотопы $^{137}$Cs, являющиеся бета-излучателем с высоким коэффициентом относительной биологической эффективности. Именно $^{137}$Cs является основным дозообразующим элементом на территориях, которые подверглись загрязнению радиоактивным цезием вследствие аварии на ЧАЭС [2–4].

Кишечная слизистая выступает физиологическим барьером, который препятствует проникновению этих изотопов во внутреннюю среду организма [4, 5]. Она относится к аэробным тканям, характеризуется многообразием энергозависимых функций, обусловленных интенсивным кровоснабжением и высоким уровнем пролиферативной активности [6]. Основные клетки эпителиального слоя (энтероциты) богаты митохондриями и содержат высокоактивные компоненты дыхательной цепи, осуществляющие сопряжение тканевого дыхания (ТД) и окислительного фосфорилирования (ОФ) [7, 8]. Уязвимость митохондрий при воздействии радиации связана с максимальной концентрацией кислорода, утилизация которого в митохондриальном матриксе даже в норме протекает с образованием небольших количеств активных форм кислорода (АФК) [9]. Инкорпорация $^{137}$Cs в матриксе митохондрий стимулирует дополнительное образование АФК, приводящее к нарушению митохондриального окисления, которое связано с пероксидным повреждением мембранных белков и фосфолипидов, ферментных комплексов электрон-транспортной цепи [10–12]. Можно предположить, что митохондрии кишечной слизистой – внутриклеточная мишень поступающего в организм $^{137}$Cs. Вместе с тем анализ доступной литературы не дает четких представлений о влиянии инкорпорированного $^{137}$Cs на процессы ОФ системы энергообразования кишечной слизистой. Однако этот вопрос исключительно важен для понимания механизмов повреждения слизистой кишечника, нарушения барьерной и других функций, приводящих к развитию и усугублению патологий тонкого кишечника у лиц, постоянно проживающих в зоне периодического радиационного контроля.

Мы предполагаем, что морфофункциональные нарушения кишечной слизистой в условиях инкорпорации $^{137}$Cs в значительной степени обусловлены именно влиянием радионуклида на митохондриальный компартмент клеток. Ранее нами описано негативное действие ионизирующего излучения разной интенсивности на показатели энергетического обмена кишечной слизистой [13, 14]. Возможно, инкорпорация радионуклида цезия также сопровождается нарушением основных характеристик ТД, однако этот аспект проблемы в радиобиологической литературе практически не освещен.

Цель данного исследования – оценить влияние внутреннего облучения от инкорпорированного $^{137}$Cs на параметры тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования фрагментов слизистой тонкого кишечника белых крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на белых лабораторных беспородных крысах-самцах массой 180–230 г. Животные содержалась на стандартном рационе вивария согласно установленным нормам. Были сформированы три опытные группы животных, которые получали радиоактивный корм (сушеные белые грибы с активностью по $^{137}$Cs 39 кБк/кг и мясо дикого кабана с активностью по $^{137}$Cs 600 кБк/кг) в течение 14–30 дней, и контрольная группа интактных животных. Содержание радионуклида $^{90}$Sr в корме составило менее 100 Бк/кг.

Дозиметрический контроль осуществляли на сцинтилляционном гамма-спектрометре LP 4900B (Финляндия), что позволило сформировать опытные группы с уровнями накопления радионуклидов 600–800, 3 000–3 300 и 10 000 Бк/кг. Оценку поглощенных доз внутреннего облучения рассчитывали по содержанию $^{137}$Cs в тушках крыс.

Животных каждой группы в количестве 6–8 особей выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации. При проведении экспериментов были соблюдены требования, регламентированные международными рекомендациями и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза, по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.

Для получения тканевых фрагментов тонкого кишечника использовали метод «вывернутый кишечный мешок» (inverted intestine sacs). После декапитации первые 10 см тонкого кишечника (участок двенадцатиперстной кишки) изолировали скальпелем, промывали в охлажденном (2 °С) физиологическом растворе, при помощи препаровальной иглы выворачивали наизнанку, освобождали от соединительных элементов и пищевых частиц. Полученные препараты помещали в раствор Хэнкса. Из выделенного участка кишечника получали кольцевые фрагменты (1,5–2 мм). Параметры ТД и ОФ исследовали методом полярографии на устройстве Record 4 (Пущино, РФ) закрытым платиновым электродом Кларка в ячейке объемом 2 мл при 25 ºС. Скорость поглощения кислорода тканью выражали в нмоль $O_2$ · мин/мг белка [15]. Содержание белка в предварительно гомогенизированных образцах ткани тонкого кишечника определяли биуретовым методом.

Для характеристики состояния энергетического обмена исследуемой ткани определяли скорость потребления кислорода фрагментами кишечника на эндогенных субстратах ($V_{энд}$). Количество измерений составляло 4–5 на каждое животное. Также применяли экзогенные субстраты митохондриального окисления сукцинат ($V_{як}$) и глутамат ($V_{глу}$), разобщитель ОФ 2,4-динитрофенол ($V_{днф}$). Для более полного описания основных характеристик митохондриального окисления ткани кишечника рассчитывали ряд относительных показателей – коэффициенты стимулирующего действия (СД) для каждого субстрата ($СД_{як} = V_{як}/V_{энд}$; $СД_{глу} = V_{глу}/V_{энд}$) и разобщителя ($СД_{днф} = V_{днф}/V_{энд}$).

Для оценки соотношения основных субстратов митохондриального окисления использовали метод ингибиторного анализа, применяя амитал (ам) – ингибитор 1 комплекса дыхательной цепи (ДЦ) и малонат (мал) – конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы (СДГ). На основании этих данных рассчитывали показатели амиталрезистентного дыхания (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД): $АРД = V_{ам}/V_{энд}$, $МРД = V_{мал}/V_{ам}$ [11, 12].

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel, 2018, Statistica 7.0. Данные представлены в виде медианы и квартилей ($Q_1$; $Q_3$). Для сравнения независимых переменных применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Различия между контрольной и опытными группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

**Результаты и их обсуждение.** Экспериментальные данные были получены при работе с тканевыми фрагментами кишечника. Кишечная слизистая является гетерогенной тканью, состоящей из динамично изменяющихся клеток, находящихся на разных стадиях пролиферации, дифференцировки, старения и отмирания, при этом каждая клеточная субпопуляция существенно отличается по ряду биохимических параметров, включая митохондриальное окисление. Исследование тканевых фрагментов кишечника является наиболее объективным и информативным, поскольку они минимально повреждены, в них сохранены архитектоника ткани, взаимодействия между органеллами и т. д., что способствует поддержанию в тканевом препарате концентрации метаболитов, регуляторов и кислорода, близких к физиологическим. Такой подход представляется нам исключительно продуктивным, поскольку позволяет оценить не только скорость дыхания и активность полиферментных систем ДЦ митохондрий, но и состояние митохондриальных мембран, контролирующих поступление и утилизацию метаболитов [16, 17].

Результаты по изучению ТД слизистой тонкого кишечника на эндогенных и экзогенных (янтарная и глутаминовая кислоты) субстратах в условиях инкорпорации $^{137}$Cs представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. **Показатели субстратного дыхания слизистой тонкого кишечника крыс в условиях инкорпорации $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

T a b l e 1. **Indicators of substrate respiration of rat small intestine mucosa under conditions of incorporation of $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

| Показатель | Контроль | 600–800 Бк/кг | 3 000–3 300 Бк/кг | 10 000 Бк/кг |
|---|---|---|---|---|
| $V_{энд}$, нмоль $O_2$/мин · мг белка | 7,7 (6,57; 9,59) | 7,52 (6,31; 8,34) | 8,42 (5,44; 10,05) | 13,09* (10,44; 15,59) |
| $V_{як}$, нмоль $O_2$/мин · мг белка | 9,23 (8,21; 13,08) | 11,11 (8,61; 12,27) | 6,10* (5,60; 7,11) | 13,49 (9,47; 16,69) |
| $V_{глу}$, нмоль $O_2$/мин · мг белка | 9,11 (7,22; 9,53) | 6,05* (5,83; 663) | 7,72* (3,83; 8,00) | 13,46* (10,59; 14,79) |

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2–4: * – $p < 0,05$.

Исследуемые параметры животных с уровнем инкорпорации $^{137}$Cs 600–800 Бк/кг характеризуются незначительным снижением (на 2,3 % от контроля) показателя эндогенного дыхания (рис. 1). При внесении в полярографическую ячейку сукцината наблюдалась стимуляция дыхания на 20,4 %. Показано статистически достоверное уменьшение уровня митохондриального окисления при внесении экзогенного глутамата на 33,6 % по сравнению с контрольной группой.

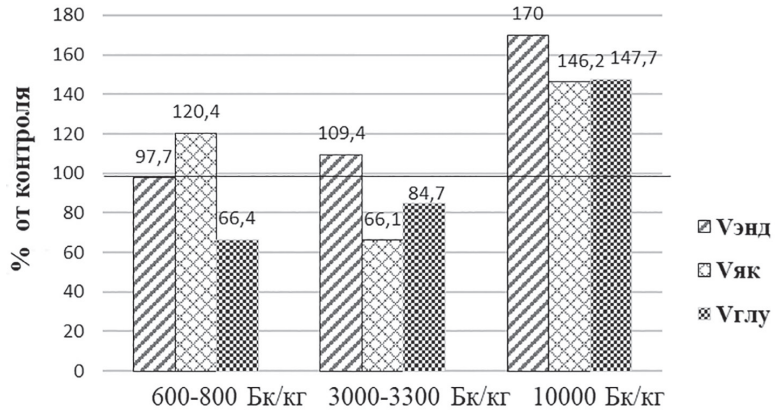



Рис. 1. Изменение уровня тканевого дыхания фрагментов слизистой тонкого кишечника на эндогенных и экзогенных субстратах в условиях инкорпорации $^{137}$Cs относительно контроля

Fig. 1. Changes in the level of tissue respiration of fragments of the small intestine mucosa on endogenous and exogenous substrates under the conditions of incorporation of $^{137}$Cs relative to the control

В группе экспериментальных животных с уровнем инкорпорации $^{137}$Cs 3 000–3 300 Бк/кг скорость потребления кислорода тканью на эндогенных субстратах незначительно усилилась (на 9,4 % по сравнению с контролем). При этом достоверно уменьшились показатели дыхания на экзогенных субстратах – на 33,9 % для янтарной кислоты и на 15,3 % для глутаминовой. Кишечная слизистая относится к быстро обновляющимся тканям, но поскольку ее клетки активно используют глутамат [18] для энергетических и пластических нужд, то именно путь окисления глутамата оказывается наиболее уязвимым. Поэтому при радиационном воздействии наблюдалось снижение дыхательной активности при внесении в ячейку глутаминовой кислоты в обеих опытных группах по сравнению с контролем.

При накоплении 10 000 Бк/кг (третья группа) изучаемые показатели ТД возрастали на эндогенных и экзогенных субстратах. Так, скорость потребления кислорода тканевыми фрагментами в опыте достоверно возросла на 70 % по сравнению с контрольными значениями. Данная тенденция отразилась и при внесении экзогенных субстратов: скорость потребления кислорода тканью усиливалась на экзогенном сукцинате (на 46,2 %) и глутамате (на 47,7 %) (рис. 1).

Расчет относительных показателей (коэффициентов стимулирующего действия) для экзогенных субстратов (табл. 2) дополняет основные характеристики митохондриального окисления кишечной слизистой в условиях инкорпорации $^{137}$Cs.

Т а б л и ц а 2. **Коэффициенты стимулирующего действия субстратов тканевого дыхания в условиях инкорпорации $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

T a b l e 2. **Coefficients of stimulating effect of tissue respiration substrates under conditions of incorporation of $^{37}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

| Показатель | Контроль | 600–800 Бк/кг | 3 000–3 300 Бк/кг | 10 000 Бк/кг |
|---|---|---|---|---|
| $СД_{як}$ | 1,27 (1,07; 1,33) | 1,13 (1,03; 1,38) | 0,96* (0,79; 1,06) | 1,51 (1,02; 1,64) |
| $СД_{глу}$ | 1,18 (1,03; 1,22) | 1,02 (0,96; 1,03) | 0,81* (0,69; 0,85) | 1,08 (1,04; 1,17) |

Для всех опытных групп животных характерно отсутствие стимулирующего действия экзогенного глутамата на процессы ТД (рис. 2).

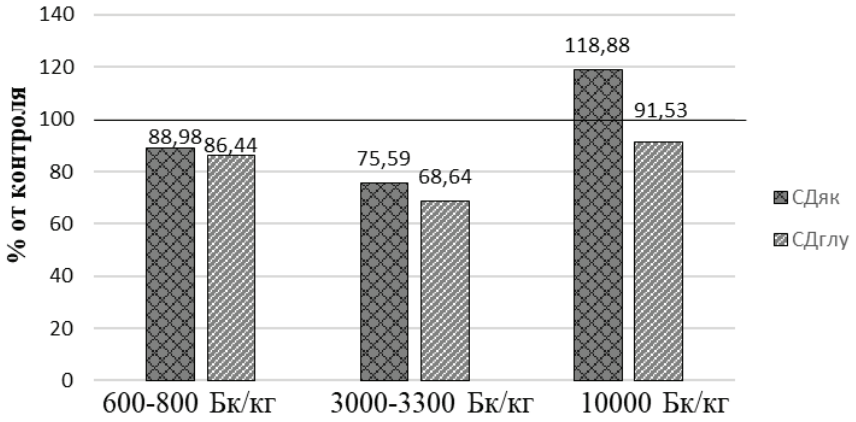



Рис. 2. Изменение коэффициентов стимулирующего действия янтарной и глутаминовой кислот в условиях инкорпорации $^{137}$Cs относительно контроля

Fig. 2. Changes in the coefficients of stimulating action of succinic and glutamic acids under conditions of incorporation of $^{137}$Cs relative to the control

Коэффициент $СД_{глу}$ характеризуется тенденцией к снижению, которое максимально выражено (на 31,36 % от контроля) в группе с уровнем инкорпорации $^{137}$Cs 3 000–3 300 Бк/кг. Для данной группы отмечено также статистически значимое уменьшение стимулирующего действия экзогенной янтарной кислоты, а показатель $СД_{як}$ ниже контрольного значения на 24,41 %.

Снижение скорости потребления экзогенных субстратов и отсутствие заметного активирующего воздействия при их дополнительном внесении может указывать на формирование внутри «митохондриального резерва» янтарной кислоты и глутамата – предшественника сукцината. Возможно, это отражает механизмы метаболической компенсации, связанные с повреждающим действием радионуклида на энергетику тканей кишечника при изучаемых уровнях инкорпорации $^{137}$Cs 600–800 и 3 000–3 300 Бк/кг.

В третьей опытной группе отмечено увеличение на 18,8 % по сравнению с контролем стимулирующего действия сукцината, что на фоне увеличения дыхательной активности ткани кишечника при данном уровне инкорпорации $^{137}$Cs может являться сигналом усиления репаративных процессов. Восстановление кишечной слизистой после повреждающего воздействия облучения сопровождается интенсивной оксигенацией и кровоснабжением ткани, активацией фагоцитоза, приводящего к элиминации поврежденных клеточных структур. Можно предположить, что возрастание интенсивности эндогенного дыхания тканевыми фрагментами кишечника связано с резким увеличением потребления кислорода фагоцитирующими клетками («респираторный

взрыв») [19]. Процессы образования энергии предполагают наличие значительных концентраций кислорода в мембранах митохондрий, однако активация перекисных процессов, индуцированных воздействием радионуклида, приводит к исчерпанию резерва антиоксидантной защиты и росту повреждающего действия радиации [20].

Результаты изучения влияния разобщителя ОФ 2,4-динитрофенола на интенсивность ТД слизистой тонкого кишечника в условиях инкорпорации $^{137}$Cs представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. **Показатели сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования слизистой тонкого кишечника крыс в условиях инкорпорации $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

T a b l e 3. **Indicators of conjugation of tissue respiration and oxidative phosphorylation of rat small intestine mucosa under conditions of incorporation of $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

| Показатель | Контроль | 600–800 Бк/кг | 3 000–3 300 Бк/кг | 10 000 Бк/кг |
|---|---|---|---|---|
| $V_{днф}$, нмоль $O_2$/мин · мг белка | 7,55 (6,59; 12,14) | 8,13 (6,91; 8,38) | 5,96* (5,16; 8,29) | 19,99* (14,99; 25,65) |
| $СД_{днф}$ | 1,08 (0,78; 1,19) | 1,06 (0,82; 1,11) | 0,97 (0,85; 1,38) | 1,38 (1,12; 1,45) |

В первой опытной группе не выявлено изменений степени сопряжения ТД и ОФ. Отмечается достоверное уменьшение на 21,1 % потребления кислорода после внесения в ячейку 2,4-ДНФ во второй опытной группе (рис. 3). При этом коэффициент стимулирующего действия ДНФ также на 10,1 % был ниже контрольного значения.

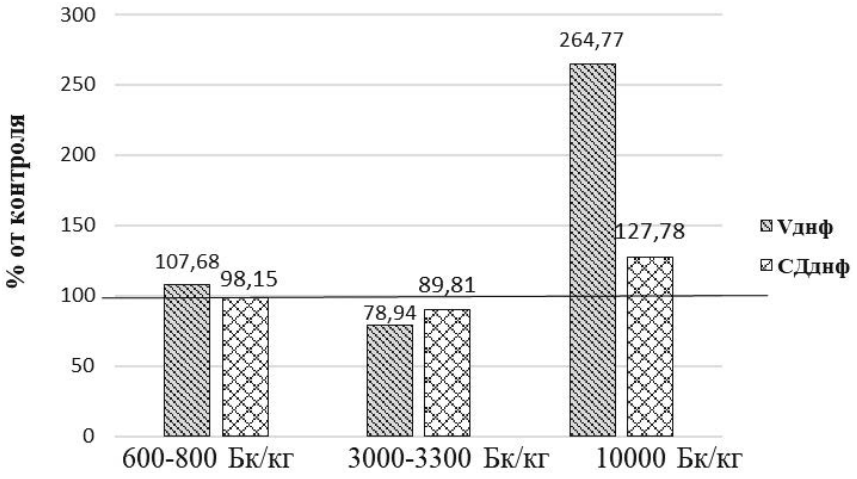



Рис. 3. Изменение действия разобщителя 2,4-динитрофенола на процессы окислительного фосфорилирования в условиях инкорпорации $^{137}$Cs относительно контроля

Fig. 3. Changes in the effect of the uncoupler 2.4-dinitrophenol on oxidative phosphorylation processes under conditions of $^{137}$Cs incorporation relative to the control

Снижение скорости дыхания и $СД_{днф}$ после внесения разобщителя 2,4-ДНФ может свидетельствовать о повреждающем действии радионуклида $^{137}$Cs на целостность внутренней митохондриальной мембраны при уровне накопления $^{137}$Cs 3 000–3 300 Бк/кг. В активно работающих митохондриях ОФ сопровождается накоплением $K^+$, $Na^+$, $Ca^{2+}$ и $Mg^{2+}$, а также фосфата, а баланс катионов поддерживается на определенном уровне. При активации окислительных процессов целостность внутренней митохондриальной мембраны может нарушаться, что влечет за собой потерю митохондриями ионов, при этом эффективность энергообразования существенно снижается из-за разницы в ионном составе между двумя сторонами внутренней митохондриальной мембраны. В таком случае митохондрии не способны к ОФ и динитрофенол уже не влияет на степень сопряжения, при этом перенос электронов по дыхательной цепи к кислороду может продолжаться [10–12].

Ярко выражен феномен разобщающего действия 2,4-ДНФ при уровне инкорпорации $^{137}$Cs 10 000 Бк/кг, поскольку скорость дыхания при внесении разобщителя составила 264,77 %, что выше контрольного значения на 164,77 %. Полученные результаты согласуются с вышеописанными изменениями по уровню дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах для третьей опытной группы. Усиление дыхательной активности и разобщающего действия может возникать вследствие увеличения скорости апоптоза и быть обусловлено синтезом простагландинов [13, 19]. Воздействие радиации на слизистую оболочку кишечника обычно связывают с замедлением митоза в криптах без торможения миграции эпителиальных клеток из крипт вверх по ворсинкам. В сочетании с потерей митотической функции это ведет к развитию денудации эпителия и, как следствие, к потере электролитов, воды и белка. Кишечник становится проницаем для просветных антигенов и бактерий, что может усугубить дисфункцию слизистой оболочки или вызвать воспаление и бактериемию [21].

Эффекты от действия ингибиторов 1 и 2 комплексов дыхательной цепи на митохондриальное окисление исследуемой ткани отражены в табл. 4.

Таблица 4. **Изменение параметров ингибиторного анализа дыхания ткани кишечника в условиях инкорпорации $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

Table 4. **Changes in the parameters of inhibitory analysis of intestinal tissue respiration in the conditions of incorporation of $^{137}$Cs, Me (25 %; 75 %)**

| Показатель | Контроль | 600–800 Бк/кг | 3 000–3 300 Бк/кг | 10 000 Бк/кг |
|---|---|---|---|---|
| АРД | 0,95 (0,74; 0,99) | 0,74 (0,61; 0,86) | 0,81 (0,69; 0,86) | 0,99 (0,86; 1,09) |
| МРД | 0,76 (0,72; 0,93) | 0,86 (0,81; 0,96) | 0,68* (0,47; 0,74) | 0,91 (0,86; 0,99) |

Ингибиторный анализ показал, что инкорпорация цезия оказывает влияние на процессы распределения дыхательных субстратов в митохондриальном матриксе. В зависимости от уровня накопления $^{137}$Cs изменяется вклад в энергетику ткани кишечника субстратов 1 и 2 комплексов митохондриальной дыхательной цепи. При повышении уровня инкорпорации существенно активируется использование жирных кислот как основного энергетического донора (третья опытная группа).

Показатели ингибиторного анализа в первой опытной группе изменялись в пользу преобладания субстратов первого комплекса (рис. 4). В свою очередь, коэффициенты АРД и МРД во второй опытной группе животных характеризуются усилением активности СДГ, а соответственно, преобладанием работы второго комплекса (рис. 4).

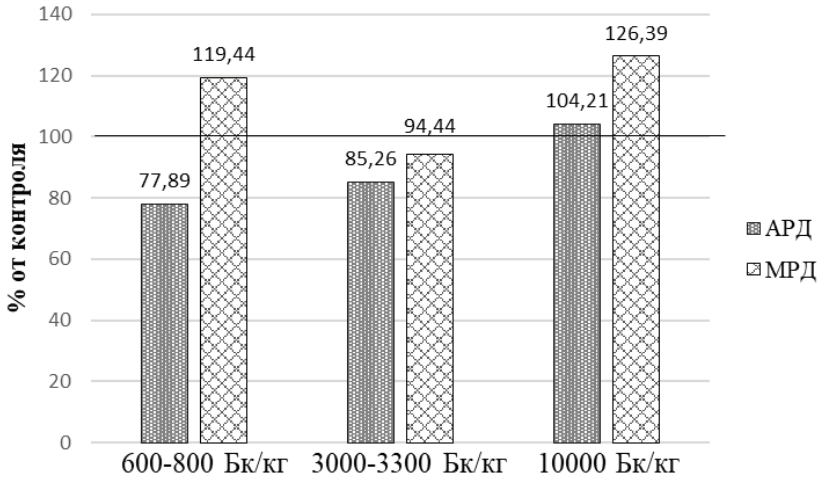



Рис. 4. Изменение коэффициентов амитал- и малонатрезистентного дыхания в условиях инкорпорации $^{137}$Cs относительно контроля

Fig. 4. Changes in the coefficients of amitalresistant and malonatresistant respiration of incorporation of $^{137}$Cs relative to the control

Существенные изменения в системе ТД и ОФ, а также в отношении окисляющихся субстратов, описанные выше при уровне инкорпорации 10 000 Бк/кг, подтверждает ингибиторный анализ, который показал тенденцию к повышению амитал- и малонатрезистентного дыхания на 4,21 и 26,39 % соответственно по сравнению с контрольной группой.

Наблюдаемые в опытных группах изменения различной степени выраженности и направленности указывают на дозозависимые эффекты инкорпорированного радионуклида $^{137}$Cs на энергетический обмен кишечной слизистой. Имея физико-химические характеристики, схожие с таковыми у макроэлемента $K^+$, этот радионуклид поступает по ионным каналам в эпителиоциты, локализуется внутриклеточно и внутримитохондриально, что вызывает изменения митохондриальных процессов, важнейшим из которых является ОФ. Причем характер изменений зависит от уровня инкорпорации$^{137}$Cs. Так, показано повреждающее действие радионуклида $^{137}$Cs на слизистую кишечника и наличие разобщения в системе ТД и ОФ митохондрий кишечника уже при уровне накопления 600–800 Бк/кг. Причем с увеличением уровня инкорпорации $^{137}$Cs до 3 000–3 300 Бк/кг наблюдаемые эффекты усиливаются. Отмеченные изменения в системе ТД и ОФ, возможно, непосредственно связаны с нарушением процессов пролиферации ткани слизистой тонкого кишечника. При повреждении клеток крипты происходит задержка или прекращение митоза, а следовательно, не осуществляется регенерация и обновление слизистой кишечника [21].

При уровне инкорпорации $^{137}$Cs 10 000 Бк/кг отмечается тенденция к возрастанию основных параметров ТД и ОФ. Возможно, таким образом система митохондриального окисления адаптируется к хроническому поступлению цезия. Увеличение коэффициента стимулирующего действия сукцината (см. рис. 2) может возникать из-за снижения пула данного энергетического субстрата в митохондриальном матриксе, поскольку адаптационно происходит интенсивная его утилизация. Сукцинат является субстратом «аварийной регуляции», нормализует активность СДГ [22]. Данный фермент локализуется на внутренней мембране митохондрий, поэтому его активность мало зависит от концентрации других дегидрогеназ митохондриального матрикса, что позволяет сохранить энергетическую функцию митохондрий при нарушении НАД-зависимого дыхания клеток в условиях гипоксии и при других патологических процессах.

**Заключение.** Установлено, что в условиях хронического перорального поступления $^{137}$Cs в организм лабораторных крыс происходит изменение основных показателей митохондриального окисления тонкого кишечника – скорости тканевого дыхания на эндогенных и экзогенных субстратах, степени сопряжения окислительного фосфорилирования – вследствие интенсивного облучения кишечной слизистой.

Отмечено изменение интегрального показателя митохондриального окисления (скорости дыхания на эндогенных субстратах), который последовательно возрастал при увеличении уровня инкорпорации цезия. Соответственно, реакция со стороны системы митохондриального окисления зависит от продолжительности воздействия радиоцезия, а следовательно, и от полученной дозы внутреннего облучения.

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

## Список использованных источников

1. Chronic exposure of adult, postnatal and in utero rat models to low-dose $^{137}$Cs: impact on circulating biomarkers / L. Manens, S. Grison, J. M. Bertho [et al.] // Journal of Radiation Research. – 2016. – Vol. 57, N 6. – P. 607–619. https://doi.org/10.1093/jrr/rrw067

2. Особенности оценки текущих доз облучения детей, проживающих на радиоактивно загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС территориях / А. В. Громов, Г. Я. Брук, В. В. Кучумов, И. К. Романович // Радиационная гигиена. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 38–44.

3. Балонов, М. И. Последствия Чернобыля: 20 лет спустя / М. И. Балонов // Радиация и риск. – 2006. – Т. 15, № 3–4. – С. 97–119.

4. Бандажевский, Ю. И. Патологические процессы в организме при инкорпорации радионуклидов / Ю. И. Бандажевский. – Минск: Белорус. ин-т радиацион. безопасности «Белрад», 2002. – 140 с.

5. Перспективы использования микробиологических препаратов для снижения радиационных рисков / И. Чешик, А. Никитин, Д. Сухарева [и др.] // Наука и инновации. – 2017. – № 5. – С. 64–67.

6. Small bowel review: diseases of the small intestine / A. B. R. Thomson, M. Keelan, A. Thiesen [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2001. – Vol. 46, N 12. – P. 2555–2566. https://doi.org/10.1023/a:1012782321827

7. Пространственное распределение дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий по длине тонкой кишки у крыс различного возраста / Б. З. Зарипов, К. Т. Алматов, О. Кубаев, М. С. Иргашев // Физиологический журнал имени И. М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 9. – С. 98–105.

8. Ахмеров, Р. Н. Выделение интактных митохондрий из слизистой тонкого кишечника / Р. Н. Ахмеров // Узбекский биологический журнал. – 1978. – № 4. – С. 38–41.

9. Скулачев, М. В. Новые сведения о запрограммированности старения – медленного феноптоза / М. В. Скулачев, В. П. Скулачев // Биохимия. – 2014. – Т. 79, № 10. – С. 1205–1224.

10. Грицук, А. И. Показатели тканевого дыхания некоторых органов в условиях естественного поступления в организм радионуклидов цезия / А. И. Грицук, А. Н. Коваль, С. М. Сергеенко // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя: материалы Междунар. науч.-практ. конф. (4–6 апр. 2001 г., г. Гомель) / Гомел. гос. мед. ин-т [и др.]. – Мозырь, 2001. – С. 97–99.

11. Воздействие инкорпорированного $^{137}C_S$ на энергетические процессы в клетке – актуальная постчернобыльская проблема / А. И. Грицук, А. Н. Коваль, С. М. Сергеенко [и др.] // Чернобыль: 30 лет спустя: материалы Междунар. науч. конф. (21–22 апр. 2016 г., г. Гомель) / ред. И. А. Чешик [и др.]. – Гомель, 2016. – С. 75–78.

12. Характеристика митохондрий и ультраструктура миокарда крыс в условиях продолжительной инкорпорации радионуклидов $^{137}C_S$ / А. И. Грицук, Т. Г. Матюхина, А. Н. Коваль [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 50–54.

13. Яськова, Н. С. Изменения энергетического обмена тонкого кишечника на десятые сутки после гамма-облучения / Н. С. Яськова // Проблемы здоровья и экологии. – 2007. – № 4. – С. 141–145.

14. Мышковец, Н. С. Изменение уровня эндогенного дыхания слизистой тонкого кишечника в различные сроки после облучения / Н. С. Мышковец // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 72–77.

15. Франк, Г. М. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г. М. Франк. – М.: Наука, 1973. – 221 с.

16. Современные проблемы биохимии. Методы исследований: учеб. пособие для магистрантов учреждений высш. образования, по биол. и мед. специальностям / Е. В. Барковский, С. Б. Бокуть, А. Н. Бородинский [и др.]; под ред. А. А. Чиркина. – Минск: Вышэйш. шк., 2013. – 491 с.

17. Мышковец, Н. С. Характеристика энергетического обмена тонкого кишечника интактных крыс / Н. С. Мышковец, А. И. Грицук // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3. – С. 61–64.

18. Glucose, galactose, and glutamine metabolism in pig isolated enterocytes during development / B. Darcy-Vrillon, L. Posho, M. T. Morel [et al.] // Pediatric Research. – 1994. – Vol. 36, N 2. – P. 175–181. https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00007

19. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Dröge // Physiological Reviews. – 2002. – Vol. 82, N 1. – P. 47–95. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001

20. Шлапакова, Т. И. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии / Т. И. Шлапакова, Р. К. Костин, Е. Е. Тягунова // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46, № 5. – С. 466–485.

21. MacNaughton, W. K. Review article: new insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction / W. K. MacNaughton // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2000. – Vol. 5. – P. 523–528. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00745.x

22. Лазарев, В. В. Влияние сукцинатов на воспалительную реакцию: обзор литературы / В. В. Лазарев, П. Е. Анчутин // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – № 3. – С. 155–165.

## References

1. Manens L., Grison S., Bertho J. M., Lestaevel P., Guéguen Y., Benderitter M., Aigueperse J., Souidi M. Chronic exposure of adult, postnatal and in utero rat models to low-dose $^{137}$Cesium: impact on circulating biomarkers. *Journal of Radiation Research*, 2016, vol. 57, no. 6, pp. 607–619. https://doi.org/10.1093/jrr/rrw067

2. Gromov A. V., Bruk G. Ya., Kuchumov V. V., Romanovich I. K. Peculiarities of current dose assessment for children living in the territories radioactively contaminated due to the Chernobyl accident. *Radiatsionnaya gigiena* [Radiation hygiene], 2011, vol. 4, no. 1, pp. 38–44 (in Russian).

3. Balonov M. I. Consequences of the Chernobyl accident: 20 years later. *Radiatsiya i risk* [Radiation and risk], 2006, vol. 15, no. 3–4, pp. 97–119 (in Russian).

4. Bandazhevskii Yu. I. *Pathological processes in the body during the incorporation of radionuclides.* Minsk, Belarusian Institute of Radiation Safety "Belrad", 2002. 140 p. (in Russian).

5. Cheshik I., Nikitin A., Sukhareva D., Medvedeva E., Gaponenko S. Prospects for the use of microbiological preparations to reduce radiation risks. *Nauka i innovatsii* [Science and innovation], 2017, no. 5, pp. 64–67 (in Russian).

6. Thomson A. B., Keelan M., Thiesen A., Clandinin M. T., Ropeleski M., Wild G. E. Small bowel review: diseases of the small intestine. *Digestive Diseases and Sciences*, 2001, vol. 46, no. 12, pp. 2555-–2566. https://doi.org/10.1023/a:1012782321827

7. Zaripov B. Z., Almatov K. T., Kubaev O., Irgashev M. S. The spatial distribution of mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation along the small intestine in rats of different ages. *Fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova = Sechenov physiological journal*, 1992, no. 9, pp. 98–105 (in Russian).

8. Akhmerov R. N. Isolation of intact mitochondria from the mucosa of the small intestine. *Uzbekskii biologicheskii zhurnal* [Uzbek biological journal], 1978, no. 4, pp. 38–41 (in Russian).

9. Skulachev M. V., Skulachev V. P. New data on programmed aging – slow phenoptosis. *Biochemistry*, 2014, vol. 79, no. 10, pp. 977–993. https//doi.org/10.1134/s0006297914100010

10. Gritsuk A. I., Koval' A. N., Sergeenko S. M. Indicators of tissue respiration of some organs under conditions of natural intake of cesium radionuclides into the body. *Meditsinskie posledstviya Chernobyl'skoi katastrofy. 15 let spustya: materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (4–6 aprelya 2001 goda, Gomel')* [Medical consequences of the Chernobyl disaster. 15 years later: materials of the international scientific and practical conference (April 4–6, 2001, Gomel)]. Mozyr, 2001, pp. 97–99 (in Russian).

11. Gritsuk A.I., Koval' A. N., Sergeenko S. M., Gritsuk N. A., Svergun V. T., Matveev V. V. The impact of incorporated $^{137}$Cs on energy processes in the cell – an urgent post-Chernobyl problem. *Chernobyl': 30 let spustya: materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (21–22 aprelya 2016 goda, Gomel')* [Chernobyl: 30 years later: materials of the international scientific conference (April 21–22, 2016, Gomel)]. Gomel, 2016, pp. 75–78 (in Russian).

12. Gritsuk A. I., Matyukhina T. G., Koval' A. N., Sergeenko S. M., Svergun V. T., Verner A. I., Gritsuk N. A. Characteristics of mitochondria and ultrastructure of rat myocardium in conditions of prolonged incorporation of $^{137}$Cs radionuclides. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina* [Aerospace and environmental medicine], 2002, vol. 36, no. 4, pp. 50–54 (in Russian).

13. Yas'kova N. S. Changes in the energy metabolism of the small intestine on the tenth day after gamma irradiation. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology issues], 2007, no. 4, pp. 141–145 (in Russian).

14. Myshkovets N. S. Changes in the level of endogenous respiration of the small intestine mucosa at various times after irradiation. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology issues], 2023, vol. 20, no. 2, pp. 72–77 (in Russian).

15. Frank G. M. *Guidelines for the study of biological oxidation by polarographic method.* Moscow, Nauka Publ., 1973. 221 p. (in Russian).

16. Barkovskii E. V., Bokut' S. B., Borodinskii A. N., Buko V. U., Valentyukevich O. I., Gritsuk A. I. [et al.]. *Modern problems of biochemistry. Research methods.* Minsk, Vysheishaya shkola Publ., 2013. 491 p. (in Russian).

17. Myshkovets N. S., Gritsuk A. I. Characteristics of the energy metabolism of the small intestine of intact rats. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology issues], 2015, no. 3, pp. 61–64 (in Russian).

18. Darcy-Vrillon B., Posho L., Morel M. T., Bernard F., Blachier F., Meslin J. C., Duée P. H. Glucose, galactose, and glutamine metabolism in pig isolated enterocytes during development. *Pediatric Research*, 1994, vol. 36, no. 2, pp. 175–181. https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00007

19. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 2002, vol. 82, no. 1, pp. 47–95. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001

20. Shlapakova T. I., Kostin R. K., Tyagunova E. E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and progression of pathology. *Bioorganic Chemistry*, 2020, vol. 46, no. 5, pp. 466–485.

21. MacNaughton W. K. Review article: new insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2000, vol. 5, pp. 523–528. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00745.x

22. Lazarev V. V., Anchutin P. E. The effect of succinates on the inflammatory response: a literature review. *Vestnik intensivnoi terapii imeni A. I. Saltanova* [Bulletin of intensive therapy named after A. I. Saltanov], 2023, no. 3, pp. 155–165 (in Russian).

## Информация об авторах

*Мышковец Надежда Сергеевна* – ст. преподаватель. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Федюнинского, 4а, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-2713-9438. E-mail: jasjan@mail.ru

*Бабенко Андрей Сергеевич* – канд. хим. наук, биолог. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110Б, 220036, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-5513-970X. E-mail: labmdbt@gmail.com

*Логвинович Ольга Степановна* – канд. биол. наук, заведующий кафедрой. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Федюнинского, 4а, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-3990-7780. E-mail: ologvinovich@rambler.ru

*Лахвич Федор Адамович* – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-7782-496X

*Алексейко Леонид Николаевич* – д-р хим. наук, профессор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Федюнинского, 4а, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0003-3962-9722. E-mail: alexeiko.ln@mail.ru

## Information about the authors

*Nadezhda S. Myshkavets* – Senior Lecturer. Gomel State Medical University (4a, Fedyuninsky Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-2713-9438. E-mail: jasjan@mail.ru

*Andrey S. Babenka* – Ph. D. (Chem.), biologist. Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" (110B, Rosa Luxemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-5513-970X. E-mail: labmdbt@gmail.com

*Olga S. Logvinovich* – Ph. D. (Biol.), Head of the Department. Gomel State Medical University (4a, Fedyuninsky Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-3990-7780. E-mail: ologvinovich@rambler.ru

*Fedor A. Lakhvich* – Academician, D. Sc. (Chem.), Professor, Chief Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-7782-496X

*Leonid N. Alekseiko* – D. Sc. (Chem.), Professor. Gomel State Medical University (4a, Fedyuninsky Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0003-3962-9722. E-mail: alexeiko.ln@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 615.46/.47:612.1-021.29
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176

Поступила в редакцию 18.03.2024
Received 18.03.2024

**Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак**

*Научно-практический центр гигиены, Минск, Республика Беларусь*

# ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ОБРАЗЦОВ КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ *IN VITRO*

**Аннотация.** Цель работы – оптимизация и стандартизация условий хранения цельной гепаринизированной крови человека до ее запуска в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока для оценки гемосовместимости медицинских изделий.

Для проведения исследования забор крови у доноров осуществлялся в объеме 150 мл с использованием иглы-бабочки с луер-адаптером, катетера и шприца, заполненного гепарином (1,5 МЕ/мл). В дальнейшем гепаринизированную кровь переносили в пробирки и выдерживали в термостате при температурах 20, 25, 30 и 37 °С на протяжении 40, 50 и 60 мин, моделируя комнатную температуру и температуру тела человека. В качестве контрольного образца использовали цельную кровь, полученную сразу после ее забора у доноров, с добавлением гепарина. Для определения влияния времени и температуры хранения крови на ее активацию был изучен ряд гематологических и иммуноферментных показателей.

Хранение цельной крови при комнатной температуре инициировало активацию тромбоцитов и коагуляционных механизмов через 60 мин. Влияние повышенных температур 30 и 37 °С характеризовалось статистически значимым увеличением таких показателей, как бета-тромбоглобулин (в 2,2–2,3 раза), тромбоксан В2 (в 2,0–2,1 раза), протромбин F1+2 (в 1,6–1,8 раза) и тромбин-антитромбиновый комплекс III (в 1,8–2,0 раза), уже через 40 мин хранения.

Экспериментально установлено, что для оценки гемосовместимости медицинских изделий с оптимальными условиями хранения цельной гепаринизированной крови человека являются время хранения не более 50 мин и комнатная температура 20–25 °С. Полученные данные будут способствовать повышению надежности оценки совместимости медицинских изделий с кровью и, как следствие, снижению риска развития неблагоприятных последствий для пациентов.

**Ключевые слова:** гемосовместимость, условия хранения, медицинские изделия, маркеры коагуляции, активация тромбоцитов, *in vitro* тест-системы, кровь человека, оценка безопасности

**Для цитирования:** Лаппо, Л. Г. Оптимальные условия хранения образцов крови для оценки гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* / Л. Г. Лаппо, С. И. Сычик, В. А. Грынчак // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 169–176. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176

**Lidziya G. Lappo, Sergey I. Sychik, Vitali A. Hrynchak**

*Scientific and Practical Center of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus*

# OPTIMAL CONDITIONS FOR STORING BLOOD SAMPLES FOR ASSESSING THE HEMOCOMPATIBILITY OF MEDICAL DEVICES *IN VITRO*

**Abstract.** The purpose of the work is to establish optimal storage conditions for heparinized human whole blood before launching it into dynamic in vitro test systems of artificial blood flow to assess the hemocompatibility of medical devices.

To conduct the study, blood was collected from donors in a volume of 150 ml using a butterfly needle with a luer-adapter, a catheter and a syringe filled with heparin (1.5 IU/ml). Subsequently, heparinized blood was transferred into test tubes and kept in a thermostat at temperatures of 20, 25, 30 and 37 °C for 40, 50 and 60 minutes, simulating room temperature and human body temperature. As a control sample, solid blood obtained immediately after its fence in donors was used, with the addition of heparin. To study the effect of time and temperature of blood storage on its activation, a number of hematological and immunoenzyme parameters were studied.

Storing whole blood at room temperature initiated activation of platelets and coagulation mechanisms within 60 minutes. The effect of elevated temperatures of 30 and 37 °C was characterized by a statistically significant increase in the content of indicators such as beta-thromboglobulin (by 2.2–2.3 times), thromboxane B2 (by 2.0–2.1 times), prothrombin F1+2 (by 1.6–1.8 times) and thrombin-antithrombin complex III (by 1.8–2.0 times) after 40 minutes of storage.

It was experimentally established that to assess the hem-proposal of medical products with optimal storage conditions for solid heparinized blood of a person is a storage time of not more than 50 minutes and room temperature of 20–25 °C. The data

© Лаппо Л. Г., Сычик С. И., Грынчак В. А., 2025

obtained will help improve the reliability of assessing the blood compatibility of medical devices and, as a result, reduce the risk of adverse consequences for patients.

**Keywords:** hemocompatibility, storage conditions, medical devices, coagulation markers, platelet activation, *in vitro* test-systems, human blood, safety assessment

**For citation:** Lappo L. G., Sychik S. I., Hrynchak V. A. Optimal conditions for storing blood samples for assessing the hemocompatibility of medical devices *in vitro. Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 2, pp. 169–176 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-2-169-176

**Введение.** Для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам широко внедряются новые материалы и изделия медицинского назначения, взаимодействующие с внутренней средой организма человека. Такие изделия должны быть изучены по показателям гемосовместимости, чтобы снизить риск развития неблагоприятных последствий для пациентов. Прямой контакт медицинского изделия с кровью приводит к активации тромбоцитов, лейкоцитов, систем свертывания и комплемента [1–5]. При сборе и хранении крови для изучения гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* активируются эти же необратимые механизмы, что может привести к ложноотрицательным или ложноположительным результатам оценки [6–9].

Согласно литературным данным, для изучения гемосовместимости медицинских изделий *in vitro* условия антикоагуляции и моделирования должны быть максимально приближены к клиническому применению изделий. В связи с этим исследование должно быть проведено с гепаринизированной цельной кровью человека в динамических *in vitro* тест-системах [1, 6, 10–13]. Согласно результатам исследований ряда авторов, тесты по оценке гемосовместимости медицинских изделий следует начинать в течение 4 ч после забора крови, а предпочтительно – в первые 2 ч [2, 6, 14]. Другими исследователями показана стабильность биомаркеров цельной крови при хранении ее 4 ч при комнатной температуре и активация компонентов крови при увеличении температуры хранения [4, 15, 16]. Кроме того, установлено, что хранение цельной крови при комнатной температуре снижает связывание тромбоцитов с коллагеном через 4 ч и повышает активность тромбоцитов уже через 1 ч [11]. Во всех проведенных ранее исследованиях по изучению стабильности крови диапазон колебаний комнатной температуры или не уточняется, или он составляет от 19 до 26 °С [5, 11, 17–20].

Таким образом, на начальном этапе для оценки гемосовместимости медицинских изделий необходимо стандартизировать условия хранения цельной гепаринизированной крови с указанием более точных температурно-временных диапазонов до запуска ее в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока.

Цель работы – установить оптимальные условия хранения цельной гепаринизированной крови человека до запуска в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока для оценки гемосовместимости медицинских изделий.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения экспериментального исследования было отобрано 5 доноров (возраст 21–32 года, соотношение женщин и мужчин 3 : 2). Предварительно было получено письменное согласие на забор крови у каждого донора. Проведение исследований было одобрено комиссией по биоэтике Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» от 29.03.2022 (протокол № 2). Все доноры были здоровы и не принимали никаких лекарственных средств последние 14 дней до забора крови. Перед началом эксперимента кровь из пальца доноров исследовали на соответствие нормальным показателям с помощью гематологического автоматического анализатора Mythic 18 (Orphee Geneva, Швейцария).

Забор крови для эксперимента осуществляли в локтевом сгибе из центрального сосуда в объеме 150 мл от каждого донора, используя стерильное устройство для забора крови, а именно иглу-бабочку с луер-адаптер размером 21G × 3/4 (Nipro Corporation, Бельгия), и катетер, который соединяли со шприцем (ОАО «Медпласт», Республика Беларусь), заранее заполненный раствором гепарина в концентрации 15 МЕ/мл (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Оттягивая поршень, медленно заполняли кровью шприц, избегая образования чрезмерного вакуума. В дальнейшем гепаринизированную кровь переносили в пробирки (ООО «МиниМед», Россия)

и выдерживали в термостате электрическом суховоздушном ТС-1/80 (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при температурах 20, 25, 30 и 37 °С на протяжении 40, 50 и 60 мин, моделируя комнатную температуру и температуру тела человека. В качестве контроля использовали цельную кровь, полученную сразу после забора у доноров, с гепарином. Полученную от 5 доноров кровь исследовали параллельно в двух экспериментальных группах по 10 пробирок с гепаринизированной кровью.

Для оценки влияния времени и температуры хранения крови на активацию форменных элементов методом проточной цитометрии с использованием Mythic 18 был изучен ряд показателей, таких как количество тромбоцитов (PLT), лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB) и средний объем тромбоцитов (MPV). С помощью ИФА-наборов ELISA Kit Elabscience (США) и автоматического фотометра для микропланшетов ElX808 (США) в плазме крови (коэффициент разбавления плазмы со стандартным разбавителем составил 1 : 2) оценивали коагуляцию крови, определяя содержание фрагмента протромбина F1+2 (F1+2) и тромбин-антитромбинового комплекса III (TAT III). Активацию тромбоцитов изучали по содержанию бета-тромбоглобулина (β-TG) и тромбоксана B2 (TxB2), влияние условий хранения на систему комплемента – по таким показателям, как фактор активации B (Bb) и белки расщепления комплементов C3 (C3a) и C5 (C5a). Для проведения иммуноферментного анализа цельную кровь предварительно центрифугировали при 3 000 оборотов в минуту на протяжении 10 мин (центрифуга медицинская лабораторная Armed 80-2S, Россия).

Полученные в экспериментах данные подвергали статистической обработке непараметрического анализа (*U*-критерий Манна–Уитни) с использованием компьютерных программ STATISTICA 13.0, MS Excel и представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [$P_{25}$; $P_{75}$].

**Результаты и их обсуждение.** При изучении стабильности цельной гепаринизированной крови при комнатной температуре статистически значимых различий через 40 и 50 мин хранения не установлено. Все изученные гематологические и иммуноферментные показатели оставались на уровне значений контрольной группы. Однако через 60 мин хранения при 20 и 25 °С выявлена активация тромбоцитов. Так, концентрация бета-тромбоглобулина повысилась в 1,2 раза ($p < 0{,}007$) при 20 °С и в 1,5 раза ($p < 0{,}001$) при увеличении температуры хранения до 25 °С. Содержание тромбоксана B2 также статистически значимо увеличилось (в 1,3 раза ($p < 0{,}001$) и 1,5 раза ($p < 0{,}001$) при температурах хранения 20 и 25 °С соответственно) на фоне отсутствия изменения содержания тромбоцитов в крови и их среднего объема. Со стороны активации коагуляционных процессов выявлено увеличение концентрации в плазме гепаринизированной крови фрагмента протромбина F1+2 в 1,3 раза ($p < 0{,}001$) и тромбин-антитромбинового комплекса III в 1,3 раза ($p < 0{,}01$) при температуре хранения 25 °С при сравнении с показателями, полученными сразу после забора крови. Через 60 мин хранения при 20 °С уровни фрагмента протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса III статистически значимо не изменялись (табл. 1).

Количество лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина на протяжении всего эксперимента при хранении при комнатной температуре не отличалось от контрольных значений. Также не выявлено изменения содержания показателей активации системы комплемента цельной гепаринизированной крови (фактора активации B, белков расщепления комплементов C3 и C5) через 60 мин хранения при 20 и 25 °С.

При увеличении температуры хранения крови до 37 °С уже через 40 мин уровни бета-тромбоглобулина и тромбоксана B2 увеличились в 2,3 и 2,1 раза при $p < 0{,}001$ и продолжили свой рост до 2,6 и 2,9 раза соответственно при дальнейшем хранении крови в течение 60 мин. Инициация образования тромбов проявлялась статистически значимым повышением содержания фрагмента протромбина F1+2 – в 1,8 раза ($p < 0{,}001$) через 40 мин, в 2,0 раза ($p < 0{,}001$) через 50 мин и в 2,2 раза ($p < 0{,}001$) через 60 мин хранения, а также увеличением в 2,0–2,5 раза ($p < 0{,}001$) тромбин-антитромбинового комплекса III по сравнению с контрольными значениями.

Снижение температуры хранения гепаринизированной крови до 30 °С характеризовалось менее выраженными изменениями функций тромбоцитов и коагуляции, чем в крови, хранящейся

Т а б л и ц а 1. **Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови при комнатной температуре на протяжении 60 мин хранения, Me [$P_{25}$; $P_{75}$]**

Т а b l e 1. **Morphofunctional indicators of heparinized whole blood at room temperature during 60 minutes of storage, Me [P25; P75]**

| Показатель | Группа сравнения | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 мин (контроль) | 40 мин | | 50 мин | | 60 мин | |
| | | 20 °C | 25 °C | 20 °C | 25 °C | 20 °C | 25 °C |
| PLT, $\times 10^3$ | 216,5 [203,0; 227,0] | 215.5 [199,0; 226,0] | 209,5 [189,0; 226,0] | 221,5 [209,0; 229,0] | 214,0 [205,0; 226,0] | 206,0 [189,0; 222,0] | 202,0 [183,0; 211,0] |
| MPV, фл | 9,2 [9,1; 9,5] | 9,2 [9,0; 9,5] | 9,1 [9,0; 9,2] | 9,2 [9,2; 9,5] | 9,2 [8,9; 9,5] | 9,3 [9,1; 9,4] | 9,3 [9,0; 9,5] |
| HGB, г/л | 130,0 [129,0; 133,0] | 134,0 [130,0; 144,0] | 132,5 [130,0; 136,0] | 134,0 [129,0; 140,0] | 132,0 [129,0; 139,0] | 138,5 [130,0; 140,0] | 136,0 [129,0; 148,0] |
| WBC, $\times 10^3$ | 6,0 [5,0; 6,3] | 6,0 [5,6; 6,1] | 5,8 [5,9; 6,1] | 6,1 [5,0; 6,5] | 6,0 [5,1; 6,2] | 5,7 [5,0; 5,9] | 5,8 [5,0; 6,2] |
| RBC, $\times 10^{12}$ | 4,9 [4,8; 5,1] | 5,0 [4,8; 5,1] | 5,0 [4,8; 5,1] | 5,0 [4,8; 5,0] | 4,9 [4,7; 5,0] | 4,9 [4,8; 5,0] | 5,0 [4,8; 5,1] |
| F1+2, нг/мл | 987,5 [698,0; 112,0] | 992,0 [887,0; 1246,0] | 1089,5 [787,0; 1356,0] | 1106,0 [787,0; 1245,0] | 1153,5 [854,0; 1245,0] | 1084,5 [955,0; 1210,0] | 1280,5 [1113,0; 1645,0]* |
| TAT III, нг/мл | 1022,0 [453,0; 1236,0] | 1114,0 [798,0; 1401,0] | 1143,0 [987,0; 1447,0] | 1108,5 [896,0; 1487,0] | 1227,0 [798,0; 1460,0] | 1112,5 [798,0; 1600,0] | 1366,0 [1121,0; 1780,0]*** |
| β-TG, нг/мл | 1,5 [1,2; 1,7] | 1,6 [1,3; 1,8] | 1,7 [1,4; 1,8] | 1,7 [1,4; 1,8] | 1,8 [1,5; 1,9] | 1,8 [1,7; 2,0]** | 2,2 [1,8; 2,5]* |
| TxB2, нг/мл | 10,3 [9,1; 11,2] | 11,4 [9,3; 11,6] | 11,9 [8,9; 12,6] | 11,9 [9,1; 13,2] | 12,4 [9,7; 12,9] | 13,4 [13,2; 15,1]* | 15,8 [13,6; 18,4]* |
| C3a, нг/мл | 15,5 [14,8; 17,6] | 16,7 [14,9; 20,3] | 16,7 [15,3; 18,7] | 18,3 [17,6; 21,6] | 17,6 [15,2; 19,5] | 19,1 [17,1; 20,3] | 18,4 [17,5; 19,8] |
| C5a, нг/мл | 548,0 [523,0; 737,0] | 631,5 [523,0; 739,0] | 701,0 [526,0; 744,0] | 739,0 [703,0; 888,0] | 702,5 [536,0; 737,0] | 684,5 [506,0; 805,0] | 786,5 [503,0; 849,0] |
| Bb, нг/мл | 14,4 [13,7; 15,6] | 14,1 [13,0; 15,0] | 14,9 [14,5; 15,6] | 15,1 [14,0; 15,6] | 14,8 [13,7; 15,7] | 15,0 [14,5; 15,7] | 14,3 [13,4; 15,0] |

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия с контролем: * – $p < 0{,}001$; ** – $p < 0{,}007$; *** – $p < 0{,}01$.

Таблица 2. **Морфофункциональные показатели цельной гепаринизированной крови при 30 и 37 °С на протяжении 60 мин хранения, Me [$P_{25}$; $P_{75}$]**

Table 2. **Morphofunctional indicators of heparinized whole blood at 30 and 37 °C during 60 minutes of storage, Me [P25; P75]**

| Показатель | Группа сравнения | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 мин (контроль) | 40 мин | | 50 мин | | 60 мин | |
| | | 30 °С | 37 °С | 30 °С | 37 °С | 30 °С | 37 °С |
| PLT, $\times 10^3$ | 216,5 [203,0; 227,0] | 220,0 [206,0; 230,0] | 224,5 [199,0; 230,0] | 207,0 [188,0; 228,0] | 218,5 [203,0; 221,0] | 226,0 [196,0; 231,0] | 212,5 [205,0; 223,0] |
| MPV, фл | 9,2 [9,1; 9,5] | 9,2 [9,0; 9,5] | 9,3 [8,9; 9,7] | 9,3 [9,0; 9,5] | 9,5 [9,0; 9,6] | 9,1 [9,0; 9,3] | 9,2 [9,0; 9,5] |
| HGB, г/л | 130,0 [129,0; 133,0] | 128,5 [128,0; 136,0] | 135,0 [132,0; 136,0] | 131,0 [130,0; 139,0] | 132,0 [130,0; 140,0] | 141,0 [132,0; 147,0] | 131,0 [128,0; 147,0] |
| WBC, $\times 10^3$ | 6,0 [5,0; 6,3] | 5,6 [5,0; 6,2] | 5,9 [5,6; 6,2] | 6,0 [5,1; 6,2] | 6,4 [6,1; 6,5] | 6,0 [5,8; 6,2] | 5,7 [4,8; 6,2] |
| RBC, $\times 10^{12}$ | 4,9 [4,8; 5,1] | 4,9 [4,8; 5,0] | 5,0 [4,7; 5,1] | 5,0 [4,8; 5,0] | 5,1 [5,0;5,2] | 4,9 [4,8; 5,0] | 5,0 [4,8; 5,1] |
| F1+2, нг/мл | 987,5 [698,0; 112,0] | 1625,5 [1201,0; 1879,0]* | 1798,0 [1689,0; 2430,0]* | 1883,5 [1781,0; 2501,0]* | 1987,0 [1874,0; 2630,0]* | 2038,5 [1978,0; 2645,0]* | 2128,0 [2046,0; 2730,0]* |
| TAT III, нг/мл | 1022,0 [453,0; 236,0] | 1846,0 [1544,0; 1998,0]* | 2077,0 [1987,0; 2564,0]* | 2001,5 [1789,0; 2597,0]* | 2455,5 [1987,0; 2987,0]* | 2457,5 [1879,0; 2798,0]* | 2546,5 [2114,0; 3047,0]* |
| β-TG, нг/мл | 1,5 [1,2; 1,7] | 3,2 [2,7; 3,5]* | 3,4 [2,8; 4,0]* | 3,6 [3,2; 3,7]* | 3,7 [3,2; 3,9]* | 3,7 [3,2; 4,2]* | 3,8 [3,5; 4,3]* |
| TxB2, нг/мл | 10,3 [9,1; 11,2] | 20,7 [19,2; 22,2]* | 21,6 [19,3; 23,1]* | 25,9 [25,6; 28,9]* | 29,3 [25,6; 30,1]* | 29,8 [27,6; 32,0]* | 29,7 [27,1; 30,9]* |
| C3a, нг/мл | 15,5 [14,8; 17,6] | 15,4 [14,8; 19,9] | 17,7 [17,5; 20,5] | 17,9 [15,8; 21,3] | 19,0 [14,9; 20,3] | 16,7 [15,2; 20,8] | 16,5 [15,4; 18,9] |
| C5a, нг/мл | 548,0 [523,0; 737,0] | 633,5 [523,0; 776,0] | 740,0 [708,0; 749,0] | 713,0 [546,0; 900,0] | 605,5 [500,0; 874,0] | 548,0 [523,0; 906,0] | 557,5 [526,0; 901,0] |
| Bb, нг/мл | 14,4 [13,7; 15,6] | 15,2 [14,7; 15,7] | 14,4 [13,7; 15,6] | 15,0 [14,5; 15,6] | 14,2 [13,1; 14,8] | 15,2 [14,8; 15,6] | 14,5 [13,7; 15,4] |

Примечание. * – статистически значимые различия с контролем при $p < 0{,}001$.

при 37 °С. Так, на протяжении 40–60 мин хранения концентрации бета-тромбоглобулина и тромбоксана В2 увеличились в 2,2–2,6 и 2,0–2,9 раза соответственно при $p < 0{,}001$. Активация коагуляции проявлялась в виде статистически значимого повышения уровней протромбина F1+2 и тромбин-антитромбинового комплекса III – в 1,6–2,1 раза и 1,8–2,4 раза соответственно (табл. 2).

Концентрации изученных форменных элементов и маркеров активации системы комплемента через 60 мин хранения при 30 и 37 ºС не изменялись по сравнению с таковыми в контрольной группе. Полученные новые научные данные подтверждают и дополняют опубликованные ранее результаты стабильности цельной гепаринизированной крови человека.

**Заключение.** Таким образом, установлена прямая причинно-следственная связь активации цельной гепаринизированной крови человека в зависимости от температуры и времени хранения. Хранение крови при комнатной температуре инициировало активацию тромбоцитов и коагуляционных механизмов через 60 мин по сравнению с показателями, полученными сразу после забора крови. Влияние повышенных температур 30 и 37 °С характеризовалось статистически значимым увеличением содержания таких показателей, как бета-тромбоглобулин (в 2,2–2,3 раза), тромбоксан В2 (в 2,0–2,1 раза), протромбин F1+2 (в 1,6–1,8 раза) и тромбин-антитромбиновый комплекс III ( 1,8–2,0 раза), уже через 40 мин хранения.

Экспериментально установлено, что для оценки гемосовместимости медицинских изделий оптимальными условиями хранения цельной гепаринизированной крови человека от момента ее забора у доноров до запуска в динамические *in vitro* тест-системы искусственного кровотока являются время не более 50 мин и комнатная температура 20–25 °С. Полученные данные будут способствовать повышению надежности оценки совместимости медицинских изделий с кровью и, как следствие, снижению риска развития неблагоприятных последствий для пациентов.

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

**Благодарности.** Исследования проведены в рамках ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 годы (подпрограмма «Безопасность среды обитания человека», задание 04.08. «Разработать метод оценки гемосовместимости *in vitro* изделий медицинского назначения на основе тест-модели искусственного кровотока»).

**Acknowledgements.** The research was conducted within the framework of the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Support for the Quality and Availability of Medical Services” for 2021–2025 (subprogram “Safety of the Human Environment”, task 04.08. “Develop a method for assessing the in vitro hemocompatibility of medical devices based on a test model of artificial blood flow”).

## Список использованных источников

1. Hemocompatibility testing of blood-contacting implants in a flow loop model mimicking human blood flow / A. Link, G. Cattaneo, E. Brynda [et al.] // Journal of Visualized Experiments. – 2020. – Vol. 157. – P. e60610. https://doi.org/10.3791/60610-v

2. Bhatt, A. Product evaluation: blood compatibility studies / A. Bhatt, N. Renjith // Biomedical Product and Materials Evaluation / ed. P. V. Mohanan. – Sawston, Cambridge, 2022. – P. 435–459.

3. Schmaier, A. H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities / A. H. Schmaier // Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 14, N 1. – P. 28–39. https://doi.org/10.1111/jth.13194

4. Liu, Y. *In vitro* hemocompatibility evaluation of poly (4-hydroxybutyrate) scaffold / Y. Liu // Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2014. – Vol. 7, N 5. – P. 1233–1243.

5. Bai, M. Y. Preclinical studies of non-stick thin film metallic glass-coated syringe needles / M. Y. Bai, Y. C. Chang, J. P. Chu // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, N 1. – Art. 20313. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77008-y

6. Jaffer, I. H. The blood compatibility challenge. Part 1: Blood-contacting medical devices: The scope of the problem / I. H. Jaffer, J. I. Weitz // Acta Biomaterialia. – 2019. – Vol. 94. – P. 2–10. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.021

7. Braune, S. Developing standard and test protocols for testing the hemocompatibility of biomaterials / S. Braune, A. Lendlein, F. Jung // Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications: blood – biomaterials interaction / ed. C. Siedlecki. – Duxford, United Kingdom, 2018. – P. 51–65.

8. Hrynchak, V. A. Peculiarities of toxic effects produced by diisononyl phthalate and regulation over it in polymer materials and medical products / V. A. Hrynchak, S. I. Sychik // Health Risk Analysis. – 2020. – N 1. – P. 118–125. https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.13.eng

9. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups / E. V. Drozdova, S. I. Sychik, V. A. Hrynchak, S. N. Rjabceva // Health Risk Analysis. – 2022. – N 2. – P. 185–195. https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.17.eng

10. An *in vitro* hemodynamic loop model to investigate the hemocytocompatibility and host cell activation of vascular medical devices / M. Wacker, U. Betke, K. Borucki [et al.] // Journal of Visualized Experiments. – 2020. – Vol. 162. – P. e61570. https://doi.org/10.3791/61570

11. Blok, L. J. S. Oeveren *In vitro* hemocompatibility testing: the importance of fresh blood / L. J. S. Blok, Engels G. E., W. van Oeveren // Biointerphases. – 2016. – Vol. 11. – P. 029802. https://doi.org/10.1116/1.4941850

12. Sarode D. N., Roy S. *In vitro* models for thrombogenicity testing of blood-recirculating medical devices // Expert Review of Medical Devices. – 2019. – Vol. 16, N 7. – P. 603–616. https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1627199

13. Gerwin, E. E. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing – An example of coronary stent testing / E. E. Gerwin, L. J. B. Sjoerd, O. van Willem // Biointerphases. – 2016. – Vol. 11, N 3. – Art. 031004. https://doi.org/10.1116/1.4958979

14. Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity / T. Major, H. Handa, G. Annich, R. Bartlett // Journal of Biomaterials. – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 479–501. https://doi.org/10.1177/0885328214538866

15. van Kruchten, R. Measurement of whole blood thrombus formation using parallel-plate flow chambers – a practical guide / R. van Kruchten, J. M. Cosemans, J. W. Heemskerk // Platelets. – 2012. – Vol. 23, N 3. – P. 229–242. https://doi.org/10.3109/09537104.2011.630848

16. Blood-contacting biomaterials: *In vitro* evaluation of the hemocompatibility / M. Weber, H. Steinle, S. Golombek [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2018. – Vol. 16, N 6. – Art. 99. https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00099

17. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity / A. T. Long, E. Kenne, R. Jung [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 14, N 3. – P. 427–437. https://doi.org/10.1111/jth.13235

18. Recent strategies for improving hemocompatibility and endothelialization of cardiovascular devices and inhibition of intimal hyperplasia / L.-A. Feng, J. Shi, J. Y. Guo, S.-F. Wang // Journal of Materials Chemistry B. – 2022. – Vol. 10, N 20. – P. 3781–3792. https://doi.org/10.1039/d2tb00478j

19. Accelerated hemocompatibility testing of rotary blood pumps / A. P. McNamee, T. A. Griffith, A. G. Smith [et al.] // American Society for Artificial Internal Organs Journal. – 2023. – Vol. 69, N 10. – P. 918–923. https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001995

20. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo* / W. Y. Jonathan, A. R. Stafford, P. Liao [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118, N 25. – P. 6667–6674. https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-364141

## References

1. Link A., Cattaneo G., Brynda E., Riedel T., Kucerova J., Schlensak Ch., Wendel H. P., Krajewski S., Michel T. Hemocompatibility testing of blood-contacting implants in a flow loop model mimicking human blood flow. *Journal of Visualized Experiments*, 2020, vol. 157, p. e60610. https://doi.org/10.3791/60610-v

2. Bhatt A., Renjith N. Product evaluation: blood compatibility studies. *Biomedical Product and Materials Evaluation*. Sawston, Cambridge, 2022, pp. 435–459.

3. Schmaier A. H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 28–39. https://doi.org/10.1111/jth.13194

4. Liu Y. *In vitro* hemocompatibility evaluation of poly (4-hydroxybutyrate) scaffold. International. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, vol. 7, no. 5, pp. 1233–1243.

5. Bai M. Y., Chang Y. C., Chu J. P. Preclinical studies of non-stick thin film metallic glass-coated syringe needles. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no. 1, art. 20313. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77008-y

6. Jaffer I. H., Weitz J. I. The blood compatibility challenge. Part 1: Blood-contacting medical devices: The scope of the problem. *Acta Biomaterialia*, 2019, vol. 94, pp. 2–10. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.021

7. Braune S., Lendlein A., Jung F. Developing standard and test protocols for testing the hemocompatibility of biomaterials. *Hemocompatibility of biomaterials for clinical applications: blood – biomaterials interaction*. Duxford, UK, 2018, pp. 51–65.

8. Hrynchak V. A., Sychik S. I. Peculiarities of toxic effects produced by diisononyl phthalate and regulation over it in polymer materials and medical products. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 1, pp. 118–125. https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.13.eng

9. Drozdova E. V., Sychik S. I., Hrynchak V. A., Rjabceva S. N. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 185–195. https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.2.17.eng

10. Wacker M., Betke U., Borucki K., Hülsmann J., Awad G., Varghese S., Scherner M., Hansen M., Wippermann J., Veluswamy P. An *in vitro* hemodynamic loop model to investigate the hemocytocompatibility and host cell activation of vascular medical devices. *Journal of Visualized Experiments*, 2020, vol. 162, p. e61570. https://doi.org/10.3791/61570

11. Blok L. J. S., Engels G. E., van Oeveren W. *In vitro* hemocompatibility testing: the importance of fresh blood. *Biointerphases*, 2016, vol. 11, p. 029802. https://doi.org/10.1116/1.4941850

12. Sarode D. N., Roy S. *In vitro* models for thrombogenicity testing of blood-recirculating medical devices. *Expert Review of Medical Devices*, 2019, vol. 16, no. 7, pp. 603–616. https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1627199

13. Gerwin E. E., Sjoerd L. J. B., van Willem O. *In vitro* blood flow model with physiological wall shear stress for hemocompatibility testing – An example of coronary stent testing. *Biointerphases*, 2016, vol. 11, no. 3, art. 031004. https://doi.org/10.1116/1.4958979

14. Major T., Handa H., Annich G., Bartlett R. Development and hemocompatibility testing of nitric oxide releasing polymers using a rabbit model of thrombogenicity. *Journal of Biomaterials*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 479–501. https://doi.org/10.1177/0885328214538866

15. van Kruchten R., Cosemans J. M., Heemskerk J. W. Measurement of whole blood thrombus formation using parallel-plate flow chambers – a practical guide. *Platelets*, 2012, vol. 23, no. 3, pp. 229–242. https://doi.org/10.3109/09537104.2011.630848

16. Weber M., Steinle H., Golombek S., Hann L., Schlensak C., Wendel H. P., Avci-Adali M. Blood-contacting biomaterials: *In vitro* evaluation of the hemocompatibility. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2018, vol. 16, no. 6, art. 99. https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00099

17. Long A. T., Kenne E., Jung R., Fuchs T. A., Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 14, no. 3, pp. 427–437. https://doi.org/10.1111/jth.13235

18. Feng L.-A., Shi J., Guo J. Y., Wang S.-F. Recent strategies for improving hemocompatibility and endothelialization of cardiovascular devices and inhibition of intimal hyperplasia. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, vol. 10, no. 20, pp. 3781–3792. https://doi.org/10.1039/d2tb00478j

19. McNamee A. P., Griffith T. A., Smith A. G., Kuck L., Simmonds M. J. Accelerated hemocompatibility testing of rotary blood pumps. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 2023, vol. 69, no. 10, pp. 918–923. https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001995

20. Jonathan W. Y., Stafford A. R., Liao P., Fredenburgh J. C., Roberts R., Weitz J. I. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo*. *Journal Blood*, 2011, vol. 118, no. 25, pp. 6667–6674. https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-364141

## Информация об авторах

*Лаппо Лидия Геннадьевна* – науч. сотрудник. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0009-0009-0312-3982. E-mail: lida_lappo@bk.ru

*Сычик Сергей Иванович* – канд. мед. наук, доцент, директор. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-5493-9799). E-mail: rspch@rspch.by

*Грынчак Виталий Александрович* – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). https://orcid.org/0000-0002-4119-1793. E-mail: grinchakva@gmail.com

## Information about the authors

*Lidziya G. Lappo* – Researcher. Scientific and Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0009-0009-0312-3982. E-mail: lida_lappo@bk.ru

*Sergey I. Sychik* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Director. Scientific and Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-5493-9799). E-mail: rspch@rspch.by

*Vitali A. Hrynchak* – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Scientific and Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). https://orcid.org/0000-0002-4119-1793. E-mail: grinchakva@gmail.com