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

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2026. Т. 23, № 3

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2026. Т. 23, № 3

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
Т. В. Смирнова (*ведущий редактор журнала*) – Издательский дом «Беларуская навука», Минск, Республика Беларусь
Ф. И. Висмонт – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
М. А. Герасименко – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
Ю. Л. Горбич – Комитет по здравоохранению Мингорисполкома, 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
В. С. Караник – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
С. А. Красный – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
О. Е. Кузнецов – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
Н. П. Митьковская – Белорусский государственный медицинский университет, 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 – Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Минск, Республика Беларусь
А. В. Строцкий – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
Д. В. Тапальский – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Редакционный совет

И. С. Абельская – Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, а/г Ждановичи, Республика Беларусь
С. А. Бойцов – Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова, Москва, Российская Федерация
И. Г. Жук – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь
А. Д. Каприн – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Российская Федерация
И. А. Карпов – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
А. Н. Михайлов – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
А. М. Пристром – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
А. В. Солнцева – Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Республика Беларусь
В. И. Стародубов – Отделение медицинских наук Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
С. И. Третьяк – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
М. В. Угрюмов – Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
В. П. Чехонин – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
А. Н. Чуканов – Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, 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. 2026. Т. 23, № 3
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Т. В. Смирнова*
Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 12.08.2026. Выход в свет 27.08.2026. Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 36 экз. Заказ 154.
Цена номера: индивидуальная подписка – 16,33 руб., ведомственная подписка – 36,06 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, 2026

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

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES, 2026, vol. 23, no. 3

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
Tatsiana V. Smirnova (*Leading Editor*) – Publishing House "Belaruskaya Navuka", Minsk, Republic of Belarus
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobilogy of the National Academy of Sciences, Gomel, Republic of Belarus
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
Yuriy L. Gorbich – Health Committee of Minsk City Executive Committee, 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
Vladimir S. Karanik – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Sergei A. Krasny – N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus
Oleg E. Kuznetsov – Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
Natalia P. Mitkovskaya – Belarusian State Medical University, 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 – National Research Centre Kurchatov Institute, Minsk, Republic of Belarus

Alexander 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

Irina S. Abelskaya – Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Zhdanovichy rural council, Republic of Belarus
Sergey A. Boytsov – National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov, Moscow, Russian Federation
Vladimir P. Chekhonin – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Aleksey N. Chukanov – Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
Andrey D. Kaprin – National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation
Igor A. Karpov – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Anatoliy N. Mikhaylov – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Andrey M. Pristrom – Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus
Nadezhda D. Savenkova – Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
Anzhelika V. Solntseva – Republican Scientific and Practical Centre for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany village, Republic of Belarus
Vladimir I. Starodubov – Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Stanislav I. Tretyak – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Mikhail V. Ugryumov – M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Igor G. Zhuk – Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

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, 2026, vol. 23, no. 3.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *T. V. Smirnova*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent of the press 12.08.2026. Appearance 27.08.2026. Format 60×84 1/8. Offset paper. The press digital.
Printed pages 10.23. Publisher's signatures 11.3. Circulation 36 copies. Order 154.
Number price: individual subscription – 16.33 byn., departmental subscription – 36.06 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. Skorina Str., Minsk, 220084, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2026

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

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Рубникович С. П., Перикова М. Г., Сирак С. В. Сравнительное лабораторное исследование методов получения аутологичных тромбоцитарных концентратов: доклинический протокол для лечения периимплантита 183

Бычковский П. А., Щерба А. Е., Лебедь О. А., Кирковский Л. В., Руммо О. О. Роль маркеров пролиферации Ki-67, топоизомеразы 2α, PCNA в определении риска печеночной недостаточности после обширных резекций печени 193

Конончук Н. Б., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П. Факторы риска сердечно-сосудистой токсичности у женщин с раком молочной железы..... 201

Романчук В. В., Зинчук В. В., Красильникова В. Л. Особенности механизмов транспорта кислорода крови в зависимости от стадий первичной открытоугольной глаукомы 214

Муминов Д. К., Даминова Л. Т., Климкович Н. Н., Муминова С. У. Нарушение окислительно-восстановительного статуса эритроцитов и изменение гемоглобина в зависимости от тяжести заболевания при хронической обструктивной болезни лёгких (*на англ. яз.*)..... 223

Кулинич С. С., Шахрай С. В., Зафранская М. М., Гаин Ю. М. Доклиническая оценка эффективности использования клеточных технологий в восстановлении целостности мышечной ткани сфинктерного аппарата прямой кишки 229

Хомушко И. С., Ильясевич И. А., Мазуренко А. Н., Картыжова А. А. Нейрофизиологическая оценка функции кортикальных и спинальных нервных структур при стенозе шейного отдела позвоночного канала.... 242

Станишевский А. Л., Соколов Ю. А., Альховик Д. В., Богдан В. Г., Суковатых А. Л., Новикова Н. П., Жинко А. Е. Унифицированный алгоритм первичного осмотра пациента при оказании скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе..... 251

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

CONTENTS

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Rubnikovich S. P., Perikova M. G., Sirak S. V. A comparative laboratory study of methods for obtaining autologous platelet concentrates: a preclinical protocol for the treatment of peri-implantitis 183

Bychkovskiy P. A., Shcherba A. E., Lebedz O. A., Kirkovskiy L. V., Rummo O. O. The role of the proliferation markers Ki-67, topoisomerase IIα and PCNA in assessing the risk of liver failure after major liver resections 193

Kananchuk N. B., Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P. Risk factors for cardiovascular toxicity in women with breast cancer 201

Romanchuk V. V., Zinchuk V. V., Krasilnikova V. L. Blood oxygen transport mechanisms at different stages of primary open-angle glaucoma 214

Muminov D. K., Daminova L. T., Klimkovich N. N., Muminova S. U. Impairment of erythrocyte redox status and hemoglobin alterations across disease severity in chronic obstructive pulmonary disease 223

Kulinich S. S., Shakhrai S. V., Zafranskaya M. M., Gain Y. M. Preclinical evaluation of the efficacy of cell technologies in restoring the integrity of the rectal sphincter apparatus muscle tissue 229

Khomushka I. S., Ilyasevich I. A., Mazurenka A. N., Kartyzhova A. A. Neurophysiological assessment of the function of cortical and spinal nerve structures in cervical spinal stenosis 242

Stanishevsky A. L., Sokolov Yu. A., Alkhovik D. V., Bogdan V. G., Soukovatykh A. L., Novikova N. P., Zhinko A. E. Standardized algorithm for the primary assessment of patients during the prehospital phase of emergency medical care 251

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

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.216-089.85
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-183-192

Поступила в редакцию 10.05.2026
Received 10.05.2026

С. П. Рубникович[1], М. Г. Перикова[2], С. В. Сирак[2]

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

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ТРОМБОЦИТАРНЫХ КОНЦЕНТРАТОВ: ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА

Аннотация. Настоящее исследование посвящено сравнительному лабораторному анализу различных методов получения аутологичных тромбоцитарных концентратов (АТК) для лечения периимплантита. Цель исследования – лабораторное обоснование оптимальной технологии получения АТК, обеспечивающего максимальные биорегенеративные потенции и минимальный воспалительный ответ при лечении периимплантита.

Исследование проводилось на образцах венозной крови, взятой у 30 здоровых доноров (15 мужчин, 15 женщин; возраст – 25–55 лет) без отклонений показателей общего анализа крови. Две группы образцов были получены по разным технологиям: 1-я группа – традиционным методом получения PRP (Platelet-Rich Plasma), 2-я группа – по технологии Cortexil PRP. Полученные АТК изучены с помощью следующих лабораторных методов: атомно-силовая микроскопия (АСМ), подсчет тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов в каждом слое с использованием автоматического гематологического анализатора, определение концентрации факторов роста и цитокинов – методом ИФА (ELISA).

Собранные данные показали преимущество технологии Cortexil PRP, которая обеспечивает оптимальную терапевтическую концентрацию тромбоцитов в PRP, превосходящую традиционную методику PRP по наиболее важным показателям. Так, P/WBC >85 в группе Cortexil – значение, превышающее порог эффективной регенерации (>60); высокий P/R >165 указывает на минимальную эритроцитарную примесь в PRP по технологии Cortexil PRP. АСМ показала, что более 80 % тромбоцитов в Cortexil PRP сохраняли дискоидную форму (признак неактивированного состояния).

Качество тромбоцитарного концентрата должно оцениваться по его биологическому профилю, где P/WBC >60 – оптимальная концентрация для подавления воспаления; P/R >120 – для проникновения в кость; >75 % дискоидных тромбоцитов – для контролируемого высвобождения факторов роста; низкий IL-1β/TNF-α – для предотвращения резорбции.

Ключевые слова: аутологичный тромбоцитарный концентрат, периимплантит, атомно-силовая микроскопия

Для цитирования: Рубникович, С. П. Сравнительное лабораторное исследование методов получения аутологичных тромбоцитарных концентратов: доклинический протокол для лечения периимплантита / С. П. Рубникович, М. Г. Перикова, С. В. Сирак // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 183–192. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-183-192

Sergey P. Rubnikovich[1], Maria G. Perikova[2], Sergey V. Sirak[2]

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

A COMPARATIVE LABORATORY STUDY OF METHODS FOR OBTAINING AUTOLOGOUS PLATELET CONCENTRATES: A PRECLINICAL PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF PERI-IMPLANTITIS

Abstract. This study presents a comparative laboratory investigation of various methods for obtaining autologous platelet concentrates for the treatment of peri-implantitis.

The aim of the study was to provide laboratory validation of an optimal technology for producing autologous platelet concentrates that maximize bioregenerative potential and minimize inflammatory response in the treatment of peri-implantitis.

© Рубникович С. П., Перикова М. Г., Сирак С. В., 2026

The study was conducted on venous blood samples collected from 30 healthy donors (15 men, 15 women, aged 25–55 years) with no abnormalities in complete blood counts. Two groups of samples were obtained using different technologies: Group 1 – traditional PRP extraction, Group 2 – Cortexil PRP technology. The resulting autologous platelet concentrates were analyzed using the following laboratory methods: atomic force microscopy (AFM); platelet, leukocyte, and erythrocyte counts in each layer using an automated hematology analyzer; and determination of growth factor and cytokine concentrations using ELISA.

The obtained data demonstrated the advantage of the Cortexil PRP technology, which provides an optimal therapeutic concentration of platelets in PRP, surpassing the traditional PRP technique in the most important parameters. Thus, the P/WBC ratio in the Cortexil group exceeded 85, surpassing the threshold for effective regeneration (>60); a high P/R >165 indicates minimal red blood cell admixture in PRP using the Cortexil PRP technology. AFM showed that 82 % of platelets in Cortexil PRP retained a discoid shape, a sign of an inactivated state.

The quality of platelet concentrate should be assessed by its biological profile, where a P/WBC ratio >60 provides optimal conditions for suppressing inflammation; a P/R ratio >120 is recommended for bone penetration; >75 % discoid platelets are required for controlled release of growth factors; and low IL-1β and TNF-α levels are required to prevent resorption.

Keywords: autologous platelet concentrate, peri-implantitis, atomic force microscopy

For citation: Rubnikovich S. P., Perikova M. G., Sirak S. V. A comparative laboratory study of methods for obtaining autologous platelet concentrates: a preclinical protocol for the treatment of peri-implantitis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 183–192 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-183-192

Введение. Современная стоматологическая имплантология стремится к переходу от эмпирических подходов к доказательным [1], особенно в лечении воспалительно-деструктивных процессов, таких как периимплантит – одно из наиболее частых осложнений долгосрочной имплантации, приводящее к потере костной ткани и имплантатов [2, 3]. Ведущую роль в регенерации тканей играют тромбоциты, которые, высвобождая факторы роста (PDGF, TGF-β, VEGF, IGF-1), стимулируют остеогенез, ангиогенез и модулируют воспалительный ответ [4–6]. В связи с этим АТК (PRP, PRF, CGF) получили широкое распространение в качестве адъювантов при хирургическом лечении периимплантита [7].

Однако клиническая эффективность применения PRP (Platelet-Rich Plasma) остается спорной. Причиной является отсутствие стандартизации методов получения: традиционные двухэтапные протоколы (1 500–2 000 g) приводят к высокому содержанию эритроцитов и лейкоцитов, которые, напротив, усиливают воспаление и костную резорбцию за счет высвобождения IL-1β, TNF-α и MMP-9 [8, 9]. Не все технологии получения PRP позволяют достичь высокого терапевтического уровня концентрации тромбоцитов. Более того, при активации тромбоцитов в таких концентратах происходит неконтролируемое, быстрое высвобождение факторов роста, что снижает их биологическую активность и длительность действия [10, 11].

Несмотря на растущее число исследований по применению PRP при пародонтите [12, 13], данные о его эффективности при периимплантите, особенно с акцентом на клеточный состав, морфологию тромбоцитов и воспалительный профиль, крайне ограничены [14]. Большинство работ посвящены клиническим параметрам (глубина кармана, потеря костной ткани), в них нет анализа биологических механизмов действия концентрата. Отсутствуют прямые сравнительные данные между традиционными методами и новыми технологиями мягкого центрифугирования (например, Cortexil, 620 g), а также оценка неактивированного состояния тромбоцитов и их способности к контролируемому высвобождению в условиях воспаления, что формирует значительный пробел в доказательной базе. Кроме этого, ни одна из существующих методик не предлагает комплексной оценки морфологии тромбоцитов с использованием атомно-силовой микроскопии (АСМ) в контексте периимплантита, несмотря на доказанную связь между дискоидной формой и контролируемым высвобождением факторов роста в воспалительной среде.

Изучение тромбоцитарного концентрата с помощью АСМ позволяет получить уникальную информацию о структуре цитоскелета, перемещении двигательных белков в межклеточном пространстве, взаимодействии клеток крови между собой (агрегация, деформация и т. д.) [15]. Такого рода данные помогают прогнозировать клиническую эффективность методов получения обогащенной тромбоцитами плазмы, особенно при терапии периимплантита, когда присутствует воспалительно-клеточный инфильтрат и кислая реакция в окружающих тканях [16].

Комплексный анализ биологических и морфологических характеристик тромбоцитарных концентратов, полученных по разным технологиям, с фокусом на патофизиологию периимплантита определяет актуальность настоящего исследования.

Таким образом, предлагается переход от эмпирического применения PRP к биологически обоснованной, доказательной имплантологии, где выбор биоматериала основывается на точных параметрах, соответствующих патогенезу заболевания.

Цель исследования – лабораторное обоснование оптимальной технологии получения аутологичного тромбоцитарного концентрата (АТК), обеспечивающего максимальные биорегенеративные потенции и минимальный воспалительный ответ при лечении периимплантита.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на образцах венозной крови, взятой у 30 здоровых доноров (15 мужчин, 15 женщин; возраст – 25–55 лет) без отклонений показателей общего анализа крови. Каждый участник дал письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 17/2025).

Две группы образцов были получены по разным технологиям: 1-я группа – традиционным двухэтапным методом получения PRP (2 000 g, 10 мин), 2-я группа – по технологии Cortexil PRP (620 g, одностадийное центрифугирование) (табл. 1).

Таблица 1. **Морфология тромбоцитов**

Table 1. **Platelet morphology**

Тип тромбоцита	Традиционный PRP, %	Cortexil PRP, %	*p*-значение
Дискоидные	52,1 ± 4,7	83,4 ± 3,2	<0,001
Активированные	31,5 ± 5,2	12,7 ± 2,1	<0,001
Фрагментированные	16,4 ± 3,1	3,9 ± 1,2	<0,001

Этапы традиционного метода получения PRP в 1-й группе исследования:

1. Забор 20 мл венозной крови в лабораторные пробирки с антикоагулянтом (цитрат натрия). Специализированные пробирки являются стерильными, позволяют провести послойный отбор плазмы с управляемым уровнем концентрации тромбоцитов без использования дополнительных игл и шприцев.

2. Двухэтапное центрифугирование (центрифуга Pro-PRP L (Centurion Scientific, Великобритания), угловой ротор):

первый этап – 1 500 g, 10 мин – отделение эритроцитов от плазмы; фракционирование – надосадок, содержащий плазму без тромбоцитов и с низким их содержанием, удаляют; плазма с высоким содержанием тромбоцитов собирается в шприц и подвергается ресуспендированию на втором этапе;

второй этап – 2 000 g, 10 мин – осаждение тромбоцитов из плазмы.

3. Отбор PRP и PPP (Platelet-Poor Plasma) для последующего анализа: PPP – верхний слой; PRP – средний слой; эритроциты – нижний слой.

Этапы получения PRP по технологии Cortexil PRP в 2-й группе исследования:

1. Забор 20 мл венозной крови в шприц-пробирку Cortexil с антикоагулянтом (ЦФГ – цитрат-фосфат-глюкоза). Специализированные пробирки являются стерильными, позволяют провести послойный отбор плазмы с управляемым уровнем концентрации тромбоцитов без использования дополнительных игл и шприцев.

2. Одноэтапное центрифугирование на аппарате Cortexil (Россия): ускорение до 620 g, 10 мин. Центрифуга Cortexil – это центрифуга с бакет-ротором, она имеет плавные режимы разгона (620 g) и торможения для предотвращения преждевременной активации и сохранения жизнеспособности тромбоцитов и факторов роста.

3. Отбор PRP + buffy coat и PPP для последующего анализа: PPP – верхний слой, PRP + buffy coat – средний слой (тонкий белый слой, содержащий тромбоциты и лейкоциты, ~3 мл); эритроциты – нижний слой (рис. 1).

Лабораторные методы:

1. Для анализа морфологии тромбоцитов использовался сканирующий зондовый микроскоп NT-MDT NTEGRA (Россия) в режиме контактной АСМ. Образцы наносились на стекло, фикси-



Рис. 1. Послойный состав пробирок после центрифугирования по технологии Cortexil PRP:
справа – слой PPP (бедная тромбоцитами плазма), слой PRP; слева – слой buffy coat (лейкоцитарно-тромбоцитарный концентрат на границе со слоем эритроцитов)

Fig. 1. Layer-by-layer composition of test tubes after centrifugation using the Cortexil PRP technology:
on the right – PPP layer (platelet-poor plasma), PRP layer (platelet-rich plasma); on the left – buffy coat layer (leukocyte-platelet concentrate at the border with the erythrocyte layer)

ровались 2%-м глутаральдегидом, высушивались при комнатной температуре. Параметры сканирования: разрешение по осям X–Y – до 0,1 нм и по оси Z – до 0,04 нм, шаг сканирования – 1 нм (длина, ширина объектов), скорость сканирования – 0,5 Гц. Оценка проводилась в слепом порядке: 100 тромбоцитов на образец классифицировались как дискоидные (неповрежденные), активированные (с псевдоподиями) и фрагментированные. Обработка полученных образцов проводилась в программном модуле обработки изображений Image Analysis.

2. Концентрации тромбоцитов (P), лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC) определены с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Япония). Рассчитаны соотношения P/WBC (показатель регенеративного потенциала), P/R (показатель чистоты концентрата).

3. Концентрации PDGF-BB, TGF-β1, VEGF, FGF-2, IL-1β, TNF-α определялись с помощью коммерческих наборов ELISA (R&D Systems, США). Концентрация факторов роста выражена в пг/мл. Все измерения проведены в тройной повторности:

PDGF-BB, TGF-β1, VEGF, FGF-2 – маркеры остеогенеза и ангиогенеза;

IL-1β, TNF-α, IL-8 – воспалительные маркеры.

4. Расчет биомаркеров:

P/WBC ratio = тромбоциты/лейкоциты ($\times 10^9$/л) – индикатор регенеративного потенциала;

P/R ratio = тромбоциты/эритроциты ($\times 10^9$/л) – индикатор чистоты концентрата.

Статистический анализ. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD). Сравнение групп проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$. Анализ выполнен в SPSS 28.0.

Результаты исследования. Анализ венозной крови пациентов обеих групп до центрифугирования показал нормальные референсные значения от 190 × 10^9/л до 250 × 10^9/л. В 2-й группе исследования концентрация тромбоцитов в слое PRP оказалась выше на 37,6 % относительно образцов 1-й группы (рис. 2).

Расчет биомаркеров и подсчет количества форменных элементов в каждом из слоев обеих групп сравнения подтвердил оптимальную терапевтическую концентрацию тромбоцитов в PRP, полученной по технологии Cortexil PRP. Минимальное количество лейкоцитов и эритроцитов (10,4 × 10^9/л и 80 × 10^9/л соответственно) в АТК пациентов 2-й группы относительно количества лейкоцитов и эритроцитов (15,2 × 10^9/л и 1 200 × 10^9/л соответственно) у пациентов 1-й группы препятствует инициации воспалительной реакции, которую необходимо нивелировать в зоне периимплантита (табл. 2).

Наиболее важными показателями являются P/WBC ratio и P/R ratio, которые составляют 28,6 ± 6,3 и 65,8 ± 12,2 в 1-й группе, а также 85,9 ± 11,4 и 165,1 ± 18,2 – в 2-й группе соответственно.

Соотношение форменных элементов также указывает на повышенное содержание тромбоцитов в концентрате, полученном по технологии Cortexil PRP (рис. 3).



Рис. 2. Концентрация тромбоцитов в PRP ($\times 10^9$/л) и диапазоны минимальных и максимальных значений, полученные по технологии Cortexil PRP, стандартному методу и венозной крови. Значения для венозной крови соответствуют исходной концентрации до обогащения

Fig. 2. Platelet concentration in PRP ($\times 10^9$/L) and ranges of minimum and maximum values obtained using the Cortexil PRP technology, the standard method, and venous blood. Values for venous blood correspond to the initial concentration before enrichment

Таблица 2. **Клеточный состав и биомаркеры качества АТК**

Table 2. **Cellular composition and quality biomarkers of APC**

Показатель	Группа 1 (традиционный метод получения PRP)	Группа 2 (технология Cortexil PRP)	*p*-значение
Концентрация тромбоцитов ($\times 10^9$/л)	420,4 ± 58,5	890,3 ± 72,7	<0,001
P/WBC ratio	28,6 ± 6,3	85,9 ± 11,4	<0,001
P/R ratio	65,8 ± 12,2	165,1 ± 18,2	<0,001
Концентрация эритроцитов в PRP ($\times 10^9$/л)	1 200 ± 150	80 ± 15	<0,001
Концентрация лейкоцитов в PRP ($\times 10^9$/л)	15,2 ± 3,1	10,4 ± 2,2	<0,001

Примечание. P/R ratio = количество лейкоцитов ($\times 10^9$/л) / количество тромбоцитов ($\times 10^9$/л); P/WBC ratio = Platelet / White Blood Cell Ratio – отношение тромбоцитов к лейкоцитам.

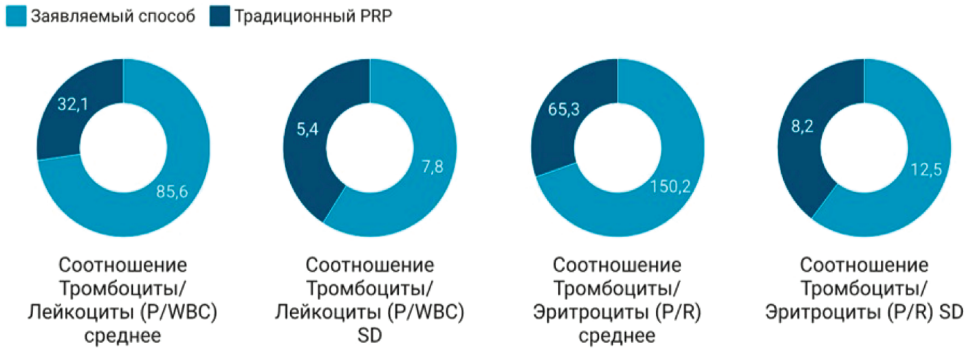


Рис. 3. Схема соотношения форменных элементов крови в АТК образцов 1-й и 2-й групп

Fig. 3. Ratio of formed blood elements in the autologous platelet concentrate samples from groups 1 and 2

По данным атомно-силовой (зондовой) микроскопии морфологические характеристики тромбоцитов в 1-й группе следующие: 52,1 ± 4,7 % дискоидных тромбоцитов; 31,5 ± 5,2 % с псевдоподиями; 16,4 ± 3,1 % фрагментированных; выраженная агрегация; межклеточные гранулы в 85 % случаев. В 2-й группе 83,4 ± 3,2 % дискоидных тромбоцитов; 12,7 ± 2,1 % активированных; 3,9 ± 1,2 % фрагментированных; минимальная агрегация; гранулы в 12 % случаев (табл. 2).

В АТК, полученном по технологии Cortexil PRP, сохранялась дискоидная форма тромбоцитов на протяжении 40 мин после центрифугирования, что говорит об их высоком регенераторном потенциале в течение продолжительного времени. Очевидное превосходство концентрации факторов роста и цитокинов в АТК наглядно представлено в табл. 3 и на диаграммах (рис. 4).

Таким образом, технология Cortexil PRP демонстрирует статистически значимое ($p < 0,001$) превосходство по всем биомаркерам, включая 2,1-кратное увеличение PDGF-BB и 3,9-кратное снижение IL-1β по сравнению с традиционным PRP (рис. 4).

Таблица 3. **Биохимический профиль**

Table 3. **Biochemical profile**

Фактор	Группа 1 (традиционный метод получения PRP), пг/мл	Группа 2 (технология Cortexil PRP), пг/мл	*p*-значение
PDGF-BB	148,9 ± 12,4	312,6 ± 18,5	<0,001
TGF-β1	284,5 ± 21,3	342,7 ± 24,1	0,003
VEGF	112,3 ± 10,5	168,9 ± 13,2	<0,001
FGF-2	98,7 ± 8,9	135,4 ± 11,6	<0,001
IL-1β	48,7 ± 3,8	12,4 ± 1,1	<0,001
TNF-α	39,5 ± 3,2	8,1 ± 0,9	<0,001
IL-8	130,2 ± 18,6	40,7 ± 7,4	<0,001

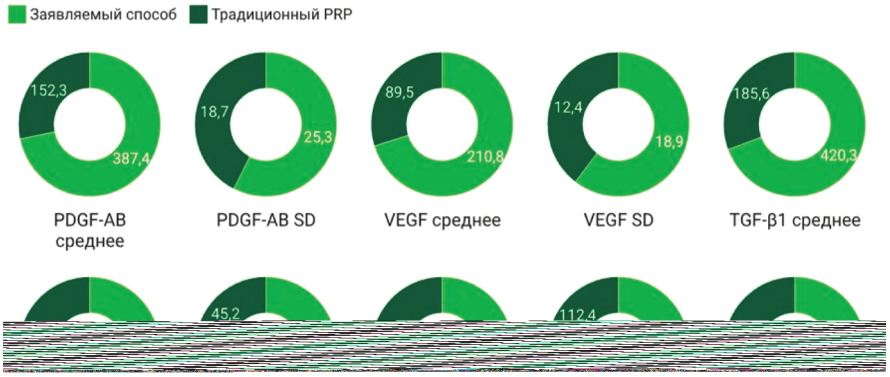


Рис. 4. Концентрации факторов роста и цитокинов в плазме, полученной с помощью традиционного способа получения PRP и по технологии Cortexil PRP. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD, *n* = 30 в каждой группе). PDGF-AB – фактор роста тромбоцитов AB; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета-1; FGF-2 – фактор роста фибробластов-2; IL-8 – интерлейкин-8

Fig. 4. Concentrations of growth factors and cytokines in plasma obtained using the traditional PRP production method and the Cortexil PRP technology. Data are presented as mean ± standard deviation (M ± SD, *n* = 30 in each group). PDGF-AB – platelet-derived growth factor AB; VEGF – vascular endothelial growth factor; TGF-β1 – transforming growth factor beta-1; FGF-2 – fibroblast growth factor-2; IL-8 – interleukin-8

Обсуждение результатов. В исследовании проведена сравнительная биологическая валидация двух технологий получения PRP с фокусом на патофизиологию периимплантита. Полученные данные показали преимущество технологии Cortexil PRP (620 g, одностадийное центрифугирование), которая обеспечивает биологически оптимизированный тромбоцитарный концентрат, превосходящий традиционный PRP по всем ключевым параметрам.

Наиболее важным является показатель P/WBC >85 в группе Cortexil – значение, превышающее порог эффективной регенерации (>60) [17]. В то время как традиционный PRP (P/WBC ~28) попадает в зону воспалительного риска, где лейкоциты (особенно нейтрофилы) доминируют и высвобождают MMP-9 и IL-1β – медиаторы, уже доказавшие свою роль в ускорении костной резорбции вокруг имплантатов [18]. Снижение IL-1β и TNF-α на 75–80 % – особенно значимый результат, поскольку именно эти цитокины являются главными медиаторами костной резорбции при периимплантите. Их подавление делает Cortexil PRP не просто регенеративным, а противовоспалительным средством.

Высокий P/R >165 указывает на минимальную эритроцитарную примесь. Эритроциты не только не участвуют в регенерации, но и индуцируют окислительный стресс, высвобождают гемоглобин и железо, активируют макрофаги и способствуют фиброзу [19]. Их минимизация – ключ к глубокому проникновению PRP в костную ткань и предотвращению гематом, препятствующих интеграции биоматериала [20].

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 617.51-085:616.419-018.26/.4
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-193-200

Поступила в редакцию 18.06.2026
Received 18.06.2026

П. А. Бычковский[1], А. Е. Щерба[1], О. А. Лебедь[2], Л. В. Кирковский[1], О. О. Руммо[1]

[1]Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
[2]Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Республика Беларусь

РОЛЬ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67, ТОПОИЗОМЕРАЗЫ 2α, PCNA В ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Аннотация. Цель исследования – оценка роли в развитии пострезекционной печеночной недостаточности, а также количественного иммуногистохимического определения содержания таких белков, как Ki-67, топоизомераза 2α и ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA), в ткани печени при выполнении обширной резекции печени. Проведено проспективное обсервационное исследование «случай–контроль», в которое были включены 54 пациента, перенесшие обширную резекцию печени на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии в период с октября 2019 г. по октябрь 2023 г. Осуществлен иммуногистохимический анализ биоптата остающегося фрагмента печени для изучения концентрации маркеров регенерации. Установлено, что маркер пролиферативной активности Ki-67 имеет сильную прямую корреляционную зависимость от уровня международного нормализованного отношения (МНО) и лактата сыворотки крови, являющихся валидированными маркерами печеночной недостаточности. Данная корреляционная зависимость позволяет предположить наличие косвенной связи иммуногистохимического маркера пролиферативной активности Ki-67 с развитием пострезекционной печеночной недостаточности. Вместе с тем изучение концентрации маркеров пролиферации топоизомеразы 2α и PCNA не установило наличия статистически значимой взаимосвязи с развитием пострезекционной печеночной недостаточности. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения иммуногистохимической оценки уровня Ki-67 для определения риска развития и подтверждения развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: резекция печени, пострезекционная печеночная недостаточность, иммуноферментный анализ, Ki-67

Для цитирования: Роль маркеров пролиферации Ki-67, топоизомеразы 2α, PCNA в определении риска печеночной недостаточности после обширных резекций печени / П. А. Бычковский, А. Е. Щерба, О. А. Лебедь [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 193–200. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-193-200

Pavel A. Bychkovskiy[1], Aleksey E. Shcherba[1], Olga A. Lebedz[2], Leonid V. Kirkovskiy[1], Oleg O. Rummo[1]

[1]Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
[2]City Clinical Pathological Anatomy Bureau, Minsk, Republic of Belarus

THE ROLE OF THE PROLIFERATION MARKERS Ki-67, TOPOISOMERASE IIα AND PCNA IN ASSESSING THE RISK OF LIVER FAILURE AFTER MAJOR LIVER RESECTIONS

Abstract. The study aims to evaluate the role of Ki-67, topoisomerase IIα, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the development of post-resection liver failure, as well as to quantify their immunohistochemical expression in liver tissue following major hepatectomy. A prospective case-control observational study was conducted, enrolling 54 patients who underwent major liver resection at the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology between October 2019 and October 2023. Immunohistochemical analysis was performed on biopsy samples from the remnant liver tissue to assess the concentration of regeneration markers. The proliferative activity marker Ki-67 was found to exhibit a strong direct correlation with the international normalized ratio (INR) and serum lactate levels, both well-validated biomarkers of liver failure. This correlation suggests an indirect association between the immunohistochemical marker of proliferative activity (Ki-67) and the development of post-resection liver failure. However, assessment of concentrations of the proliferation markers topoisomerase IIα and PCNA concentrations did not reveal any statistically significant association with the development of post-resection liver failure. The findings indicate that immunohistochemical assessment of Ki-67 levels holds promise as a tool for both predicting and confirming the development of post-resection liver failure.

Keywords: liver resection, post-resection liver failure, enzyme-linked immunosorbent assay, Ki-67

For citation: Bychkovskiy P. A., Shcherba A. E., Lebedz O. A., Kirkovskiy L. V., Rummo O. O. The role of the proliferation markers Ki-67, topoisomerase IIα and PCNA in assessing the risk of liver failure after major liver resections. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 193–200 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-193-200

Введение. Резекция печени является основным и в большинстве случаев единственным радикальным методом лечения многих доброкачественных и злокачественных опухолей печени [1, 2]. При распространенном опухолевом процессе зачастую выполняются обширные анатомические резекции печени (ОРП), которыми называют удаление 4 и более сегментов [3]. Проблемы профилактики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности также не утратили до настоящего времени своей остроты и актуальности. Критерии возможности выполнения ОРП при низком функциональном резерве печени, недостаточном объеме ее паренхимы не определены до настоящего времени. Частота осложнений после таких операций остается достаточно высокой и составляет 22–45 % [3, 4]. Пострезекционная печеночная недостаточность (ПрПН) является наиболее тяжелым осложнением и остается основной причиной смертности в резекционной хирургии печени. Частота развития ПрПН колеблется от 1 до 32 % в зависимости от определения данного понятия различными исследователями и объема резекции печени [5–7]. Чаще всего ПрПН определяется как нарушение одной или многих функций печени (синтетической, детоксикационной), включающее гипербилирубинемию, гипоальбуминемию, удлинение протромбинового времени, повышение сывороточного лактата и/или печеночную энцефалопатию различной степени. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные противоречивы и недостаточно отражают проблему пострезекционной печеночной недостаточности. [8].

Если клинические, лабораторные и основанные на методах визуализации предикторы и маркеры риска резекции печени хорошо освещены в литературе и исследованиях, иммуногистохимические маркеры намного позже попали в фокус внимания исследователей и обоснованно изучаются в последние годы, что позволяет говорить об актуальности проведения настоящего исследования [9, 10].

Среди иммуногистохимических предикторов регенерации печени можно выделить Ki-67, ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)), топоизомеразу 2α. Данные маркеры показывают степень активности пролиферации клеток после повреждения либо в связи с наличием клеток злокачественных опухолей. Имеются экспериментальные данные, показывающие на увеличение уровня данных маркеров через 48–72 ч после выполнения резекции печени и, как следствие, на увеличение количества гепатоцитов, перешедших в S- и M-фазы митотического цикла [11, 12]. Также необходимо оценивать соотношение субпопуляций моноцитов (тканевых макрофагов печени). Установив данное соотношение, можно предположить уровень регенераторной активности печени. Согласно данным литературы имеются сведения о том, что моноциты (макрофаги) изначально не дифференцируются на две субпопуляции (M1 и M2), а их дифференцировка происходит под влиянием определенных триггерных факторов микроокружения [8]. Под воздействием лигандов PRR-рецепторов и провоспалительных цитокинов макрофаги поляризуют себя в провоспалительные M1-клетки и начинают активно фагоцитировать структуры, несущие PAMP и DAMP-молекулы. Параллельно M1-клетки начинают разрушать внеклеточный матрикс, облегчая миграцию новых воспалительных клеток и синтезируют молекулы, направляющие их движение в очаг [13].

Цель исследования – оценка тканевых маркеров регенерации в качестве возможных предикторов развития и доказательства наличия пострезекционной печеночной недостаточности наряду с серологическими и клиническими маркерами у пациентов с планируемой или выполненной обширной резекцией печени.

Материалы и методы исследования. *Дизайн исследования.* Проведено проспективное обсервационное исследование «случай – контроль», в которое были включены 54 пациента, перенесшие обширную резекцию печени на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии в период с октября 2019 г. по октябрь 2023 г. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование: пациенты, которым показано выполнение обширной (4 и более сегмента) печени.

Методика забора материала. Для количественной иммуногистохимической оценки содержания тканевых маркеров регенерации, выбранных для исследования (Ki-67, PCNA, топоизомераза 2α), производилась инцизионная клиновидная биопсия остающегося фрагмента печени размером 2 × 2 см после проведения основного резекционного этапа перед ушиванием раны. Оцени-

вая имеющиеся литературные данные о доказанном пике концентрации изучаемых маркеров регенерации к 48–72 ч после выполнения резекции и сопоставляя данную информацию с крайне высокими рисками осложнений от проведения трепан-биопсии печени на 3-и сутки после резекции, было принято решение не выполнять биопсию печени в послеоперационном периоде и не подвергать дополнительному риску кровотечения пациентов, находящихся после резекции печени в скомпрометированном состоянии по системе гемостаза.

Иммуногистохимическое исследование биоптата. Для определения уровня экспрессии антигенов в гистологическом материале применялся метод иммуногистохимии. Гистологическая проводка материала осуществлялась в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа Leica TP 1020 (Leica Microsystems, Германия) по стандартной (спирты–ксилол-парафиновая среда) методике. При помощи ротационного электромеханического микротома Microm HM 340E (Thermo Scientific, США) приготавливались срезы толщиной 3 мкм, которые монтировались на высокоадгезивные стекла (МиниМед, Россия) и подсушивались. Для нивелирования антиген-маскирующего действия формалиновой фиксации срезы проходили высокотемпературную предобработку в буфере Tris/EDTA.

В качестве детекционной системы использовали безбиотиновую полимерную систему MACH 1 Universal HRP-Polymer Detection Kit (Biocare Medical, США). В качестве хромогена применялся Betazoid DAB (Biocare Medical). Контрастирование ядер осуществлялось гематоксилином Майера, затем срезы обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в монтирующую среду на основе полистирола.

Окрашенные препараты исследовались в проходящем свете с помощью микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems), микрофотосъемка проводилась с увеличением ×200 микрофотокамерой Leica DFC425 (Leica Microsystems). Морфометрический анализ проводился с использованием программного морфометрического пакета Image Pro Plus.

Статистические методы оценки результатов исследования. Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75]. Межгрупповые различия количественных показателей оценивались с помощью *U*-критерия Манна – Уитни, качественных параметров – с использованием точного критерия Фишера (*F*-критерия) на основе таблиц сопряженности.

Результаты исследования. Характеристика пациентов, перенесших обширную резекцию печени: медиана возраста – 59,5 лет (от 2 лет 8 месяцев до 81 года), что отражает включение как взрослых, так и редких педиатрических случаев; соотношение мужчин и женщин – 22 : 32, что указывает на несколько большую представленность женщин в группе; средняя длительность оперативного вмешательства – 402 мин (от 75 до 750 мин), что свидетельствует о значительной вариабельности сложности оперативных вмешательств; средний объем кровопотери – 400 мл (от 50 до 1 000 мл). Пострезекционная печеночная недостаточность Grade C, согласно классификации ISGLS (Inernational Study Group of Liver Surgery), наблюдалась в 14,8 % (8 из 54 случаев). Это соответствует данным мировой литературы, где частота тяжелых форм ПрПН колеблется в пределах 5–20 %. Летальный исход после оперативных вмешательств отмечен в 5 случаях (9,3 %). Все летальные исходы были ассоциированы с развитием тяжелой ПрПН и ее осложнений (полиорганная недостаточность, сепсис).

Заболевания, по поводу которых выполнялись обширные резекции печени, можно условно разделить на две группы: очаговые образования печени (43 случая, 79,6 %) и заболевания внепеченочных желчных протоков (8 случаев, 14,8 %). В группе очаговых образований печени структура заболеваний представлена следующим образом: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР) – 6 случаев (11,1 %); аденома – 3 случая (5,56 %); холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) – 10 наблюдений (18,5 %); альвококкоз – 6 случаев (11,1 %); метастатическое поражение печени при колоректальном раке (КРМ) – 15 наблюдений (27,8 %); фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) – 3 случая (5,56 %). В группе заболеваний внепеченочных желчных протоков имели место рак желчного пузыря – 4 случая (7,4 %) и васкулобилиарное повреждение – 4 случая (7,4 %). Наглядное отображение структуры показаний к резекции печени представлено на рис. 1.

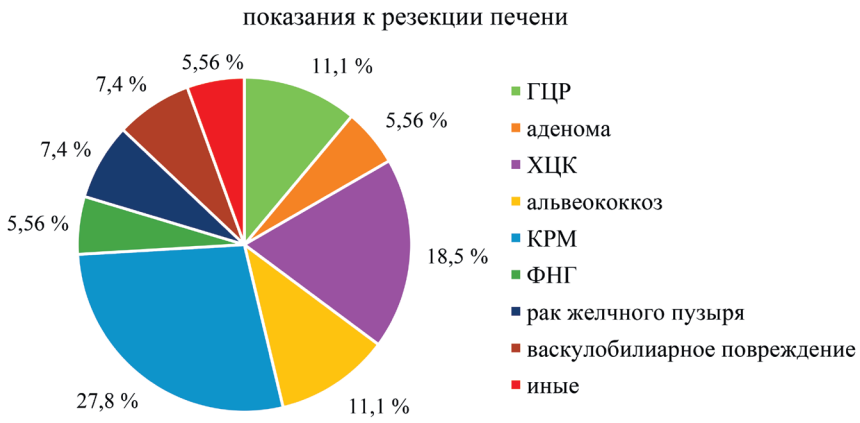


Рис. 1. Показания к выполнению обширной резекции печени

Fig. 1. Clinical indications for major liver resection

С учетом специфики разработанного дизайна исследования (забор материала для иммуногистохимического исследования производился интраоперационно не более чем через 1,5 ч после выполнения этапа резекции печени) удалось получить визуальное отображение каждого маркера, включенного в исследование, и изучить количественные характеристики содержания маркеров регенерации в тканях (рис. 2–4).

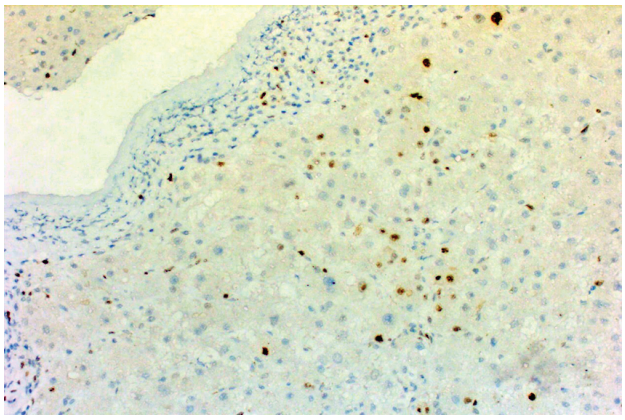


Рис. 2. Ki-67-положительное окрашивание 15 % ядер при увеличении ×200

Fig. 2. Ki-67 immunopositivity in 15 % of nuclei at ×200 magnification

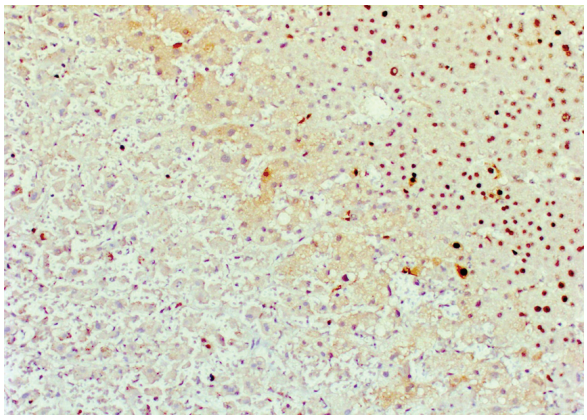


Рис. 3. PCNA-положительное окрашивание 80 % ядер при увеличении ×200

Fig. 3. PCNA immunopositivity in 80 % of nuclei at ×200 magnification

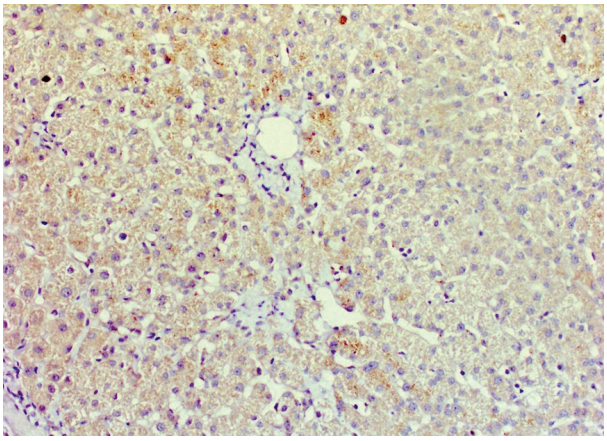


Рис. 4. Топоизомераза 2α-положительное окрашивание 20 % цитоплазмы при увеличении ×200

Fig. 4. Topoisomerase IIα immunopositivity in 20 % of cytoplasmic area at ×200 magnification

Количественные результаты иммуногистохимического исследования, показанные на рис. 2–4, говорят о следующем: в отношении Ki-67 положительная экспрессия выявлена в 15 % клеточных ядер, что отражает базовый уровень пролиферативной активности ткани на момент резекции; в отношении PCNA высокая экспрессия отмечена в 80 % ядер, указывая на значительную долю клеток, вовлеченных в процессы репликации ДНК; в отношении топоизомеразы 2α экспрессия обнаружена в 20 % цитоплазматических областей, что может свидетельствовать о ее роли не только в пролиферации, но и в других клеточных процессах (репарация ДНК, ремоделирование хроматина).

При анализе данных установлена сильная прямо пропорциональная корреляционная зависимость уровня Ki-67 от некоторых валидированных серологических маркеров острой печеночной недостаточности, частным примером которой является пострезекционная печеночная недостаточность: от уровня лактата, измеренного интраоперационно (r = 0,74, p < 0,05); от уровня международного нормализованного отношения (МНО) на 7-е сутки после операции (r = 0,81, p < 0,05). Результаты анализа показаны на рис. 5–6.

Статистически значимых различий в уровне иммуногистохимических маркеров регенерации печени (топоизомераза 2α и PCNA) при развившейся и неразвившейся пострезекционной печеночной недостаточности получено не было.

Обсуждение. Настоящее исследование было направлено на оценку потенциала иммуногистохимичесих маркеров (Ki-67, PCNA, топоизомеразы 2α) в качестве предикторов развития ПрПН после обширной резекции печени. Полученные результаты демонстрируют сильную прямую корреляционную связь между уровнем экспрессии Ki-67 и валидированными серологическими маркерами печеночной недостаточности: уровнем МНО на 7-е сутки после операции и уровнем лактата сыворотки крови, измеренным интраоперационно. Однако статистически значимых различий в уровнях изучаемых иммуногистохимических маркеров регенерации между пациентами с развившейся ПрПН и без нее выявлено не было.

Обнаруженная корреляция между уровнем Ki-67 и показателями МНО и лактата (r = 0,74 и r = 0,81 соответственно, p < 0,05) позволяет предположить, что пролиферативная активность в остающемся фрагменте печени, отражаемая положительной количественной реакцией Ki-67 в ядрах, связана с метаболическим и гемостазиологическим статусом в послеоперационном периоде. Данный факт биологически обоснован.

Во-первых, лактат является маркером анаэробного метаболизма и тканевой гипоксии. Его повышение интраоперационно может отражать нарушение перфузии печени или ранние признаки дисфункции. Корреляция с уровнем Ki-67 предполагает, что регенераторный ответ печени запускается параллельно с метаболическим стрессом либо как его следствие.

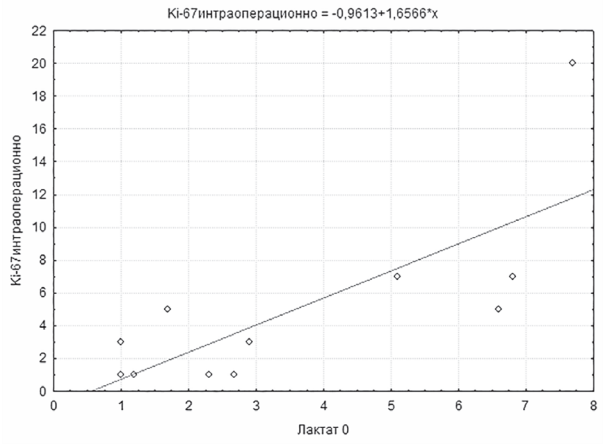


Рис. 5. Прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем Ki-67 и уровнем лактата, измеренного интраоперационно

Fig. 5. A direct correlation between Ki-67 levels and intraoperatively measured lactate concentrations

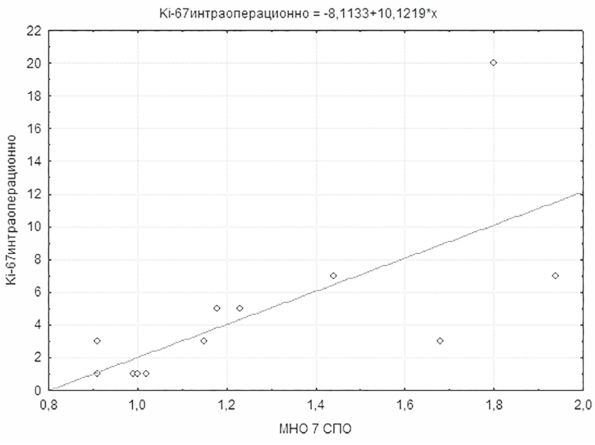


Рис. 6. Прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем Ki-67 и уровнем МНО на 7-е сутки после операции

Fig. 6. A direct correlation between Ki-67 levels and INR values on postoperative day 7

Во-вторых, значение МНО на 7-е сутки после операции отражает синтетическую функцию печени. Повышенный уровень МНО указывает на снижение выработки факторов свертывания. Сильная корреляционная зависимость с интраоперационным уровнем Ki-67 подразумевает, что пролиферативный потенциал ткани печени на момент выполнения резекции может влиять на ее способность восстанавливать синтетическую функцию в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, Ki-67 может служить косвенным маркером регенераторного потенциала печени. Он не вызывает ПрПН напрямую, а отражает готовность ткани к ответу на массивную потерю паренхимы.

В отличие от Ki-67 ни PCNA, ни топоизомераза 2α не показали значимой связи с развитием ПрПН. Это может быть обусловлено несколькими факторами. Согласно литературным данным пик экспрессии маркеров регенерации приходится на 48–72 ч после резекции. Взятие материала для исследования выполнялось интраоперационно (в течение 1,5 ч после резекции печени), вероятно, до полной активации регенераторного потенциала. Таким образом, измеренные уровни могут не отражать истинный пролиферативный ответ и ценность исследованных маркеров. Также следует отметить различия в биологических функциях исследованных маркеров. Ki-67 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла (кроме G0) и является универсальным маркером пролиферации. PCNA и топоизомераза 2α имеют более специализированные функции (репликация ДНК, ремоделирование хроматина) и могут активироваться с иной кинетикой. Топоизомераза 2α в исследовании выявлялась преимущественно в цитоплазме, что может указывать на нетипичную локализацию или функциональное состояние белка, не связанное напрямую с пролиферацией.

Выводы

1. Наличие сильной прямой корреляционной связи экспрессии Ki-67 с серологическими маркерами печеночной недостаточности (с интраоперационным уровнем лактата сыворотки крови ($r = 0{,}74$, $p < 0{,}05$) и уровнем МНО на 7-е сутки после операции ($r = 0{,}81$, $p < 0{,}05$)) позволяет рассматривать иммуногистохимическую оценку уровня Ki-67 как потенциально значимый дополнительный биомаркер для стратификации риска развития пострезекционной печеночной недостаточности и верификации ее наличия в послеоперационном периоде.

2. Отсутствие статистически значимой связи уровня экспрессии PCNA и топоизомеразы 2α с развитием ПрПН может быть обусловлено кинетикой экспрессии данных маркеров с пиком активации в интервале 48–72 ч после выполнения резекции печени, функциональной специализацией PCNA и топоизомеразы 2α, не всегда отражающей общую пролиферативную активность ткани, атипичной субклеточной локализацией топоизомеразы 2α у части гепатоцитов.

3. Отсутствие статистически значимых различий в уровнях экспрессии Ki-67, PCNA и топоизомеразы 2α между группами пациентов с развившейся и неразвившейся ПрПН ($p > 0{,}05$) может быть связано с методическими особенностями исследования – забором материала для исследования в течение 1,5 ч после резекции, до активации полноценной регенераторной реакции.

4. Иммуногистохимическую оценку активности Ki-67 можно использовать как дополнительный морфологический предоперационный маркер риска пострезекционной печеночной недостаточности у пациентов, которым показана биопсия печени по другим факторам риска развития ПрПН.

5. Полученные результаты демонстрируют перспективу разработки мультипараметрической прогностической модели риска развития ПрПН, интегрирующей иммуногистохимические, серологические и клинические параметры.

6. Полученные данные могут способствовать оптимизации послеоперационного мониторинга за пациентами группы повышенного риска развития ПрПН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Convergence Process of Volumetric Liver Regeneration After Living-Donor Hepatectomy / T. Aoki, H. Imamura, Y. Matsuyama [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2011. – Vol. 15, N 9. – P. 1594–1601. https://doi.org/10.1007/s11605-011-1590-y

2. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 9–17.

3. Dindo, D. Classification of Surgical Complications: a New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey / D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 240, N 2. – P. 205–213. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

4. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival / J. H. Angelsen, A. Horn, G. E. Eide, A. Viste // World Journal of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 12. – Art. 127. https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-127

5. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury [et al.] // Surgery. – 2011. – Vol. 149, N 5. – P. 713–724. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001

6. Профилактика острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 4. – С. 15–22.

7. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira [et al.] // Annals of Surgery. – 2009. – Vol. 250, N 2. – P. 187–196. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b13ca2

8. Dezső, K. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: Two distinct patterns / K. Dezső, P. Nagy, S. Paku // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 35, N 1. – P. 124–134. https://doi.org/10.1111/jgh.14721

9. Chemello L. Editorial: Prognostic factors in hepatocellular carcinoma / L. Chemello, P. K. Shukla, M. Dallio // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1331207. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1331207

10. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies / S. Ray, N. N. Mehta, A. Golhar, S. Nundy // Annals of Medicine and Surgery. – 2018. – Vol. 34. – P. 4–10. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012

11. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 / J. Gerdes, H. Lemke, H. Baisch [et al.] // The Journal of Immunology. – 1984. – Vol. 133, N 4. – P. 1710–1715. https://doi.org/10.4049/jimmunol.133.4.1710

12. Topoisomerase IIα Is Required for Embryonic Development and Liver Regeneration in Zebrafish / M. Dovey, E. E. Patton, T. Bowman [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2009. – Vol. 29, N 13. – P. 3746–3753. https://doi.org/10.1128/MCB.01684-08

13. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in hepatocellular carcinoma / I. O. Ng, E. C. Lai, S. T. Fan [et al.] // Cancer. – 1994. – Vol. 73, N 9. – P. 2268–2274. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940501)73:9%3C2268::aid-cncr2820730906%3E3.0.co;2-o

References

1. Aoki T., Imamura H., Matsuyama Y., Kishi Y., Kobayashi T., Sugawara Y., Makuuchi M., Kokudo N. Convergence Process of Volumetric Liver Regeneration After Living-Donor Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2011, vol. 15, no. 9, p. 1594–1601. https://doi.org/10.1007/s11605-011-1590-y

2. Patyutko Yu. I., Sagaidak I. V., Kotel'nikov A. G., Polyakov A. N., Chuchuev E. S., Pylev A. L., Chistyakova O. V., Shishkina N. A. Liver resection: cutrrent technologies for cancer. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii = Annals of HPB Surgery*, 2010, vol. 15, no. 2, pp. 9–17 (in Russian).

3. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of Surgical Complications: a New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery*, 2004, vol. 240, no. 2. pp. 205–213. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

4. Angelsen J. H., Horn A., Eide G. E., Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World Journal of Surgical Oncology*, 2014, vol. 12, art. 127. https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-127

5. Rahbari N. N., Garden O. J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R. [et al.]. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, 2011, vol. 149, no. 5, pp. 713–724. https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001

6. Shabunin A. V., Bedin V. V., Tavobilov M. M., Karpov A. A., Lebedev S. S., Aladin M. N. Prevention of acute post-hepatectomy liver failure in patients with liver echinococcosis. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal*, 2021, no. 4, pp. 15–22 (in Russian).

7. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L., Vauthey J. N., Dindo D., Schulick R. D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J. L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: five-year experience. *Annals of Surgery*, 2009, vol. 250, no. 2, pp. 187–196. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b13ca2

8. Dezső K., Nagy P., Paku S. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: Two distinct patterns. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, vol. 35, no. 1, pp. 124–134. https://doi.org/10.1111/jgh.14721

9. Chemello L., Shukla P. K., Dallio M. Editorial: Prognostic factors in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Medicine*, 2023, vol. 10, art. 1331207. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1331207

10. Ray S., Mehta N. N., Golhar A., Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Annals of Medicine and Surgery*, 2018, vol. 34, pp. 4–10. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012

11. Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H. H., Schwab U., Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology*, 1984, vol. 133, no. 4, pp. 1710–1715. https://doi.org/10.4049/jimmunol.133.4.1710

12. Dovey M., Patton E. E., Bowman T., North T., Goessling W., Zhou Y., Zon L. I. Topoisomerase IIα Is Required for Embryonic Development and Liver Regeneration in Zebrafish. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, vol. 29, no. 13, pp. 3746–3753. https://doi.org/10.1128/MCB.01684-08

13. Ng I. O., Lai E. C., Fan S. T., Ng M., Chan A. S., So M. K. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1994, vol. 73, no. 9, pp. 2268–2274. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940501)73:9%3C2268::aid-cncr2820730906%3E3.0.co;2-o

Информация об авторах

Бычковский Павел Андреевич – врач-хирург, заведующий операционным блоком. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: bychok92@yahoo.com. https://orcid.org/0009-0003-0188-715X

Щерба Алексей Евгеньевич – д-р мед наук, профессор, заместитель директора. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina.msth@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-0569-6150

Лебедь Ольга Александровна – врач-патологоанатом. Городское клиническое патологоанатомическое бюро (ул. Семашко, 8/8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lebedz.olga@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-6972-9903

Кирковский Леонид Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kirkovsky@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7852-4555

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-7023-4767

Information about the authors

Pavel A. Bychkovskiy – Surgeon, Head of the Operating Suite. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bychok92@yahoo.com. https://orcid.org/0009-0003-0188-715X

Aleksey E. Shcherba – D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina.msth@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-0569-6150

Olga A. Lebedz – Pathologist. City Clinical Pathological Anatomy Bureau (8/8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lebedz.olga@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6972-9903

Leonid V. Kirkovskiy – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Clinical Unit. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kirkovsky@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7852-4555

Oleg O. Rummo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0001-7023-4767

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.1-06:616.1-008.9-06:616.12-008.1-072.7
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-201-213

Поступила в редакцию 06.05.2026
Received 06.05.2026

Н. Б. Кончук[1], Е. А. Григоренко[1, 2], Н. П. Митьковская[1]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. Разработка профилактических мер, направленных на снижение риска развития сердечно-сосудистой токсичности (ССТ) и кардиоваскулярных осложнений у онкологических пациентов, соответствует стратегии развития медицины 5П, утвержденной Государственной программой социально-экономического развития Беларуси на 2026–2030 гг.

Цель работы – определить распространенность кардиоваскулярных факторов риска у женщин с раком молочной железы (РМЖ) и оценить влияние комплексного лечения данного заболевания на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Проведено проспективное одноцентровое исследование с участием 98 женщин с РМЖ. По шкале HFA-ICOS 76,5 % пациентов имели низкий, 23,5 % – умеренный риск развития ССТ. У 24,5 % женщин с РМЖ был выявлен отягощенный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, 54,1 % – дислипидемия, 19,4 % – артериальная гипертензия, 21,4 % – ожирение, у 6,1 и 33,7 % – факт активного и пассивного курения соответственно. У пациентов с РМЖ, не получавших кардиотропную терапию, после завершения противоопухолевого лечения определено снижение фракции выброса левого желудочка ($p < 0{,}001$), уменьшение отношения скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю диастолу ($p = 0{,}005$), отношения скоростей движения кольца митрального клапана в раннюю и позднюю диастолу ($p < 0{,}001$), увеличение толщины комплекса интима-медиа в области бифуркации сонной артерии ($p = 0{,}041$), снижение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии ($p = 0{,}018$), уровня альдостерона ($p = 0{,}012$), увеличение содержания в крови натрийуретического пептида ($p = 0{,}029$) и общего оксида азота ($p = 0{,}04$). Установлено, что комплексное лечение РМЖ у женщин с низким и умеренным риском ССТ приводит к субклиническим изменениям ССС. Назначение комбинации валсартана и карведилола является эффективным методом медицинской профилактики ССТ у данной категории пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая токсичность, антрациклины, кардиоваскулярные факторы риска, медицинская профилактика, рак молочной железы

Для цитирования: Кончук, Н. Б. Факторы риска сердечно-сосудистой токсичности у женщин с раком молочной железы / Н. Б. Кончук, Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 201–213. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-201-213

Natalya B. Kananchuk[1], Elena A. Grigorenko[1, 2], Natalya P. Mitkovskaya[1]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR TOXICITY IN WOMEN WITH BREAST CANCER

Abstract. The development of preventive measures aimed at reducing the risk of cardiovascular toxicity (CVT) and cardiovascular complications in cancer patients is in line with the 5P medicine development strategy approved by the State Program for the Socio-Economic Development of the Republic of Belarus for 2026–2030.

The aim of the study was to determine the prevalence of cardiovascular risk factors in women with breast cancer (BC) and to evaluate the impact of comprehensive treatment of this disease on the cardiovascular system. A prospective single-center study was conducted involving 98 women with BC. According to the HFA-ICOS scale, 76.5 % of patients had a low risk and 23.5 % had a moderate risk of developing CVT. A positive family history of cardiovascular disease was identified in 24.5 % of women with BC, dyslipidemia in 54.1 %, arterial hypertension (AH) in 19.4 %, 21.4 % had obesity, and 6.1 % and 33.7 % were active and passive smokers, respectively. In BC patients who did not receive cardiotropic therapy, completion of anticancer treatment was associated with: a decrease in left ventricular ejection fraction ($p < 0.001$), a reduction in the ratio of early to late transmitral flow velocities (E/A) ($p = 0.005$), a reduction in the ratio of early to late mitral annular velocities (e′/a′) ($p < 0.001$), an increase in intima-media thickness at the carotid bifurcation ($p = 0.041$), a decrease in endothelium-dependent dilation of the brachial artery ($p = 0.018$) and aldosterone levels ($p = 0.012$), as well as an increase in plasma B-type natriuretic peptide (BNP) ($p = 0.029$) and total nitric oxide ($p = 0.04$). It has been established that comprehensive treatment of BC in women with low to moderate risk of CVT leads to subclinical changes in the cardiovascular system. Prescribing a combination of valsartan and carvedilol is an effective method of medical prevention of CVT in this category of patients.

Keywords: cardiovascular toxicity, anthracyclines, cardiovascular risk factors, medical prevention, breast cancer

© Кончук Н. Б., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П., 2026

For citation: Kananchuk N. B., Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P. Risk factors for cardiovascular toxicity in women with breast cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 201–213 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-201-213

Введение. Болезни системы кровообращения (БСК) остаются основным классом хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), определяющих общий уровень заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь. За 10 лет (2015–2024 гг.) наблюдается устойчивый рост числа впервые установленных диагнозов БСК – 2 696 и 3 815 случаев на 100 тыс. населения в 2015 и 2024 гг. соответственно[1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в Республике Беларусь рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место и составляет 24,1 %. В 2024 г. диагноз РМЖ был впервые установлен у 5 639 женщин на 100 тыс. населения. Своевременность лечебно-профилактических вмешательств обеспечивает снижение показателей смертности у данной категории пациентов, благодаря чему одногодичная летальность составила 5,2 %, а выживаемость пациентов с 1 и 2 стадией РМЖ достигла 92,1 % [1].

Несмотря на успехи системы здравоохранения в лечении злокачественных новообразований, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) считаются основной причиной смерти у онкологических пациентов, ассоциированной с терапией рака и связанной с развитием сердечно-сосудистой токсичности (ССТ) [2–4].

Злокачественные новообразования и БСК, являясь ключевыми компонентами группы ХНИЗ, имеют общие факторы риска (ФР), включающие ожирение, сахарный диабет (СД), гиперлипидемию, артериальную гипертензию (АГ), курение, чрезмерное употребление алкоголя, низкую физическую активность и нерациональное питание [3, 5], и общие патофизиологические механизмы, такие как хроническое воспаление, оксидативный стресс, склонность к тромбообразованию. Эти процессы не только способствуют прогрессированию ХНИЗ, но и представляют собой потенциальные мишени для разработки лечебно-профилактических стратегий [4]. Оптимальный контроль традиционных ФР снижает вероятность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) за счет уменьшения воспаления, улучшения функции эндотелия и ослабления окислительного стресса. В 2026 г. опубликованы результаты проспективного когортного исследования по выявлению риска развития ХСН у пациентов через 12,5 лет после окончания лечения РМЖ. Результаты показали более высокую частоту развития ХСН в исследуемой когорте по сравнению с группой плохого контроля ФР: отношение рисков (ОР) составило 4,73 против 2,58 на 1 000 человеко-лет, при хорошем контроле ФР показатель ОР составил 1,2. Y. W. Cai et al. установили, что достижение целевого уровня одного ФР связано со снижением риска развития ХСН на 12 %, а контроль пяти ФР – на 24 % [2]. Таким образом, изменение образа жизни и контроль ФР играют ключевую роль в профилактике развития ХСН на фоне противоопухолевой терапии РМЖ. Однако пациенты с онкологическими заболеваниями, помимо этого, имеют высокий риск развития БСК, связанный с непосредственным токсическим воздействием методов лечения рака на сердечно-сосудистую систему (ССС) [5].

Согласно протоколам оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, комплексное лечение РМЖ помимо оперативного вмешательства включает назначение схем полихимиотерапии (ПХТ) с антрациклинами, блокаторами рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 и лучевой терапии (ЛТ)[2], обладающих кардиотоксическими эффектами на миокард [2, 5–7]. Для оценки риска развития ССТ рекомендуется использовать шкалу HFA-ICOS (Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society), которая учитывает особенности пациента (наличие АГ, СД, дислипидемии, хронической болезни почек, а также курение, возраст)

[1] Республика Беларусь: стат. ежегодник, 2025 / М-во статистики и анализа Респ. Беларусь; редкол.: И. В. Медведева (пред.) Т. П. Жигарев, Ж. Н. Василевская [и др.] // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Мн., 2025. – 305 с. – URL: https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/9be/bw58kf25iyvf50lhg5ggffbiroi4haqa.pdf (дата обращения: 26.04.2026).

[2] Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p (дата обращения: 29.04.2026).

и вид противоопухолевой терапии (планируемая высокая кумулятивная доза доксорубицина более 250 мг/м^2, ЛТ, назначение таргетной терапии). Стратификация риска ССТ позволяет классифицировать пациентов на категории низкого, среднего, высокого или очень высокого риска, а также принимать соответствующие управленческие решения в отношении лечебной тактики и диспансерного наблюдения [5, 7].

Y. Terui et al (2026) провели проспективное многоцентровое обсервационное исследование CHECK HEART-BC (комплексная визуализация для оценки повреждения сердца, связанного с химиотерапией, у пациентов с РМЖ), в результате которого была разработана модель прогноза развития ССТ, включающая 6 предикторов: частота сердечных сокращений (ЧСС), глобальная продольная деформация левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический и конечный диастолический диаметры ЛЖ, изменение правого желудочка (ПЖ), применение антрациклинов и трастузумаба [8]. В Республике Беларусь за последние годы были опубликованы результаты нескольких работ по поиску предикторов ССТ у пациентов с РМЖ, получавших схемы ПХТ с доксорубицином. Модели прогноза включали клинические, эхокардиографические показатели, данные генетических исследований [9, 10].

Эхокардиография (ЭхоКГ) с определением фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и показателей его продольной деформации (GLS) считается золотым стандартом в диагностике ССТ и требует проведения исследования сердца до инициации лечения рака и в процессе противоопухолевой терапии [5, 7]. Для раннего выявления повреждения миокарда на фоне введения антрациклинов и таргетной терапии рекомендовано определение уровней натрийуретического пептида (BNP) и тропонина (TnI) [5, 7, 11]. Их диагностическая ценность при обследовании пациентов с БСК была подтверждена крупномасштабными клиническими испытаниями, но в контексте выявления ССТ все еще не имеет надежных доказательств. Некоторые исследования показали, что TnI не является специфичным маркером ССТ ПХТ [8, 12]. В настоящее время продолжается работа по оценке диагностической значимости дополнительный маркеров, таких как С-реактивный белок, галектин-3, показатели оксидативного стресса, уровень ренина, альдостерона и др., которые потенциально могут использоваться в качестве предикторов развития субклинической ССТ [5, 6, 9].

Всем пациентам, у которых планируется лечение рака, необходимо обследование ССС, активное выявление и коррекция модифицируемых ФР, скрининг сопутствующей кардиоваскулярной патологии, стратификация риска развития ССТ. В случае определения высокого и очень высокого риска развития осложнений противоопухолевой терапии рекомендуется рассмотреть фармакологические стратегии с применением β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, статинов в соответствии с профильным клиническим протоколом лечения ХСН [4, 5, 7]. Однако, как показывают исследования, до 19 % женщин с РМЖ, отнесенные к низкому и среднему рискам развития ССТ, на фоне проведения ПХТ антрациклинами имеют признаки субклинического поражения миокарда [9]. В связи с этим существует потребность поиска дополнительных маркеров ССТ и разработки профилактических мер, направленных на снижение риска кардиоваскулярных осложнений у данной категории пациентов, что соответствует стратегии развития медицины 5П (предиктивная, профилактическая, персонализированная, партисипативная, прецизионная), утвержденной в рамках Государственной программы социально-экономического развития Беларуси на 2026–2030 гг.

Цель исследования – определить распространенность кардиоваскулярных ФР у женщин с РМЖ и оценить влияние комплексного лечения данного заболевания на состояние ССС.

Материалы и методы исследования. В период с 2013 по 2024 г. проведено рандомизированное одноцентровое проспективное исследование, в которое было включено 98 женщин в возрасте 45,0 (41,0; 49,0) лет.

Критерии включения:

возраст 18–65 лет;

установленный диагноз РМЖ, требующий проведения комплексного лечения с включением антрациклинсодержащих схем ПХТ;

письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения/исключения из исследования:

перенесенный острый коронарный синдром, наличие подтвержденной ишемической болезни сердца, АГ, клапанной патологии, кардиомиопатии различного генеза с клиническими проявлениями ХСН;

СД и другая патология эндокринных желез с нарушением функции на момент включения в исследование;

патология печени и почек с выраженным нарушением функций;

применение до включения в исследование лекарственных средств и методов лечения с доказанным кардиотоксическим эффектом;

предшествовавшее использование ПХТ и/или ЛТ по поводу онкологического заболевания;

отказ пациента от участия / продолжения участия в исследовании.

Проведен анализ клинических данных, показателей ЭхоКГ, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ), степени расширения плечевой артерии (ПА) при проведении пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии (ЭЗВПА), определен уровень мозгового BNP, общего оксида азота (общ. NO) и альдостерона на следующих этапах исследования:

1-й этап – исходные данные (на момент включения в исследование);

2-й этап – после окончания комплексного лечения РМЖ (оперативного, ПХТ, ЛТ).

Статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных статистических программ STATISTICA Base 10 for Windows Ru, 2007 (Version 10.0 StatSoft RUSSIA, серийный номер BXXR207F383502FA-D) и Microsoft Excel for Windows 8. Большинство признаков отличались от нормального распределения при использовании критерия Shapiro-Wilk's, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики. Описательная статистика представлена в виде Me (QL; QU), где Me – медиана, QL – величина 25 % и QU – 75 % процентили. Для сравнения динамики количественных переменных в двух зависимых группах использовали непараметрический критерий Wilcoxon test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Для стилистического улучшения графического представления собственных данных применялась модель искусственного интеллекта NotebookLM (https://notebooklm.google, дата доступа: 03.05.2026). Сгенерированные изображения были проверены на наличие ошибок («галлюцинаций»). Окончательная интерпретация результатов принадлежит авторам.

Характеристика пациентов. Распределение пациентов с РМЖ, включенных в исследование, по группам, согласно классификации TNM, представлено на рис. 1.

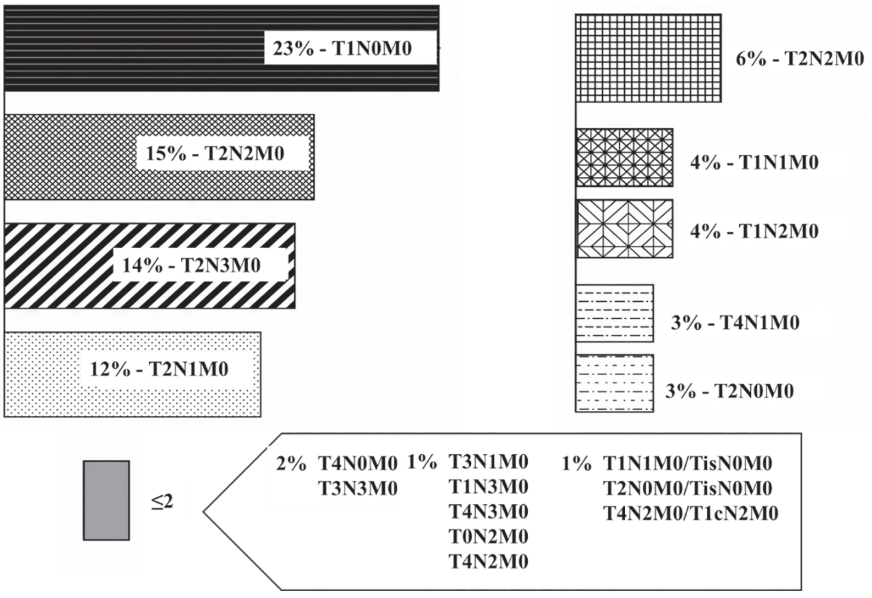


Рис. 1. Распределение пациентов по группам согласно классификации TNM

Fig. 1. Distribution of patients in groups according to the TNM classification

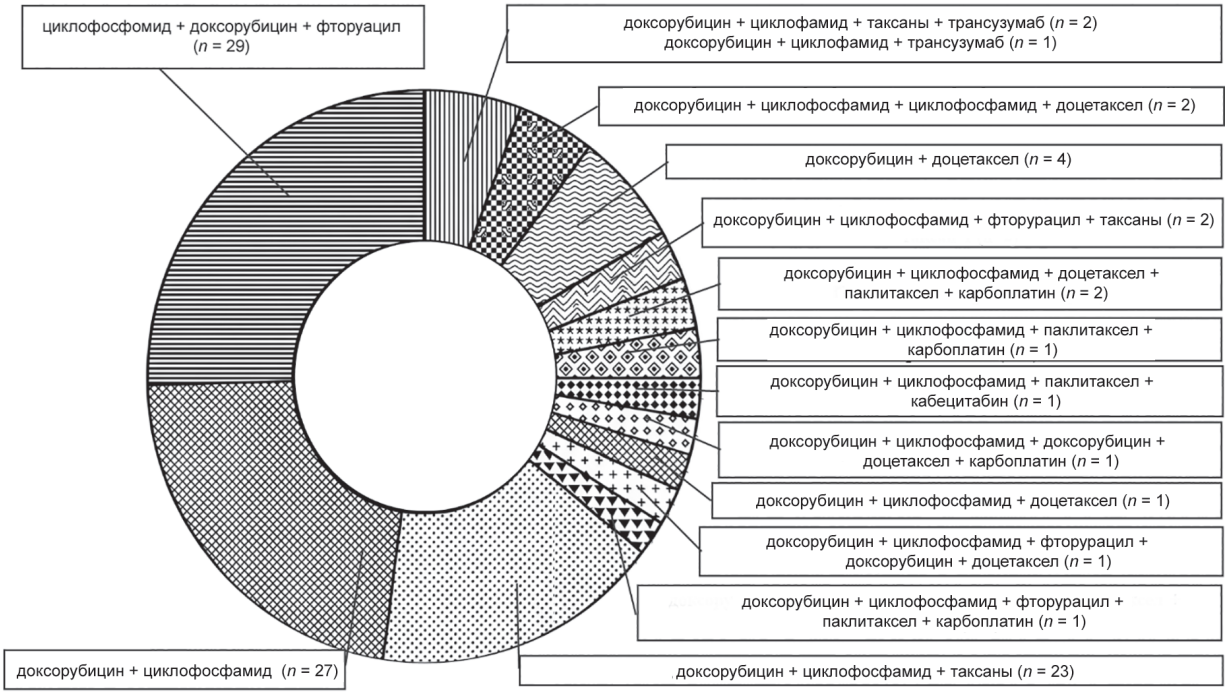


Рис. 2. Схемы ПХТ, применявшиеся для лечения РМЖ у женщин, включенных в исследование

Fig. 2. Polychemotherapy regimens used to treat breast cancer in women included in the study

Лечение РМЖ в исследуемых группах проводилось согласно действующему клиническому протоколу «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»[1]. Пациенты получили от 2 до 8 курсов ПХТ, включающих антрациклиновые антибиотики (рис. 2). У 46 % (n = 45) женщин с РМЖ была проведена послеоперационная дистанционная ЛТ на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения.

Для стратификации риска развития ССТ у женщин с РМЖ при первичном обследовании была проведена оценка распространенности основных кардиоваскулярных ФР: отягощенного наследственного анамнеза, курения, дислипидемии, нарушений жирового обмена (индекс массы тела (ИМТ) – более 25 кг/м^2), синдрома повышенного АД (рис. 3, 4).



Рис. 3. Число установленных фактов активного и пассивного курения у женщин с РМЖ, включенных в исследование

Fig. 3. The prevalence of active and passive smoking in women with BC included in the study

[1] Об утверждении клинического протокола …

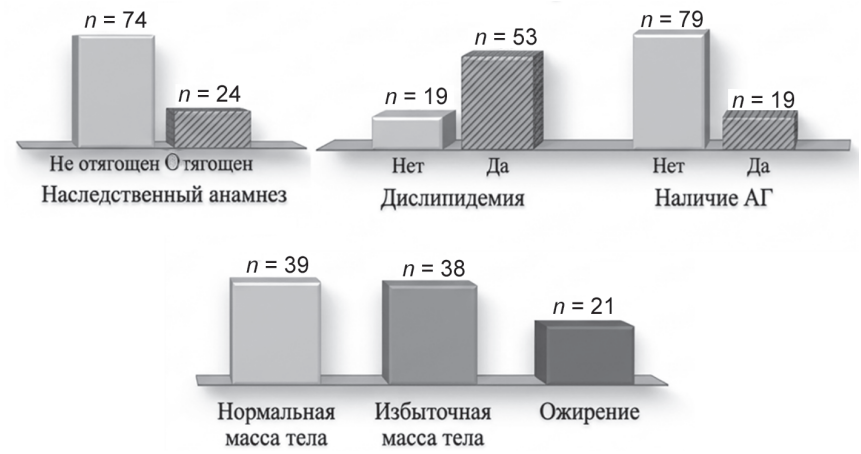


Рис. 4. Распространенность отягощенного наследственного анамнеза раннего развития кардиоваскулярной патологии, дислипидемии, наличия АГ, нарушений жирового обмена у пациентов с РМЖ

Fig. 4. Prevalence of a family history of early development of cardiovascular pathology, dyslipidemia, hypertension, and impaired fat metabolism in patients with BC

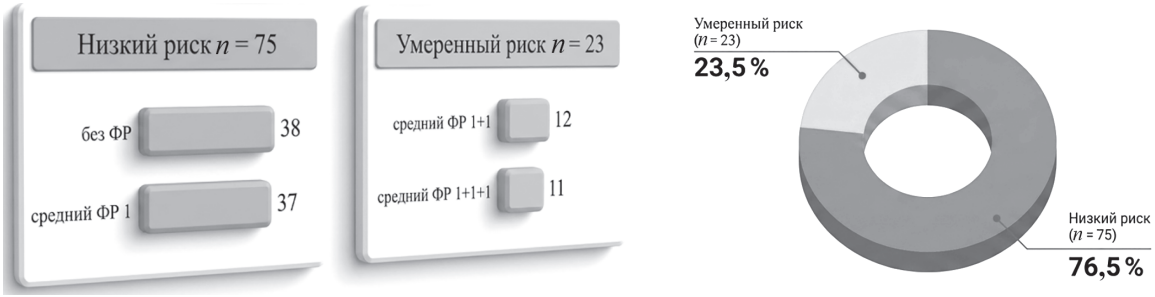


Рис. 5. Стратификация пациентов с РМЖ по шкале HFA-ICOS

Fig. 5. Stratification of patients with BC according to the HFA-ICOS scale

Установленный факт негативного воздействия активного курения на состояние ССС лежит в основе инициируемых массовых антитабачных компаний, при этом вред пассивного курения, как правило, недооценивается. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о повышении риска преждевременной смертности, раннего развития ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости у пациентов, являющихся пассивными курильщиками [13, 14]. В соответствии с результатами представленного исследования 33,7 % (n = 32) женщин указали на регулярное пассивное воздействие табачного дыма, что так же, как и факт активного использования сигарет, требует коррекции на этапе первичного медицинского контакта с пациентом.

Согласно международным рекомендациям нарушения липидного спектра, повышение АД выше 140/90 мм рт. ст., ИМТ более 30 кг/м^2 являются ФР развития ССТ [5, 7]. В результате проведенного исследования установлено, что 54,1 % женщин с РМЖ имели дислипидемию, 24,5 % – отягощенный анамнез раннего развития ССЗ у близких родственников, 19,4 % – АГ, 21,4 % – ожирение.

Расчет риска развития ССТ по шкале HFA-ICOS и распределение пациентов с РМЖ по группам риска представлены на рис. 5.

В группу низкого риска развития ССТ было отнесено 76,5 % пациентов, у которых в 38,8 % случаев (n = 38) отсутствовали ФР, в 37,8 % (n = 37) было выявлено наличие одного ФР. В группу умеренного риска вошли 12,2 % (n = 12) женщин с РМЖ и двумя ФР, а также 11,2 % (n = 11) пациентов с тремя ФР, одним из которых являлась впервые выявленная АГ. Общее число обследуемых пациентов с РМЖ и АГ составило 19 человек. С целью лечения синдрома повышенного АД на этапе включения в исследование им была назначена медикаментозная терапия в виде комби-

нации валсартана (40 мг два раза в сутки) и карведилола (3,125 мг два раза в сутки) с последующей коррекцией доз лекарственных препаратов для достижения целевого уровня АД и ЧСС.

Нормотензивные пациенты (n = 79) изначально при помощи программы Microsoft Excel Windows 8.1 методом компьютерной генерации случайных чисел были рандомизированы в группу 1 (n = 40), находившуюся под наблюдением по поводу РМЖ, и группу 2 (n = 39), дополнительно получавшую кардиотропную терапию (КТТ) в виде комбинации валсартана (20 мг два раза в сутки) и карведилола (3,125 мг два раза в сутки) с целью медицинской профилактики ССТ. В группе 2 из 39 женщин, которым предлагалось назначение КТТ, 15 отказались от приема лекарственных препаратов, в связи с чем были отнесены к группе 1. Таким образом, перед началом исследования были сформированы 3 группы пациентов:

группа 1 (РМЖ) – пациенты с РМЖ, находившиеся под динамическим наблюдением и не получавшие лекарственные препараты с целью медицинской профилактики ССТ (n = 55);

группа 2 (РМЖ + КТТ) – нормотензивные пациенты, не страдавшие АГ, на протяжении всего курса комплексного лечения РМЖ принимавшие комбинацию валсартана и карведилола (n = 24);

группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ) – пациенты с РМЖ и впервые выявленной АГ, получавшие комбинацию валсартана и карведилола с целью коррекции АД (n = 19).

Результаты и их обсуждение. Динамические изменения линейных размеров и объемных показателей ЛЖ до и после проведения комплексного лечения РМЖ представлены в табл. 1.

Таблица 1. **Показатели линейных размеров, объемов и систолической функции ЛЖ, Me (QL; QU)**

Table 1. **Parameters of linear dimensions, volume and systolic function of the LV, Me (QL; QU)**

Показатель	Группа 1 (РМЖ), n = 55		Группа 2 (РМЖ + КТТ), n = 24		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), n = 19		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
КДО, мл	86,0 (74,0; 100,0)	88,0 (70,0; 108,0)	86,0 (66,0; 114,5)	74,5 (64,5; 92,0)	95,0 (81,0; 118,0)	99,5 (79,0; 111,5)	p_1 = 0,094 p_2 = 0,049 p_3 = 0,376
КСО, мл	29,0 (25,0; 34,0)	32,0 (28,0; 39,0)	30,0 (21,0; 47,0)	29,0 (20,0; 36,0)	35,0 (30,0; 50,0)	31,0 (27,0; 38,0)	p_1 = 0,004 p_2 = 0,132 p_3 = 0,121
УО, мл	57,0 (48,0; 67,0)	55,0 (43,0; 68,0)	57,5 (44,0; 72,5)	49,0 (45,0; 56,5)	63,0 (52,0; 72,0)	62,0 (49,0; 74,0)	p_1 = 0,041 p_2 = 0,046 p_3 = 0,753
ТЗСд, мм	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	7,5 (7,0; 8,5)	8,0 (7,0; 9,0)	10,0 (9,0; 11,0)	9,0 (8,0; 10,0)	p_1 = 0,332 p_2 = 0,041 p_3 = 0,045
ТЗСс, мм	13,0 (13,0; 15,0)	14,0 (12,0; 15,0)	13,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 15,0)	15,0 (14,5; 17,0)	15,0 (12,5; 17,0)	p_1 = 0,177 p_2 = 0,259 p_3 = 0,376
ТМЖПд, мм	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,5; 9,5)	9,0 (8,0; 11,0)	9,0 (8,0; 10,0)	p_1 = 0,738 p_2 = 0,249 p_3 = 0,201
ТМЖПс, мм	13,0 (12,0; 15,0)	14,0 (12,0; 15,0)	13,5 (12,0; 15,0)	15,0 (14,0; 16,0)	16,0 (15,0; 18,0)	17,0 (15,0; 19,0)	p_1 = 0,505 p_2 = 0,061 p_3 = 0,505
ФВ ЛЖ, %	66,0 (62,0; 71,0)	60,0 (57,0; 66,0)	66,0 (60,0; 68,5)	65,0 (61,0; 71,0)	62,0 (58,0; 66,0)	64,0 (63,0; 68,0)	p_1 < 0,001 p_2 = 0,964 p_3 = 0,062
ИСс	0,4 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,5)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,4; 0,5)	p_1 < 0,001 p_2 = 0,353 p_3 = 0,411
ИСд	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,4 (0,5; 0,7)	0,6 (0,6; 0,6)	p_1 = 0,004 p_2 = 0,059 p_3 = 0,523

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ТЗСд – толщина задней стенки в диастолу, ТЗСс – толщина задней стенки в систолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, ИСс – индекс сферичности в систолу, ИСд – индекс сферичности в диастолу.

В группе 1 (РМЖ) на 2-м этапе обследования выявлено увеличение КСО ЛЖ на 14,3 (5,6; 37,5) % со снижением УО ЛЖ: 57,0 (48,0; 67,0) мл и 55,0 (43,0; 68,0) мл соответственно, $p = 0{,}047$. В группе 2 (РМЖ + КТТ) линейные и объемные показатели ЛЖ после завершения комплексного лечения РМЖ не изменились. В группе 3 (РМЖ + АГ + КТТ) после окончания лечения рака уменьшилась толщина ЗС ЛЖ в диастолу: 10,0 (9,0; 11,0) мм и 9,0 (8,5; 10,0) соответственно, $p = 0{,}045$.

Динамика показателей диастолической функции ЛЖ, структурных и объемных характеристик правых отделов сердца до и после проведения комплексного лечения РМЖ представлена в табл. 2, 3.

Таблица 2. **Динамика показателей диастолической функции ЛЖ, Me (QL; QU)**

Table 2. **Changes in diastolic function parameters of the LV, Me (QL; QU)**

Показатель	Группа 1 (РМЖ), $n = 55$		Группа 2 (РМЖ + КТТ), $n = 24$		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), $n = 19$		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
E/*A*	1,4 (1,1; 1,7)	1,2 (1,1; 1,5)	1,6 (1,4; 1,7)	1,3 (1,2; 1,5)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,4)	$p_1 = 0{,}005$ $p_2 = 0{,}054$ $p_3 = 0{,}647$
Em/*Am*	1,4 (1,2; 1,7)	1,2 (1,0; 1,6)	1,3 (1,2; 1,6)	1,4 (1,3; 1,8	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,8; 1,4)	$p_1 < 0{,}001$ $p_2 = 0{,}091$ $p_3 = 0{,}981$
E/*Em*	5,3 (4,4; 6,4)	5,3 (4,3; 6,4)	5,0 (4,3; 5,7)	4,8 (4,0; 5,3)	5,5 (4,8; 8,5)	5,4 (4,0; 6,7)	$p_1 = 0{,}860$ $p_2 = 0{,}179$ $p_3 = 0{,}036$
ЛП ПЗР, мм	34,0 (31,0; 36,0)	35,0 (31,0; 38,0)	33,0 (29,5; 37,5)	34,0 (29,5; 37,0)	38,0 (37,0; 40,0)	35,0 (33,0; 39,0)	$p_1 = 0{,}024$ $p_2 = 0{,}877$ $p_3 = 0{,}266$
МСс, дин/см^2	159,9 (133,1; 198,0)	172,2 (135,3; 198,6)	168,1 (115,0; 200,0)	149,1 (125,0; 203,5)	246,8 (211,8; 306,0)	231,0 (150,2; 273,7)	$p_1 = 0{,}527$ $p_2 = 0{,}886$ $p_3 = 0{,}024$
МСд, дин/см^2	78,4 (61,3; 94,5)	81,6 (62,5; 97,2)	75,0 (59,5; 91,7)	72,8 (58,8; 101,1)	132,5 (104,0; 148,5)	102,6 (96,0; 125,6)	$p_1 = 0{,}272$ $p_2 = 0{,}530$ $p_3 < 0{,}001$
ОТС	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,4)	0,4 (0,3; 0,4)	$p_1 = 0{,}580$ $p_2 = 0{,}103$ $p_3 = 0{,}360$
ИММ, г/м^2	68,4 (60,2; 80,2)	72,7 (60,6; 82,1)	76,6 (63,4; 83,5)	74,2 (66,1; 81,8)	108,1 (82,1; 127,1)	89,8 (73,9; 107,4)	$p_1 = 0{,}550$ $p_2 = 0{,}954$ $p_3 = 0{,}022$
КДД в ЛЖ, мм рт. ст.	9,4 (7,6; 10,7)	10,6 (8,7; 12,9)	8,2 (7,2; 9,2)	8,4 (7,0; 9,3)	10,0 (8,0; 11,1)	10,3 (8,3; 11,8)	$p_1 = 0{,}004$ $p_2 = 0{,}903$ $p_3 = 0{,}936$
КДНС, дин/см^2	8,1 (5,9; 10,3)	9,6 (7,5; 12,4)	6,8 (5,2; 9,2)	8,0 (6,3; 9,6)	11,2 (9,7; 15,5)	11,8 (9,5; 12,9)	$p_1 = 0{,}001$ $p_2 = 0{,}673$ $p_3 = 0{,}153$

Примечание. *E*/*A* – отношение скоростей трансмитральных потоков в раннюю и позднюю диастолу, *Em*/*Am* – отношение скоростей движения кольца митрального клапана в раннюю и позднюю диастолу, *E*/*Em* – отношение раннедиастолической скорости трансмитрального потока к раннедиастолической скорости движения фиброзного кольца, ЛП ПЗР – передне-задний размер левого предсердия, МСс – миокардиальный стресс в систолу, МСд – миокардиальный стресс в диастолу, ОТС – относительная толщина стенок, ИММ – индекс массы миокарда, КДД в ЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке, КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки.

В группе 1 (РМЖ) после завершения комплексного лечения РМЖ, в отличие от групп 2 и 3, во время 2-го этапа исследования установлено увеличение ЛП ПЗР, КДД и КДНС ЛЖ (табл. 2).

При сравнительном анализе линейных размеров ПЖ, его диастолической функции, $ДЛА_{ср.}$ до и после проведения комплексного лечения РМЖ в группах 1 (РМЖ) и 2 (РМЖ + КТТ) межгрупповых различий не выявлено. В группе 3 (РМЖ + АГ + КТТ) по сравнению с группой 1 (РМЖ) установлены более низкие показатели соотношения $E_{тк}/A_{тк}$ ($p = 0{,}002$), *Em*/*Am* ($p < 0{,}001$), большие

линейные значения передне-заднего размера ($p = 0{,}002$) и длины ПЖ ($p < 0{,}001$). Выявлены внутригрупповые различия, свидетельствующие об увеличении показателей среднего давления в лёгочной артерии ($p = 0{,}027$), линейных передне-задних размеров ($p = 0{,}027$) и длины ПЖ ($p = 0{,}019$).

Таблица 3. **Динамика показателей линейных размеров ПЖ, давления в лёгочной артерии, диастолической функции ПЖ, Me (QL; QU)**

Table 3. **Changes in linear dimensions of the right ventricle (RV), pulmonary artery pressure, diastolic function of the RV, Me (QL; QU)**

Показатель	Группа 1 (РМЖ), $n = 55$		Группа 2 (РМЖ + КТТ), $n = 24$		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), $n = 19$		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.	13,5 (9,9; 18,2)	15,0 (11,7; 19,0)	10,3 (8,0; 15,5)	14,5 (11,8; 17,5)	14,9 (9,0; 17,0)	17,5 (11,7; 21,3)	$p_1 = 0{,}027$ $p_2 = 0{,}023$ $p_3 = 0{,}071$
TAPS, мм	26,0 (23,0; 27,0)	25,0 (22,0; 27,0)	26,0 (23,0; 29,0)	27,0 (24,0; 30,0)	27,0 (23,0; 30,0)	26,0 (24,0; 28,0)	$p_1 = 0{,}129$ $p_2 = 0{,}958$ $p_3 = 0{,}276$
$E_{тк}/A_{тк}$	1,5 (1,2; 1,8)	1,3 (1,2; 1,8)	1,5 (1,3; 1,8)	1,3 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,4)	$p_1 = 0{,}083$ $p_2 = 0{,}104$ $p_3 = 0{,}663$
$Em/Am_{тк}$	1,2 (1,1; 1,3)	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,8; 1,3)	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	$p_1 = 0{,}000$ $p_2 = 0{,}988$ $p_3 = 0{,}619$
$S_{тк}$, см/с	13,2 (13,0; 15,0)	13,0 (12,0; 14,0)	13,6 (12,9; 15,0)	13,5 (12,5; 14,0)	13,2 (11,0; 14,0)	14,0 (12,0; 14,8)	$p_1 = 0{,}083$ $p_2 = 0{,}356$ $p_3 = 0{,}363$
ПЖ ПЗР, мм	27,0 (24,0; 28,0)	28,0 (26,0; 30,0)	27,0 (25,0; 28,5)	26,6 (23,5; 28,0)	30,0 (28,0; 31,0)	30,0 (24,0; 31,0)	$p_1 = 0{,}027$ $p_2 = 0{,}237$ $p_3 = 0{,}278$
ПЖ длина, мм	69,0 (64,0; 74,0)	66,0 (61,0; 70,0)	68,0 (61,5; 72,5)	68,5 (64,5; 73,0)	72,0 (68,0; 79,0)	73,0 (68,0; 77,0)	$p_1 = 0{,}019$ $p_2 = 0{,}513$ $p_3 = 0{,}469$

Примечание. $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в лёгочной артерии, TAPS – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, $E_{тк}/A_{тк}$ – отношение скоростей транстрикуспидальных потоков в раннюю и позднюю диастолу, $Em/Am_{тк}$ – отношение скоростей движения кольца трикуспидального клапана в раннюю и позднюю диастолу, $S_{тк}$ – систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана, ПЖ ПЗР – передне-задний размер правого желудочка, ПЖ длина – длина правого желудочка в диастолу.

Для оценки структурного состояния эндотелия до и после проведения противоопухолевой терапии проведено УЗИ БЦА с измерением толщины КИМ общей сонной артерии слева (КИМ ОСА слева), в области бифуркации (КИМ ОСА биф. слева), справа (КИМ ОСА справа), справа в области бифуркации (КИМ ОСА биф. справа). При выполнении внутригрупповых сравнений выявлено увеличение толщины КИМ ОСА биф. слева в группах 1 и 3 (табл. 4).

Таблица 4. **Динамика показателей КИМ до и после лечения РМЖ, Me (QL; QU)**

Table 4. **Changes in intima-media thickness (IMT) before and after BC treatment, Me (QL; QU)**

Показатель	Группа 1 (РМЖ), $n = 55$		Группа 2 (РМЖ + КТТ), $n = 24$		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), $n = 19$		p-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
КИМ ОСА слева, мм	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,6; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	$p_1 = 0{,}754$ $p_2 = 0{,}938$ $p_3 = 0{,}263$
КИМ ОСА биф. слева, мм	0,6 (0,6; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,8 (0,6; 0,9)	0,9 (0,6; 1,4)	$p_1 = 0{,}041$ $p_2 = 0{,}532$ $p_3 = 0{,}014$

Окончание табл. 4

Показатель	Группа 1 (РМЖ), *n* = 55		Группа 2 (РМЖ + КТТ), *n* = 24		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), *n* = 19		*p*-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
КИМ ОСА справа, мм	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,6; 0,6)	0,6 (0,6; 0,8)	0,7 (0,6; 0,8)	$p_1 = 0{,}233$ $p_2 = 0{,}513$ $p_3 = 0{,}203$
КИМ ОСА биф. справа, мм	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,6 (0,6; 0,8)	0,6 (0,6; 0,7)	0,7 (0,6; 0,9)	0,7 (0,7; 1,6)	$p_1 = 0{,}140$ $p_2 = 0{,}695$ $p_3 = 0{,}172$

Для оценки изменений функционального состояния эндотелия в процессе лечения РМЖ проведена проба ЭЗВПА с оценкой процента (%) расширения ПА (Δd) на 1-м и 2-м этапах исследования (табл. 5).

Таблица 5. **Динамика расширения ПА по данным пробы ЭЗВПА до и после лечения РМЖ, Me (QL; QU)**
Table 5. **Endothelium-dependent brachial artery dilation (EDBA test) before and after the BC treatment, Me (QL; QU)**

Показатель	Группа 1 (РМЖ), *n* = 55		Группа 2 (РМЖ + КТТ), *n* = 24		Группа 3 (РМЖ + АГ + КТТ), *n* = 19		*p*-уровень
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Δd, %	13,0 (10,0; 16,0)	9,0 (6,0; 12,0)	12,0 (7,5; 17,0)	13,5 (10,5; 18,5)	11,0 (5,0; 13,0)	11,0 (3,0; 17,0)	$p_1 = 0{,}018$ $p_2 = 0{,}263$ $p_3 = 0{,}861$

В группе 1 (РМЖ) после завершения комплексного лечения РМЖ в сравнении с исходными данными, полученными на 1-м этапе исследования, выявлено снижение показателей дилатации ПА ($p = 0{,}018$), что указывает на ухудшение эндотелиальной функции. В группах, где назначалась КТТ, достоверных внутригрупповых изменений не выявлено (табл. 5).

При сравнительном межгрупповом анализе показателей ЭЗВПА по исходным данным группы 1 (РМЖ) и 2 (РМЖ+КТТ) были сопоставимы. После окончания противоопухолевой терапии в группе 1 установлены более низкие показатели степени расширения ПА, чем в группе 2, где назначалась комбинация валсартана и карведилола ($p = 0{,}012$).

Определение уровня биомаркеров при проведении противоопухолевой терапии РМЖ является важным компонентом раннего выявления пациентов с субклиническими проявлениями ССТ. Для оценки объемной перегрузки миокарда, показателей оксидативного стресса, состояния ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) на 1-м и 2-м этапах исследования определялась динамика изменений уровней BNP, общ. NO, альдостерона (рис. 6).

При оценке внутригрупповых изменений установлено увеличение уровня BNP ($p = 0{,}029$) в группе 1 (РМЖ) и снижение данного показателя в группе 2 (РМЖ + КТТ) ($p = 0{,}008$) соответственно до и после проведения комплексного лечения основного заболевания. При сравнительном анализе уровня BNP до начала противоопухолевой терапии и по ее окончании межгрупповых различий не выявлено: группы 1 (РМЖ) и 2 (РМЖ + КТТ) – $p = 0{,}060$ и $p = 0{,}070$ соответственно; группы 1 (РМЖ) и 3 (РМЖ + АГ + КТТ) – $p = 0{,}119$ и $p = 0{,}151$ соответственно; группы 2 (РМЖ + КТТ) и 3 (РМЖ + АГ + КТТ) – $p = 0{,}889$ и $p = 0{,}958$ соответственно (рис. 6, *a*).

Определено повышение уровня NO в группе 1 (РМЖ) и его снижение в группе 2 (РМЖ + КТТ) до и после проведения комплексного лечения РМЖ. У пациентов группы 3 (РМЖ + АГ + КТТ) достоверных внутригрупповых изменений не выявлено. При сравнительном анализе уровня NO до начала противоопухолевой терапии и по ее окончании межгрупповых изменений также не установлено: группы 1 (РМЖ) и 2 (РМЖ + КТТ) – $p = 0{,}088$ и $p = 0{,}172$ соответственно; группы 1 (РМЖ) и 3 (РМЖ + АГ + КТТ) – $p = 0{,}527$ и $p = 0{,}665$ соответственно; группы 2 (РМЖ + КТТ) и 3 (РМЖ + АГ + КТТ) – $p = 0{,}099$ и $p = 0{,}351$ соответственно (рис. 6, *c*).

Выявлено снижение уровня альдостерона в группе 1 (РМЖ) после завершения противоопухолевой терапии. В группах, где назначалась КТТ, достоверных внутригрупповых и межгрупповых изменений не установлено, однако прослеживалась тенденция к снижению данного показателя, отражающая общий тренд выявленных изменений (рис. 6, *b*).

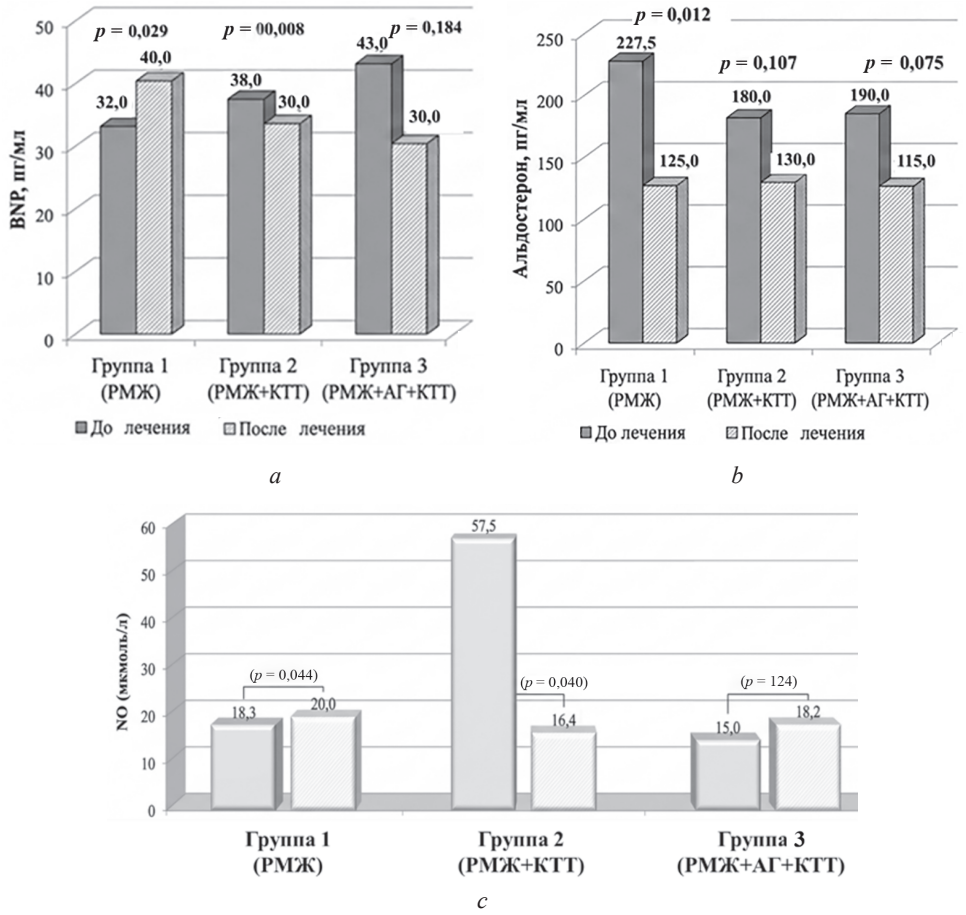


Рис. 6. Динамика уровня BNP (*a*); динамика уровня альдостерона (*b*); динамика уровня общ. NO у женщин с РМЖ до и после проведения комплексного лечения основного заболевания (*c*)

Fig. 6. Dynamics of levels of BNP (*a*); dynamics of levels of aldosterone (*b*); dynamics of levels of total NO in women with BC before and after the complex treatment of main disease (*c*)

Заключение. Таким образом, несмотря на низкий и средний риски развития ССТ, согласно шкале HFA-ICOS, после окончания комплексной терапии РМЖ у пациентов, не получавших кардиопротективную терапию, выявлены субклинические изменения, свидетельствующие о негативной динамике показателей систоло-диастолической функции обоих желудочков, увеличении толщины КИМ сонных артерий и нарушениях дилатации ПА. Наряду с применением нефармакологических методов медицинской профилактики (коррекция модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска) у всех пациентов изучаемой когорты в группах исследования, где была назначена комбинация валсартана и карведилола, данные изменения ССС отсутствовали.

Установлено, что комплексное лечение РМЖ с включением антрациклинов увеличивало объемную перегрузку миокарда, ухудшало функциональное состояние эндотелия сосудов и способствовало усилению оксидативного стресса, о чем свидетельствовало увеличение уровня натрийуретического пептида и общ. NO, снижение показателей ЭЗВПА в группе пациентов с РМЖ, не получавших кардиопротективную терапию. Назначение с целью медицинской профилактики ССТ комбинации валсартана и карведилола препятствовало развитию данных изменений.

Одним из патогенетических механизмов ССТ антрациклинов считается активация РААС, приводящая к увеличению уровня альдостерона [6]. Однако в проведенном исследовании в крови женщин с РМЖ выявлена тенденция к снижению уровня альдостерона с достижением статистической значимости в группе пациентов, не получавших кардиопротективную терапию, что диктует необходимость планирования дальнейших научных исследований с изучением дополнительных маркеров дисфункции надпочечников и гормонов стресса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2015–2024 гг. / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, А. А. Евмененко [и др.]; под ред. С. Л. Полякова. – Мн.: ГУ «Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова», 2025. – 283 с.

2. Comprehensive multiple risk factor control in cancer survivors to mitigate heart failure risk: insights from a prospective cohort study / Y.-W. Cai, J.-W. Gao, M.-X. Wu [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2026. – Vol. 33, N 4. – P. 578–586. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf711

3. Coronary artery disease and cancer: Shared risk factors, pathogenesis, and treatment effects / N. Charbel, K. Aramouni, S. Sater, F. Kreidieh // American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. – 2026. – Vol. 61. – Art. 100702. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2025.100702

4. Evaluating cardioprotective strategies for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: insights from a systematic review and network meta-analysis / R. Liu, C. Fan, X. Liu [et al.] // Cardio-Oncology. – 2025. – Vol. 11, N 1. – Art. e.65. https://doi.org/10.1186/s40959-025-00332-7

5. Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure in Cancer Patients and Survivors. A Clinical Consensus Statement of the Heart Failure Association, the European Association of Preventive Cardiology of the ESC, and the ESC Council of Cardio-Oncology / A. Rakisheva, D. Farmakis, A. Attanasio [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2025. – Vol. 27, N 11. – P. 2084–2099. https://doi.org/10.1002/ejhf.3753

6. Utility of Monitoring Renin and Aldosterone Levels In Determining Efficacy of Chemotherapy / S. A. Haider, Z. H. Haroon, A. I. Paracha [et al.] // Pakistan Armed Forces Medical Journal. – 2025. – Vol. 75, N 5. – P. 841–844. https://doi.org/10.51253/pafmj.v75i5.9143

7. Консенсус экспертов Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, Ассоциации онкологов России и Ассоциации кардиоонкологов Евразии «Кардиопротекция 2025: современные подходы к профилактике кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии». Часть I. Введение, цели, методы выявления кардиоваскулотоксичности и стратификация риска / Е. В. Шляхто, А. Д. Каприн, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 10. – С. 4–17.

8. Risk Prediction Models of Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer: Multicenter Prospective CHECK HEART-BC Study / Y. Terui, K. Nochioka, H. Ota [et al.] // JACC: Asia. – 2026. – Vol. 6, N 2. – P. 229–241. https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2025.08.018

9. Молекулярно-генетические показатели вероятности развития ранних признаков нарушения систолической функции миокарда при химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS) / И. А. Карпуть, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 10. – С. 67–79.

10. Конончук, Н. Б. Метод прогнозирования снижения фракции выброса левого желудочка на фоне комплексного лечения рака молочной железы / Н. Б. Конончук, Н. П. Митьковская // Кардиология в Беларуси. – 2024. – Т. 16, № 6. – С. 600–611.

11. Standardizing the Clinical Approach to Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: Applying Cardio-Oncology Guidelines as a Practical Tool for Hematology and Oncology Providers / A. Ali, S. C. Clasen, A. Blaes [et al.] // Cancer Medicine. – 2026. – Vol. 15, N 4. – Art. e71682. https://doi.org/10.1002/cam4.71682

12. Analysis of Cardiotoxicity and Risk Factors of Breast Cancer Chemotherapy Drugs: A Five-Year Single-Centre Retrospective Study in Early Breast Cancer / F. Ju, H. Gu, L. Yu [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2025. – Vol. 2025, N 19. – P. 6505–6517. https://doi.org/10.2147/dddt.s516457

13. Secondhand tobacco smoke and risk of atrial fibrillation: An observational epidemiologic and gene-environment interaction analysis / T.-M. Rhee, K.-Y. Lee, J. M. Choi [et al.] // Heart Rhythm. – 2025. – Vol. 19. – P. 1547–5271. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2025.08.021

14. Has the impact of cigarette smoking on mortality been underestimated by overlooking second-hand smoke? Tohoku medical megabank community-based cohort study / M. Takase, N. Nakaya, K. Tanno [et al.] // BMJ Public Health. – 2025. – Vol. 3, N 1. – Art. e.001746. https://doi.org/10.1136/bmjph-2024-001746

References

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F., Stremous M. V., Romanovich O. N., Ipatii T. B. *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2015–2024*. Minsk, State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov”, 2025. 283 p. (in Russian).

2. Cai Y.-W., Gao J.-W., Wu M.-X., Huang Z.-G., Liao G.-H., Zeng Ch.-R., Liu P.-M., Chen Y.-X., Wang J.-F., Zhang H.-F. Comprehensive multiple risk factor control in cancer survivors to mitigate heart failure risk: insights from a prospective cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2026, vol. 33, no. 4, pp. 578–586. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf711

3. Charbel N., Aramouni K., Sater S., Kreidieh F. Coronary artery disease and cancer: Shared risk factors, pathogenesis, and treatment effects. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 2025, vol. 61, art. 100702. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2025.100702

4. Liu R., Fan C., Liu X., Li M., Zhang Y., Zhang M. Evaluating cardioprotective strategies for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer: insights from a systematic review and network meta-analysis. *Cardiooncology Cardio-Oncology*, 2025, vol. 11, no 1, art. 65. https://doi.org/10.1186/s40959-025-00332-7

5. Rakisheva A., Farmakis D., Attanasio A., Genis A. B., Cohen-Solal A., Gulati G., Halle M. [et al.]. Prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure in cancer patients and survivors. A Clinical Consensus Statement of the Heart Failure Association, the European Association of Preventive Cardiology of the ESC, and the ESC Council of Cardio-Oncology. *European Journal of Heart Failure*, 2025, vol. 27, no. 11, pp. 2084–2099. https://doi.org/10.1002/ejhf.3753

6. Haider S. A., Haroon Z. H., Paracha A. I., Bibi A., Nayyar M. W., Ansari U. Utility of Monitoring Renin and Aldosterone Levels In Determining Efficacy of Chemotherapy. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 2025, vol. 75, no. 5, pp. 841–844. https://doi.org/10.51253/pafmj.v75i5.9143

7. Shlyakhto E. V., Kaprin A. D., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Khabarova N. V., Il'gisonis I. S., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Tarlovskaya E. I., Potievskaya V. I. Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the Society of Heart Failure Specialists, the Russian Association of Oncologists and the Eurasian Association of Cardio-Oncologists. "Cardioprotection 2025: Modern Approaches to Preventing Cardiovasculotoxicity in Antitumor Therapy". Part I. Introduction, Objectives, Cardiovasculotoxicity Detection Methods and Risk Stratification. *Kardiologiya* [Kardiologiia]. 2025, vol. 65, no. 10, pp. 4–17 (in Russian).

8. Terui Y., Nochioka K., Ota H., Tada H., Sato H., Miyata S. [et al.]. Risk Prediction Models of Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer: Multicenter Prospective CHECK HEART-BC Study. *JACC Asia*, 2026, vol. 6, no. 2, pp. 229–241. https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2025.08.018

9. Karput' I. A., Snezhitskii V. A., Kurbat M. N., Gorustovich O. A., Kopytskii A. V., Babenko A. S. Molecular genetic indicators of the probability of early myocardial systolic dysfunction signs in doxorubicin chemotherapy in patients with breast cancer of moderate and low HFA-ICOS risk groups. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2024, vol. 29, no. 10, pp. 67–79 (in Russian).

10. Kononchuk N. B., Mit'kovskaya N. P. Method for Predicting a Decrease in Left Ventricular Ejection Fraction in Comprehensive Treatment of Breast Cancer. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*, 2024, vol. 16, no. 6, pp. 600–611 (in Russian).

11. Ali A., Clasen S. C., Blaes A., Casselli S., Deswal A., Demeter S. H. [et al.]. Standardizing the Clinical Approach to Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: Applying Cardio-Oncology Guidelines as a Practical Tool for Hematology and Oncology Providers. *Cancer Medicine*, 2026, vol. 15, no. 4, art. e71682. https://doi.org/10.1002/cam4.71682

12. Ju F., Gu H., Yu L., Zhao G., Liu Y., Yin D., Niu J., Xue T., Yin Ch., Jiao L., Li Ch., Wu J., Ji Y. Analysis of Cardiotoxicity and Risk Factors of Breast Cancer Chemotherapy Drugs: A Five-Year Single-Centre Retrospective Study in Early Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 2025, vol. 2025, no. 19, pp. 6505–6517. https://doi.org/10.2147/dddt.s516457

13. Rhee T.-M., Lee K.-Y., Choi J. M., Ahn H.-J., Lee S.-R., Choi E.-K., Oh S., Lip G. Y. H. Secondhand tobacco smoke and risk of atrial fibrillation: An observational epidemiologic and gene-environment interaction analysis. *Heart Rhythm*, 2025, vol. 19, pp. 1547–5271. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2025.08.021

14. Takase M., Nakaya N., Tanno K., Kogure M., Hatanaka R., Nakaya K. [et al.]. Has the impact of cigarette smoking on mortality been underestimated by overlooking second-hand smoke? Tohoku medical megabank community-based cohort study. *BMJ Public Health*, 2025, vol. 3, no. 1, art. e001746. https://doi.org/10.1136/bmjph-2024-001746

Информация об авторах

Кончук Наталья Борисовна – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nataly.kon0303@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0003-2473-2444

Григоренко Елена Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). Гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ул. Розы Люксембург, 110Б, 220036, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alegri@tut.by. https://orcid.org/0000-0002-8120-6267

Митьковская Наталья Павловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-9088-721X

Information about the authors

Natalya B. Kananchuk – Senior Lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nataly.kon0303@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0003-2473-2444

Elena A. Grigorenko – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). Chief Researcher. Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" (110B, Rozy Luksemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alegri@tut.by. https://orcid.org/0000-0002-8120-6267

Natalya P. Mitkovskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-9088-721X

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 612.127.2:617.7-007.681-02-092
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-214-222

Поступила в редакцию 24.02.2026
Received 24.02.2026

В. В. Романчук[1], В. В. Зинчук[1], В. Л. Красильникова[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИЙ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Аннотация. Глаукома является одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире.

Цель исследования – оценить особенности механизмов транспорта кислорода крови в зависимости от стадий первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Общее число участников исследования составило 130 человек, из них 100 пациентов – с диагнозом ПОУГ I–IV стадии и 30 лиц – без глаукомы. Для оценки толщины хориоидеи использована оптическая когерентная томография. В венозной крови осуществлялось определение содержания газотрансмиттеров – монооксида азота (NO) и сероводорода (H_2S). Устанавливались показатели кислородтранспортной функции крови.

С прогрессированием ПОУГ выявлено стойкое уменьшение толщины хориоидеи, обнаружен дисбаланс уровня газотрансмиттеров (увеличение концентрации NO и уменьшение H_2S), увеличение сродства гемоглобина к кислороду и смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Истончение хориоидеи составило: на II стадии – 10,8 % ($p = 0{,}001$), а на III–IV стадиях – 31,0 % ($p < 0{,}001$) по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось увеличение концентрации NO с прогрессированием заболевания: на I стадии – 30,2 % ($p = 0{,}002$), на II стадии – 38,6 % ($p < 0{,}001$), на III–IV стадиях – 108,9 % ($p < 0{,}001$) по сравнению с контролем. Концентрация H_2S была снижена на 21,9 % ($p = 0{,}034$) на II стадии и на 54,1 % ($p < 0{,}001$) – на III–IV стадиях по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием. Наибольшее снижение $p50_{реал}$ и $p50_{станд}$, отражающее увеличение сродства гемоглобина к кислороду, наблюдалось на II стадии – на 10,1 % ($p = 0{,}009$) и 10,0 % ($p < 0{,}001$) соответственно.

Результаты исследования демонстрируют сложный и многокомпонентный механизм развития глаукомы, который сопровождается определенными структурно-функциональными изменениями механизмов транспорта кислорода крови.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, толщина хориоидеи, газотрансмиттеры, монооксид азота, сероводород, кислород, гемоглобин, кривая диссоциации оксигемоглобина

Для цитирования: Романчук, В. В. Особенности механизмов транспорта кислорода крови в зависимости от стадий первичной открытоугольной глаукомы / В. В. Романчук, В. В. Зинчук, В. Л. Красильникова // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 214–222. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-214-222

Vita V. Romanchuk[1], Viktor V. Zinchuk[1], Victoria L. Krasilnikova[2]

[1]Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

BLOOD OXYGEN TRANSPORT MECHANISMS AT DIFFERENT STAGES OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Abstract. Glaucoma is one of the leading causes of irreversible blindness worldwide.

The aim of the study was to evaluate blood oxygen transport mechanisms at different stages of primary open-angle glaucoma (POAG).

The total number of study participants was 130, including 100 patients diagnosed with POAG stages I–IV and 30 individuals without glaucoma. Optical coherence tomography was used to assess choroidal thickness. Gasotransmitters (nitric oxide (NO) and hydrogen sulfide (H_2S)) and blood oxygen transport parameters were analyzed in venous blood.

Progressive POAG was associated with a persistent decrease in choroidal thickness, an imbalance in gasotransmitter levels (increased nitric oxide and decreased hydrogen sulfide concentrations), increased hemoglobin affinity for oxygen, and a leftward shift of the oxyhemoglobin dissociation curve. Choroidal thinning was 10.8 % at stage II ($p = 0.001$) and 31.0 % at stages III–IV ($p < 0.001$) compared to the control group. Nitric oxide concentration increased with disease progression: by 30.2 % at stage I ($p = 0.002$), 38.6 % at stage II ($p < 0.001$), and 108.9 % at stages III–IV ($p < 0.001$) relative to controls. Hydrogen sulfide levels decreased: by 21.9 % at stage II ($p = 0.034$) and by 54.1 % at stages III–IV ($p < 0.001$) compared with individuals without the disease. The greatest reduction in real and standard p50, reflecting increased hemoglobin affinity for oxygen, was observed at stage II – by 10.1 % ($p = 0.009$) and 10.0 % ($p < 0.001$), respectively.

The study results demonstrate the complex and multifactorial pathogenesis of glaucoma, which is accompanied by specific structural and functional changes in blood oxygen transport mechanisms.

© Романчук В. В., Зинчук В. В., Красильникова В. Л., 2026

Keywords: primary open-angle glaucoma, choroidal thickness, gasotransmitters, nitric oxide, hydrogen sulfide, oxygen, hemoglobin, oxyhemoglobin dissociation curve

For citation: Romanchuk V. V., Zinchuk V. V., Krasilnikova V. L. Blood oxygen transport mechanisms at different stages of primary open-angle glaucoma. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 214–222 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-214-222

Введение. Глаукома является одной из основных причин необратимой слепоты во всем мире, и часто ее называют «тихим вором зрения», так как развитие заболевания зачастую протекает бессимптомно, а заметные нарушения зрения возникают только на поздних стадиях [1]. Основные клинические проявления глаукомы связаны с постепенной потерей ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и появлением дефектов в поле зрения [2]. Несмотря на множество исследований, патогенез данного заболевания остается недостаточно изученным. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является основным фактором риска, однако у значительной части пациентов прогрессирование происходит несмотря на достигнутый контроль ВГД с помощью медикаментозных или хирургических методов лечения [3]. Согласно сосудистой теории глаукомной нейрооптикопатии существенную роль в развитии патологического процесса играют как регионарная, так и системная гемодинамика. Снижение перфузионного давления, нарушение сосудистой ауторегуляции и нервно-сосудистой связи в совокупности ведут к ишемии и способствуют прогрессирующей дегенерации зрительного нерва и ГКС при глаукоме [4, 5]. Традиционно считается, что сосудистые нарушения сетчатки возникают вторично по отношению к глаукоме [6]. К их проявлениям относятся: сужение сосудов сетчатки [7], снижение их плотности [8], молекулярные изменения в компонентах сосудистой системы [9], нарушение сосудистого саморегуляционного механизма, артериолярная дисфункция [6], а также развитие венозных окклюзий [10]. Несмотря на это, остается неясным, являются ли сосудистые аномалии результатом прогрессирования глаукомы или же, наоборот, его причиной. Современные исследования свидетельствуют о том, что обратная связь между капиллярами и ГКС играет важную роль в прогрессировании глаукомного повреждения. Это подчеркивает значение дисфункции капилляров и перицитов в ухудшении нейрональной активности, что способствует гибели ГКС. Данные процессы связаны с нарушениями механизмов гемо-нейрональной связи, при которых сосудистое давление и кровоток управляют функциями нейронов [7, 11, 12]. Дефицит кровотока ведет к недостаточному кислородному обеспечению и ухудшению обмена веществ в тканях глаза. Гипоксия является ключевым механизмом, связывающим нарушения кровоснабжения и метаболические изменения, происходящие при развитии глаукомной нейрооптикопатии. Эти процессы способствуют прогрессированию повреждения зрительного нерва и ухудшению зрительных функций. Учитывая многофакторную природу развития глаукомы, изучение механизмов, потенциально способствующих ее патогенезу, представляет значительный интерес.

Цель работы – оценить особенности механизмов транспорта кислорода крови в зависимости от стадий первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Материалы и методы. Было проведено одноцентровое обсервационное сравнительное исследование с параллельными группами. Протокол был одобрен этическим комитетом, все участники дали письменное информированное согласие. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации. В него вошли 100 пациентов с ПОУГ и 30 человек, не страдающих данной патологией. Пациенты с ПОУГ были разделены на три группы в зависимости от стадии заболевания. В 1-ю группу вошли 36 человек с начальной (I) стадией заболевания, в 2-ю группу – 29 человек с развитой (II) стадией, в 3-ю группу – 35 пациентов с далекозашедшей (III) и терминальной (IV) стадией ПОУГ. Диагноз и стадии устанавливались на основании комплексного офтальмологического обследования. Каждый пациент рассматривался в виде отдельного клинического случая с учетом данных хуже видящего глаза.

Для участия в основных группах исследования требовалось наличие клинически подтвержденного диагноза ПОУГ и стабильного внутриглазного давления, соответствующего установленным целевым значениям для каждой стадии заболевания. Среди критериев исключения были: недавние офтальмохирургические вмешательства (менее 6 месяцев назад), аномалии рефракции средней и высокой степени, наличие другой офтальмопатологии (за исключением катаракты), активные воспалительные процессы и системные заболевания, в том числе сахарный диабет,

декомпенсированная сердечно-сосудистая патология, перенесенные инфаркт или инсульт, онкологические заболевания, а также хроническая почечная и печеночная недостаточность.

Контрольная группа формировалась по тем же критериям исключения, что и основные, для обеспечения сопоставимости данных. Во всех группах сопутствующие системные заболевания носили возрастной характер и были представлены главным образом ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и гипертонией 1–2 степени.

Толщина хориоидеи определялась с помощью спектрального оптического когерентного томографа SOCT Copemicus+ (Optopol Technology, Польша). Измерение осуществлялось по расстоянию между гиперрефлективной линией пигментного эпителия и гипорефлективной линией на границе склеры и хориоидеи. Сканирование выполнялось в горизонтальном и вертикальном направлениях с центровкой относительно фовеа. Полученные изображения анализировались в черно-белом режиме для повышения контраста. Для усиления сигнала под пигментным эпителием использовался режим Chorioretinal. Измерения проводились в семи точках каждого скана (в центре и по три точки в направлениях вверх, вниз), а также назально и темпорально от фовеа с равным интервалом [13].

Для определения уровня газотрансмиттеров (ГТ) и исследования кислородсвязывающих свойств крови у всех пациентов утром натощак брали кровь из локтевой вены без перетягивания жгутом. Анализ газового состава и кислотно-основного состояния включал парциальное давление кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), степень оксигенации (SO_2), pH, избыток/дефицит буферных оснований (ABE) и гидрокарбонат (HCO_3^-). Измерения проводились при температуре 37 °C на анализаторе Stat Profile pHOx Plus (Nova Biomedical, США). Сродство гемоглобина к кислороду определяли по $p50_{реал}$ (pO_2 при 50%-м насыщении при реальных значениях pH и pCO_2) и затем рассчитывали $p50_{станд}$.

Уровень монооксида азота (NO) оценивали по суммарной концентрации нитратов/нитритов в плазме с помощью реактива Грисса [14]. Концентрацию сероводорода (H_2S) в венозной плазме измеряли методом реакции с *n*-фенилендиамином и хлорным железом [15], используя спектрофотометр PV 1251C (СОЛАР, Республика Беларусь) при длинах волн 540 и 670 нм. Показатели выражали в мкмоль/л.

Данные проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Использовали непараметрические методы статистического анализа, выполненные в программе Jamovi 2.3. Достоверность полученных данных (с учетом размеров выборки и множественных сравнений) оценивалась с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса. Для определения конкретных пар групп, между которыми существуют статистически значимые различия, использовался метод попарных сравнений Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й квартильный размах (Q1; Q3). Уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Характеристика исследуемых групп приведена в табл. 1. Для исключения влияния возрастных, гендерных и анатомических особенностей на изучаемые показатели участники исследования были сопоставимы по возрасту, полу и длине передне-задней оси глаза.

В ходе исследования собственно сосудистой оболочки глазного яблока на разных стадиях ПОУГ установлено, что с увеличением стадии заболевания происходит уменьшение толщины хориоидеи (рис. 1). Так, на стадии II отмечено снижение толщины хориоидеи на 10,8 % ($p = 0,001$), а на стадиях III–IV – на 31,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Также установлено, что при развитой стадии хориоидея на 9,2 % ($p = 0,042$) тоньше, чем при начальной. При далекозашедшей и терминальной стадиях наблюдалось значительное истончение собственно сосудистой оболочки, составлявшее 29,8 % ($p < 0,001$) по сравнению со стадией I и 22,6 % ($p < 0,001$) – со стадией II. Полученные результаты свидетельствуют о развитии постепенной атрофии хориоидеи с увеличением тяжести заболевания.

Патогенез глаукомы непосредственно связан с нарушением механизмов регуляции сосудистого тонуса, развитием дисфункции эндотелия сосудов [16]. Среди сигнальных молекул, участвующих в генезе данной патологии, особое место занимают газообразные соединения – ГТ.

При анализе содержания уровня ГТ (NO и H_2S) в зависимости от стадии развития ПОУГ (рис. 2) обнаружена тенденция к увеличению концентрации NO и уменьшению H_2S на всех стадиях заболевания по сравнению с лицами, не страдающими глаукомой. Так, на стадии I NO был

Таблица 1. **Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов**

Table 1. **Clinical characteristics of the study groups of patients**

Показатель / Группа	Контроль	Первичная открытоугольная глаукома		
		Стадия I	Стадия II	Стадии III–IV
n	30	36	29	35
Возраст, лет	63,0 ± 6,45	64,58 ± 4,13	64,34 ± 5,75	65,89 ± 8,82
Длительность заболевания, лет	–	6,9 ± 6,6	4,8 ± 4,8	6,0 ± 4,2
Количество женщин/мужчин	13/17	24/12	13/16	10/25
Передне-задняя ось глаза, мм	23,34 (23,02; 23,69)	23,20 (22,73; 23,44)	23,33 (22,68; 23,87)	23,21 (22,98; 23,55)
Комплекс ганглионарных клеток сетчатки (average GCC), мкм	120,0 (119,3; 123,5)	111,5 (103,5; 116,3)*	92,0 (84,0; 103,0)*#	70,0 (65,0; 85,0)*# ψ
Слой нервных волокон сетчатки (RNFL mean TSNIT), мкм	124,0 (121,0; 128,8)	110,5 (101,5; 117,8)*	92,0 (72,0; 100,0)*#	68,0 (66,0; 74,5)*# ψ

Примечание. Условные обозначения здесь и в табл. 2: * – изменения статистически значимы по отношению к группе «Контроль»; # – к группе «Стадия I»; ψ – к группе «Стадия II».

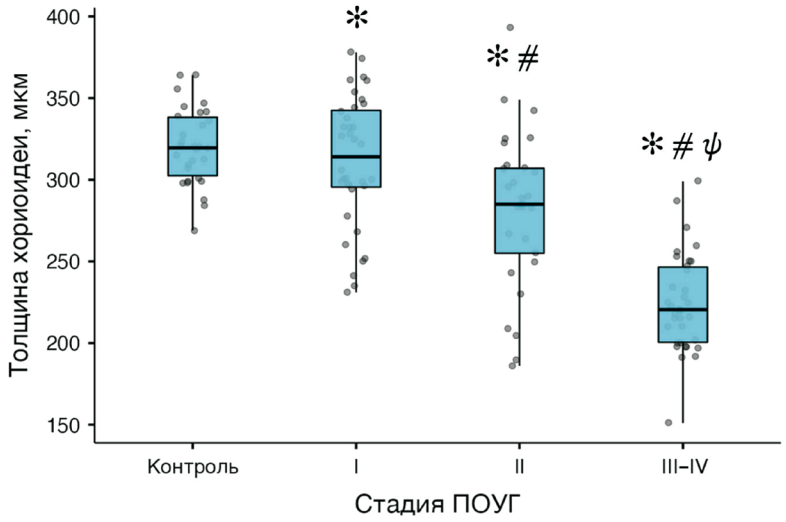


Рис. 1. Толщина хориоидеи при различных стадиях ПОУГ. Условные обозначения здесь и на рис. 2: * – изменения статистически значимы по отношению к группе «Контроль», # – к группе «Стадия I», ψ – к группе «Стадия II»

Fig. 1. Choroidal thickness at different stages of primary open-angle glaucoma. Legend here and in Fig. 2: * – the changes are statistically significant compared to the «Control» group, # – the “Stage I” group, ψ – the “Stage II” group

увеличен на 30,2 % ($p = 0{,}002$), на стадии II – на 38,6 % ($p < 0{,}001$), на стадиях III–IV – на 108,9 % ($p < 0{,}001$) по отношению к контрольной группе. Отмечен значительный прирост уровня NO на стадиях III–IV на 60,4 % ($p < 0{,}001$) по сравнению со стадией I и на 50,7 % ($p = 0{,}039$) – со стадией II.

Концентрация H_2S была снижена на 21,9 % ($p = 0{,}034$) на стадии II и на 54,1 % ($p < 0{,}001$) – на стадиях III–IV по сравнению с исследуемыми, не болеющими глаукомой. Также отмечено значительное снижение концентрации H_2S при далекозашедшей и терминальной стадиях на 45,7 % ($p < 0{,}001$) по сравнению с начальной и на 41,2 % ($p < 0{,}001$) – по сравнению с развитой стадией ПОУГ.

Помимо состояния кровеносных сосудов в процессе оксигенации важную роль играет способность гемоглобина связывать и высвобождать кислород, что критически важно для его эффективной доставки к тканям [17]. Изменения в системе ГТ (увеличение концентрации нитратов и нитритов и снижение уровня H_2S) влияют на сродство гемоглобина к кислороду.

Проведен анализ кислородтранспортной функции крови у лиц, страдающих ПОУГ, с учетом стадий развития заболевания (табл. 2). Полученные в ходе исследования результаты показывают,

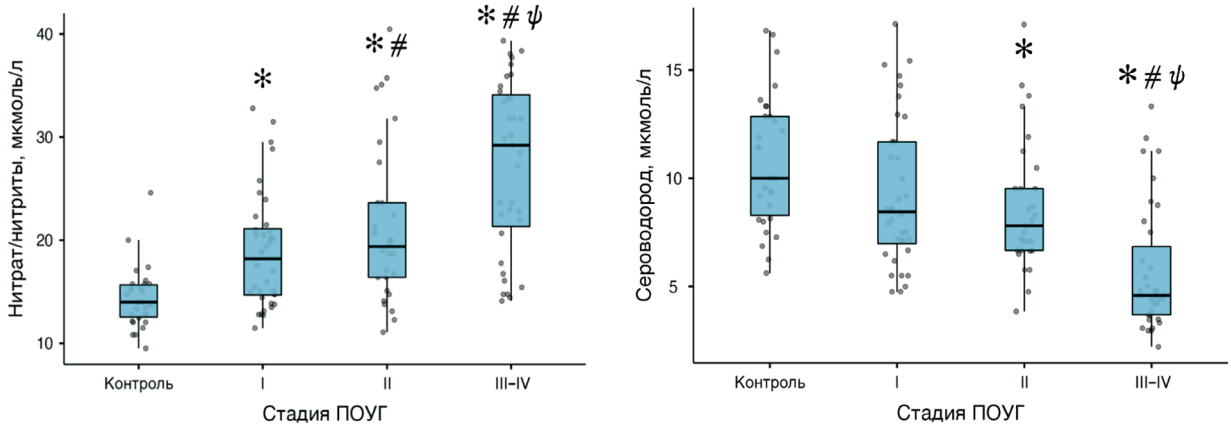


Рис. 2. Концентрация нитратов/нитритов и сероводорода в плазме при различных стадиях ПОУГ, Me (Q1; Q3)

Fig. 2. Concentrations of nitrate/nitrite and hydrogen sulfide in plasma at different stages of primary open-angle glaucoma, Me (Q1; Q3)

Таблица 2. **Кислородтранспортная функция крови при различных стадиях развития ПОУГ, Me (Q1; Q3)**

Table 2. **Oxygen transport function of blood at different stages of primary open-angle glaucoma, Me (Q1; Q3)**

Группа / Показатель	Контроль	Первичная открытоугольная глаукома		
		Стадия I	Стадия II	Стадии III–IV
n	30	36	29	35
SO_2, %	61,5 (55,8; 66,3)	54,4* (50,2; 60,1)	52,9* (48,6; 57,3)	54,2* (46,9; 58,4)
pO_2, мм рт. ст.	37,4 (33,4; 41,3)	33,6* (31,1; 35,8)	29,3$^{*\#}$ (27,3; 32,8)	29,8$^{*\#}$ (27,4; 31,3)
pH, ед.	7,454 (7,432; 7,483)	7,469 (7,441; 7,484)	7,452 (7,422; 7,489)	7,471 (7,453; 7,491)
pCO_2, мм рт. ст.	41,4 (40,6; 42,1)	42,8* (41,2; 43,9)	43,4* (41,1; 44,2)	44,1$^{*\#\psi}$ (43,0; 45,8)
HCO_3^-, ммоль/л	30,8 (29,5; 31,4)	30,4 (28,3; 31,3)	30,0 (28,5; 31,7)	31,7$^{*\#\psi}$ (30,8; 32,1)
ABE, ммоль/л	6,70 (6,00; 7,45)	5,95 (3,25; 7,55)	5,10 (3,50; 7,0)	7,80$^{*\#\psi}$ (6,65; 8,85)
$p50_{реал}$, мм рт. ст.	30,8 (29,7; 33,0)	31,7 (27,9; 33,4)	27,7$^{*\#}$ (26,3; 30,9)	29,0$^{*\#}$ (26,8; 30,2)
$p50_{станд}$, мм рт. ст.	32,9 (31,3; 35,0)	31,6 (29,4; 35,3)	29,6* (27,1; 30,8)	30,2* (28,9; 32,0)

что значения SO_2 и pO_2 имеют общую тенденцию к снижению на стадии I на 11,5 % (p = 0,023) и 10,2 % (p = 0,034), на стадии II – на 14,0 % (p = 0,008) и 21,7 % (p = 0,001), на стадиях III–IV – на 11,8 % (p = 0,004) и 20,3 % (p < 0,001) по сравнению с лицами, не болеющими глаукомой. Также следует отметить, что на стадиях заболевания II и III–IV выявлено снижение pO_2 на 12,8 % (p = 0,043) и 12,7 % (p = 0,011) по сравнению с начальной стадией ПОУГ. Отмечено повышение pCO_2 на 3,4 % (p = 0,022), 4,8 % (p = 0,037) и 6,5 % (p < 0,001) на стадиях I, II и III–IV соответственно. При далекозашедшей и терминальной стадиях данный показатель был выше на 3,0 % (p = 0,003) и на 1,6 % (p = 0,047), чем при начальной и развитой стадиях соответственно. Статистически значимой разницы между группой контроля и стадиями I, II по концентрации HCO_3^- и ABE не выявлено, однако отмечен рост HCO_3^- и ABE на стадиях III–IV на 2,9 % (p = 0,016) и 16,4 % (p = 0,034) по сравнению с группой контроля, на 4,3 % (p = 0,005) и 31,1 % (p = 0,034) – со стадией I и на 5,7 % (p = 0,017) и 52,9 % (p = 0,014) – по сравнению со стадией II ПОУГ.

Выявлено увеличение сродства гемоглобина к кислороду, выраженного через $p50_{реал}$ и $p50_{станд}$, у пациентов с глаукомой. Наибольшее снижение $p50_{реал}$ и $p50_{станд}$ по сравнению с относительно здоровыми лицами наблюдалось на стадии II ПОУГ: на 10,1 % (p = 0,009) и 10,0 %

($p < 0{,}001$) соответственно. В соответствии с этим происходит смещение кривой диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH и pCO_2 влево при исследуемых стадиях ПОУГ (рис. 3).

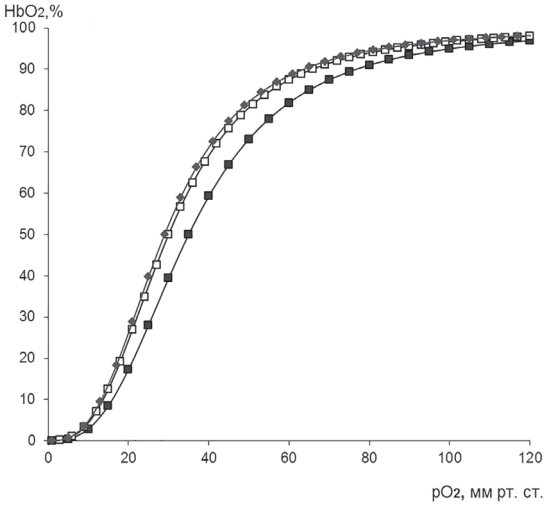


Рис. 3. Кривая диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH и pCO_2: стадии II (♦), III–IV (□) ПОУГ, здоровые (■)

Fig. 3. Oxyhemoglobin dissociation curve at actual pH and pCO_2 values at II (♦), III–IV (□) stages of primary open-angle glaucoma and healthy subjects (■)

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возникновении существенных структурных и функциональных изменений, которые оказывают влияние на зрительный нерв, сосудистую систему глаза и системный гемодинамический профиль у пациентов с различными стадиями ПОУГ. В процессе развития заболевания выявлена тенденция к снижению толщины хориоидеи, что свидетельствует об ухудшении кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва. Учитывая то, что в нашем исследовании принимали участие лица с нормализованным ВГД, можно предположить, что уменьшение толщины хориоидеи является не результатом его увеличения, а независимым фактором повреждения зрительного нерва у пациентов с глаукомой. Недостаточное кровоснабжение хориоидеи вызывает ишемическое повреждение диска зрительного нерва, ухудшает аксональный транспорт в ганглиозных клетках и приводит к накоплению токсичных веществ, тем самым усугубляя потерю ГКС и способствуя прогрессированию сужения поля зрения [18].

Эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи. NO эндотелиального происхождения обнаружен в хориокапиллярном эндотелии и в клетках крупных хориоидальных сосудов [19]. Данная молекула может функционировать как медиатор нейрососудистой единицы и участвует в глаукомной нейродегенерации [20]. Одним из ключевых аспектов исследования было выявление увеличения его концентрации, которое на ранних стадиях выполняет компенсаторную функцию, расширяя сосуды, однако при дальнейшем росте его уровня приводит к усилению оксидативного стресса.

Газотрансмиттеры NO и H_2S могут обладать антагонистическими эффектами или интегрировать сигнальные пути в единую регуляторную сеть, которая в нормальных условиях выполняет важнейшие физиологические функции, начиная от регуляции сосудистого тонуса и нейротрансмиссии до модуляции воспалительного ответа и клеточного дыхания, а также оказывает многоуровневое влияние на клеточные процессы, участвуя в посттрансляционной модификации белков, регуляции активности ионных каналов и рецепторов, активации и ингибировании факторов транскрипции и т. д., обеспечивая ключевую роль в поддержании гомеостаза нервной ткани, и определяет исход клеточного ответа на повреждение [21].

Возможными механизмами, посредством которых газотрансмиттер H_2S оказывает действие, являются H_2S-индуцированная S-сульфгидратация белков-рецепторов и транскрипционных факторов, активация экспрессии ядерного фактора Nrf2, ингибирование сигнального пути P13K/MAPK/NF-κB, подавление NADPH-оксидазы [22]. В нашем исследовании уровень H_2S, обладающего вазодилататорными и антиоксидантными свойствами, снижается при прогрессировании заболевания, что ухудшает процессы регуляции сосудистого тонуса и еще больше способствует сосудистой дисфункции. Предполагается наличие значительного взаимодействия между сигнализационными путями, связанными с NO и H_2S [17]. Эти данные показывают, что вазодилататорные, спазмолитические, противовоспалительные и цитопротекторные свойства данных газотрансмиттеров тесно связаны и дополняют друг друга [23, 24]. В рамках нашего исследования был выявлен дисбаланс в их продуцировании, степень которого увеличивалась с утяжелением стадии ПОУГ.

Кислородзависимый механизм регуляции микрокровотока является составной частью метаболической регуляции, но ввиду важности его рассматривают как самостоятельный механизм,

определяющий диффузию кислорода из крови в ткань [25]. Выявленное повышение сродства гемоглобина к кислороду приводит к уменьшению поступления кислорода в ткани. В данных изменениях имеет значение дисбаланс в генерации таких газотрансмиттеров, как NO и H_2S, влияющих на газообмен и приводящих к тому, что гемоглобин хуже высвобождает кислород в ткани, вызывая гипоксию и усугубляя ишемические повреждения зрительного нерва. Как видим, структурные изменения (истончение хориоидеи, указывающее на сосудистое поражение, и дисбаланс сосудистых механизмов (увеличение NO и снижение H_2S)) способствуют ишемическим повреждениям. Гемодинамические сдвиги, проявлявшиеся повышенным сродством к кислороду и ухудшенной доставкой кислорода, приводят к системной гипоксии тканей глаза, усиливают повреждение зрительных структур и содействуют прогрессированию глаукомы. В целом, данные изменения отражают системные и локальные сосудисто-гомеостатические нарушения, которые усугубляют патологические процессы внутри глаза и способствуют развитию и прогрессии заболевания.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют сложный и многокомпонентный механизм развития глаукомы, который сопровождается определенными структурно-функциональными изменениями механизмов транспорта кислорода крови:

с повышением стадии развития ПОУГ наблюдается стойкое уменьшение толщины хориоидеи, что отражает изменения сосудистой оболочки глаза и является потенциальным маркером прогрессирования заболевания;

выявлено увеличение концентрации NO и уменьшение H_2S, проявляющееся более выражено при утяжелении стадии ПОУГ, что свидетельствует о развитии сосудистой дисфункции, способствующей ухудшению патологического процесса;

при прогрессировании ПОУГ наблюдается более значимое уменьшение pO_2 и SO_2 в крови, а также смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что способствует развитию гипоксии и ухудшению функции зрительного нерва.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (№ гранта М24-083).

Acknowledgments. The study described here was funded by the Belarusian BRFFR, grant No. M24-083.

Список использованных источников

1. Understanding Glaucoma: Why it Remains a Leading Cause of Blindness Worldwide / T. Qi, H. Liu, L. Frühn [et al.] // Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. – 2025. – Vol. 242, N 7. – P. 712–717. https://doi.org/10.1055/a-2617-1575

2. The Association Between Visual Field Reliability Indices and Cognitive Impairment in Glaucoma Patients / P. Raman, Y. K. Ching, P. D. Sivagurunathan [et al.] // Journal of Glaucoma. – 2019. – Vol. 28, N 8. – P. 685–690. https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000001269

3. Factors for Glaucoma Progression and the Effect of Treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial / M. C. Leske, A. Heijl, M. Hussein [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 121, N 1. – P. 48–56. https://doi.org/10.1001/archopht.121.1.48

4. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: a narrative review / X. Fan, Y. Ying, R. Zhai [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2022. – Vol. 10, N 9. – Art. 527. https://doi.org/10.21037/atm-21-5695

5. Time-Course Changes in Optic Nerve Head Blood Flow and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Open-angle Glaucoma / N. Kiyota, Y. Shiga, K. Omodaka [et al.] // Ophthalmology. – 2021. – Vol. 128, N 5. – P. 663–671. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.010

6. Elevated Intraocular Pressure Causes Abnormal Reactivity of Mouse Retinal Arterioles / A. Gericke, C. Mann, J. K. Zadeh [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – Vol. 2019, N 1. – Art. 9736047. https://doi.org/10.1155/2019/9736047

7. Morphological and Quantitative Changes in Retinal and Optic Nerve Vessels in Experimental Glaucoma Model with Elevated IOP for 7 Weeks / C. Mann, F. Anders, H. Liu [et al.] // Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. – 2019. – Vol. 236, N 7. – P. 871–876. https://doi.org/10.1055/s-0044-101617

8. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Angle-Closure Glaucoma / S. Zhang, Ch. Wu, L. Liu [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 182. – P. 194–200. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.07.024

9. Alterations in Tight- and Adherens-Junction Proteins Related to Glaucoma Mimicked in the Organotypically Cultivated Mouse Retina under Elevated Pressure / K. Brockhaus, H. Melkonyan, V. Prokosch-Willing [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2020. – Vol. 61, N 3. – Art. 46. https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.46

10. Incidence of retinal vein occlusion in open-angle glaucoma: a nationwide, population-based study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Database / K. I. Na, J. W. Jeoung, Y. K. Kim [et al.] // Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2018. – Vol. 46, N 6. – P. 637–644. https://doi.org/10.1111/ceo.13157

11. Pericyte dysfunction and loss of interpericyte tunneling nanotubes promote neurovascular deficits in glaucoma / L. Alarcon-Martinez, Y. Shiga, D. Villafranca-Baughman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2022. – Vol. 119, N 7. – Art. e2110329119. https://doi/full/10.1073/pnas.2110329119

12. Vasculo-Neuronal Coupling: Retrograde Vascular Communication to Brain Neurons / K. J. Kim, J. Ramiro Diaz, J. A. Iddings, J. A. Filosa // The Journal of Neuroscience. – 2016. – Vol. 36, N 50. – P. 12624–12639. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1300-16.2016

13. Исследование толщины хориоидеи и регионарной гемодинамики у больных глаукомой в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией / Н. И. Курышева, Т. Д. Арджевнишвили, Е. О. Шаталова [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 30–39.

14. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara, J. Iwanejko, A. Dembińska-Kieć [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 1998. – Vol. 274, N 2. – P. 177–188. https://doi.org/10.1016/S0009-8981(98)00060-6

15. The Liver as a Central Regulator of Hydrogen Sulfide / E. J. Norris, C. R. Culberson, S. Narasimhan, M. G. Clemens // Shock. – 2011. – Vol. 36, N 3. – P. 242–250. https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3182252ee7

16. Retinal Oximetry: Metabolic Imaging for Diseases of the Retina and Brain / E. Stefánsson, O. B. Olafsdottir, T. S. Eliasdottir [et al.] // Progress in Retinal and Eye Research. – 2019. – Vol. 70. – P. 1–22. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.04.001

17. Зинчук, В. В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы / В. В. Зинчук, Н. В. Глуткина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1780–1798.

18. Peripapillary Choroidal Vascularity Index and Microstructure of Parapapillary Atrophy / M. H. Suh, J. W. Park, N. Khandelwal, R. Agrawal // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2019. – Vol. 60, N 12. – P. 3768–3775. https://doi.org/10.1167/iovs.18-26286

19. Low nitric oxide synthases (NOSs) in eyes with age-related macular egeneration (AMD) / I. A. Bhutto, T. Baba, C. Merges [et al.] // Experimental Eye Research. – 2010. – Vol. 90, N 1. – P. 155–167. https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.10.004

20. Haider, A. A. cGMP Signaling in the Neurovascular Unit-Implications for Retinal Ganglion Cell Survival in Glaucoma / A. A. Haider, T. S. Rex, L. K. Wareham // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12, N 11. – Art. 1671. https://doi.org/10.3390/biom12111671

21. Родькин, С. В. Роль оксида азота и сероводорода в регуляции экспрессии про- и антиапоптотических генов при травмах центральной и периферической нервной системы / С. В. Родькин // Биологические мембраны. – 2025. – Т. 42, № 5. – С. 356–381.

22. Влияние H_2S на секреторную активность периваскулярнои жировой ткани при метаболическом синдроме / Ю. Г. Бирулина, О. В. Воронкова, В. В. Иванов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2025. – Т. 179, № 5. – С. 560–563.

23. Endogenous CSE/Hydrogen Sulfide System Regulates the Effects of Glucocorticoids and Insulin on Muscle Protein Synthesis / R. Wang, K. Li, H. Wang [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – Vol. 2019. – Art. 9752698. https://doi.org/10.1155/2019/9752698

24. Polysulfides and products of H_2S/S-nitrosoglutathione in comparison to H_2S, glutathione and antioxidant Trolox are potent scavengers of superoxide anion radical and produce hydroxyl radical by decomposition of H_2O_2 / A. Misak, M. Grman, Z. Bacova [et al.] // Nitric Oxide: Biology and Chemistry. – 2018. – Vol. 76. – P. 136–151. https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.006

25. Тихомирова, И. А. Реология крови и микроциркуляция / И. А. Тихомирова // Успехи физиологических наук. – 2023. – Т. 54, № 1. – С. 3–25.

References

1. Qi T., Liu H., Frühn L., Löw K., Cursiefen C., Prokosch V. Understanding Glaucoma: Why it Remains a Leading Cause of Blindness Worldwide. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2025, vol. 242, no. 7, pp. 712–717. https://doi.org/10.1055/a-2617-1575

2. Raman P., Ching Y. K., Sivagurunathan P. D., Ramli N., Mohd Khalid K. H. The Association Between Visual Field Reliability Indices and Cognitive Impairment in Glaucoma Patients. *Journal of Glaucoma*, 2019, vol. 28, no. 8, pp. 685–690. https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001269

3. Leske M. C., Heijl A., Hussein M., Bengtsson B., Hyman L., Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of Ophthalmology*, 2003, vol. 121, no. 1, pp. 48–56. https://doi.org/10.1001/archopht.121.1.48

4. Fan X., Ying Y., Zhai R., Sheng Q., Sun Y., Xu H., Kong X. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*, 2022, vol. 10, no. 9, art. 527. https://doi.org/10.21037/atm-21-5695

5. Kiyota N., Shiga Y., Omodaka K., Pak K., Nakazawa T. Time-Course Changes in Optic Nerve Head Blood Flow and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology*, 2021, vol. 128, no. 5, pp. 663–671. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.010

6. Gericke A., Mann C., Zadeh J. K., Musayeva A., Wolff I., Wang M., Pfeiffer N., Daiber A., Li H., Xia N., Prokosch V. Elevated Intraocular Pressure Causes Abnormal Reactivity of Mouse Retinal Arterioles. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, vol. 2019, no. 1, art. 9736047. https://doi.org/10.1155/2019/9736047

7. Mann C., Anders F., Liu H., Brockhaus K., Liu A., Grus F. H., Pfeiffer N., Thanos S., Prokosch V. Morphological and Quantitative Changes in Retinal and Optic Nerve Vessels in Experimental Glaucoma Model with Elevated IOP for 7 Weeks. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2019, vol. 236, no. 7, pp. 871–876. https://doi.org/10.1055/s-0044-101617

8. Zhang S., Wu Ch., Liu L., Jia Y., Zhang Y., Zhang Y., Zhang H., Zhong Y., Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Angle-Closure Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 2017, vol. 182, pp. 194–200. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.07.024

9. Brockhaus K., Melkonyan H., Prokosch-Willing V., Liu H., Thanos S. Alterations in Tight- and Adherens-Junction Proteins Related to Glaucoma Mimicked in the Organotypically Cultivated Mouse Retina under Elevated Pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2020, vol. 61, no. 3, art. 46. https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.46

10. Na K. I., Jeoung J. W., Kim Y. K., Lee W. J., Park K. H. Incidence of retinal vein occlusion in open-angle glaucoma: A nationwide, population-based study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Database. *Clinical and experimental ophthalmology*, 2018, vol. 46, no. 6, pp. 637–644. https://doi.org/10.1111/ceo.13157

11. Alarcon-Martinez L., Shiga Y., Villafranca-Baughman D., Belforte N., Quintero H., Dotigny F., Cueva Vargas J. L., Di Polo A. Pericyte dysfunction and loss of interpericyte tunneling nanotubes promote neurovascular deficits in glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, vol. 119, no. 7, art. e2110329119. https://doi.org/10.1073/pnas.2110329119

12. Kim K. J., Ramiro Diaz J., Iddings J. A., Filosa J. A. Vasculo-Neuronal Coupling: Retrograde Vascular Communication to Brain Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 2016, vol. 36, no. 50, pp. 12624–12639. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1300-16.2016

13. Kurysheva N. I., Ardzhevnishvili T. D., Shatalova E. O., Arakelyan R. K., Fomin A. V. The choroid and ocular blood flow in primary open-angle glaucoma associated with age macular degeneration. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma = National Journal of Glaucoma*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 30–39 (in Russian).

14. Guevara I., Iwanejko J., Dembińska-Kieć A., Pankiewicz J., Wanat A., Anna P., Gołabek I., Bartuś S., Malczewska-Malec M., Szczudlik A. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clinica Chimica Acta*, 1998, vol. 274, no. 2, pp. 177–188. https://doi.org/10.1016/S0009-8981(98)00060-6

15. Norris E. J., Culberson C. R., Narasimhan S., Clemens M. G. The Liver as a Central Regulator of Hydrogen Sulfide. *Shock*, 2011, vol. 36, no. 3, pp. 242–250. https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3182252ee7

16. Stefánsson E., Olafsdottir O. B., Eliasdottir T. S., Vehmeijer W., Einarsdottir A. B., Bek T. [et al.]. Retinal Oximetry: Metabolic Imaging for Diseases of the Retina and Brain. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2019, vol. 70, pp. 1–22. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.04.001

17. Zinchuk V. V., Glutkina N. V. Hemoglobin Affinity to Oxygen during Coronavirus Infection: New Faces of a Known Problem. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2023, vol. 109, no. 12, pp. 1780–1798 (in Russian).

18. Suh M. H., Park J. W., Khandelwal N., Agrawal R. Peripapillary Choroidal Vascularity Index and Microstructure of Parapapillary Atrophy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2019, vol. 60, no. 12, pp. 3768–3775. https://doi.org/10.1167/iovs.18-26286

19. Bhutto I. A., Baba T., Merges C., McLeod D. S., Lutty G. A. Low nitric oxide synthases (NOSs) in eyes with age-related macular degeneration (AMD). *Experimental Eye Research*, 2010, vol. 90, no. 1, pp. 155–167. https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.10.004

20. Haider A. A., Rex T. S., Wareham L. K. cGMP Signaling in the Neurovascular Unit-Implications for Retinal Ganglion Cell Survival in Glaucoma. *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 11, art. 1671. https://doi.org/10.3390/biom12111671

21. Rod'kin S. V. The role of nitric oxide and hydrogen sulfide in the regulation of pro- and antiapoptotic gene expression in central and peripheral nervous system injuries. *Biologicheskie membrany = Membrane and Cell Biology*, 2025, vol. 42, no. 5, pp. 356–381 (in Russian).

22. Birulina Yu. G., Voronkova O. V., Ivanov V. V., Buiko E. E., Chernyshov N. A., Khasanova R. R., Efimova L. V. Effect of H_2S on Secretory Activity of Perivascular Adipose Tissue in Metabolic Syndrome. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2025, vol. 179, no. 5, pp. 560–563 (in Russian).

23. Wang R., Li K., Wang H., Jiao H., Wang X., Zhao J., Lin H. Endogenous CSE/Hydrogen Sulfide System Regulates the Effects of Glucocorticoids and Insulin on Muscle Protein Synthesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, vol. 2019, art. 9752698. https://doi.org/10.1155/2019/9752698

24. Misak A., Grman M., Bacova Z., Rezuchova I., Hudecova S., Ondriasova E., Krizanova O., Brezova V., Chovanec M., Ondrias K. Polysulfides and products of H_2S/S-nitrosoglutathione in comparison to H_2S, glutathione and antioxidant Trolox are potent scavengers of superoxide anion radical and produce hydroxyl radical by decomposition of H_2O_2. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2018, vol. 76, pp. 136–151. https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.006

25. Tikhomirova I. A. Blood Rheology and Microcirculation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Progress in physiological science*, 2023, vol. 54, no. 1, pp. 3–25 (in Russian).

Информация об авторах

Романчук Вита Вальдемаровна – ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vita8w8@mail.ru. https://orcid.org/0009-0008-3066-9916

Зинчук Виктор Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: zinchuk@grsmu.by. https://orcid.org/0000-0002-3077-0474

Красильникова Виктория Леонидовна – д-р мед. наук, профессор. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: krasilnikova_vik@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5852-2616

Information about the authors

Vita V. Romanchuk – Senior Lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vita8w8@mail.ru. https://orcid.org/0009-0008-3066-9916

Viktor V. Zinchuk – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: zinchuk@grsmu.by. https://orcid.org/0000-0002-3077-0474

Victoria L. Krasilnikova – D. Sc. (Med.), Professor. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the BSMU (3/3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: krasilnikova_vik@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-5852-2616

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
UDC 616.24-036.12-039.3-06:616.155.1-008.1
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-223-228 Received 02.02.2026

Davron K. Muminov[1], Lola T. Daminova[1], Natalia N. Klimkovich[2], Sitorakhon U. Muminova[1]

[1]Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

IMPAIRMENT OF ERYTHROCYTE REDOX STATUS AND HEMOGLOBIN ALTERATIONS ACROSS DISEASE SEVERITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abstract. Systemic hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is traditionally attributed to impaired pulmonary gas exchange. However, alterations in erythrocyte redox regulation may further compromise oxygen transport. The objective of this study is to evaluate the erythrocyte electron-transport and oxygen-transport functions at different stages of COPD**.**

This single-center cross-sectional study included 150 clinically stable COPD patients (mild – $n = 54$, moderate – $n = 59$, severe – $n = 37$) and 40 healthy controls. Erythrocyte cytochrome C and cytochrome b_5 content, NADH- and NADPH-dependent reductase activities, glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, 2,3-diphosphoglycerate levels, hemoglobin fractions, and blood gas parameters were measured. COPD patients demonstrated reduced erythrocyte cytochrome C and cytochrome b_5 content and decreased glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, accompanied by increased reductase activities (all – $p < 0.001$). Oxyhemoglobin levels declined, while deoxyhemoglobin and methemoglobin levels increased with disease severity. Elevated 2,3-diphosphoglycerate levels suggested partial compensation. Blood gas analysis revealed progressive hypoxemia and metabolic disturbance. It has been posited that progressive impairment of erythrocyte redox status and hemoglobin alterations may contribute to impaired systemic oxygen delivery in COPD beyond pulmonary dysfunction.

Keywords: erythrocytes, oxidative stress, redox regulation, hemoglobin, oxygen transport, cytochrome systems, hypoxemia

For citation: Muminov D. K., Daminova L. T., Klimkovich N. N., Muminova S. U. Impairment of erythrocyte redox status and hemoglobin alterations across disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 223–228 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-223-228

Д. К. Муминов[1], Л. Т. Даминова[1], Н. Н. Климкович[2], С. У. Муминова[1]

[1]Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

НАРУШЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ЭРИТРОЦИТОВ И ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Аннотация. Системная гипоксия при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) традиционно связывается с нарушением лёгочного газообмена, однако изменения в регуляции окислительно-восстановительного статуса эритроцитов могут дополнительно ухудшать транспорт кислорода. Целью исследования явилась оценка функции электронного и кислородного транспорта эритроцитов на разных стадиях ХОБЛ.

В одноцентровое поперечное исследование включены 150 клинически стабильных пациентов с ХОБЛ (легкая форма – $n = 54$, умеренная форма – $n = 59$, тяжелая форма – $n = 37$) и 40 здоровых контрольных лиц. Определены содержание цитохрома С и цитохрома b_5 в эритроцитах, активность НАДН- и НАДФН-редуктаз, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, уровни 2,3-дифосфоглицерата, фракции гемоглобина и параметры газового состава крови. У пациентов с ХОБЛ наблюдалось снижение содержания цитохрома С и цитохрома b_5 в эритроцитах, а также снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, сопровождающееся повышением активности редуктазы (все – $p < 0{,}001$). Установлено снижение уровня оксигемоглобина, в то время как содержание дезоксигемоглобина и метгемоглобина повышалось с усугублением тяжести заболевания. Повышенный уровень 2,3-дифосфоглицерата может свидетельствовать о частичной компенсации состояния. Анализ газов крови позволил выявить прогрессирующую гипоксию и метаболические нарушения. Прогрессирующее нарушение окислительно-восстановительного статуса эритроцитов и изменения гемоглобина могут усугублять лёгочную дисфункцию за счет нарушения системной доставки кислорода при ХОБЛ.

Ключевые слова: эритроциты, окислительный стресс, регуляция окислительно-восстановительного статуса, гемоглобин, транспорт кислорода, цитохромные системы, гипоксемия

Для цитирования: Нарушение окислительно-восстановительного статуса эритроцитов и изменение гемоглобина в зависимости от тяжести заболевания при хронической обструктивной болезни лёгких / Д. К. Муминов, Л. Т. Даминова, Н. Н. Климкович, С. У. Муминова // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 223–228. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-223-228

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide, responsible for more than 3.5 million deaths annually and affecting over 200 million individuals globally[1]. Beyond the scope of progressive airflow limitation, COPD is characterized by systemic consequences driven in part by chronic hypoxemia and oxidative stress [1]. Hypoxemia plays a central role in the disease progression and the extrapulmonary manifestations of COPD; however, the systemic mechanisms contributing to impaired oxygen delivery remain incompletely understood. While pulmonary gas exchange abnormalities are the primary determinant of arterial hypoxemia, increasing evidence suggests that alterations in erythrocyte metabolism and redox homeostasis may further compromise oxygen transport capacity [2, 3]. Previous studies have reported changes in the hemoglobin–oxygen affinity as well as disturbances in intracellular adenosine triphosphate (ATP) and 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) levels, which may influence oxygen unloading in peripheral tissues [4, 5]. Under physiological conditions, hemoglobin exists in a dynamic equilibrium between oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin, maintained by erythrocyte enzymatic redox systems that preserve hemoglobin in its functional ferrous state [6, 7]. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) plays a pivotal role in maintaining intracellular antioxidant capacity by generating nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH) through the pentose phosphate pathway, and reduced G6PD activity predisposes erythrocytes to oxidative injury and methemoglobinemia [8]. Disruption of erythrocyte redox regulation under chronic hypoxic and inflammatory conditions may therefore impair effective oxygen transport in COPD. Despite these observations, the contribution of erythrocyte redox enzyme systems and hemoglobin redox balance to oxygen transport dysfunction across the various stages of COPD has not been systematically characterized. We hypothesized that COPD severity is associated with progressive alterations in erythrocyte redox regulation, hemoglobin fractions, and oxygen transport capacity.

Purpose: to evaluate erythrocyte electron-transport and oxygen-transport functions across the various stages of chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. *Study design and setting.* This was a single-center, observational, cross-sectional study conducted at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation (Tashkent, Republic of Uzbekistan) between January 2023 and December 2024. The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Republic of Uzbekistan, operating in accordance with national ethical regulations and the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent prior to enrollment.

Study population. The study included 150 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of varying severity and disease duration ranging from 3 to 15 years. The median age of the COPD patients was 52 years (IQR 44–56). The control group consisted of 40 apparently healthy age-matched individuals with a median age of 46 years (IQR 42–50). There were no statistically significant differences in age between the groups ($p > 0.05$). Among the COPD patients, 109 (72.7 %) were male and 41 (27.3 %) were female. Patients were stratified according to disease severity into mild (COPD I, $n = 54$), moderate (COPD II, $n = 59$), and severe (COPD III, $n = 37$) subgroups. The diagnosis of COPD and severity classification were established based on standardized clinical assessment and post-bronchodilator spirometry ($FEV_1/FVC < 0.70$) in accordance with GOLD recommendations. All patients were in a clinically stable condition, devoid of acute exacerbation, for at least six weeks prior to evaluation. The control subjects had no history of chronic pulmonary, cardiovascular, metabolic, renal, or systemic inflammatory diseases.

Inclusion and exclusion criteria. Eligible participants were adults aged ≥40 years, able to undergo spirometry and blood sampling procedures, and provided written informed consent. For the COPD group, eligibility required a confirmed diagnosis based on post-bronchodilator spirometry ($FEV_1/FVC < 0.70$) and clinical stability without respiratory infection or exacerbation within the preceding 6 weeks. The control subjects were age-matched individuals with normal spirometry and no chronic respiratory symptoms or systemic disease.

Exclusion criteria for all participants included acute infection or COPD exacerbation within 6 weeks; known hematologic disorders (including hemoglobinopathies or glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency); moderate-to-severe anemia (hemoglobin <100 g/L); chronic kidney disease stage ≥3; uncontrolled diabetes mellitus; active malignancy or chronic inflammatory disease; chronic liver disease; recent

[1] World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet. Geneva: WHO; 2024. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) (accessed 16.01.2026).

blood transfusion (within 3 months); long-term oxygen therapy; pregnancy or breastfeeding; current investigational drug use; and inability to comply with study procedures.

Blood sampling and laboratory measurements. Venous blood samples were collected for biochemical analyses. The erythrocytes were isolated by means of centrifugation and hemolyzed to assess erythrocyte redox enzyme activity. The content of cytochrome b_5 and cytochrome C-related heme protein was measured spectrophotometrically. The activities of NADH-cytochrome b_5 reductase and NADPH-cytochrome C reductase in erythrocyte hemolysates were determined using standardized biochemical assays and expressed as nmol/min per gram of hemoglobin. G6PD activity was quantified using a kinetic enzymatic method. The intracellular concentrations of 2,3-DPG were measured using a commercial enzymatic kit and normalized to hemoglobin content (μmol/g Hb).

Arterialized capillary blood samples obtained from the fingertip or earlobe were used to assess gas exchange and acid-base status. The partial pressures of oxygen (pO_2) and carbon dioxide (pCO_2), blood pH, and base excess were measured using a blood gas analyzer. Corresponding venous blood samples were analyzed for pH, pO_2, and pCO_2. Hemoglobin derivatives (oxyhemoglobin [HbO_2], deoxyhemoglobin [DHb], and methemoglobin [MetHb]) were quantified by co-oximetry. Intracellular erythrocyte pH was determined in cell lysates using a microelectrode-based pH sensor.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using SPSS software (version 26.0, IBM Corp.). The normality of the data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Continuous variables are presented as mean ± standard deviation. For comparisons between two groups, Student's *t*-test was used for normally distributed variables, while the Mann–Whitney *U* test was applied for non-normally distributed data. Comparisons among multiple groups (COPD severity subgroups) were performed using one-way ANOVA for normally distributed variables or the Kruskal–Wallis test for non-parametric data with post-hoc pairwise comparisons. Categorical variables were analyzed using the χ^2 test. A two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. *Erythrocyte redox enzyme activity.* Patients diagnosed with COPD demonstrated significant alterations in the activity of erythrocyte redox enzymes when compared with healthy controls (Table 1). Even in mild COPD, erythrocyte cytochrome C-related heme protein content and cytochrome b_5 levels were approximately 25–30 % lower than in controls ($p < 0.001$), with progressively greater reductions observed in moderate and severe disease cases. In the severe COPD group, the mean cytochrome C content was found to be 4.20 ± 0.14 nmol/Hb, in comparison to 6.41 ± 0.21 nmol/Hb in controls ($p < 0.001$). The content of cytochrome b_5 was significantly reduced in mild and moderate COPD cases (both $p < 0.001$ vs. control), whereas in severe COPD cases the value remained numerically lower (0.33 ± 0.01 vs. 0.47 ± 0.02 nmol/Hb) but did not reach statistical significance (Table 1). G6PD activity was significantly lower in severe COPD cases (53.38 ± 1.53 vs. 69.12 ± 2.04 nmol/min/Hb; $p < 0.001$). In contrast, the activities of NADH-cytochrome b_5 reductase and NADPH-cytochrome C reductase were significantly increased in all COPD groups compared with controls (all $p < 0.001$). In severe COPD cases, NADH-cytochrome b_5 reductase activity reached 79.09 ± 2.59 nmol/min/Hb compared with 63.21 ± 1.97 nmol/min/Hb in controls ($p < 0.001$), while NADPH-cytochrome C reductase increased to 67.92 ± 1.89, compared with 49.51 ± 1.64 nmol/min/Hb ($p < 0.001$). Plasma cytochrome C concentration increased progressively with disease severity, rising from 0.21 ± 0.007 nmol/Hb in controls to 0.33 ± 0.009 nmol/Hb in severe the COPD group ($p < 0.001$). Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate levels were significantly elevated in all COPD groups relative to controls (all $p < 0.001$).

Table 1. **Activity of erythrocyte electron-transport system enzymes in patients with COPD**

Parameter	Control ($n = 40$)	COPD I (mild, $n = 54$)	COPD II (moderate, $n = 59$)	COPD III (severe, $n = 37$)
Cytochrome C (plasma), nmol/Hb	0.21 ± 0.007	0.26 ± 0.007***	0.31 ± 0.008***	0.33 ± 0.009$^{***\wedge\wedge\wedge}$
Cytochrome C (RBC), nmol/Hb	6.41 ± 0.21	4.53 ± 0.11***	4.48 ± 0.11***	4.20 ± 0.14$^{***\wedge}$
Cytochrome b_5 (RBC), nmol/Hb	0.47 ± 0.02	0.33 ± 0.01***	0.34 ± 0.01***	0.33 ± 0.01
NADH-cyt b_5 reductase, nmol/min/Hb	63.21 ± 1.97	76.18 ± 2.10***	78.96 ± 2.12***	79.09 ± 2.59***
NADPH-cyt c reductase, nmol/min/Hb	49.51 ± 1.64	62.12 ± 1.74***	65.63 ± 1.61***	67.92 ± 1.89$^{***\wedge}$
G6PD (RBC), nmol/min/Hb	69.12 ± 2.04	55.77 ± 1.47***	54.75 ± 1.46***	53.38 ± 1.53***
2,3-DPG (RBC), μmol/Hb	2.47 ± 0.08	3.20 ± 0.11***	3.02 ± 0.07***	3.39 ± 0.10***

Note. For Tables 1–3: stars indicate significance vs. control (* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$); carets indicate significance vs. COPD I (mild) ($^{\wedge}$ – $p < 0.05$, $^{\wedge\wedge}$ – $p < 0.01$, $^{\wedge\wedge\wedge}$ – $p < 0.001$).

Hemoglobin fractions and total hemoglobin. The distribution of hemoglobin fractions was shifted toward reduced oxyhemoglobin and increased deoxyhemoglobin and methemoglobin in COPD patients (Table 2). In severe COPD cases, oxyhemoglobin concentration was found to be 57.51 ± 1.95 g/L compared with 75.65 ± 2.45 g/L in controls ($p < 0.001$). The levels of deoxyhemoglobin increased to 15.66 ± 0.58 g/L, in comparison with 11.30 ± 0.39 g/L in controls ($p < 0.001$), while the levels of methemoglobin rose to 1.411 ± 0.043 g/L compared with 0.901 ± 0.026 g/L in controls ($p < 0.001$). Analogous yet less pronounced changes were observed in mild and moderate COPD (all $p < 0.001$ vs. controls). The total hemoglobin concentration did not differ significantly between controls and patients with mild COPD, but was significantly reduced in the moderate and severe disease groups. The mean values were 109.24 ± 6.75 g/L in the severe COPD group and 129.34 ± 5.87 g/L in the control group ($p < 0.001$).

Table 2. **Hemoglobin fractions in the blood of COPD patients**

Parameter	Control ($n = 40$)	COPD I (mild, $n = 54$)	COPD II (moderate, $n = 59$)	COPD III (severe, $n = 37$)
Hemoglobin (Hb), g/L	129.34 ± 5.87	127.27 ± 5.05	119.76 ± 4.38$^{***\wedge\wedge\wedge}$	109.24 ± 6.75$^{***\wedge\wedge\wedge}$
Oxyhemoglobin (HbO_2), g/L	75.65 ± 2.45	70.51 ± 1.54***	68.14 ± 1.55***	57.51 ± 1.95***
Deoxyhemoglobin (DHb), g/L	11.30 ± 0.39	13.45 ± 0.35***	14.59 ± 0.41***	15.66 ± 0.58***
Methemoglobin (MetHb), g/L	0.901 ± 0.026	1.241 ± 0.037***	1.310 ± 0.035***	1.411 ± 0.043$^{***\wedge\wedge}$

Blood gas and acid–base parameters. Blood gas analysis demonstrated lower capillary oxygen tension (pO_2) in COPD patients compared with controls, with a progressive decline across disease severity (Table 3).

Table 3. **Blood gas and acid-base parameters in COPD patients**

Parameter	Control ($n = 40$)	COPD I (mild, $n = 54$)	COPD II (moderate, $n = 59$)	COPD III (severe, $n = 37$)
Blood pH (capillary)	7.39 ± 0.24	7.39 ± 0.20	7.42 ± 0.23	7.43 ± 0.29
pO_2 (capillary, mmHg)	80.07 ± 3.26	78.60 ± 2.40	72.38 ± 2.03$^{\wedge}$	71.0 ± 2.73$^{*\wedge}$
pCO_2 (capillary, mmHg)	39.98 ± 1.19	38.01 ± 0.86	36.01 ± 0.67**	32.49 ± 0.94$^{***\wedge\wedge\wedge}$
Base excess (mmol/L)	+1.28 ± 0.04	–2.4 ± 0.06	–3.08 ± 0.07$^{***\wedge\wedge\wedge}$	–3.19 ± 0.11$^{***\wedge\wedge\wedge}$
RBC pH (hemolysate)	7.08 ± 0.24	7.06 ± 0.22	6.99 ± 0.18	6.97 ± 0.18
Blood pH (venous)	7.30 ± 0.01	7.33 ± 0.01	7.32 ± 0.05	7.34 ± 0.08
pO_2 (venous, mmHg)	41.7 ± 0.25	40.3 ± 1.2	37.6 ± 1.1	36.8 ± 0.51
pCO_2 (venous, mmHg)	43.3 ± 0.96	42.0 ± 1.7	40.1 ± 1.8	39.6 ± 0.54

In severe COPD cases, the mean capillary pO_2 level averaged 71.0 ± 2.73 mmHg, compared with 80.1 ± 3.3 mmHg in controls ($p < 0.05$). In patients diagnosed with mild COPD, pO_2 values were found to be within the normal range (78.6 ± 2.4 mmHg), while those with moderate COPD demonstrated an intermediate reduction (72.4 ± 2.0 mmHg). The arteriovenous oxygen gradient decreased with the increasing disease severity, from approximately 38 mmHg in control and mild COPD groups to approximately 34 mmHg in the severe COPD group, indicating reduced peripheral oxygen extraction. Additionally, the pCO_2 levels were found to be significantly lower in moderate and severe COPD cases, consistent with hyperventilation. Severe COPD patients demonstrated a pCO_2 of 32.5 ± 0.94 mmHg, compared with 40.0 ± 1.19 mmHg in controls ($p < 0.001$). Base excess values were significantly reduced in moderate and severe COPD, reflecting metabolic acid load (–3.19 ± 0.11 mmol/L in severe COPD vs. +1.28 ± 0.04 mmol/L in controls; $p < 0.001$). Despite these changes, the pH levels of capillary blood remained within the physiological range across all groups. Intracellular erythrocyte pH demonstrated a nonsignificant trend toward lower values in patients with COPD (6.97 ± 0.18 in severe COPD vs. 7.08 ± 0.24 in the control group). Venous blood gas parameters showed similar directional changes, including mildly reduced venous pO_2 and pCO_2 in COPD patients.

Discussion. The present study demonstrates that chronic obstructive pulmonary disease is associated with substantial alterations in erythrocyte redox regulation and hemoglobin composition, which may contribute to impaired systemic oxygen transport beyond pulmonary gas exchange abnormalities. Reduced cytochrome C-related heme protein content and a stage-dependent tendency toward lower cytochrome b_5 levels suggest compromised erythrocyte redox capacity, potentially reflecting impaired metabolic support and antioxidant defense. Decreased G6PD activity further supports diminished availability of NADPH and weakened intracellular redox buffering. Together, these changes indicate

increased vulnerability of erythrocytes to oxidative stress and impaired maintenance of hemoglobin in its functional reduced state. Similar redox disturbances in erythrocytes under oxidative stress conditions have been described previously [9]. In parallel, increased activities of NADH-cytochrome b_5 reductase and NADPH-cytochrome C reductase likely represent compensatory activation in response to oxidative challenge. Despite this upregulation, plasma cytochrome C levels were elevated, suggesting membrane injury and enhanced erythrocyte turnover, consistent with eryptotic processes [10]. These findings indicate that compensatory enzymatic responses may be insufficient to fully preserve intracellular redox balance in advanced COPD.

The increase in NADH-cytochrome b_5 reductase activity may reflect an adaptive mechanism aimed at maintaining hemoglobin in its functional ferrous state, as this enzyme participates in the reduction of methemoglobin to oxyhemoglobin [11]. Nevertheless, methemoglobin levels remained significantly elevated in our cohort, indicating that reductive capacity was likely overwhelmed by oxidative burden and/or limited substrate availability. A reduction in G6PD activity has been demonstrated to further compromise glutathione recycling and antioxidant defense, thereby predisposing erythrocytes to oxidative injury and methemoglobinemia [12]. These mechanisms together may contribute to a reduction in effective oxygen-carrying capacity.

Alterations in hemoglobin fractions provide additional evidence of impaired oxygen transport in cases of COPD. Progressive reductions in oxyhemoglobin, accompanied by increases in deoxyhemoglobin and methemoglobin, were observed with increasing disease severity. A similar hemoglobin redox imbalance has been linked to impaired oxygen delivery under hypoxic stress [13]. Elevation of erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate represents a classical compensatory response, facilitating oxygen unloading; however, this adaptation may be insufficient to normalize oxygen delivery when oxidative hemoglobin modification and gas exchange impairment persist. Notably, early functional changes in erythrocytes were also evident in patients with mild COPD, suggesting that blood-based oxygen transport abnormalities may develop at an early stage of the disease.

Blood gas analysis demonstrated systemic hypoxemia, with partial respiratory compensation of the metabolic disturbance. Lower capillary pO_2 values and reduced pCO_2 levels in moderate and severe disease are consistent with the hyperventilatory responses commonly observed in COPD [14]. Negative base excess values suggest metabolic acid load, potentially related to impaired oxidative metabolism and lactate accumulation. Maintenance of near-normal blood pH reflects effective respiratory compensation. Modest intracellular erythrocyte acidification may influence hemoglobin-oxygen affinity via the Bohr effect, although the magnitude observed is unlikely to represent the primary determinant of oxygen transport impairment [14].

Collectively, these findings suggest that impaired systemic oxygen delivery in COPD is not solely attributable to pulmonary gas exchange limitation, but may be compounded by intrinsic abnormalities in erythrocyte redox regulation and hemoglobin homeostasis. Disruption of erythrocyte antioxidant capacity, accumulation of oxidized hemoglobin species, and altered hemoglobin composition may jointly reduce effective oxygen transport and contribute to extrapulmonary manifestations of COPD. The recognition of erythrocyte dysfunction as a contributory component of COPD pathophysiology may open perspectives for therapeutic strategies targeting oxidative balance and red blood cell function. This study provides a systematic clinical characterization of remodeling of erythrocyte redox enzyme systems and hemoglobin redox balance across different stages of COPD severity [15].

Conclusion. In patients with chronic obstructive pulmonary disease, higher disease severity is associated with increasing abnormalities in red blood cell redox balance and hemoglobin composition, which may impair systemic oxygen delivery in addition to lung dysfunction. Declines in antioxidant capacity within erythrocytes, alongside the presence of incomplete compensatory activation of reductase enzymes, are indicative of elevated oxidative stress. Decreased oxyhemoglobin, increased deoxyhemoglobin and methemoglobin, and elevated 2,3-diphosphoglycerate levels suggest reduced efficiency of oxygen transport. These changes coexist with systemic hypoxemia and may further worsen tissue oxygenation in patients with COPD. Targeting red blood cell oxidative balance may provide a complementary therapeutic approach.

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

References

1. Shital P., Gurmaiher S. T., Arpit J., Sanidhaya T., Rajesh P. Pulmonologist Perspective of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Need to Know? *CHRISMED Journal of Health and Research*, 2025, vol. 12, no. 1, pp. 6–13. https://doi.org/10.4103/cjhr.cjhr_27_25

2. Mara G., Nini G., Cotoraci C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and COVID-19: The Impact of Hematological Biomarkers on Disease Severity and Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 2025, vol. 14, no. 8, art. 2765. https://doi.org/10.3390/jcm14082765

3. Ragnoli B., Chiazza F., Tarsi G., Malerba M. Biological pathways and mechanisms linking COPD and cardiovascular disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2025, vol. 16, pp. 1–30. https://doi.org/10.1177/20406223251314286

4. Corneanu L. E., Sîngeap M. S., Mutruc V., Petris O. R., Toma T. P., Sorodoc V., Șorodoc L., Lionte C. The Complex Relationship Between Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 2025, vol. 14, no. 13, art. 4774. https://doi.org/10.3390/jcm14134774

5. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K. F. Systemic manifestations of COPD. *Chest*, 2011, vol. 139, no. 1, pp. 165–173. https://doi.org/10.1378/chest.10-1252

6. Spinelli S., Marino A., Remigante A., Morabito R. Redox Homeostasis in Red Blood Cells: From Molecular Mechanisms to Antioxidant Strategies. *Current Issues in Molecular Biology*, 2025, vol. 47, no. 8, art. 655. https://doi.org/10.3390/cimb47080655

7. Beale A. D., Hayter E. A., Crosby P., Valekunja U. K., Edgar R. S., Chesham J. E., Maywood E. S., Labeed F. H., Reddy A. B., Wright K. P., Lilley K. S., Bechtold D. A., Hastings M. H., O'Neill J. S. Mechanisms and physiological function of daily haemoglobin oxidation rhythms in red blood cells. *The EMBO Journal*, 2023, vol. 42, no. 19, art. e114164. https://doi.org/10.15252/embj.2023114164

8. Mak G. K., Shah M. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. StatPearls Publ., 2025. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470315 (accessed 17.01.2026).

9. Tariq S., Ismail D., Thapa M., Goriparthi L., Pradeep R., Khalid Kh., Cooper A. Ch., Jean-Charles G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Effect on Red Blood Cell Indices. *Cureus*, 2023, vol. 15, no. 3. pp. e36100. https://doi.org/10.7759/cureus.36100

10. Hyun D.-H., Lee G.-H. Cytochrome b5 reductase, a plasma membrane redox enzyme, protects neuronal cells against metabolic and oxidative stress through maintaining redox state and bioenergetics. *Age*, 2015, vol. 37, no. 6, art. 122. https://doi.org/10.1007/s11357-015-9859-9

11. Trudzinski F. C., Jörres R. A., Alter P., Kahnert K., Waschki B., Herr C. Kellerer C. [et al.]. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, art. 10544. https://doi.org/10.1038/s41598-020-67197-x

12. Rodríguez-Pérez J., Andreu-Martínez R., Daza R., Fernández-Arroyo L., Hernández-García A., Díaz-García E., Cubillos-Zapata C. [et al.]. Oxidative Stress and Inflammation in Hypoxemic Respiratory Diseases and Their Comorbidities: Molecular Insights and Diagnostic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep Apnea. *Antioxidants (Basel)*, 2025, vol. 14, no. 7, art. 839. https://doi.org/10.3390/antiox14070839

13. Kent B. D., Mitchell P. D., McNicholas W. T. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011, vol. 6, pp. 199–208. https://doi.org/10.2147/copd.s10611

14. Tucker A. M., Johnson T. N. Breathing and balance: Clinical insights and management strategies of respiratory acid-base disorders. *Nutrition in Clinical Practice*, 2025, vol. 40, no. 4, pp. 774–792. https://doi.org/10.1002/ncp.11328

15. Muminov D., Daminov B. Erythrocyte electron transport system activity in COPD: metabolic changes and disease progression. *European Respiratory Journal*, 2025, vol. 66 (Suppl 69), art. PA436. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2025.pa436

Information about the authors

Davron K. Muminov – D. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, nephrology and hemodialysis. Tashkent State Medical University (223, Bog'ishamol Str., 100140, Yunusabad District, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: dr.muminov1@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-3763-0455

Lola T. Daminova – D. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Family Medicine and Clinical Pharmacology. Tashkent State Medical University (223, Bog'ishamol Str., 100140, Yunusabad District, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: dr.daminova@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2344-3544

Natalia N. Klimkovich – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natalliaklimkovich@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7645-3952

Sitorakhon U. Muminova – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Endocrinology. Tashkent State Medical University (223, Bog'ishamol Str., 100140, Yunusabad District, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: dr.muminova@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-0119-9288

Информация об авторах

Муминов Даврон Кадирович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Богишамол, 223, 100140, Юнусабадский р-н, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: dr.muminov1@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-3763-0455

Даминова Лола Тургунпулатовна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры семейной медицины и клинической фармакологии. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Богишамол, 223, 100140, Юнусабадский р-н, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: dr.daminova@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-2344-3544

Климкович Наталья Николаевна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: natalliaklimkovich@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-7645-3952

Муминова Ситорахон Улугбековна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Богишамол, 223, 100140, Юнусабадский р-н, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: dr.muminova@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-0119-9288

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.352.018.6-001-089.844:602.9]-035-036.8
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-229-241

Поступила в редакцию 22.06.2026
Received 22.06.2026

С. С. Кулинич, С. В. Шахрай, М. М. Зафранская, Ю. М. Гаин

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ЦЕЛОСТНОСТИ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА ПРЯМОЙ КИШКИ

Аннотация. В статье представлены результаты экспериментальных исследований эффективности клеточной терапии структурно-функциональных нарушений целостности мышечной ткани на хирургически индуцированной модели энкопреза. По результатам морфологических и морфометрических исследований установлено, что локальное (интрасфинктерное) введение гладкомышечных клеток (ГМК), мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) жировой ткани (ЖТ) и костного мозга (КМ), а также лейомиоцитоподобных клеток (дифференцированных в миогенном направлении ММСК ЖТ) способствует усилению регенеративных процессов гладкомышечного компонента стенки прямой кишки. В зоне повреждения отмечается пролиферация ГМК с формированием гиперплазированного мышечного слоя. Наиболее выраженные изменения толщины гладкомышечного слоя наблюдаются при использовании клеточных продуктов на основе ГМК и ММСК ЖТ. Дальнейшие исследования регенеративного потенциала ММСК расширят представления о возможностях участия клеток в восстановлении не только висцеральной, но и поперечнополосатой мышечной ткани и будут способствовать научно обоснованному применению клеточных технологий в клинической практике.

Ключевые слова: экспериментальная модель энкопреза, клеточная терапия, гладкомышечные клетки, мезенхимальные стромальные клетки, миогенная дифференцировка

Для цитирования: Доклиническая оценка эффективности использования клеточных технологий в восстановлении целостности мышечной ткани сфинктерного аппарата прямой кишки / С. С. Кулинич, С. В. Шахрай, М. М. Зафранская, Ю. М. Гаин // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 229–241. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-229-241

Svetlana S. Kulinich, Siarhei V. Shakhrai, Marina M. Zafranskaya, Yury M. Gain

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

PRECLINICAL EVALUATION OF THE EFFICACY OF CELL TECHNOLOGIES IN RESTORING THE INTEGRITY OF THE RECTAL SPHINCTER APPARATUS MUSCLE TISSUE

Abstract. The article presents the results of experimental studies on the efficacy in addressing cell therapy for structural and functional impairments of muscular tissue integrity in a surgically induced model of encopresis. Based on morphological and morphometric studies, it was established that local (intersphincteric) administration of smooth muscle cells (SMCs), multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) from adipose tissue (AT) and bone marrow (BM), as well as leiomyocyte-like cells (myogenically differentiated AT-MMSCs), enhances the regenerative processes of the smooth muscle component of the rectal wall. In the injury zone, SMC proliferation is observed, leading to the formation of a hyperplastic muscle layer (both circular and longitudinal). The most pronounced changes in the thickness of the smooth muscle layer are noted when using cell products based on SMCs and AT-MMSCs. Further research into the regenerative potential of MMSCs will expand our understanding of the cells' potential to participate in the restoration of not only visceral but also striated muscle tissue, and will facilitate the scientifically grounded application of cell technologies in clinical practice.

Keywords: experimental model of encopresis, cell therapy, smooth muscle cells, mesenchymal stromal cells, myogenic differentiation

For citation: Kulinich S. S., Shakhrai S. V., Zafranskaya M. M., Gain Y. M. Preclinical evaluation of the efficacy of cell technologies in restoring the integrity of the rectal sphincter apparatus muscle tissue. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 229–241 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-229-241

Введение. Несмотря на существование внутренних механизмов регенерации, гистотипическое восстановление структуры мышечной ткани после обширных повреждений может быть существенно ограничено из-за дефицита резидентных стволовых клеток, повреждения внеклеточного матрикса (физического каркаса, направляющего рост клеток), нарушения васкуляризации и иннервации. В этой связи разработка подходов клеточной терапии и тканевой инженерии представляет собой перспективное направление для полноценного восстановления анатомо-

функциональной целостности мышц. Ключевым аспектом при разработке методов клеточной трансплантации является выбор типа и источника клеток, а также аргументация целесообразности и преимущества их практического применения. В современных исследованиях, посвященных проблемам репаративного миогистогенеза, обсуждается терапевтический потенциал широкого спектра клеточных линий [1, 2]. В частности, рассматривается применение стволовых (миосателлиты, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК)), прогениторных (миобласты), дифференцированных (гладкомышечные клетки (ГМК)) и модифицированных клеток.

В настоящее время изучаются возможности получения клеточных продуктов на основе миоцитов гладких мышц, которые не являются терминально дифференцированными и сохраняют способность к митотическому делению и в постнатальный период развития [3]. ГМК способны обратимо менять свой функциональный статус в ответ на сигналы микроокружения (*phenotypic switching*) *in vivo* – при повреждении гладкомышечной ткани, окислительном стрессе, гемодинамических сдвигах и *in vitro* – при выделении ГМК из ткани и культивировании [3–5]. В ответ на активирующие молекулярные и механические стимулы происходит смещение сократительного фенотипа клеток в сторону секреторного (дедифференцировка), что сопровождается морфологической перестройкой (веретеновидные клетки сменяются фибробластоподобными, образующими плотные многослойные структуры типа “hills and valleys”), гиперпродукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса и снижением сократительной активности [4, 5]. Высокий пролиферативный потенциал секреторных миоцитов обеспечивает эффективное наращивание клеточной биомассы *in vitro*. Однако потеря контрактильных свойств клеток при экспансии препятствует клиническому применению ГМК, обосновывая поиск эффективных индукторов обратной редифференцировки.

С учетом фенотипической и функциональной пластичности ГМК, а также высокой инвазивности процедуры забора биоматериала для выделения клеток актуален поиск более доступных альтернативных клеточных источников. Перспективным пулом клеток с доказанным миогенным потенциалом являются ММСК. Относительная доступность аутологичного материала и мультипотентность, а также конститутивная экспрессия в клетках ряда гладкомышечных маркеров делают ММСК привлекательным объектом для разработки инновационных клеточных технологий, базирующихся на использовании преддифференцированных в миогенном направлении клеток [6]. Индукция миогенного потенциала ММСК химическими факторами позволяет получить лейомиоцитоподобные клетки с активированной экспрессией генов-маркеров, кодирующих миоспецифические белки [6–8]. Однако вопрос завершенности дифференцировки и возможности приобретения стимулированными ММСК функциональных (сократительных) свойств лейомиоцитов остается дискуссионным.

Современные научные данные показывают, что терапевтический эффект ММСК в регенеративной медицине обусловлен главным образом их паракринными свойствами, а не способностью напрямую дифференцироваться в новые клеточные элементы. Попадая в очаг воспаления, клетки выделяют комплекс биологически активных молекул (цитокины, факторы роста, экзосомы и микроРНК), реализуя свой антиапоптотический, ангиогенный, иммуномодулирующий и трофический потенциал в поврежденных тканях [9, 10]. Профиль секретома ММСК демонстрирует тканеспецифичную вариабельность в зависимости от гистологического происхождения стромальных клеток [11]. Костный мозг (КМ) и жировая ткань (ЖТ) остаются доминирующими источниками биоматериала для клеточной терапии. Активно изучается вопрос об их сравнительной терапевтической эффективности. Несмотря на фенотипическое сходство (морфология и профиль поверхностных антигенов), многие исследователи отмечают особенности в миграционных свойствах, пролиферативном потенциале, дифференцировочных и иммуномодулирующих свойствах у этих клеточных популяций [9, 12, 13].

Таким образом, на сегодняшний день при разработке технологий клеточной терапии структурно-функциональных нарушений мышечной ткани различной этиологии нерешенными остаются фундаментальные вопросы, касающиеся оптимального выбора клеточных источников и определения необходимого уровня их коммитированности в миогенном направлении.

Цель исследования – оценить эффективность использования клеточных культур мезенхимального происхождения различной степени коммитированности в миогенном направлении в восстановлении структуры мышечной ткани сфинктерного аппарата прямой кишки в эксперименте.

Объекты и методы исследования. *Выделение и культивирование ГМК аорты крыс.* ГМК выделяли путем ферментативного расщепления тканей нисходящего грудного и брюшного отделов аорты крыс (n = 7), миоциты которых, по литературным данным, в отличие от мышечных клеток восходящего отдела и дуги аорты, имеют мезодермальное происхождение [14]. После ферментативной обработки ткани раствором 0,5%-й коллагеназы I типа (Sigma, Германия) и 0,3%-й проназы (Sigma) в течение 25 мин при температуре 37 °С наружную соединительнотканную оболочку удаляли, а оставшийся мышечный слой повторно инкубировали в 0,5%-й коллагеназе I типа (30 мин, 37 °С). Полученные ГМК культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 2 мМ L-глутамина, 50 ед/мл бензилпенициллина-натрия, 50 мкг/мл стрептомицина сульфата и 100 мкг/мл неомицина сульфата (Gibco, Великобритания) в термостате в атмосфере увлажненного воздуха при 5 % CO_2. Замену среды проводили каждые 72–96 ч.

Выделение и культивирование ММСК из КМ крыс. КМ вымывали из диафизов бедренных костей средой DMEM (Gibco). Полученную суспензию клеток наслаивали на градиент плотности Histopaque-1077 (p = 1,077 г/см^3 (Sigma)) и центрифугировали в течение 30 мин при 1 500 об/мин. Мононуклеары интерфазного кольца, включающие и фракцию ММСК, дважды промывали центрифугированием в фосфатно-солевом буфере с добавлением 5 % ЭТС, и высевали на культуральный пластик в полной питательной среде DMEM, содержащей 10 % ЭТС, 2 мМ L-глутамина, 50 ед/мл бензилпенициллина-натрия, 50 мкг/мл стрептомицина сульфата и 100 мкг/мл неомицина сульфата, с плотностью посева клеток 2–4 × 10^5 клеток/см^2. Через 48 ч проводили замену питательной среды и удаление неприкрепившихся клеток. Оставшиеся на пластике адгезивные клетки продолжали культивировать до образования в первичной культуре монослоя.

Выделение и культивирование ММСК из ЖТ крыс. ММСК крыс выделяли из ЖТ внутрибрюшинного пространства методом энзиматического расщепления в растворе 0,075%-й коллагеназы I типа в течение 45 мин при температуре 37 °С. Полученную в результате ферментативной обработки суспензию клеток дважды отмывали центрифугированием в фосфатно-солевом буфере с добавлением 5 % ЭТС и высевали на культуральный пластик в полной питательной среде DMEM с плотностью посева клеток 2–4 × 10^5 клеток/см^2.

При субкультивировании ММСК ЖТ и КМ снимали с поверхности культурального пластика обработкой 0,25%-м раствором трипсина (Gibco). Для полной дезагрегации гиперконфлюэнтных культур ГМК использовали комбинацию ферментов: 0,25 % трипсина (в комплексе с ЭДТА) и 0,05 % эластазы (Sigma).

Адипогенная и остеогенная дифференцировка ММСК ЖТ и КМ. Для характеристики мультипотентности ММСК оценивали их способность дифференцироваться в остео- и адипогенном направлениях в дифференцировочных средах, приготовленных на основе полной культуральной среды DMEM с добавлением индукторов адипогенеза (50 мкг/мл аскорбиновой кислоты, 10^{-7} М дексаметазона, 50 мкг/мл индометацина) или остеогенеза (10^{-8} М дексаметазона, 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты, 10 мМ глицерол-2-фосфата) (Sigma). В контрольных культурах клетки культивировали в стандартной полной питательной среде. По истечении 4 недель культивирования их окрашивали красителями: масляным красным О (Oil Red O) и ализариновым красным (Alizarin Red) (Sigma).

Направленная дифференцировка ММСК ЖТ в лейомиоцитоподобные клетки. Для активации миогенного потенциала ММСК ЖТ высаживали на культуральный пластик, дополнительно покрытый 0,1%-м коллагеном I типа (Sigma). Культивирование проводили в течение 6 дней в среде DMEM, содержащей 5 нг/мл трансформирующего фактора роста β1 (*TGF*-β1), 1 % ЭТС, 1 % L-глутамина, а также антибиотики: 50 ед/мл бензилпенициллина-натрия, 50 мкг/мл стрептомицина сульфата и 100 мкг/мл неомицина сульфата. Интактные культуры ММСК (контрольная проба) инкубировали в полной питательной среде DMEM, содержащей 10 % ЭТС.

Предтрансплантационная подготовка клеток. Мониторинг клеточного роста и дифференцировки клеточных культур осуществляли методом инвертированной микроскопии (Axiovert 200, Carl Zeiss, Германия). Регистрацию изображений выполняли в режимах светлого поля, фазового и Varel-контраста, а также с использованием техники бокового освещения.

Для оценки жизнеспособности клеток на разных этапах культивирования использовали 0,2%-й раствор трипанового синего (Serva).

Внутриклеточную экспрессию гладкомышечного α-актина (α-SMA) и виментина в культурах оценивали методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентной меткой PE (Rat alpha-Smooth Muscle Actin Antibody, mouse IgG2a-PE, clone 1A4 (R&D Systems, Канада) и PE-Anti-Vimentin antibody, rabbit IgG, clone EPR3776 (Abcam, США)), а также дополнительно применяли набор реагентов для фиксации и пермеабилизации клеток (Abcam) согласно инструкции производителя. Контрольный образец (изотипический контроль) окрашивали неспецифическими моноклональными антителами (mouse IgG2a-PE, clone 1A4 (R&D Systems) и rabbit IgG-PE, clone EPR25A (Abcam). Учет результатов внутриклеточного окрашивания выполняли с использованием проточного цитофлуориметра FC500 (Beckman Coulter, США). Для количественной оценки динамики экспрессии маркеров использовали показатель медианы интенсивности флуоресценции (Median Fluorescence Intensity – MFI). Для учета неспецифического окрашивания антителами из итоговых значений MFI маркеров вычитали соответствующие показатели изотипического контроля.

Экспериментальное моделирование энкопреза. Энкопрез моделировали у самок белых беспородных крыс (n = 80) массой 300–350 г. согласно разработанной ранее методике (С. В. Шахрай и др., 2016) путем латеральной сфинктеротомии (рис. 1) [15]. Валидность модели подтверждалась клинически и морфологически [15]. На 7-е сутки после моделирования энкопреза у всех крыс отмечалась функциональная недостаточность терминального сфинктера пищеварительного тракта (дефекация неоформленными каловыми массами).

Все манипуляции проводились с учетом международных правил и принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и с другой научной целью (Страсбург, 18.03.1986), в соответствии с Положением о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в Белорусском государственном медицинском университете (Минск, 2006), а также при согласовании протокола доклинических исследований с локальным этическим комитетом. За 24 ч до моделирования животных переводили со стандартного рациона питания на полное голодание. Инвазивные манипуляции проводили под внутримышечным наркозом (введение комбинации 0,25%-го раствора дроперидола и 0,005%-го раствора фентанила).

На 7-е сутки эксперимента методом рандомизации было сформировано 6 групп животных (рис. 1). Четыре опытные группы составили крысы с моделью энкопреза, которым проводили клеточную терапию с использованием различных культур клеток (n = 16 в каждой). В группу сравнения вошли животные с моделированной патологией без лечения (n = 16). Контрольную группу составили интактные (здоровые) особи (n = 6).

В опытных группах проведена трансплантация ММСК КМ (группа 1) и ЖТ (группа 2), лейомиоцитоподобных клеток (группа 3) и ГМК (группа 4). В условиях обезболивания клетки вводились интрасфинктерно (в левую полуокружность терминального сфинктера на 3 часах по условному лимбу прямой кишки) путем инъекции в виде суспензии в физиологическом растворе в количестве 1×10^6/кг массы животного. Животным группы сравнения проводили инъекцию физиологического раствора.

Морфологические и морфометрические исследования. На 21-е сутки лабораторных животных выводили из эксперимента. Фрагменты прямой кишки из области анального сфинктера фиксировали в формалине в течение 24 ч. После проводки материала и приготовления парафиновых блоков нарезали серийные срезы в каждой группе исследования. На светооптическом уровне оценили изменения в зоне разрушения сфинктера: наличие или отсутствие слоя поперечнополосатой мускулатуры, толщину гладкомышечного слоя. Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 5 полях зрения (увеличение ×50) с разрешением 2048 × 1536 пикселей при помощи микроскопа фирмы Zeiss и цифровой камеры Canon PowerShot G3. Площадь одного поля зрения составила 3 145 728 пкс^2. С использованием морфометрической программы Bioscan и ее приложения Line measurements выполнили анализ толщины гладкомышечного слоя стенки кишки в зоне сфинктеротомии (30 измерений).

Окрашивание ММСК ЖТ крыс красителем PKH26. Окрашивание витальным липофильным красителем PKH26 (Sigma) проводили согласно протоколу производителя. Образец ММСК (2×10^7 клеток второго пассажа) и 4×10^{-6} М PKH26 разводили в реагенте Diluent C, смешивали в равных объемах и инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Реакцию окрашивания останавли-



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of the experiment

вали добавлением эквивалентного объема сыворотки и инкубированием в течение 1 мин. После трехкратной процедуры промывания центрифугированием (10 мин, 1 500 об/мин) в фосфатном буферном растворе меченные ММСК ЖТ разводили в физиологическом растворе для последующей трансплантации животным с экспериментальной моделью энкопреза. Интенсивность окрашивания оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии (Axiovert 200, Carl Zeiss) и проточной цитометрии (FC500, Beckman Coulter).

Детекцию трансплантированных ММСК, меченных флуорохромом PKH26, проводили в гистологических препаратах толщиной 7 мкм (криофиксация), изготовленных на криостатном микротоме Leica CM 1850 (Leica, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0. Полученные значения исследуемых показателей представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me (25; 75)). Для сравнительного анализа количественных данных использовали непараметрические методы: *U*-критерия Манна – Уитни и критерий Вилкоксона. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. ***Морфо-фенотипические особенности клеточных культур.*** Для сравнительного анализа эффективности применения клеточных технологий в репарации мышечной ткани сфинктерных структур получены культуры клеток мезенхимального происхождения различной степени коммитированности в миогенном направлении: ГМК аорты, интактные ММСК ЖТ и КМ, а также ММСК ЖТ, дифференцированные в лейомиоцитоподобные клетки. На первом этапе исследования проводилась оценка стабильности морфо-фенотипических свойств культур, их потенциала к экспансии и дифференцировке.

Культуры ГМК аорты. Первые признаки модуляции ГМК из сократительного типа в секреторный выявлены в первые дни культивирования. На 2–5-е сутки инкубации наблюдалась активация пролиферативного потенциала и изменение фузиформной морфологии, характерной для клеток сразу после ферментативного изолирования из ткани, на фибробластоподобную, сохраняющуюся на протяжении всего последующего периода клеточного роста (рис. 2). По мере уве-

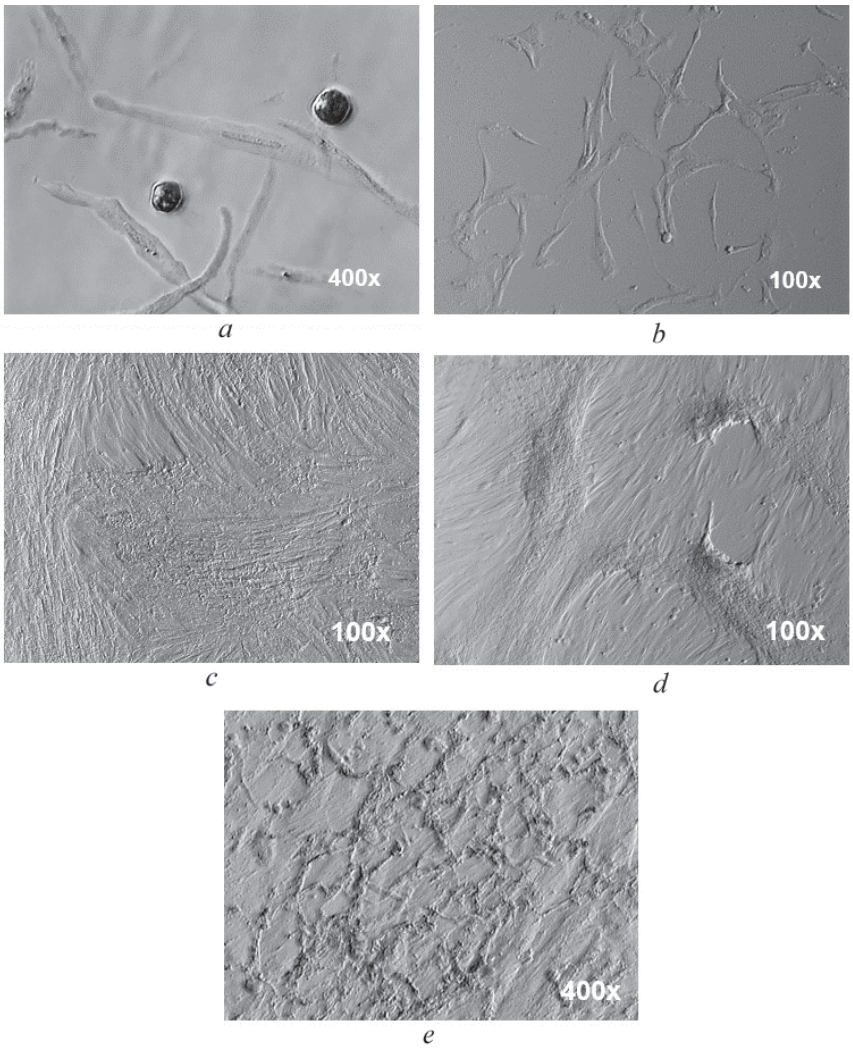


Рис. 2. Морфология первичных культур ГМК аорты крысы на 1 (*a*), 3 (*b*), 9 (*c*, *e*) и 12-е (*d*) сутки культивирования; фазово-контрастная микроскопия

Fig. 2. Morphology of primary cultures of rat aortic SMCs on day 1 (*a*), day 3 (*b*), day 9 (*c*, *e*), and day 12 (*d*) of cultivation; phase-contrast microscopy

личения конфлюэнтности культуры происходило формирование плотных многослойных участков (hills and valleys морфология) (рис. 2, *d*), на поверхности которых при микроскопическом исследовании отмечалось накопление синтезируемых клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокнистая сеть), что также подтверждает трансформацию ГМК в секреторные миоциты (рис. 2, *e*).

Для фенотипической характеристики миоцитов, выделенных из гладкомышечной ткани аорты, проводилась оценка экспрессии внутриклеточных цитоскелетных белков: α-SMA (ключевой белок сократительного аппарата ГМК) и виментина (фенотипический маркер миоцитов синтетического типа). По результатам проточной цитометрии в первичных культурах ГМК процент α-актин-позитивных клеток составлял 93 (89; 96) % и оставался стабильным на протяжении первых трех пассажей. Динамика экспрессии маркера регистрировалась уже на ранних этапах клеточной экспансии. После 25 сут культивирования медиана интенсивности флуоресценции α-SMA в клетках первичной культуры статистически значимо снижалась в 5,1 раза ($p = 0{,}01$) по сравнению с уровнем, характерным для интактных ГМК непосредственно после их выделения из ткани (рис. 3, *a*).

В процессе монослойного культивирования доля виментин-положительных клеток увеличивалась с 53 (42; 61) %, выявляемых перед посевом первичной культуры ГМК, до 92 (85; 96) %, регистрируемых на 25-е сутки *in vitro* ($p < 0{,}05$). В указанный временной промежуток также наблюдался трехкратный прирост степени экспрессии белка в клетках, оцениваемый по изменению медианы интенсивности флуоресценции виментина ($p = 0{,}01$) (рис. 3, *b*).

Таким образом, изоляция из ткани и культивирование ГМК *ex vivo* способствовали их модуляции в клетки секреторного фенотипа, характеризующиеся высоким пролиферативным потенциалом, активной миграцией по поверхности культурального субстрата, секрецией компонентов внеклеточного матрикса и сниженным уровнем синтеза внутриклеточных сократительных белков (α-SMA). При этом, согласно литературным данным, секреторные миоциты могут сохранять пластичность и способность к обратному переходу в сократительный фенотипа под действием сигналов микроокружения [7, 6].

Культуры ММСК ЖТ и КМ. Культуры ММСК ЖТ и КМ на протяжении всего периода культивирования (3 пассажа) характеризовались стабильной гомогенной фибробластоподобной морфологией и мультипотентным дифференцировочным потенциалом, который подтверждался *in vitro* направленной индукцией адипогенеза и остеогенеза (рис. 4).

Культуры лейомиоцитоподобных клеток. С целью повышения эффективности клеточной трансплантации для лечения аноректальной патологии у крыс проведена предварительная направленная дифференцировка ММСК ЖТ *in vitro* в лейомиоцитоподобные клетки под действием химического индуктора – TGF-β1. В ходе микроскопического анализа роста клеточных культур на 6-е сутки инкубирования в дифференцировочной среде выявлено снижение цитоплазматической перинуклеарной зернистости клеток и увеличение плотности волокон цитоскелета (рис. 5, *a*, *b*).

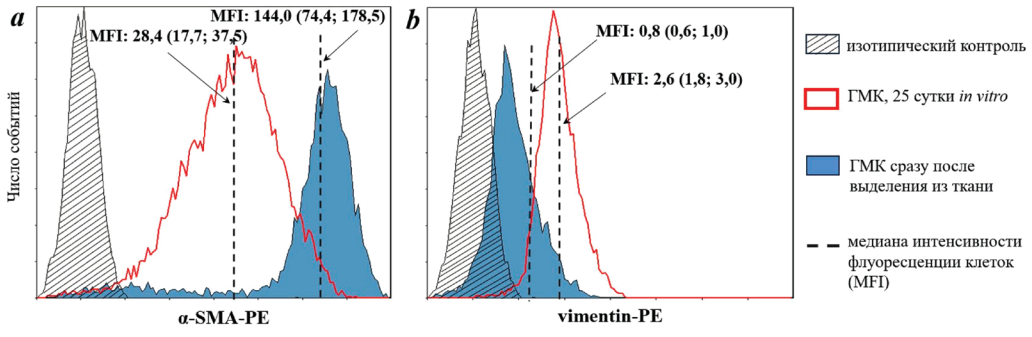


Рис. 3. Анализ изменения интенсивности экспрессии α-SMA (*a*) и виментина (*b*) в первичных культурах ГМК в процессе культивирования методом проточной цитометрии

Fig. 3. Analysis of changes in the expression intensity of α-SMA (*a*) and vimentin (*b*) in primary SMC cultures during cultivation, assessed by flow cytometry

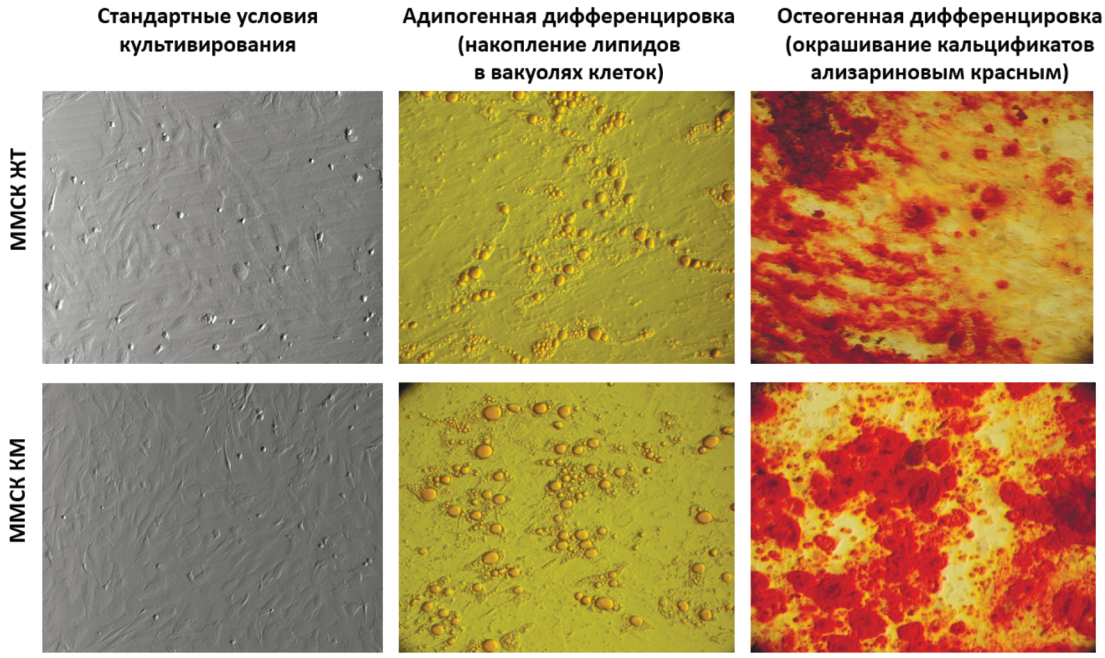


Рис. 4. Морфология интактных и дифференцированных в адипогенном и остеогенном направлении культур ММСК 1-го пассажа; фазово-контрастная микроскопия, увеличение – ×100

Fig. 4. Morphology of intact and differentiated (adipogenic and osteogenic) cultures of first-passage MMSCs, phase-contrast microscopy, magnification – ×100

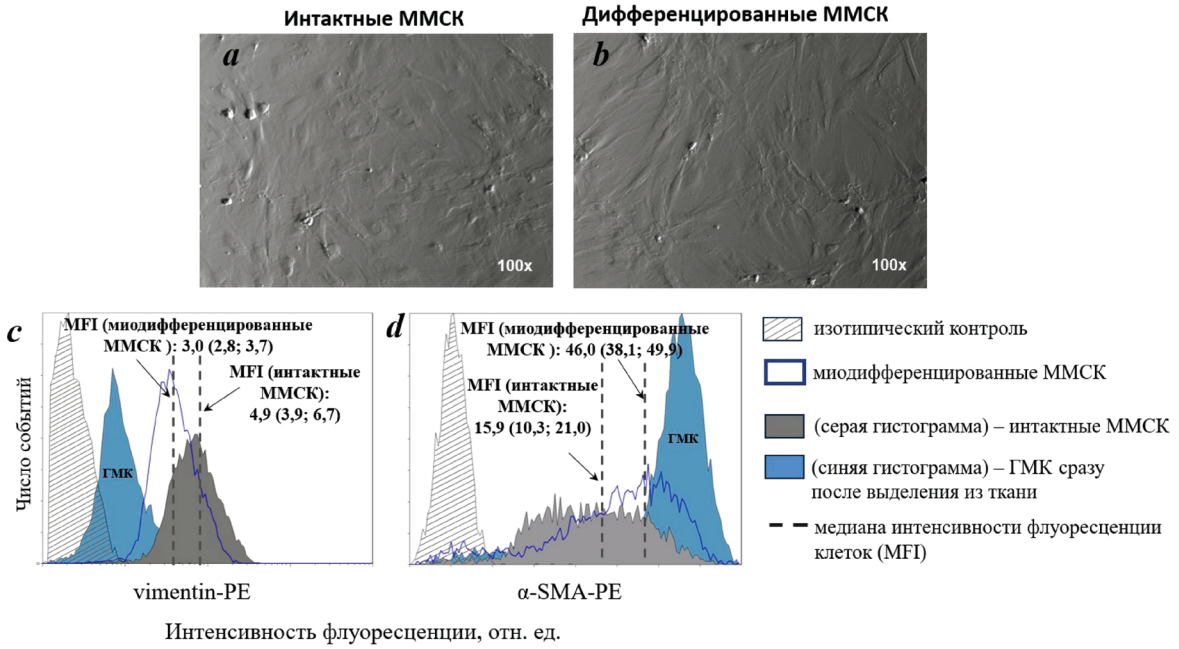


Рис. 5. Анализ морфо-фенотипических изменений ММСК, дифференцированных в лейомиоцитоподобные клетки (6-е сутки инкубирования), методами фазово-контрастной микроскопии (*a*, *b*) и проточной цитометрии (*c*, *d*)

Fig. 5. Analysis of morpho-phenotypic changes in MMSCs differentiated into leiomyocyte-like cells (day 6 of incubation) by phase-contrast microscopy (*a*, *b*) and flow cytometry (*c*, *d*)

По завершении процесса дифференцировки (6-е сутки) доля клеток, экспрессирующих α- SMA и виментин, в контрольных образцах с интактными ММСК (95,5 (94,2; 97,3) % и 92,9 (88,3; 96,2) % соответственно) и культурах дифференцированных клеток (93,6 (91,9; 97,2) % и 90,0 (86,9; 95,4) % соответственно) статистически значимо не отличалась. Вариабельность фенотипических

признаков регистрировалась на уровне экспрессии цитоскелетных белков в клетках. Анализ изменений медианы интенсивности флуоресценции маркеров в TGF-β1-стимулированных клетках показал, что дифференцировка ММСК сопровождалась увеличением экспрессии α-SMA в 2,9 раза и снижением виментина в 1,6 раза относительно интактных клеток ($p = 0{,}04$).

Дополнительно изучена функциональная активность TGF-β1-стимулированных ММСК в ответ на действие агониста ацетилхолиновых рецепторов – карбахола. При культивировании дифференцированных ММСК в присутствии 10^{-5} мМ карбахола сократительной активности не выявлено.

Согласно литературным данным для индукции миогенного потенциала в ММСК применяют природные и синтетические индукторы (гормоны, цитокины, активаторы и ингибиторы сигнальных путей, факторы эпигенетической регуляции, сыворотки, компоненты внеклеточного матрикса и др.), а также совместное культивирование со зрелыми мышечными клетками [6–8]. Несмотря на разнообразие путей миодифференцировки ММСК, конечной целью всех протоколов является изменение морфо-фенотипических особенностей клеток и их цитофизиологических функций. Выявленная стимуляция экспрессии сократительных белков (α-SMA) на фоне отсутствия функционального ответа при инкубации TGF-β1-индуцированных ММСК с карбахолом указывает на то, что полученные лейомиоцитоподобные клетки находятся на стадии незавершенной гладкомышечной дифференцировки.

Оценка регенераторных свойств ММСК КМ, интактных и дифференцированных в миогенном направлении ММСК ЖТ, а также зрелых ГМК при введении клеточных культур лабораторным животным с экспериментальной моделью энкопреза. Регенераторный потенциал различных популяций клеток мезенхимального происхождения в отношении восстановления повреждений мышечной ткани исследовали на экспериментальной модели энкопреза, воспроизводимой у крыс путем механической сфинктеротомии. Эффективность клеточной терапии оценивалась на 14-е сутки после интрасфинктерного введения клеток по результатам морфологических и морфометрических исследований. На рис. 6 представлена гистологическая структура стенки сфинктера прямой кишки лабораторных крыс с моделью энкопреза, прошедших клеточную терапию (группы 1–4), без терапии (группа сравнения) и здоровых животных (контрольная группа).

В препаратах тканей животных группы сравнения отмечался дефект в области поперечнополосатой мускулатуры сфинктера, заполненный волокнистой соединительной тканью. В зоне сфинктеротомии выявлено истончение гладкомышечного слоя клеток за счет очагового фиброза, дистрофические изменения мышечных волокон (незначительное расслоение) и регенераторно-компенсаторные изменения – мелкоочаговая гиперплазия мышечной ткани.

Выявленные гистологические изменения характерны для репаративного гистогенеза мышечной ткани, при котором наблюдается замещение некротизированных и атрофичных волокон соединительной тканью в сочетании с процессами компенсаторной гиперпролиферации пула сохранившихся миоцитов.

Применение клеточной терапии на 7-е сутки моделирования аноректальной патологии не влияло на восстановление структуры поперечнополосатой мышечной ткани, но способствовало увеличению толщины гладкомышечного слоя сфинктера прямой кишки в месте дефекта. Через 14 сут после клеточной инъекции (группы 1–4) гладкомышечный компонент в области сфинктеротомии был гиперплазирован и представлен двумя слоями клеток: поперечным (циркуляторным) и продольным.

Следует отметить, что использование ГМК аорты (группа 4) или лейомиоцитоподобных клеток (группа 3) в коррекции энкопреза приводило к гиперплазии преимущественно циркулярного гладкомышечного слоя – главного структурного звена внутреннего сфинктера прямой кишки. По периферии зоны повреждения миоциты поперечнополосатых мышц, так же как и ГМК (в один слой), располагались в поперечном направлении по отношению к длиннику кишки (циркулярно).

Результаты морфометрических исследований размеров гладкомышечного слоя стенки прямой кишки лабораторных животных исследуемых групп представлены на рис. 7.

Таким образом, применение клеточной терапии независимо от типа локально вводимых культур приводило к статистически значимому увеличению толщины гладкомышечного компонента стенки прямой кишки экспериментальных животных с моделью энкопреза (группа 1–4) по сравнению с аналогичным показателем в группах сравнения и контроля. Наиболее выраженное

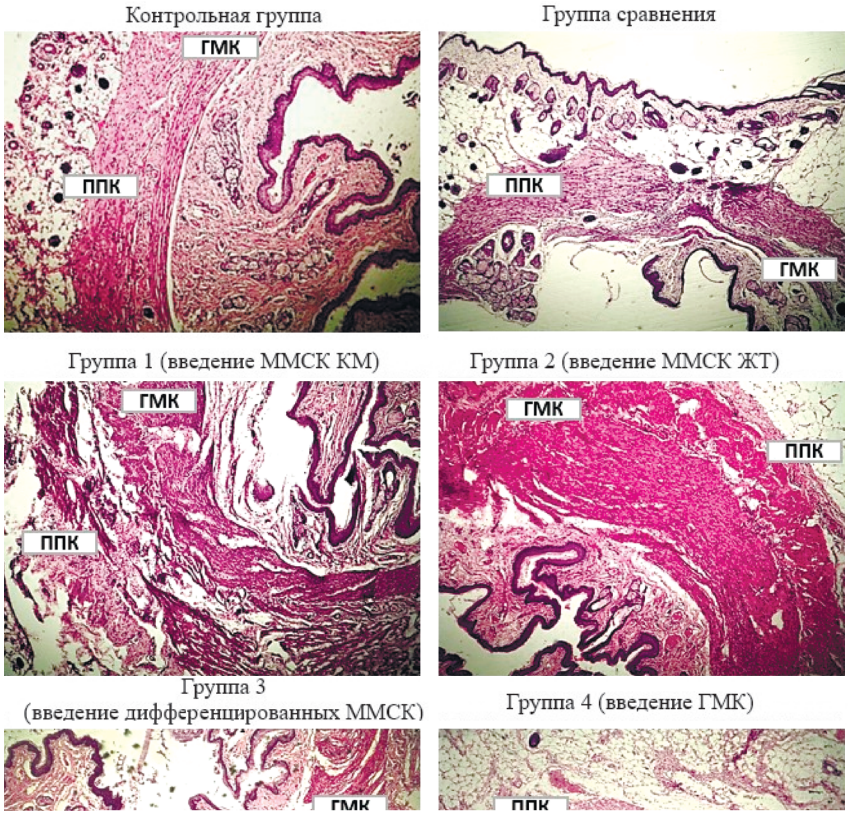


Рис. 6. Гистологическая структура стенки сфинктера прямой кишки лабораторных крыс исследуемых групп на 21-е сутки от начала эксперимента (окраска гематоксилином и эозином), увеличение – ×50

Fig. 6. Histological structure of the rectal sphincter wall in laboratory rats of the studied groups on day 21 of the experiment (hematoxylin and eosin staining), magnification – ×50

утолщение гладкомышечного слоя наблюдалось при использовании ГМК аорты (группа 4) и ММСК ЖТ (группа 2) в терапии энкопреза (рис. 7).

Оценка миграционных свойств ММСК ЖТ, трансплантированных животным с моделью энкопреза. Для оценки миграционной активности ММСК ЖТ после введения крысам с моделированной аноректальной патологией клетки предварительно метили флуоресцентным липофильным красителем PKH26 (рис. 8, *a*). Согласно литературным данным период полувыведения флуорохрома превышает 100 сут, что обеспечивает надежную визуализацию клеток. Анализ флуоресценции ММСК в процессе трехнедельного культивирования *in vitro* показал стабильное удержание липофильного зонда клеточными мембранами. При этом инкорпорация метки не оказывала цитотоксического действия и не подавляла пролиферативный потенциал клеток (рис. 8, *b*).

Локализацию PKH26^{+}-ММСК после интрасфинктерного введения крысам с экспериментальным энкопрезом оценивали в криосрезах тканей прямой кишки из области анального сфинктера на 7, 14 и 21-е сутки после инъекции окрашенных клеток (рис. 8, *c–f*).

Установлено, что ММСК ЖТ сохраняли свою жизнеспособность и преимущественно локализовались в месте введения в течение 3 недель после трансплантации. Лишь небольшая часть клеток мигрировала в прилежащие ткани (14-е сутки после введения). Несмотря на то что флуоресцентный сигнал мембранных структур ММСК четко фиксировался в тканях на протяжении

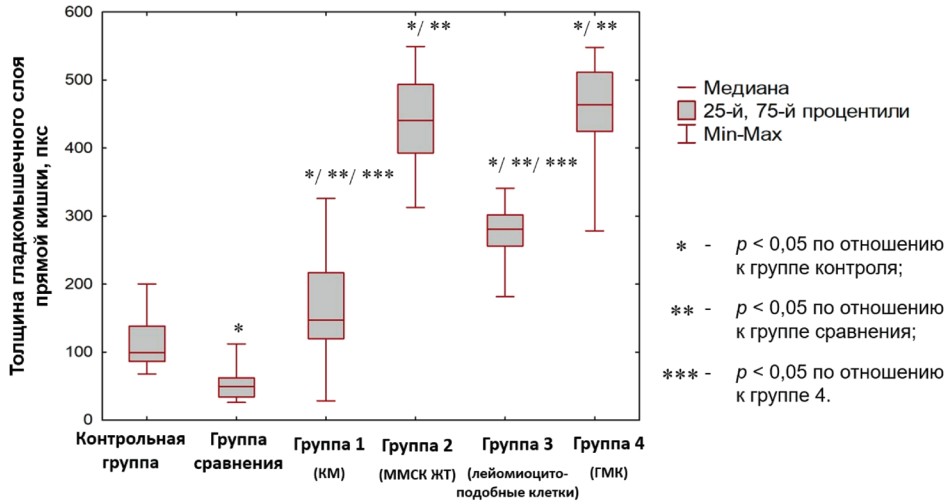


Рис. 7. Толщина гладкомышечного слоя стенки прямой кишки лабораторных животных исследуемых групп

Fig. 7. Thickness of the smooth muscle layer in the rectal wall of laboratory animals in the studied groups

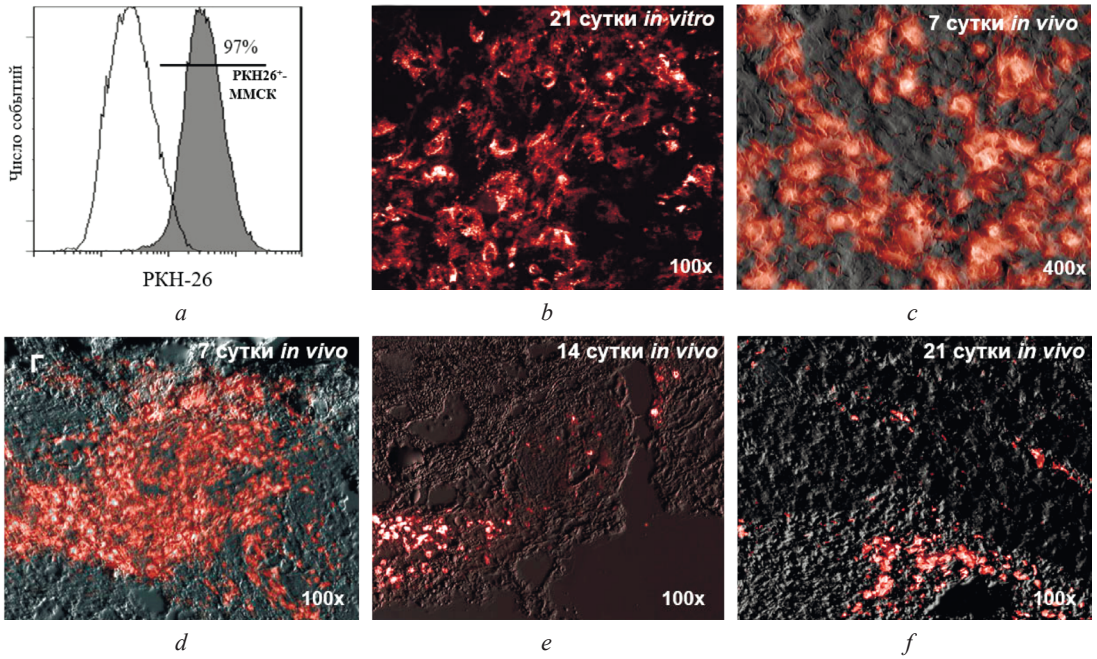


Рис. 8. Анализ флуоресценции PKH26-позитивных ММСК методом проточной цитометрии после процедуры окрашивания (*a*), флуоресцентной микроскопии в монослойной культуре (*b*) и в тканях прямой кишки крыс с экспериментальным энкопрезом (*c–f*). *a* – прозрачная гистограмма – неокрашенные клетки; закрашенная серым цветом гистограмма – процент PKH26-позитивных клеток

Fig. 8. Fluorescence analysis of PKH26-positive MMSCs by flow cytometry immediately after staining (*a*), fluorescence microscopy in monolayer culture (*b*) and in the rectal tissues of rats with experimental encopresis (*c–f*). *a* – transparent histogram – unstained cells; gray-shaded histogram – percentage of RKH26-positive cells

всего периода наблюдения (21 сут), отмечалось постепенное снижение количества и интенсивности свечения клеток, что может быть обусловлено высокой пролиферативной активностью клеток или элиминацией их из ткани макрофагами.

Заключение. Клеточная терапия является эффективным методом стимуляции регенерации поврежденных мышечных структур. На экспериментальной модели хирургически индуцированного энкопреза, требующей восстановления сфинктерного аппарата, представленного поперечнополосатой и гладкомышечной тканью, применение клеточных технологий приводит к статистически значимым морфологическим перестройкам гладкомышечного компонента кишечной

стенки. После интрасфинктерного введения культур клеток мезенхимального происхождения с миогенным потенциалом (ГМК, ММСК ЖТ и КМ, лейомиоцитоподобных клеток, полученных из ММСК ЖТ) в зоне повреждения зафиксирована выраженная гиперплазия гладкомышечных волокон относительно животных с аналогичной патологией из группы сравнения, не получавших клеточную терапию. Наиболее выраженные изменения толщины гладкомышечного слоя наблюдались при использовании клеточных продуктов на основе ГМК и ММСК ЖТ. Учитывая оптимальный профиль безопасности (низкая иммуногенность), выраженные иммуномодулирующие свойства и доступность аутологичного материала, ММСК ЖТ обладают преимуществом перед ГМК при выборе клеточного пула для регенеративной терапии структурных дефектов мышечной ткани. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения репаративного потенциала ММСК ЖТ, а также возможности их участия в регенерации не только висцеральной, но и поперечнополосатой мышечной ткани. Полученные экспериментальные результаты могут быть использованы при разработке метода комплексного лечения энкопреза с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе ММСК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Adult stem cell sources for skeletal and smooth muscle tissue engineering / S. Salemi, J. A. Prange, V. Baumgartner [et al.] // Stem Cell Research and Therapy. – 2022. – Vol. 13, N 1. – Art. 156. https://doi.org/10.1186/s13287-022-02835-x

2. Novel directly reprogrammed smooth muscle cells promote vascular regeneration as microvascular mural cells / C. Jung, J. W. Han, S.-J. Lee [et al.] // Circulation. – 2025. – Vol. 151, N 15. – P. 1076–1094. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070217

3. Особенности экспрессии виментина, десмина и фактора роста эндотелия сосудов в средней стенке аорты в норме и при аневризме брюшного отдела аорты / Н. А. Юзефович, О. А. Юдина, И. А. Мельников, Т. М. Студеникина // Медицинские новости. – 2017. – № 8. – С. 71– 76.

4. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease / G. Cao, X. Xuan, J. Hu [et al.] // Cell Communication and Signaling. – 2022. – Vol. 20, N 1. – Art. 180. https://doi.org/10.1186/s12964-022-00993-2

5. Smooth muscle cells in atherosclerosis: essential but overlooked translational perspectives / P. Azar, K.-U. Jarr, D. Gomez [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, N 45. – P. 4862–4875. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf337

6. Differentiation of adipose-derived stem cells into smooth muscle cells in an internal anal sphincter-targeting anal incontinence rat model / M. Kim, B.-Y. Oh, J.-S. Lee [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, N 4. – Art. 1632. https://doi.org/10.3390/jcm12041632

7. Generation and characterization of human mesenchymal stem cell-derived smooth muscle cells / S. Sivaraman, J. Hedrick, S. Ismail [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N 19. – Art. 10335. https://doi.org/10.3390/ijms221910335

8. Smooth muscle cells differentiated from mesenchymal stem cells are regulated by microRNAs and suitable for vascular tissue grafts / X. Gu, X. Hong, A. Le Bras [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2018. – Vol. 293, N 21. – P. 8089–8102. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001739

9. Effect of allogenic mesenchymal stem cell injection on functional repair outcomes following skeletal muscle laceration injury / R. E. Ahmad, A. H. Mokhtar, M. Z. Mohamed Al-Fayyadh [et al.] // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13, N 11. – Art. 2810. https://doi.org/10.3390/biomedicines13112810

10. Bone marrow-versus adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for corneal failure in an experimental model of limbal stem cell deficiency / S. Galindo, M. López-Paniagua, A. de la Mata [et al.] // Experimental Eye Research. – 2026. – Vol. 262. – Art. 110737. –https://doi.org/10.1016/j.exer.2025.110737

11. *In vitro* assays for investigating the immunomodulatory properties of human mesenchymal stromal cells / L. L. Lethager, S. Bangsgaard, E. M. Johansen [et al.] // Stem Cell Research and Therapy. – 2026. – Vol. 17, N 1. – Art. 102. https://doi.org/10.1186/s13287-026-04920-x

12. Сравнительный анализ профиля экспрессии молекулярных маркеров мезенхимальных стволовых клеток, полученных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга / Е. Г. Юркина, С. И. Кривенко, В. В. Смольникова [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 4. – С. 314–321.

13. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy / C.-Y. Li, X.-Y. Wu, J.-B. Tong [et al.] // Stem Cell Research and Therapy. – 2015. – Vol. 6, N 1. – Art. 55. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0066-5

14. Левчук, К. А. Региональная функциональная гетерогенность гладкомышечных клеток аорты крысы / К. А. Левчук, А. Б. Малашичева // Онтогенез. – 2017. – Т. 48, № 3. – С. 257–262.

15. Моделирование анальной инконтиненции у крыс / С. С. Кулинич, Ю. М. Гаин, С. В. Шахрай, Т. Э. Владимирская // Научные исследования в медицине: от теории к практике: сб. науч. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию БелМАПО, 25 нояб. 2016 г. / редкол.: М. А. Герасименко (пред.) [и др.]. – Мн., 2016. – С. 436–441.

References

1. Salemi S., Prange J. A., Baumgartner V., Mohr-Haralampieva D., Eberli D. Adult stem cell sources for skeletal and smooth muscle tissue engineering. *Stem Cell Research and Therapy*, 2022, vol. 13, no. 1, art. 156. https://doi.org/10.1186/s13287-022-02835-x

2. Jung C., Han J. W., Lee S.-J., Kim K. H., Oh J. E., Bae S. [et al.]. Novel directly reprogrammed smooth muscle cells promote vascular regeneration as microvascular mural cells. *Circulation*, 2025, vol. 151, no. 15, pp. 1076–1094. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070217

3. Yuzefovich N. A., Yudina O. A., Mel'nikov I. A., Studenikina T. M. Feature of the expression of vimentin, desmin, vascular endothelial growth factor in an aortic media in normal and abdominal aortic aneurysm. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2017, no. 8, pp. 71–76 (in Russian).

4. Cao G., Xuan X., Hu J., Zhang R., Jin H., Dong H. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease. *Cell Communication and Signaling*, 2022, vol. 20, no. 1, art. 180. https://doi.org/10.1186/s12964-022-00993-2

5. Azar P., Jarr K.-U., Gomez D., Jørgensen H. F., Leeper N. J., Bochaton-Piallat M.-L. Smooth muscle cells in atherosclerosis: essential but overlooked translational perspectives. *European Heart Journal*, 2025, vol. 46, no. 45, pp. 4862–4875. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf337

6. Kim M., Oh B.-Y., Lee J.-S., Yoon D., Kim Y.-R., Chun W., Kim J. W., Son I. T. Differentiation of adipose-derived stem cells into smooth muscle cells in an internal anal sphincter-targeting anal incontinence rat model. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, vol. 12, no. 4, art. 1632. https://doi.org/10.3390/jcm12041632

7. Sivaraman S., Hedrick J., Ismail S., Slavin C., Rao R.R. Generation and characterization of human mesenchymal stem cell-derived smooth muscle cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no.19, art. 10335. https://doi.org/10.3390/ijms221910335

8. Gu X., Hong X., Bras A. Le, Nowak W. N., Bhaloo Sh. I., Deng J., Xie Y., Hu Y., Ruan X. Z., Xu Q. Smooth muscle cells differentiated from mesenchymal stem cells are regulated by microRNAs and suitable for vascular tissue grafts. *The Journal of Biological Chemistry*, 2018, vol. 293, no. 21, pp. 8089–8102. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001739

9. Ahmad R. E., Mokhtar A. H., Mohamed Al-Fayyadh M. Z., Nam H. Y., Aziz A., Mansor A., Kamarul T. Effect of allogenic mesenchymal stem cell injection on functional repair outcomes following skeletal muscle laceration injury. *Biomedicines*, 2025, vol. 13, no. 11, art. 2810. https://doi.org/10.3390/biomedicines13112810

10. Galindo S., López-Paniagua M, de la Mata A., Herreras J. M., García-Vázquez C., Marceñido B., Rey E., Higuera-Barón C., Calonge M., Nieto-Miguel T. Bone marrow-versus adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for corneal failure in an experimental model of limbal stem cell deficiency. *Experimental Eye Research*, 2026, vol. 262, art. 110737. https://doi.org/10.1016/j.exer.2025.110737

11. Lethager L. L., Bangsgaard S., Johansen E. M., Qayyum A. A., Christensen J. P., Ekblond A., Norgaard M. J., Hojgaard L. D. *In vitro* assays for investigating the immunomodulatory properties of human mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Research and Therapy*, 2026, vol. 17, no. 1, art. 102. https://doi.org/10.1186/s13287-026-04920-x

12. Yurkina E. G., Krivenko S. I., Smol'nikova V. V., Primakova E. A., Nazarova E. A., Symanovich A. A., Dedyulya N. I., Romanova I. A., Efimov D. Yu., Shcherba A. E., Rummo O. O. Comparative analysis of the profile of expression of molecular markers of mesenchymal stem cells obtained from placental-umbilical cord complex tissues, adipose tissue and bone marrow. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 4, pp. 314–321 (in Russian).

13. Li C.-Y., Wu X.-Y., Tong J.-B., Yang X.-X., Zhao J.-L., Zheng Q.-F., Zhao G.-B., Ma Z.-J. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem Cell Research and Therapy*, 2015, vol. 6, no. 1, art. 55. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0066-5

14. Levchuk K. A., Malashicheva A. B. Regional functional heterogeneity of aortic smooth muscle cells in rats. *Russian Journal of Developmental Biology*, 2017, vol. 48, no. 3, pp. 219–223. https://doi.org/10.1134/S1062360417030080

15. Kulinich S. S., Gain Yu. M., Shakhrai S. V., Vladimirskaya T. E. Animal model of anal incontinence in rats. *Nauchnye issledovaniya v meditsine: ot teorii k praktike: sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 85-letiyu BelMAPO, 25 noyabrya 2016 goda* [Scientific research in medicine: from theory to practice: a collection of scientific papers from the scientific and practical conference dedicated to the 85th anniversary of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, November 25, 2016]. Minsk, 2016, pp. 436–441 (in Russian).

Информация об авторах

Кулинич Светлана Степановна – науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ksv010613@gmail.com. https://orcid.org/0009-0007-3387-941X

Шахрай Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: s.shakhrai@mail.ru

Зафранская Марина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины БГМУ (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zafranskaya@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-8739-8300

Гаин Юрий Михайлович – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: juri.gain@yandex.by. https://orcid.org/0000-0001-7622-5642

Information about the authors

Svetlana S. Kulinich – Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the BSMU (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ksv010613@gmail.com. https://orcid.org/0009-0007-3387-941X

Siarhei V. Shakhrai – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: s.shakhrai@mail.ru

Marina M. Zafranskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the BSMU (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zafranskaya@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-8739-8300

Yury M. Gain – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: juri.gain@yandex.by. https://orcid.org/0000-0001-7622-5642

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.711.18–007.271:616.83–07
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-242-250

Поступила в редакцию 17.04.2026
Received 17.04.2026

И. С. Хомушко, И. А. Ильясевич, А. Н. Мазуренко, А. А. Картыжова

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ КОРТИКАЛЬНЫХ И СПИНАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ СТРУКТУР ПРИ СТЕНОЗЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА

Аннотация. Сложный патогенез повреждения нервных структур при дегенеративном стенозе позвоночного канала обусловливает разнообразие клинических фенотипов заболевания и сложность в определении его тяжести, выборе тактики лечения.

Цель исследования – определить нейрофизиологические критерии для анализа функционального состояния кортикальных и спинальных нервных структур у пациентов с вертеброгенной компрессией спинного мозга (СМ) в динамике после хирургического лечения.

Группа исследования – 23 пациента с шейным спинальным стенозом до хирургического лечения и через 6 месяцев после. Методы исследования: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП).

У пациентов с нейрофизиологическими признаками вертеброгенной цервикальной миелопатии через 6 месяцев после хирургического лечения выявили статистически значимое частичное улучшение моторной проводимости СМ по данным моторных ответов (МО) при ТМС. Тенденцию к восстановлению после лечения показал пассивный моторный порог (пМП) и контрлатеральный период молчания (кПМ), что свидетельствовало о начальном восстановлении внутрикортикальных и спинальных нейронных взаимодействий. Анализ ССВП выявил статистически значимое частичное улучшение параметров сенсорной функции СМ. У пациентов с вертеброгенной компрессией СМ, но без нейрофизиологических признаков нарушения его моторной функции через 6 месяцев после проведенной декомпрессии отсутствовали статистически значимые признаки снижения моторной проводимости СМ, что говорит о сохранности его функции без прогрессирования заболевания.

Изменение временных и амплитудных параметров кортикальных МО при ТМС, а также ССВП является нейрофизиологическим критерием поражения двигательных и чувствительных проводящих трактов шейного отдела СМ. Выявленное изменение пМП и кПМ представляет собой критерий снижения возбудимости корковых мотонейронов, а также нарушения интракортикальных тормозных механизмов на фоне спинального стеноза.

Ключевые слова: цервикальная миелопатия, транскраниальная магнитная стимуляция, спинной мозг, мотонейроны, вызванные потенциалы

Для цитирования: Нейрофизиологическая оценка функции кортикальных и спинальных нервных структур при стенозе шейного отдела позвоночного канала / И. С. Хомушко, И. А. Ильясевич, А. Н. Мазуренко, А. А. Картыжова // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 242–250. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-242-250

Irina S. Khomushka, Inessa A. Ilyasevich, Andrey N. Mazurenka, Alesya A. Kartyzhova

Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

NEUROPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE FUNCTION OF CORTICAL AND SPINAL NERVE STRUCTURES IN CERVICAL SPINAL STENOSIS

Abstract. The complex pathogenesis of nerve damage in degenerative spinal stenosis results in a variety of clinical phenotypes and makes it difficult to determine the severity of the condition and select appropriate treatment strategies.

The aim of the article was to determine neurophysiological criteria for the analysis of the functional state of cortical and spinal nerve structures in patients with spondylotic compression of the spinal cord (SC) at follow-up after surgical treatment.

The study group included 23 patients with cervical spinal stenosis before and 6 months after surgery. Research methods: transcranial magnetic stimulation (TMS), somatosensory evoked potentials (SSEP).

In patients with neurophysiological signs of spondylotic cervical myelopathy, a statistically significant partial improvement in spinal motor conduction was observed 6 months after surgical treatment, as measured by motor evoked potentials (MEP) during TMS. A trend toward recovery was observed for the passive motor threshold (pMT) and contralateral silent period (cSP), indicating initial restoration of intracortical and spinal neural interactions. SSEP analysis revealed a statistically significant partial improvement in spinal sensory function parameters. In patients with spondylotic compression of SC, but without neurophysiological signs of motor impairment, there were no statistically significant signs of decreased spinal motor conduction 6 months after decompression, indicating preservation of spinal function without disease progression.

Changes in the temporal and amplitude parameters of MEPs, as well as SSEPs, are neurophysiological indicators of damage to the motor and sensory pathways of the cervical SC. The observed changes in the pMT and the cSP represent neurophysiological criteria for decreased excitability of cortical motor neurons, as well as disruption of intracortical inhibitory mechanisms associated with spinal stenosis.

Keywords: cervical myelopathy, transcranial magnetic stimulation, spinal cord, motor neurons, evoked potentials

For citation: Khomushka I. S., Ilyasevich I. A., Mazurenka A. N., Kartyzhova A. A. Neurophysiological assessment of the function of cortical and spinal nerve structures in cervical spinal stenosis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 242–250 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-242-250

Введение. Стеноз позвоночного канала (ПК) характеризуется патологическим сужением центрального ПК и межпозвоночных отверстий на одном или нескольких уровнях за счет прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений костно-хрящевых и связочных структур. Стеноз вызывает компрессию нервно-сосудистых структур внутри ПК, что сопровождается соответствующей неврологической симптоматикой [1, 2]. Шейный отдел позвоночника наиболее часто подвергается различным дегенеративным изменениям, связанным с развитием вертебромедуллярного конфликта [3, 4]. В основе его механизма лежит ряд анатомо-биомеханических особенностей организации шейного отдела позвоночника, которые обусловлены его высокой подвижностью с возможностью выполнения таких функций, как удержание головы в вертикальном положении и выполнение поворотов в трех плоскостях [5, 6].

Наиболее опасным, зачастую инвалидизирующим, проявлением хронического статического и динамического сдавления спинного мозга (СМ), а также нарушения перфузии в нервных тканях является развитие вертеброгенной цервикальной миелопатии (ВЦМ), нередко – с морфологическим субстратом миеломаляции или кисты, локализация которых зависит от протяженности компрессии и вектора ее давления на спинальные сосуды [7]. Согласно современным представлениям прямое механическое повреждение нейронов и глиальных клеток, а также изменение васкуляризации вызывают не только ишемию нервной ткани, но и запускают другие потологические процессы (нейровоспаление, апоптоз и эксайтотоксичность, а также повреждение гематоспинального барьера [8, 9]), которые являются патобиологической основой поражения всех клеток паренхимы СМ с преимущественным вовлечением в процесс передних его отделов [10]. Вопрос о том, в какой последовательности поражаются структуры СМ при его механической компрессии, обсуждается до сих пор. Известны точки зрения, согласно которым при ВЦМ в первую очередь развивается атрофия и потеря нейронов в переднем роге и центральном сером веществе [11]. Существует также мнение, что ранним признаком заболевания является валлеровская дегенерация аксонов латеральных кортикоспинальных трактов, а также поражение задних столбов [12]. По мере прогрессирования заболевания может поражаться и задний рог [13]. Установлено также, что олигодендроглия особенно подвержена гипоксии, это обусловливает раннюю демиелинизацию кортикоспинального тракта при ВЦМ [14].

Следует отметить, что имеются данные не только о валлеровской (антероградной), но и о ретроградной дегенерации аксонов, которая приводит к разрушению цитоскелета нервных проводников в областях, расположенных краниальнее и каудальнее эпицентра компрессии. Это явление отмечено в боковых, задних, и, в меньшей степени, вентральных канатиках [10, 15, 16]. Было установлено, что в разноудаленных относительно очага компрессии тканях обнаруживаются молекулы сигнальных путей апоптоза [17] и биомаркеры воспаления [18].

Более того, исследования последних лет свидетельствуют о том, что при ВЦМ наблюдаются функциональные и структурные изменения в сенсомоторных областях коры головного мозга, а также интракраниальных отрезках проводящих трактов. На основании комплексного анализа изменений возбудимости моторной коры и размера корковых моторных зон A. Zdunczyk et. al. представили концепцию кортикоспинального резерва при ВЦМ, согласно которой на ранних стадиях хронической компрессии наблюдаются компенсаторные изменения: увеличение размеров корковых моторных зон и смещение карт мышечных представительств во вторичные моторные области; а при длительной компрессии – уменьшение размеров корковых областей мышц и увеличение внутрикоркового торможения как признак выраженной нейрональной атрофии и деком-

пенсации [19, 20]. Известно также об изменениях метаболического профиля в моторной коре и мозжечке у пациентов с ВЦМ по сравнению со здоровыми людьми, что может быть обусловлено реорганизацией мозга в условиях компрессии [10, 13, 21].

Таким образом, патогенез, лежащий в основе развития ВЦМ, весьма сложен, многообразен и, несмотря на длительное внимание к этому вопросу, до сих пор изучен недостаточно. Кроме того, установлено, что степень компрессии СМ плохо коррелирует с ее тяжестью, клиническим фенотипом и динамикой заболевания. Еще менее ясны механизмы, происходящие в СМ после декомпрессии, которая является основным способом лечения при ВЦМ умеренной и тяжелой степени [21, 22].

В диагностике ВЦМ ведущими являются клинико-лучевые методы с применением современных валидизированных шкал и расширенного пакета нейровизуализационных показателей. Развитие медицинских визуализирующих технологий позволяет достаточно точно оценить состояние структур СМ при изменении вертебро-медуллярных взаимоотношений. Однако для решения вопроса о хирургическом лечении не менее важно оценить функциональное состояние нервных структур СМ на уровне стеноза шейного отдела ПК. Для объективной оценки функционального состояния системы проводящих путей СМ применяют методы нейрофизиологического комплекса, включающего транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) [1]. Методы нейрофизиологического исследования обеспечивают получение количественной информации о функциональном состоянии сегментарных и проводниковых структур СМ, дают возможность уточнить локализацию доминирующего функционального поражения при полисегментарном стенозе. Однако недостаточное число работ, посвященных анализу сопоставления клинических признаков ВЦМ и нейрофизиологических критериев до и после оперативного лечения, не позволяют систематизировать эти данные для определения достоверных показателей, объективизирующих нарушение функции сенсорных и моторных проводящих путей в области шейного отдела СМ при ВЦМ.

Цель исследования – определить нейрофизиологические критерии для анализа функционального состояния кортикальных и спинальных нервных структур у пациентов с вертеброгенной компрессией СМ в динамике после хирургического лечения.

Материал и методы исследования. Группа исследования: 23 пациента (14 мужчин и 9 женщин; средний возраст – 56 ± 9,6 лет) с дегенеративным стенозом шейного отдела ПК. Критерии включения: нейровизуализационные (МРТ) и клинические признаки вертебро-медуллярного конфликта на фоне дегенеративных изменений ПК, сопровождающихся сужением его сагиттального размера, что явилось обоснованием для хирургического лечения. Критерии невключения: травматическое повреждение СМ, болезни двигательного нейрона, поражение периферических нервов. Пациенты обследованы в период подготовки к хирургической декомпрессии, а также через 6 месяцев после операции. Контрольная группа – 20 здоровых лиц.

1. Применяли метод ТМС. Для оценки функции моторной проводимости нервных трактов шейного отдела СМ анализировали амплитуду и латентное время кортикальных моторных ответов (МО) мышц кисти (*abductor pollicis brevis, APB*), а также время центрального моторного проведения (ВЦМП), которое рассчитывали как разность латентных периодов кортикальных и сегментарных МО *APB*.

Для оценки изменений возбудимости моторной коры исследовали пассивный (на фоне полного расслабления мышцы–мишени (*APB*)) моторный порог (пМП). пМП – интенсивность магнитной стимуляции (в процентах от максимальной мощности стимулятора), при которой в половине случаев (не менее чем в 3 из 6) регистрируются МО выше пороговой амплитуды. Анализировали значение пМП и его асимметрию.

Для анализа процессов, связанных с внутрикорковым торможением, исследовали контрлатеральный период молчания (кПМ) *APB*. кПМ – промежуток времени продолжительностью до нескольких сотен миллисекунд с подавлением произвольной мышечной активности сразу после генерации МО в ответ на магнитную стимуляцию моторной коры импульсами с интенсивностью 120 % от пМП (5–6 стимулов с дальнейшим усреднением) [20]. Анализировали продолжительность ПМ и его асимметрию.

2. Для анализа функции афферентных трактов СМ в динамике лечения регистрировали коротколатентные ССВП при электрическом раздражении срединного нерва (*N. medianus*). Использовали стандартную схему регистрации вызванных потенциалов на трех уровнях: периферический *N9*; спинальные *N11* и *N13*; кортикальный *N20*. Анализировали латентный период кортикальных ССВП, величину межпикового интервала *N13–N20* (время центрального афферентного проведения).

Оборудование: электромиограф «Нейро-МВП-4», магнитный стимулятор «Нейро–МС» (Нейрософт, Россия).

Статистическая обработка проводилась с помощью программного пакета Statistica 13. Анализ нормальности распределения – по критерию Шапиро – Уилка. Показатели представлены средним значением и стандартным отклонением (M ± SD). Для выявления общей неоднородности в нескольких независимых группах использовался ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Сравнительный анализ по количественным признакам между двумя независимыми группами проводили по *U*-критерию Манна – Уитни, для зависимых групп – по критерию Вилкоксона. Для парных сравнений между несколькими группами применяли поправки на множественное сравнение. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. ***Анализ функционального состояния проводящих трактов шейного отдела СМ на уровне компрессии.*** Пациентам со стенозом ПК в период предоперационной подготовки была проведена ТМС. По результатам анализа ВЦМП выделены 2 клинические группы (табл. 1). Группа I – пациенты ($n = 9$), у которых ВЦМП не превышало верхней границы контрольных значений (9,8 мс), что указывало на отсутствие значимых нейрофизиологических признаков нарушения проводниковой функции нисходящих моторных путей на уровне шейного отдела СМ. Амплитуда и латентное время кортикальных МО также не отличались от контрольных значений. В группу II были включены пациенты ($n = 14$), у которых наблюдали увеличение ВЦМП, превышавшее верхнее значение контрольного показателя.

Таблица 1. **Динамика параметров МО мышц кисти при ТМС у пациентов с дегенеративным цервикальным стенозом**

Table 1. **Changes in hand muscle MEP during TMS in patients with degenerative cervical stenosis**

Показатель (единица измерения)	Контроль ($n = 20$), К	Значения показателей (M ± SD)					
		Группа I ($n = 9$)			Группа II ($n = 14$)		
		до операции, Ia	после операции, Ib	p (Краскела – Уоллиса)	до операции, IIa	после операции, IIb	p (Краскела – Уоллиса)
Амплитуда МО при ТМС (мВ)	2,6 ± 1,4	2,6 ± 1,5	3,1 ± 1,5	0,76	1,5 ± 1,0 К-IIa: $p = 0,003^a$	2,0 ± 0,9 К-IIb: $p = 0,02^a$ IIa-IIb: $p = 0,01^b$	0,004
Латентное время МО при ТМС (мс)	21,1 ± 3,1	21,2 ± 2,0	20,7 ± 1,6	0,60	27,2 ± 3,3 К-IIa: $p < 0,001^a$	25,2 ± 4,2 К-IIb: $p < 0,001^a$ IIa-IIb: $p = 0,001^b$	<0,001
ВЦМП (мс)	8,4 ± 1,4	8,4 ± 1,3	8,1 ± 1,1	0,53	12,3 ± 4,0 К-IIa: $p < 0,001^a$	10,7 ± 3,5 К-IIb: $p = 0,003^a$ IIa-IIb: $p = 0,01^b$	<0,001

Примечание. Условные обозначения здесь и в табл. 2, 3: ^{a} – по *U*-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферони; ^{b} – по критерию Вилкоксона с поправкой Хольма.

Согласно данным табл. 1 анализ параметров МО *APB* в позднем постоперационном периоде показал некоторые особенности. У пациентов без нарушений моторной проводимости СМ (группа I) исследованные временные параметры не ухудшились по сравнению с предыдущими данными; при анализе амплитуды этих МО выявлена положительная тенденция к ее увеличению. Указанные результаты свидетельствовали о сохранении нормальной функции моторной проводимости нервных трактов шейного отдела СМ без появления признаков прогрессирования функционанальной недостаточности в позднем периоде после операции.

У пациентов с нарушением функции кортикоспинальных трактов на шейном уровне (группа II) через 6 месяцев после операции отмечали частичное статистически значимое изменение параметров кортикальных МО (латентного времени и амплитуды МО, а также ВЦМП) в сторону нормализации. Однако ни один из перечисленных показателей не достиг контрольных значений.

Оценка изменений функции восходящих трактов СМ. Анализировали параметры ССВП. По данным времени центрального афферентного проведения импульса *(N13–N20)* на участке восходящих путей от шейных сегментов СМ до первичной соматосенсорной коры головного мозга, не обнаружены достоверные различия в значении этого показателя у пациентов изучаемых групп. Поэтому динамику времени сенсорного проведения по нервным трактам до и после операции изучали в одной объединенной группе (группа А) пациентов. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. **Динамика параметров ССВП при стимуляции *N. medianus* у пациентов с дегенеративным цервикальным стенозом до и после оперативного лечения**

Table 2. **Changes in SSEP parameters during stimulation of *N. medianus* in patients with degenerative cervical stenosis before and after surgery**

Показатель (единица измерения)	Контроль (n = 20), К	Значения показателей (M ± SD)		
		до операции (n = 23), А (1)	после операции (n = 23), А (2)	p (Краскела – Уоллиса)
Латентное время пика *N20* (мс)	18,2 ± 0,7	21,6 ± 2,3 К-А (1): $p < 0{,}001^a$	19,9 ± 2,1 К-А (2): $p = 0{,}02^a$ А (1)-А (2): $p < 0{,}001^b$	<0,001
Межпиковый интервал *N13–N20* (мс)	5,5 ± 0,8	8,1 ± 1,7 К-А (1): $p < 0{,}001^a$	6,9 ± 1,6 К-А (2): $p = 0{,}003^a$ А (1)-А (2): $p < 0{,}001^b$	0,001

Результаты анализа параметров ССВП через 6 месяцев после операции свидетельствовали о статистически значимой нормализации проводимости сенсорных трактов. Однако полученные показатели не снизились за указанный временной интервал до контрольных данных, что свидетельствовало о частичном сохранении в позднем периоде после операции сенсорной недостаточности СМ.

Анализ изменений внутрикортикальных и спинальных взаимоотношений при компрессионном поражении шейного отдела СМ. *Изучение изменений возбудимости моторной коры головного мозга* у пациентов группы II с нейрофизиологическими признаками моторной и сенсорной недостаточности функции СМ (n = 14) проводили по данным пМП. Результаты, полученные до и после хирургического лечения, представлены в табл. 3.

Таблица 3. **Динамика величины пМП (*APB*) у пациентов с дегенеративным цервикальным стенозом до и после оперативного лечения**

Table 3. **Changes in the passive motor threshold (*APB*) in patients with degenerative cervical stenosis before and after surgery**

Показатель (единица изменения)	Значения показателей (M ± SD)			p (Краскела – Уоллиса)	Норма *
	контроль, К	до лечения, II (1)	после лечения, II (2)		
Пассивный МП (% от максимальной мощности стимулятора)	43,6 ± 3,6	52,6 ± 9,7 К-II (1): $p = 0{,}002^a$	51,6 ± 8,7 К-II (2): $p = 0{,}045^a$ II (1)-II (2): $p = 0{,}6^b$	0,0045	39–46

Примечание. * – по данным [20]; МП – моторный порог.

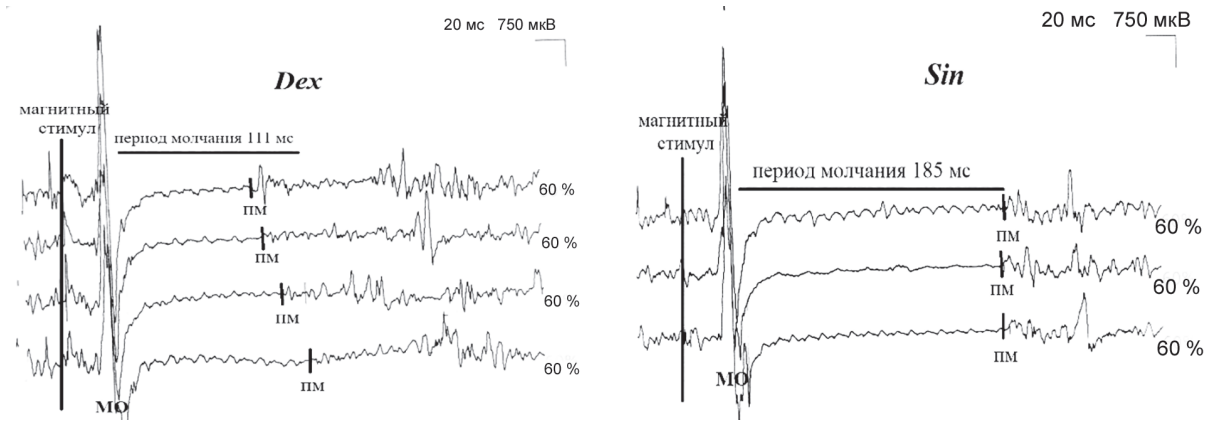
Данные в табл. 3 показали, что пМП статистически значимо повышен в группе исследования. Поскольку пМП является совокупным показателем возбудимости всех элементов корково-мышечного пути, то его увеличение может происходить вследствие нарушения функций кортикоспинального тракта на любом его уровне [20]. В нашем исследовании возрастание пМП может

свидетельствовать о снижении возбудимости корковых моторных зон, потенциированном патологическим процессом в СМ на уровне его компрессии.

При сопоставлении данных, полученных до и после хирургического лечения, выявлено, что в позднем послеоперационном периоде у пациентов со стенозом ПК величина пМП не снижалась, о чем свидетельствовало отсутствие статистически значимой разницы при исследовании в динамике. Собранные сведения могут указывать на стойкое изменение при ВЦМ нейрофизиологического баланса моторной импульсации, генерируемой нервными структурами на спинальном и кортикальном уровнях.

Изменение внутрикоркового торможения изучали по данным кПМ, зарегистрированным у пациентов с признаками сенсомоторного дефицита шейного отдела СМ. При сравнении кПМ у пациентов со стенозом и в контрольной группе статистически значимой разницы не выявлено: 141,1 ± 40,7 мс (p = 0,2) – при патологии, 120,6 ± 40,2 мс – в группе контроля. Оба значения находятся в диапазоне нормальных величин (100–300 мс), однако наблюдалась тенденция к удлинению средних значений кПМ у лиц со стенозом.

При анализе индивидуальных показателей установлено, что у 7 из 14 пациентов асимметричное изменение между правой и левой стороной превышало допустимые 20 % [20] и варьировалось от 25 до 70 %. При этом у большей части пациентов обнаружено преобладание гомолатерального удлинения кПМ, соответствующего клинически худшей стороне. В то же время среди здоровых лиц только у 3 человек наблюдалось значимое (более 20 %) одностороннее изменение кПМ, не связанное с патологией шейного отдела СМ. Характерный пример регистрации асимметричного ПМ у пациента с цервикальным стенозом изображен на рисунке.



a *b*

Асимметричное удлинение периода молчания левой *APB* (*b*) у пациента с дегенеративным цервикальным стенозом по сравнению с правой стороной (*a*)

Asymmetrical prolongation of the silent period of the left *APB* (*b*) in a patient with degenerative cervical stenosis, compared with the right side (*a*)

Указанное распределение данных свидетельствует о том, что компрессия СМ вызывает увеличение внутрикоркового торможения, которому соответствует удлинение кПМ. Полученный результат согласуется с упомянутой выше концепцией кортикоспинального резерва [19], предполагающей наличие трех стадий в развитии ВЦМ, когда во время третьей, самой выраженной стадии «декомпенсации», происходит нарастание внутрикоркового торможения с увеличением продолжительности кПМ. Тем не менее следует отметить, что увеличение кПМ при дегенеративном заболевании позвоночника может происходить также за счет увеличения пМП, поскольку установлена прямая зависимость длительности кПМ от интенсивности стимуляции [23]. В то же время имеются сведения о том, что первая треть кПМ опосредована действием тормозных механизмов на уровне СМ [24]. Более того, исследования последних лет указывают, что роль спинальных механизмов в генерации кПМ может быть более значимой, что требует дальнейшего изучения, как и состояние спинальных тормозных систем в условиях вертеброгенной компрессии [20, 25].

При анализе динамических изменений кПМ следует отметить статистически значимое его укорочение в целом по группе в послеоперационном периоде по сравнению с данными до лечения. Так, среднее значение кПМ снизилось до 110 ± 26,3 мс (p = 0,02) относительно предоперационного уровня и сравнялось с данными из группы контроля. Обращает внимание на себя тот факт, что все описанные изменения временного параметра происходят в рамках границ контрольных значений, однако, как показывают результаты, статистически значимые преобразования нормализующего характера кПМ происходят после декомпрессии.

Выводы. Таким образом, полученные результаты дополняют известные данные, свидетельствующие о распространенности патологического процесса при ВЦМ, значительно превосходящей локус компрессии СМ в шейном отделе, а также отражают степень вовлеченности нервных структур в патологический процесс. Так, статистически значимое изменение временных и амплитудных параметров кортикальных МО при ТМС, а также кортикальных ССВП является нейрофизиологическим критерием поражения двигательных и чувствительных нервных трактов шейного отдела СМ. Выявленное изменение пМП и кПМ представляет собой объективный признак снижения возбудимости корковых мотонейронов, а также нарушения интракортикальных тормозных механизмов на фоне спинального стеноза. Данные о частичном восстановлении указанных выше параметров после хирургического лечения ВЦМ отражают целостность кортикальных и спинальных нервных структур как динамической системы, способной к функциональной пластичности.

В практическом отношении применение комплекса нейрофизиологических методик является информативным количественным методом оценки нарушения функций спинальных и кортикальных структур мозга при ВЦМ, имеющих важное значение для выбора оптимальной тактики лечения, оценки его эффективности и функционального прогноза. Полученные результаты позволяют получить новые физиологические знания о роли процессов межнейронного взаимодействия в центральной нервной системе в условиях вертеброгенной компрессии СМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Клинические рекомендации: Диагностика и хирургическое лечение спондилогенной шейной миелопатии / А. О. Гуща, С. О. Арестов, М. Д. Древаль [и др.]. – М.: Ассоц. нейрохирургов России, 2015. – 16 с.

2. Набиев, Д. Н. Диагностика и лечение пациентов с протяженными стенозами шейного отдела позвоночника методом билатеральной костно-пластической ламинопластики: дис. … канд. мед. наук: 3.1.10 / Набиев Давид Нодарович; Рос. ун-т дружбы народов. – Курган, 2025. – 137 л.

3. Киреева, Н. С. Послеоперационное восстановление пациентов при декомпрессивных вмешательствах по поводу шейной спондилогенной миелопатии (клинико-нейрофизиологическое исследование): дис. … канд. мед. наук: 14.01.11; 14.01.18 / Киреева Наталия Сергеевна; Науч. центр неврологии РАМН. – М., 2015. – 162 л.

4. Морфометрические показатели при стенозирующих процессах позвоночного канала дегенеративного генеза на шейном уровне. Современное состояние вопроса (обзор литературы) / Б. Б. Дамдинов, В. А. Сороковиков, П. В. Селиверстов [и др.] // Радиология – практика. – 2019. – № 4. – С. 58–68.

5. Белецкий, А. В. Рентгенометрия позвоночника / А. В. Белецкий, В. Т. Пустовойтенко, А. Ф. Смеянович. – Мн.: Выш. шк., 2018. – 298 с.

6. Frost, B. A. Materials for the spine: anatomy, problems, and solutions / B. A. Frost, S. Camarero-Espinosa, E. J. Foster // Materials. – 2019. – Vol. 12, N 2. – Art. 253. https://doi.org/10.3390/ma12020253

7. Гуща, А. О. Диагностика и хирургическое лечение дегенеративных компрессионных синдромов на уровне шейного отдела позвоночника: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.28 / Гуща Артем Олегович; Науч.-исслед. ин-т нейрохирургии. – М., 2007. – 50 с.

8. Decreased angiogenesis as a possible pathomechanism in cervical degenerative myelopathy / Ch. Blume, M. F. Geiger, M. Müller [et al.] // Scientifc Reports. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 2497. https://doi.org/10.1038/s41598-021-81766-8

9. Degenerative Cervical Myelopathy: History, Physical Examination, and Diagnosis / M. Balmaceno-Criss, M. Singh, M. Daher [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, N 23. – Art. 7139. https://doi.org/10.3390/jcm13237139

10. Human spinal cord tissue is an underutilised resource in degenerative cervical myelopathy: findings from a systematic review of human autopsies / E. Dohle, S. Beardall, A. Chang [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 2023. – Vol. 165, N 5. – P. 1121–1131. https://doi.org/10.1007/s00701-023-05526-5

11. Cervical Spondylotic Myelopathy. Clinicopathologic Study on the Progression Pattern and Thin Myelinated Fibers of the Lesions of Seven Patients Examined During Complete Autopsy / T. Ito, K. Oyanagi, H. Takahashi [et al.] // Spine. – 1996. – Vol. 21, N 7. – P. 827–833. https://doi.org/10.1097/00007632-199604010-00010

12. Akter, F. Pathobiology of Degenerative Cervical Myelopathy / F. Akter, M. Kotter // Neurosurgery Clinics of North America. – 2018. – Vol. 29, N 1. – P. 13–19. https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.09.015

13. Degeneration of the Sensorimotor Tract in Degenerative Cervical Myelopathy and Compensatory Structural Changes in the Brain / S. Chen, Y. Wang, X. Wu [et al.] // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2022. – Vol. 14. – Art. 784263. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.784263

14. Шейная спондилогенная миелопатия: диагностика, лечение, прогноз / М. А. Хить, А. О. Гуща, Г. А. Щекутьев, С. С. Никитин // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2012. – Т. 76, № 3. – С. 75–80.

15. Iwabuchi, M. Pathoanatomic investigation of cervical spondylotic myelopathy / M. Iwabuchi, S. Kikuchi, K. Sato // Fukushima Journal of Medical Science. – 2004. – Vol. 50, N 2. – P. 47–54. https://doi.org/10.5387/fms.50.47

16. Neurofilament proteins in axonal regeneration and neurodegenerative diseases / H. Wang, M. Wu, Ch. Zhan [et al.] // Neural Regeneration Research. – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. 620–626. https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.08.010

17. IL-1 receptor antagonist prevents apoptosis and caspase-3 activation after spinal cord injury / O. Nesic, G.-Y. Xu, D. McAdoo [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2001. – Vol. 18, N 9. – P. 947–956. https://doi.org/10.1089/089771501750451857

18. *Mir21* modulates inflammation and sensorimotor deficits in cervical myelopathy: data from humans and animal models / A. M. Laliberte, S. K. Karadimas, P. M. Vidal [et al.] // Brain Communications. – 2021. – Vol. 3, N 1. – Art. fcaa234. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa234

19. The Corticospinal Reserve Capacity: Reorganization of Motor Area and Excitability As a Novel Pathophysiological Concept in Cervical Myelopathy / A. Zdunczyk, V. Schwarzer, M. Mikhailov [et al.] // Neurosurgery. – 2018. – Vol. 83, N 4. – P. 810–818. https://doi.org/10.1093/neuros/nyx437

20. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической и исследовательской практике / М. А. Пирадов, И. С. Бакулин, А. Х. Забирова [и др.]; под ред. М. А. Пирадова. – М.: Горячая линия-Телеком, 2024. – 584 с.

21. Motor Pathways Reorganization following Surgical Decompression for Degenerative Cervical Myelopathy: A Combined Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and Clinical Outcome Study / A. Boaro, S. Nunes, Ch. Bagattini [et al.] // Brain Sciences. – 2024. – Vol. 14, N 2. – Art. 124. https://doi.org/10.3390/brainsci14020124

22. The Pathophysiology of Degenerative Cervical Myelopathy and the Physiology of Recovery Following Decompression / F. Akter, X. Yu, X. Qin [et al.] // Frontiers in neuroscience. – 2020. – Vol. 14. – Art. 138. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00138

23. On the estimation of silent period thresholds in transcranial magnetic stimulation / E. Kallioniemi, L. Säisänen, M. Könönen [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2014. – Vol. 125, N 11. – P. 2247–2252. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.03.012

24. Fuhr, P. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation / P. Fuhr, R. Agostino, M. Hallett // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. – 1991. – Vol. 81, N 4. – P. 257–262. https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90011-l

25. Myths and Methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? / J. Škarabot, R. N. O. Mesquita, C. G. Brownstein, P. Ansdell // Experimental Physiology. – 2019. – Vol. 104, N 5. – P. 635–642. https://doi.org/10.1113/ep087557

References

1. Gushcha A. O., Arestov S. O., Dreval' M. D., Kashcheev A. A., Vershinin A. V. *Clinical guidelines: Diagnosis and surgical treatment of spondylotic cervical myelopathy*. Moscow, Association of Neurosurgeons of Russia, 2015. 16 p. (in Russian).

2. Nabiev D. N. *Diagnosis and treatment of patients with extensive stenosis of the cervical spine using bilateral osteoplastic laminoplasty.* Ph.D. Thesis. Kurgan, 2025. 137 p. (in Russian).

3. Kireeva N. S. *Postoperative recovery of patients after decompressive interventions for cervical spondylotic myelopathy (clinical and neurophysiological study).* Ph.D. Thesis. Moscow, 2015. 162 p. (in Russian).

4. Damdinov B. B., Sorokovikov V. A., Seliverstov P. V., Malakhanov V. A., Koshkareva Z. V., Sklyarenko O. V., Zhivotenko A. P. Morphometric Indices at degenerative stenosis of cervical level of spinal canal. Current state of the art (literature review). *Radiologiya – praktika = Radiology – Practice*. 2019, vol. 4, pp. 58–68 (in Russian).

5. Beletskii A. V., Pustovoitenko V. T., Smeyanovich A. F. *Rentgenometrija pozvonochnika*. Minsk, Vysheishaya shkola Publ.; 2018. 298 p. (in Russian).

6. Frost B. A., Camarero-Espinosa S, Foster E. J. Materials for the spine: anatomy, problems, and solutions. *Materials*, 2019, vol. 12, no. 2, art. 253. https://doi.org/10.3390/ma12020253

7. Gushcha A. O. *Diagnosis and surgical treatment of degenerative compression syndromes at the level of the cervical spine.* Abstract of Ph.D. diss. Moscow, 2007. 50 p. (in Russian).

8 Blume Ch., Geiger M. F., Müller M., Clusmann H., Mainz V., Kalder J., Brandenburg L. O., Mueller C. A. Decreased angiogenesis as a possible pathomechanism in cervical degenerative myelopathy. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, art. 2497. https://doi.org/10.1038/s41598-021-81766-8

9. Balmaceno-Criss M., Singh M., Daher M., Buchbinder R., Diebo B. G., Daniels A. H. Degenerative Cervical Myelopathy: History, Physical Examination, and Diagnosis. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, vol. 13, no. 23, art. 7139. https://doi.org/10.3390/jcm13237139

10. Dohle E., Beardall S., Chang A., Corral Mena K. P., Jovanović L., Nath U., Lee K. S. Human spinal cord tissue is an underutilised resource in degenerative cervical myelopathy: findings from a systematic review of human autopsies. *Acta Neurochirurgica*, 2023, vol. 165, no. 5, pp. 1121–1131. https://doi.org/10.1007/s00701-023-05526-5

11. Ito T., Oyanagi K., Takahashi H., Takahashi H. E., Ikuta F. Cervical Spondylotic Myelopathy. Clinicopathologic Study on the Progression Pattern and Thin Myelinated Fibers of the Lesions of Seven Patients Examined During Complete Autopsy. *Spine*, 1996, vol. 21, no. 7, pp. 827–833. https://doi.org/10.1097/00007632-199604010-00010

12. Akter F., Kotter M. Pathobiology of Degenerative Cervical Myelopathy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 13–19. https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.09.015

13. Chen S., Wang Y., Wu X., Chang J., Jin W., Li W., Song P., Wu Y., Zhu J., Qian Y., Shen C., Yu Y., Dong F. Degeneration of the Sensorimotor Tract in Degenerative Cervical Myelopathy and Compensatory Structural Changes in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, vol. 14, art. 784263. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.784263

14. Khit' M. A., Gushcha A. O., Shchekut'ev G. A., Nikitin S. S. Cervical spondylogenic myelopathy: evaluation, treatment, prognosis. *Voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*, 2012, vol. 76, no. 3, pp. 75–80 (in Russian).

15. Iwabuchi M., Kikuchi S., Sato K. Pathoanatomic investigation of cervical spondylotic myelopathy. *Fukushima Journal of Medical Science*, 2004, vol. 50, no. 2, pp. 47–54. https://doi.org/10.5387/fms.50.47

16. Wang H., Wu M., Zhan Ch., Ma E., Yang M., Yang X., Li Y. Neurofilament proteins in axonal regeneration and neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. 620–626. https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.08.010

17. Nesic O., Xu G.-Y., McAdoo D., High K. W., Hulsebosch C., Perez-Pol R. IL-1 receptor antagonist prevents apoptosis and caspase-3 activation after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 2001, vol. 18, no. 9, pp. 947–956. https://doi.org/10.1089/089771501750451857

18. Laliberte A. M., Karadimas S. K., Vidal P. M., Satkunendrarajah K., Fehlings M. G. *Mir21* modulates inflammation and sensorimotor deficits in cervical myelopathy: data from humans and animal models. *Brain Communications*, 2021, vol. 3, no. 1, art. fcaa234. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa234

19. Zdunczyk A., Schwarzer V., Mikhailov M., Bagley B., Rosenstock T., Picht T., Vajkoczy P. The Corticospinal Reserve Capacity: Reorganization of Motor Area and Excitability As a Novel Pathophysiological Concept in Cervical Myelopathy. *Neurosurgery*, 2018, vol. 83, no. 4, pp. 810–818. https://doi.org/10.1093/neuros/nyx437

20. Piradov M. A., Bakulin I. S., Zabirova A. Kh., Lagoda D. Yu., Poidasheva A. G., Sinitsyn D. O., Suponeva N. A. *Transcranial magnetic stimulation in clinical and research practice.* Moscow, Goryachaya liniya-Telekom Publ., 2024. 584 p. (in Russian).

21. Boaro A., Nunes S., Bagattini Ch., Di Caro V., Siddi F., Moscolo F., Soda Ch., Sala F. Motor Pathways Reorganization following Surgical Decompression for Degenerative Cervical Myelopathy: A Combined Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and Clinical Outcome Study. *Brain Sciences*, 2024, vol. 14, no. 2, art. 124. https://doi.org/10.3390/brainsci14020124

22. Akter F., Yu X., Qin X., Yao Sh., Nikrouz P., Syed Y. A., Kotter M. The Pathophysiology of Degenerative Cervical Myelopathy and the Physiology of Recovery Following Decompression. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, vol. 14, art. 138. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00138

23. Kallioniemi E., Säisänen L., Könönen M., Awiszus F., Julkunen P. On the estimation of silent period thresholds in transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2014, vol. 125, no. 11, pp. 2247–2252. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.03.012

24. Fuhr P., Agostino R., Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991, vol. 81, no. 4, pp. 257–262. doi: 10.1016/0168-5597(91)90011-l.

25. Škarabot J., Mesquita R. N. O., Brownstein C. G., Ansdell P. Myths and Methodologies: How loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? *Experimental Physiology*, 2019, vol. 104, no. 5, pp. 635–642. https://doi.org/10.1113/ep087557

Информация об авторах

Хомушко Ирина Сергеевна – аспирант, ст. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: I.Khomushka@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-9649-134X

Ильясевич Инесса Александровна – д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: inessa.ilyasevich@mail.ru

Мазуренко Андрей Николаевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mazurenko@mail.ru

Картыжова Алеся Анатольевна – врач-нейрохирург. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: i.miastro@gmail.com

Information about the authors

Irina S. Khomushka – Postgraduate Student, Senior Researcher. Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: I.Khomushka@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-9649-134X

Inessa A. Ilyasevich – D. Sc. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: inessa.ilyasevich@mail.ru

Andrey N. Mazurenka – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mazurenko@mail.ru

Alesya A. Kartyzhova – Neurosurgeon. Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: i.miastro@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 614.88:616-07:616-083.98
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-251-264

Поступила в редакцию 24.06.2026
Received 24.06.2026

А. Л. Станишевский[1], Ю. А. Соколов[1], Д. В. Альховик[2], В. Г. Богдан[3], А. Л. Суковатых[1], Н. П. Новикова[1], А. Е. Жинко[4]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский центр организации медицинского реагирования, Минск, Республика Беларусь
[3]Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
[4]Городская станция скорой медицинской помощи, Минск, Республика Беларусь

УНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТА ПРИ ОКАЗАНИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Аннотация. Качество оказания скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе детерминировано степенью стандартизации алгоритмов первичного осмотра (ПО). В условиях жесткого лимита времени и высокой степени неопределенности унифицированные протоколы минимизируют субъективизм диагностического поиска и оптимизируют тактику ведения пациента. Цель исследования – разработать и научно обосновать унифицированный алгоритм ПО пациента. Проведен анализ нормативных правовых актов, отечественных и зарубежных научных публикаций, экспертных оценок качества оказания медицинской помощи. Установлено, что игнорирование биомеханики травмы и несистемное проведение ПО формируют феномен «диагностической слепоты» и «маскированного» клинического профиля, при котором частота пропущенных скрытых повреждений при политравме достигает 20–30 %. Доказано, что дефекты сбора информации предопределяют ошибки постановки первичного диагноза и выбора лечебной тактики, что в последующем приводит к нарушению преемственности между этапами оказания помощи. Разработан унифицированный алгоритм, который системно интегрирует анализ биомеханики травмы и поэтапный протокол DRSABCDE. Алгоритм реализует принцип «максимум информации за минимум времени» и приоритетное исключение жизнеугрожающих состояний. Его внедрение позволит минимизировать влияние субъективного фактора, стандартизировать тактику ведения пациентов с критическими состояниями, сократить время принятия решений и повысить юридическую защищенность свидетелей первого контакта и медицинских работников.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, догоспитальный этап, первичный осмотр, алгоритм DRSABCDE, механизм травмы, преемственность, качество медицинской помощи

Для цитирования: Унифицированный алгоритм первичного осмотра пациента при оказании скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе / А. Л. Станишевский, Ю. А. Соколов, Д. В. Альховик [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 251–264. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-251-264

Alexander L. Stanishevsky[1], Yuriy A. Sokolov[1], Dmitry V. Alkhovik[2], Vasily G. Bogdan[3], Andrey L. Soukovatykh[1], Natal'ya P. Novikova[1], Alexander E. Zhinko[4]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]Republican Center for Organization of Medical Response, Minsk, Republic of Belarus
[3]Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
[4]City Emergency Medical Care Station, Minsk, Republic of Belarus

STANDARDIZED ALGORITHM FOR THE PRIMARY ASSESSMENT OF PATIENTS DURING THE PREHOSPITAL PHASE OF EMERGENCY MEDICAL CARE

Abstract. The quality of emergency medical care provided in the prehospital setting is directly dependent on the standardization of the algorithms used during the initial assessment. In situations of acute time constraints and significant clinical uncertainty, the use of standardized protocols helps reduce subjectivity in the diagnostic process and streamline patient management strategies. The aim of this study was to develop and scientifically substantiate a standardized algorithm for the initial patient examination. The study involved an analysis of legislative and regulatory documents, domestic and international scientific sources, as well as expert opinions on the quality of medical care. It was found that neglecting the biomechanical characteristics of the injury and the absence of a strict sequence during the initial examination contribute to the development of "diagnostic blindness" and an "obfuscated" clinical picture, in which the proportion of undetected hidden injuries in cases of multiple trauma ranges from 20 to 30 %. It has been established that errors made during the collection of medical history and objective data lead to an incorrect initial diagnosis and the selection of a suboptimal treatment strategy, which subsequently results in a break in continuity between the various stages of care. A standardized algorithm has been developed that combines an analysis of the biomechanics of the injury with the sequential application of the DRSABCDE protocol. This algo-

rithm is based on the principles of obtaining the most comprehensive information possible in the shortest possible time and prioritizing the exclusion of pathological conditions that pose an immediate threat to life. The practical implementation of the proposed approach will reduce the influence of subjective factors, ensure consistency in tactical decisions when treating critically ill patients, shorten the decision-making phase, and strengthen the legal protection of first responders and healthcare professionals.

Keywords: emergency medical care, prehospital stage, primary assessment, DRSABCDE algorithm, injury mechanism, continuity, quality of medical care

For citation: Stanishevsky A. L., Sokolov Yu. A., Alkhovik D. V., Bogdan V. G., Soukovatykh A. L., Novikova N. P., Zhinko A. E. Standardized algorithm for the primary assessment of patients during the prehospital phase of emergency medical care. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 251–264 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-251-264

Введение. Качество медицинской помощи (КМП) – совокупность характеристик медицинской помощи, отражающих ее способность удовлетворять потребности пациента, своевременность оказания медицинской помощи, степень ее соответствия клиническим протоколам и иным нормативным правовым актам в области здравоохранения, а также степень достижения запланированного результата оказания медицинской помощи[1].

Важнейшими критериями КМП являются: эффективность; безопасность; своевременность; способность удовлетворить ожидания и потребности пациента; стабильность осуществления лечебного процесса и результата; адекватность; доступность; преемственность и непрерывность [1–3].

Обеспечение качества необходимой медицинской помощи населению, одной из базовых составляющих которой является скорая медицинская помощь (СМП), реализуется посредством актуализации нормативных правовых актов. При этом следует отметить, что состояние СМП – массовой, доступной и бесплатной формы оказания медицинской помощи, рассматривается как фактор национальной безопасности [4, 5].

Эффективное оказание СМП населению детерминировано функционированием единой системы управления службой СМП, предполагающей поддержание постоянной готовности к работе в различных режимах (повседневном, повышенной готовности и чрезвычайном)[2], внедрение унифицированной тактики на месте происшествия, соблюдение принципа преемственности и поэтапное наращивание объема медицинских мероприятий – от базовых до специализированных [6, 7].

Одним из решений в реализации указанных положений выступает актуализация нормативного правового и организационно-методического обеспечения системы управления КМП службы СМП[3], а именно разработка унифицированных алгоритмов первичного осмотра (ПО). Качество ПО определяет своевременность выявления жизнеугрожающих состояний и актуальную тактику ведения пациента, а ошибки на этом этапе зачастую приводят к необратимым последствиям [8, 9]. Внедрение в практику унифицированного алгоритма ПО при оказании СМП на догоспитальном этапе позволит минимизировать диагностические ошибки, сократить время принятия решений, повысить преемственность и качество СМП [10, 11].

Цель исследования – разработать и научно обосновать унифицированный алгоритм ПО при оказании СМП на догоспитальном этапе.

Материалы и методы исследования. Материалы исследования – нормативные правовые акты, технические нормативные правовые акты (образовательные стандарты переподготовки руководящих работников и специалистов по специальностям переподготовки 9-09-0911, образовательный стандарт среднего специального образования по специальностям 2-79 01 01 «Лечебное дело», 2-79 01 31 «Сестринское дело»), иные правовые акты в сфере здравоохранения, регулирующие вопросы оказания СМП, информационно-аналитические документы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также международные рекомендации, протоколы и до-

[1] О здравоохранении: Закон Респ. Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII: в ред. от 20 июня 2008 г. № 363-З: с изм. и доп. от 8 июля 2024 г. № 26-З // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

[2] Об организации работы службы скорой медицинской помощи: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 04 нояб. 2025 г. № 179 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

[3] Об утверждении Концепции развития системы управления службой скорой медицинской помощи в Республике Беларусь: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 9 июля 2024 г. № 939 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

ступные научные публикации по данной тематике. Методы исследования – общенаучные методы (метод системного анализа, формально-логический метод, метод логического моделирования, метод информационного моделирования), специальные методы (сравнительно-правовой метод) и эмпирические методы (аналитический метод, метод экспертных оценок). С использованием справочных правовых онлайн-систем «Эталон», «Консультант Плюс», «Нормативка.by» выполнен поиск и последующий анализ нормативных правовых актов, соответствующих теме исследования. Для информационного поиска использованы наукометрические базы данных РИНЦ, Google Scholar, PubMed и ряд иных доступных источников информации.

Результаты и их обсуждение. Повышение эффективности службы СМП в современных условиях неразрывно связано с минимизацией диагностических и тактических рисков. На основании анализа отечественной и зарубежной литературы, а также ретроспективного изучения экспертных оценок качества оказания медицинской помощи (О предоставлении результатов анализа повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи городских (областных) станций скорой медицинской помощи: справка М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30.10.2025 № 2-1-20/22222) выявленные дефекты оказания СМП были распределены на четыре группы:

1-я группа – дефекты сбора информации о пациенте: сбор анамнеза, исследования и описание объективного статуса, лабораторные и инструментальные исследования;

2-я группа – дефекты в формулировке и содержании диагноза;

3-я группа – дефекты лечения: неоказание или несвоевременное оказание необходимой медицинской помощи, отсутствие оценки динамики состояния и эффективности лечения, неправильно выбранная лечебная тактика;

4-я группа – дефекты преемственности: первая помощь (ПП) – СМП – учреждение здравоохранения.

Некачественный ПО выступает в роли детерминированной «точки входа» для каскадного нарастания медицинских ошибок [12–15]. Анализ практической деятельности показывает, что дефекты 1-й группы (сбор информации) предопределяют ошибки 2-й группы (верификация диагноза) и коррелируют с выбором неадекватной лечебной тактики (3-я группа). В основе данной патологической детерминации лежит недостаточная оценка механизма травмы, что сводит обследование к фиксации лишь видимых повреждений, создавая высокий риск пропуска скрытых травм, напрямую влияющих на выживаемость пациента. Игнорирование алгоритмического подхода к проведению ПО лишает его системности [16–19]. Вместо последовательного исключения жизнеугрожающих состояний медицинские работники фокусируются на ярких, но второстепенных признаках, что в сочетании с незнанием механизма травмы создает ситуацию «диагностической слепоты». Без прицельного поиска, основанного на механизмах травмы, скрытые повреждения остаются за рамками внимания (Об оказании медицинской помощи пострадавшим во время дорожно-транспортного происшествия в Витебской области бригадами скорой медицинской помощи: решение лечебно-контрольного совета М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 янв. 2026 г. № 1.3), формируя ложный диагноз (2-я группа) [8, 20].

Закономерным итогом неполноценного ПО становится феномен «маскированного» клинического профиля, с которым пациент поступает в организацию здравоохранения (ОЗ). В ОЗ медицинские работники (при наличии у пациента заведомо неверно интерпретированного доминантного повреждения) вынуждены начинать диагностический поиск с нуля либо, что еще опаснее, временно принимать ложный диагноз бригады СМП за истину. Это приводит к потере «золотого часа» – критического временного промежутка, когда оказание помощи наиболее эффективно. Скрытая травма манифестирует уже в отделении ОЗ в виде жизнеугрожающих осложнений. В данном случае дефект догоспитального этапа напрямую трансформируется в угрозу летального исхода на этапе стационарного лечения.

По данным Omri M. et al. (2017), на догоспитальном этапе чаще всего остаются нераспознанными травмы брюшной полости – 62,5 %; травмы таза – 61,1 %; травмы грудной клетки – 41,7 %; травмы позвоночника – 38,1 %; травмы конечностей – 20 % [21]. По данным Brandler E. S. et al. (2015), 38 % острых нарушений мозгового кровообращения не были идентифицированы на догоспитальном этапе медицинскими работниками [22].

Согласно систематическому обзору Vieira et al. (2025) частота пропущенных повреждений достигает 20–30 % у пациентов с политравмой, причем значительная часть выявляется лишь посмертно [23]. Ключевые факторы риска – высокий балл по шкале тяжести травмы (Injury Severity Score), нарушение сознания и когнитивные искажения, в частности феномен «якорения» – необоснованная фиксация на первом впечатлении от внешних повреждений [23–26].

Высокоэнергетическая травма (падение с высоты, дорожно-транспортное происшествие на высокой скорости, минно-взрывная травма) диктует необходимость безусловного предположения о наличии скрытых повреждений вплоть до доказательства обратного. Однако как показывает практика, медицинские работники, недостаточно осведомленные об особенностях концепции травматогенеза и законов кинетики, склонны оценивать тяжесть состояния пациента по внешним, наиболее очевидным повреждениям [27, 28].

Протокол DRSABCDE — международный алгоритм ПП на месте происшествия, используемый для спасения жизни, оценки состояния и стабилизации пострадавших. Он позволяет быстро выявить и устранить угрозы для жизни, выступает когнитивным «якорем», удерживающим мышление от хаотичного переключения на второстепенные детали. Оценка состояния кровообращения (C) с прицельным поиском скрытого кровотечения становится наиболее критическим этапом для предотвращения неблагоприятного исхода. Лишь после стабилизации жизненно важных функций (A, B, C) алгоритм допускает неврологическую оценку (D) и полный осмотр (E), где фиксируются «яркие» повреждения.

Таким образом, жесткая стандартизация ПО по принципу «максимум прогностической информации за минимум времени» на базе знаний механизма травмы и алгоритма DRSABCDE является основополагающим условием прерывания каскада ошибок. Это обеспечивает адекватную маршрутизацию и предотвращает передачу в учреждение здравоохранения пациентов с «маскированным» клиническим профилем, критически повышая качество оказания СМП.

Отдельно следует остановиться на 4-й группе дефектов (дефекты преемственности: ПП – СМП – учреждение здравоохранения). В настоящее время в медицине катастроф и неотложных состояний (концепция «цепи выживания» в ее обновленной интерпретации 2025 г.) одним из основных критериев эффективности и критическим предиктором исхода жизнеугрожающего состояния является преемственность между ПП, оказываемой очевидцами без медицинского образования, и медицинскими работниками бригады СМП [29, 30]. Современная парадигма спасения пострадавших в экстренных состояниях рассматривает догоспитальный этап не как последовательность дискретных действий, а как единую информационно-технологическую экосистему, где ключевым фактором выживаемости выступает синергия перехода от неспециализированного вмешательства к профессиональному [31–33].

Преемственность нарушается, когда действия на месте происшествия по оказанию ПП не согласуются с последующими действиями медицинских работников. Несистемная, фрагментарная ПП не только не предоставляет бригаде СМП значимой информации, но и фактически «маскирует» ключевые симптомы скрытых повреждений. Прибывшая бригада зачастую сталкивается не с изначальной картиной травмы, а с уже модифицированной (или упущенной) временем ситуацией. В итоге дефицит преемственности с очевидцами происшествия становится дополнительным, независимым фактором каскадного нарастания диагностических ошибок, замыкая порочный круг, описанный выше.

Данная проблема связана с отсутствием единой системы передачи информации, недостаточным уровнем подготовки населения и отсутствием единых протоколов взаимодействия. Комплексное исследование, проведенное авторами в 2023–2025 гг., показало низкий уровень знаний [34, 35] и готовности населения [36, 37] к оказанию ПП, что обусловлено отсутствием необходимого нормативного правового и организационно-методического обеспечения [38].

Проблема преемственности не может быть решена без внедрения единого алгоритмического «языка» для населения и медицинских работников, базирующегося на тех же принципах, что и протокол DRSABCDE, и требует системного подхода, объединяющего нормативное правовое регулирование и актуализацию образовательных стратегий. Центральным элементом этой траектории выступает внедрение унифицированного порядка ПО пострадавшего на месте происшествия.

Следует отметить, что, к сожалению, существующие нормативные правовые акты, содержащие алгоритм ПО пациентов при оказании СМП, не учитывают механизм травмы, имеют некорректный порядок действий при его проведении[1] или ограниченный спектр применения на догоспитальном этапе[2].

В 2026 г. рабочей группой (О создании рабочей группы: приказ Минздрава Респ. Беларусь от 17 марта 2025 г. № 287) Министерства здравоохранения Республики Беларусь разработан проект постановления «О порядке первичного осмотра». Данный документ устанавливает жесткий методологический стандарт обследования, сводя к минимуму влияние субъективного фактора, исключая риск «диагностической слепоты» и когнитивных искажений у медицинских работников, обеспечивает необходимую юридическую защищенность.

ПО – последовательность действий медицинского работника на месте происшествия; включает диагностику острых заболеваний (состояний), обострения хронических заболеваний, иных состояний, угрожающих жизни и здоровью пациента, требующих экстренного или неотложного медицинского вмешательства и последующее оказание медицинской помощи пациенту с учетом возможных видов медицинской помощи, форм и условий ее оказания.

Цель ПО – сбор максимального количества необходимой информации, определение должного объема лечебно-диагностических мероприятий и выбор тактики лечения в зависимости от доступных медицинских и немедицинских ресурсов за минимальный промежуток времени.

Проведение ПО пациента на месте происшествия при оказании СМП вне организации здравоохранения, а также в амбулаторных условиях, в условиях отделения дневного пребывания выполняется медицинскими работниками ОЗ и/или других организаций, которые, наряду с основной деятельностью, также осуществляют медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством.

Проведение ПО пациента на месте происшествия при оказании СМП бригадой СМП выполняется в объеме лечебно-диагностических возможностей бригады СМП.

Последовательность действий медицинского работника по проведению ПО пациента на месте происшествия и оказания СМП при внезапных острых тяжелых заболеваниях, травмах, отравлениях, несчастных случаях состоит из нескольких последовательных этапов – алгоритм DRSABCDE (рисунок).

1-й этап – D (Danger) – осмотр места происшествия и определение наличия угрожающих факторов для медицинского работника и пациента.

Общая оценка ситуации, определение способов извлечения пациента и его эвакуации в безопасную зону, решение вопроса о необходимости привлечения дополнительной медицинской помощи, сотрудников Министерства по чрезвычайным ситуациям или Министерства внутренних дел, проведение первичной сортировки пострадавших при чрезвычайных ситуациях. Применение средств индивидуальной защиты, соответствующих характеру происшествия.

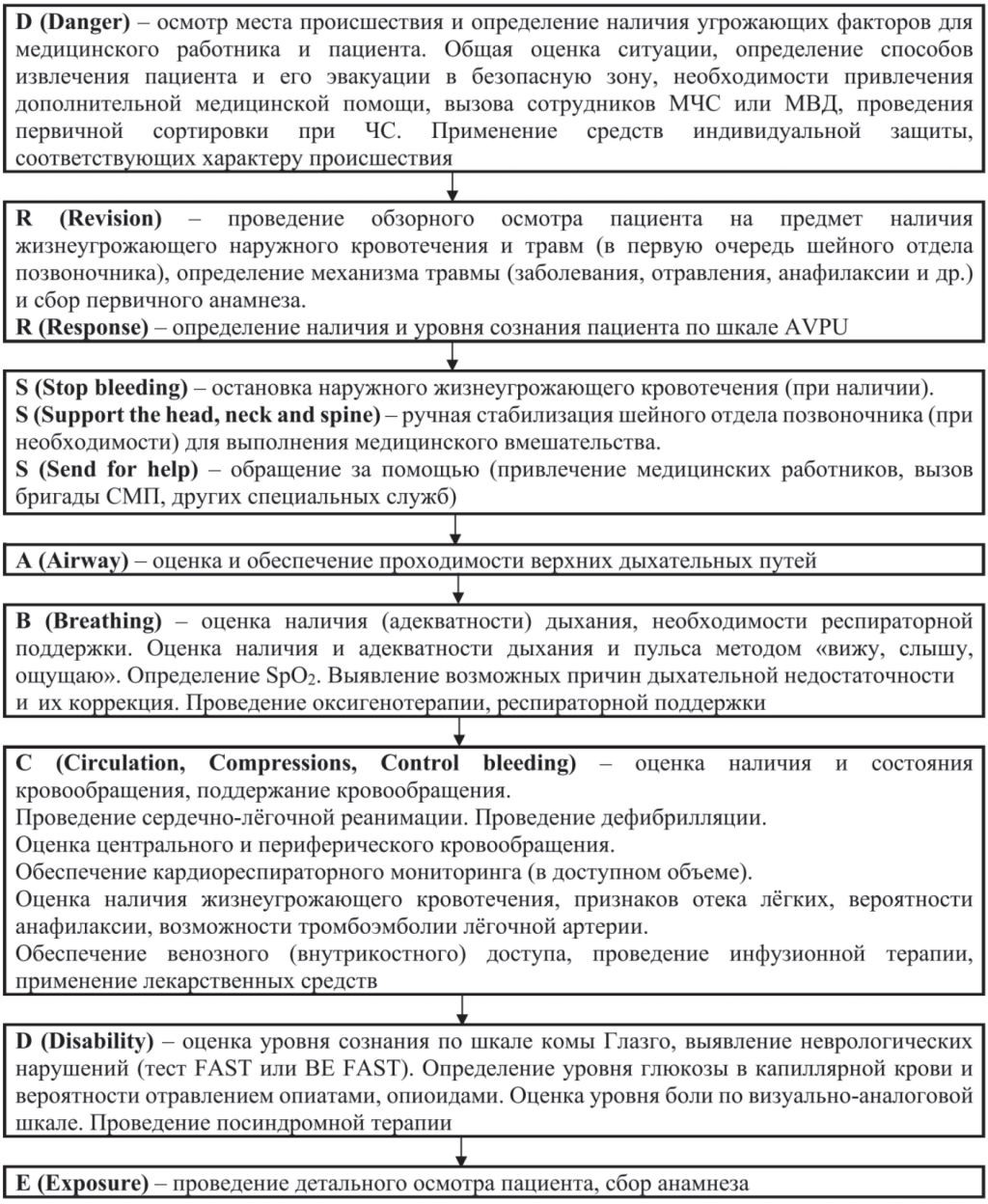
2-й этап – R (Revision) – проведение обзорного осмотра пациента на предмет наличия жизнеугрожающего наружного кровотечения и травм (в первую очередь шейного отдела позвоночника), определение механизма травмы (заболевания, отравления, анафилаксии и др.) и сбор первичного анамнеза.

R (Response) – определение наличия и уровня сознания пациента по шкале AVPU. При наличии у пациента сознания и возможности продуктивного контакта необходимо получить предварительное информированное добровольное согласие пациента на проведение ПО и оказание медицинской помощи.

3-й этап – S (Stop bleeding) – остановка наружного жизнеугрожающего кровотечения (при наличии). *S (Support the head, neck and spine)* – ручная стабилизация шейного отдела позвоночника (при необходимости) для выполнения медицинского вмешательства. *S (Send for help)* – обращение

[1] Клинический протокол оказания скорой (неотложной) медицинской помощи взрослому населению: утвержден приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30 сент. 2010 г. № 1030: в ред. от 30 дек. 2014 г. № 117 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

[2] Клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях»: утвержден постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 23 авг. 2021 г. № 99 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).



Блок-схема унифицированного алгоритма ПО (DRSABCDE)

Flowchart of the unified primary survey algorithm (DRSABCDE protocol)

за помощью (привлечение медицинских работников, вызов бригады СМП, других специальных служб).

4-й этап – A (Airway) – оценка и обеспечение проходимости дыхательных путей (ДП).

При отсутствии сознания применяют приемы открытия ДП: запрокидывание головы с поднятием подбородка, выдвижение нижней челюсти вперед и вверх или применение тройного приема Сафара (запрокидывание головы, открывание рта и выдвижение вперед и вверх нижней челюсти). При подозрении на травму шейного отдела позвоночника проходимость ДП обеспечивается выдвижением нижней челюсти или поднятием подбородка одновременно со стабилизацией ассистентом шеи и головы по одной линии (маневр MILS – manual in-line stabilisation). Если жизнеугрожающая обструкция ДП не разрешилась, применяется запрокидывание головы с минимальной амплитудой до открытия ДП. Устранение обструкции ДП имеет приоритет перед потенциальным повреждением шейного отдела позвоночника.

При наличии у пациента сознания и неполной обструкции ДП инородным телом (внезапный пароксизмальный кашель, хрипящее (свистящее) дыхание, данные анамнеза) следует только мотивировать его продолжать кашлять и зафиксировать факт отхождения инородного тела.

При наличии сознания и полной обструкции ДП инородным телом следует придать телу пациента положение с наклоном вперед и нанести 5 ударов основанием ладони (у детей до 1 года – ребром ладони) в межлопаточную область. При отсутствии восстановления проходимости ДП следует выполнить прием Геймлиха (придать положение тела с наклоном вперед и произвести 5 толчков одной или двумя руками в мезогастральную область под углом в направлении к грудной клетке). Прием Геймлиха не проводится младенцам до 1 года, беременным и тучным пациентам.

При отсутствии восстановления проходимости ДП следует повторить вышеуказанные манипуляции в аналогичном порядке.

При неэффективности проведенных мероприятий, потере сознания, нарастании гипоксии, невозможности выполнить экстренную прямую ларингоскопию, а также при неэффективной ларингоскопии показана экстренная крикотиреотомия или трахеостомия.

5-й этап – B (Breathing) – оценка наличия (адекватности) дыхания, необходимости проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Для оценки дыхания используется алгоритм «вижу, слышу, ощущаю» в течение не более 10 с (движения грудной клетки; наличие дыхания через рот (нос) пациента; движение воздуха изо рта пациента, ощущаемое ладонной поверхностью кисти медицинского работника). Оцениваются наличие дыхания, его частота и глубина, симметричность экскурсии грудной клетки. Определение пульса на сонных артериях (у детей 1-го года жизни – на плечевой артерии) проводится одномоментно с определением дыхания.

При отсутствии у пациента признаков жизни (сознание, нормальное дыхание) и при сомнениях в наличии пульса начинается проведение сердечно-легочной реанимации (СЛР).

При отсутствии сознания, спонтанного дыхания и наличии пульса (остановка дыхания) немедленно начинается ИВЛ при помощи лицевой маски и мешка Амбу. С целью поддержания проходимости ДП производится установка оро-, назофарингиального воздуховода, ларингеальной маски или интубация трахеи.

При нарушении проходимости ДП освобождается рот и ротоглотка от инородных тел, снимаются слабо фиксированные зубные протезы, производится аспирация содержимого ротоглотки (трахеи) и проводится визуализация проходимости ДП.

Выбирается метод респираторной поддержки: неинвазивная вентиляция с применением барьерного устройства или лицевой маской, ИВЛ доступным способом.

Одновременно начинается оксигенотерапия: при ИВЛ (изначально FiO_2 = 100 %) либо при спонтанном дыхании (10–15 л/мин через носовые канюли или маску для ингаляции) с целью поддержания SpO_2 = 94–98 % (для пациентов с риском гиперкапнической дыхательной недостаточности, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, целевые показатели SpO_2 = 88–92 %).

6 этап – C (Circulation, Compressions, Control bleeding) – оценка наличия и состояния кровообращения, поддержание кровообращения.

Определение пульса на сонных артериях (у младенцев 1-го года жизни – на плечевой артерии) проводится одномоментно с определением дыхания. Учитывая то, что определение пульса на сонных артериях или на других крупных артериях является неточным методом подтверждения наличия или отсутствия кровообращения, определение отсутствия сознания и апноэ или отсутствия сознания и агонального дыхания достаточно для установления диагноза «клиническая смерть» и начала проведения СЛР (согласно действующим клиническим протоколам).

При наличии пульсации сонной артерии проводится оценка состояния периферического кровообращения (скорость капиллярного восполнения – симптом «бледного пятна» и/или определение наличия пульсации лучевой артерии).

При проведении СЛР приоритетом является выполнение компрессий грудной клетки и ранняя дефибрилляция при наличии медицинских показаний. После доставки дефибриллятора (в том числе автоматического наружного дефибриллятора (АНД)) проводится оценка сердечного

ритма. Дефибрилляция проводится при наличии ритмов, требующих дефибрилляции: фибрилляции желудочков и желудочковой тахикардией без пульса.

Проведение (в доступном объеме) кардиореспираторного мониторинга (ЭКГ-мониторирование, регистрация ЭКГ в 12 отведениях, измерение артериального давления, определение насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) при помощи пульсоксиметрии).

Оценивается наличие признаков жизнеугрожающего кровотечения, отека легких, вероятности анафилаксии, возможности тромбоэмболии легочной артерии.

Обеспечение венозного доступа (катетеризируется периферическая вена при помощи катетера максимально возможного диаметра, в случае шока – минимум два катетера большого диаметра (14 или 16 G) в разные конечности (при невозможности обеспечить периферический венозный доступ используется внутрикостный доступ), проведение инфузионной терапии и оценка потребности в вазопрессорных, кардиотонических и других лекарственных средствах, проведении посиндромной терапии.

7 этап – D (Disability) – оценка уровня сознания, выявление неврологических нарушений.

Оценивается уровень сознания, согласно клиническим градациям нарушений сознания – шкале ком Глазго (ШКГ)[1], наличие очаговой и менингеальной симптоматики, а также диаметр и реакция зрачков на свет.

Для первоначальной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения проводится тест-опрос «Лицо – рука – речь – время» (тест FAST) или BE FAST[2].

При наличии сознания проводится оценка уровня интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Определяется метод обезболивания. При умеренном болевом синдроме применяют ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты. При выраженном болевом синдроме (ВАШ – 7 и более баллов) – опиоидные анальгетики[3].

При нарушении сознания определяется уровень глюкозы в капиллярной крови, при гликемии <3,5 ммоль/л вводится внутривенно раствор глюкозы 40 % в объеме 40–60 мл.

При нарушении сознания обусловленным отравлением опиатами, опиоидами или лоперамидом гидрохлоридом, при отсутствии аспирационного синдрома и гипоксии ($SpO_2 \geq 90$ %), после восстановления проходимости ДП показано введение налоксона 0,4 мг (детям – 0,005–0,01 мг/кг (начальная доза)). При недостаточном эффекте возможно повторное введение вышеуказанной дозы налоксона.

При количестве баллов 8 и ниже по ШКГ принимается решение о методе обеспечения проходимости ДП и переводе пациента на ИВЛ.

8 этап – E (Exposure) – проведение детального осмотра пациента, сбор анамнеза.

Детальный осмотр пациента проводится после предварительной стабилизации жизненно важных функций организма.

Проведение детального осмотра на месте происшествия может быть сокращено при невозможности раздеть пациента (в холодное время года на улице или в общественном месте) или при оказании помощи большому количеству пострадавших в условиях чрезвычайных ситуаций. В этом случае детальный осмотр может быть проведен в автомобиле СМП в процессе транспортировки или совместно с врачом приемного отделения после доставки пациента в учреждение здравоохранения.

При детальном физикальном обследовании осуществляется осмотр и пальпация «от головы до пяток», выясняется наличие и механизм воздействия поражающего фактора, определяется время, прошедшее с момента травмы или начала заболевания.

---

[1] Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями нейрохирургического профиля в стационарных условиях»: утвержден постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29 окт. 2021 г. № 117 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

[2] Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой»: утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 янв. 2026 г. № 1 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

[3] Клинический протокол «Диагностика, лечение и медицинская реабилитация пациентов с термической травмой и ее последствиями»: утвержден постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 2 мая 2025 г. № 40 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

Физикальное обследование проводится по анатомическим областям с целенаправленным поиском признаков угрожающего состояния с обязательной оценкой интенсивности болевого синдрома по ВАШ.

Обследование начинается с повторной проверки жизненно важных функций организма (наличие и уровень сознания, проходимость ДП, адекватность дыхания и кровообращения).

Осмотр кожи: по мере необходимости пациента следует раздеть и тщательно осмотреть (цвет и влажность кожного покрова, наличие ран, ссадин, кровоподтеков, петехий, сыпи, отеков, пролежней, абсцессов, флегмон и их локализация), произвести дистанционную наружную кожную термометрию.

Проведение осмотра и пальпации свода черепа на наличие припухлостей, уплотнений, открытых ран или вдавлений. Двусторонний осмотр ушных раковин на наличие выделений крови или ликвора из наружных слуховых каналов, осмотр сосцевидного отростка на наличие признаков повреждения. Осмотр ноздрей на наличие выделения крови или ликвора. Осмотр ротовой полости на наличие крови, инородных тел, которые могут вызвать обструкцию ДП (расшатанные зубы, коронки, сгустки крови, кровотечение, гематомы глотки).

Осмотр ключицы и лопаток на наличие смещений или деформаций.

После ручной стабилизации шейного отдела позвоночника (если в этом была необходимость) проводится поиск наличия подкожной эмфиземы, гематом или локализованных участков боли в области шеи, повторно проводится пальпация остистых отростков шейного отдела позвоночника.

Иммобилизация шейного отдела позвоночника табельными средствами производится пациентам, пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях, при падении с высоты, спортивной травме, указании на неудачные прыжки в воду, травме с невыясненным механизмом, при черепно-мозговой травме (ЧМТ) (пациентам, недоступным продуктивному контакту (ШКГ – менее 12 баллов) или доступным продуктивному контакту, но предъявляющим жалобы на боль в шее, слабость в конечностях, нарушение чувствительности в конечностях и туловище).

При осмотре грудной клетки оценивается равномерность участия обеих половин грудной клетки в дыхании, частота, глубина, ритмичность дыхания, характер одышки, а также проводится поиск и осмотр проникающих ранений. Выявляется наличие асимметрий или болезненных участков либо патологической подвижности ребер, крепитации, подкожной эмфиземы, отставания в дыхании одной из половин грудной клетки, а также оценивается симметричность экскурсии. Выполняется аускультация и перкуссия легких (для оценки равномерности дыхания с обеих сторон, наличия (отсутствия) сухих или влажных хрипов и/или крепитации, зон «немого легкого»), определяется наличие стридора, бронхообструкции, пневмо- и гидроторакса (гемоторакса).

При неосложненном переломе грудины осуществляется умеренная экстензия грудины путем подкладывания валика под лопатки.

При открытом пневмотораксе проводится герметизация плевральной полости путем наложения клапанной окклюзионной повязки. При напряженном пневмотораксе осуществляется пункция плевральной полости на стороне повреждения во 2-м межреберье по среднеключичной линии декомпрессионными иглами или широкопросветной иглой (типа «иглы Дюфо») с клапаном, по возможности налаживается система дренирования по Бюлау. При двойных переломах ребер с формированием реберных клапанов при наличии центрального флотирующего сегмента производится стабилизация грудной клетки путем вытяжения за грудину, используются перфорированные пластмассовые шины или принимается решение о проведении ИВЛ (в первую очередь при двухсторонних множественных двойных переломах).

Осмотр и пальпация всех четырех квадрантов и боковых поверхностей живота проводится для выявления участия передней брюшной стенки в акте дыхания, локальной болезненности, вздутия и наличия асимметрии живота, напряжения мышц передней брюшной стенки, наличия или отсутствия симптомов раздражения брюшины; перкуссия – с целью определения притупления перкуторного звука в отлогих местах живота или отсутствия (наличия) печеночной тупости; аускультация – на предмет наличия и характера перистальтики, патологических сосудистых шумов.

Осмотр промежности и половых органы проводится для исключения гематом, ран, разрывов, продолжающегося кровотечения. Оценка целостности костей таза – путем осторожного сдавливания гребней подвздошных костей.

Осмотр верхних и нижних конечностей проводится для определения наличия ссадин, ушибов, гематом, переломов, вывихов, ампутаций, отеков. Оценивается положение конечности, наличие деформаций и сохранность движений. При пальпации выявляются признаки нарушения целостности кости: локальная болезненность, крепитация костных отломков, укорочение конечности. При необходимости проводится иммобилизация. Определяется наличие пульса на периферических артериях, цвет кожи, наличие отечности конечностей. Оценивается кожная чувствительность на конечностях, мышечная сила и симметричность движений. При наличии ранее наложенного резинового кровоостанавливающего жгута (кровоостанавливающего турникета) принимается решение о проведении его конверсии.

Осмотр задней поверхности тела проводится после осмотра таза и нижних конечностей, проведения необходимой иммобилизации. При необходимости медицинской транспортировки – перед укладкой пострадавшего на носилки. Определяется наличие ран, а также деформаций и локальной болезненности в области позвонков, напряжение мышц спины, ограничение подвижности пациента.

В заключении проводится оценка неврологического статуса: состояние функции черепномозговых нервов, периферическая двигательная активность и чувствительность.

Определяется наличие общемозговой симптоматики (нарушение сознания, головная боль, головокружение, тошнота и рвота, психические расстройства), менингеальной симптоматики и очаговой неврологической симптоматики (нарушение чувствительности, двигательные расстройства, зрительные расстройства, речевые, статокоординационные и бульбарные нарушения), проводится дифференциальная оценка судорожного синдрома (тонические, клонические, парциальные судороги и т. п., их длительность).

После проведения детального осмотра пациента принимается решение о необходимости проведения обезболивания и медикаментозной седации.

Производится наложение стерильных повязок на открытые раны, при наличии в ране инородных тел и/или ранящих предметов проводится их фиксация в ране (удаление проводится только в условиях операционной на госпитальном этапе), термоизолирующих повязок – на места отморожений.

Проводится транспортная иммобилизация путем наложения транспортных шин, в том числе и вакуумных (шины для конечностей, рентгеннегативный щит с набором ремней, вакуумные носилки). Обеспечивается удобное анатомическое положение пациента, в том числе для дальнейшей транспортировки.

Проводится профилактика возможных теплопотерь путем применения термоодеяла. При необходимости применяются методы активного наружного и/или внутреннего согревания.

Производится документирование состояния пациента с указанием оценки уровня сознания (по ШКГ), дыхания, кровообращения, психического статуса.

Результаты ПО, оказанной медицинской помощи и установленный предварительный диагноз оформляются документально в соответствии с действующими нормативными правовыми актами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Заключение. В результате проведенного анализа нормативной правовой базы, отечественной и зарубежной научной литературы, а также ретроспективной оценки экспертных заключений качества оказания СМП установлено, что дефекты ПО на догоспитальном этапе являются системообразующим фактором каскадного нарастания диагностических и тактических ошибок.

Выявленная взаимосвязь между недостаточной оценкой механизма травмы, игнорированием протокола DRSABCDE и последующими ошибками диагностики и лечения свидетельствует о необходимости жесткой унификации начального этапа оказания помощи пациентам.

Разработанный унифицированный алгоритм ПО впервые в отечественной практике системно интегрирует анализ биомеханики травмы и поэтапный протокол DRSABCDE, что позволяет прервать патологическую детерминацию «диагностической слепоты» – фиксации на внешних повреждениях в ущерб поиску скрытых жизнеугрожающих состояний. Предложенная последовательность действий обеспечивает принцип «максимум информации за минимальное время» и создает единый алгоритмический язык между этапами ПП, СМП и учреждением здравоохранения, повышая преемственность и снижая риск осложнений в «золотой час».

Внедрение алгоритма позволит минимизировать частоту пропущенных повреждений при политравме, стандартизировать тактику ведения пациентов с критическими состояниями и повысить юридическую защищенность медицинских работников.

Выявленные дефекты преемственности между ПП и СМП требуют параллельного обучения населения на основе тех же алгоритмических принципов. Предложенный алгоритм выступает базовым элементом интегрированной догоспитальной экосистемы, устраняющей разрыв между неспециализированными и специализированными вмешательствами.

Разработанный алгоритм представляет собой научно обоснованный инструмент повышения качества СМП на догоспитальном этапе, соответствующий приоритетам Государственных программ «Здоровье нации»[1] и «Беларусь интеллектуальная»[2] на 2026–2030 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность профессору кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», доктору медицинских наук, доценту А. А. Биркуну за рецензирование содержательной части унифицированного алгоритма первичного осмотра пациента при оказании скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе и конструктивные замечания, способствовавшие улучшению качества работы.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to Aleksey A. Birkun, D. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine of the Medical Institute named after S. I. Georgievsky of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, for reviewing the content of the standardized algorithm for the primary assessment of patients during prehospital emergency medical care and for his constructive comments, which helped improve the quality of this work.

Список использованных источников

1. Which experiences of health care delivery matter to service users and why? A critical interpretive synthesis and conceptual map / V. Entwistle, D. Firnigl, M. Ryan [et al.] // Journal of Health Services Research and Policy. – 2012. – Vol. 17, N 2. – P. 70–78. https://doi.org/10.1258/jhsrp.2011.011029

2. Шарабчиев, Ю. Т. Доступность и качество медицинской помощи: слагаемые успеха / Ю. Т. Шарабчиев, Т. В. Дудина // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 4. – С. 16–34.

3. Методики оценки качества медицинской помощи в России и за рубежом: становление и современные аспекты / В. В. Шкарупа, А. А. Кузин, А. Е. Зобов, А. А. Рыжиков // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 101–112.

4. Карайланов, М. Г. Пути оптимизации службы скорой медицинской помощи в условиях района крупного города / М. Г. Карайланов, М. С. Панфилов, С. Н. Черкасов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 8. – Ст. 117.

5. Направления совершенствования управления службой скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи в мегаполисе по результатам социологического исследования / Ю. В. Михайлова, Н. Ф. Плавунов, Г. А. Введенский, А. Ю. Михайлов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2025. – Т. 71, № 3. – Ст. 2.

6. Strengthening the WHO emergency care systems framework: insights from an integrated, patient-centered approach in the copenhagen emergency medical services system-a qualitative system analysis / S. Böbel, J. Verhoeven, M. Scholz [et al.] // BMC Health Services Research. – 2025. – Vol. 25, N 1. – Art. 401. https://doi.org/10.1186/s12913-025-12465-7

7. Gerlach, G. M. Integrating emergency medical services into health systems for continuous and resilient care / G. M. Gerlach, S. M. E. Jerjen, A. Gemperli // Public Health Reviews. – 2026. – Vol. 47. – Art. 1609282. https://doi.org/10.3389/phrs.2026.1609282

8. Восканян, Ю. Э. Эпидемиология медицинских ошибок и инцидентов в неотложной медицине / Ю. Э. Восканян // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 301–316.

9. Муравьева, А. А. Основные проблемы и дефекты догоспитального этапа в оказании медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в городе Ставрополе / А. А. Муравьева, А. В. Фарсиянц, А. В. Коврижкин // Скорая медицинская помощь. – 2023. – Т. 24, № 2. – С. 84–90.

10. Cimino, J. Clinical research in prehospital care: current and future challenges / J. Cimino, C. Braun // Clinics and Practice. – 2023. – Vol. 13, N 5. – P. 1266–1285. https://doi.org/10.3390/clinpract13050114

11. 2024 systematic review of evidence-based guidelines for prehospital care / C. Martin-Gill, P. D. Patterson, C. T. Richards [et al.] // Prehospital Emergency Care. – 2025. – Vol. 29, N 6. – P. 703–712. https://doi.org/10.1080/10903127.2024.2412299

12. Prospective observational multisite study of handover in the emergency department: theory versus practice / P. Ehlers, M. Seidel, S. Schacher [et al.] // Western Journal of Emergency Medicine. – 2021. – Vol. 22, N 2. – P. 401–409. https://doi.org/10.5811/westjem.2020.9.47836

[1] О Государственной программе «Здоровье нации» на 2026–2030 годы: постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 30 дек. 2025 г. № 798 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

[2] О Государственной программе «Беларусь интеллектуальная» на 2026–2030 годы: постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 30 дек. 2025 г. № 796 // ilex: информ. правовая система (дата обращения: 22.06.2026).

13. «Острый живот»: сопоставление диагнозов бригад скорой медицинской помощи и стационара скорой помощи / И. М. Барсукова, А. И. Махновский, А. Г. Мирошниченко [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2023. – Т. 24, № 4. – С. 11–16.

14. Frontline providers' and patients' perspectives on improving diagnostic safety in the emergency department: a qualitative study / C. W. Mangus, T. G. James, S. J. Parker [et al.] // Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety. – 2024. – Vol. 50, N 7. – P. 480–491. https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2024.03.003

15. Kingswell, C. J. The Impact of Emergency Triage Practices on Patient Safety: A Scoping Review Protocol / C. J. Kingswell, P. Calleja, A. Sahay // Journal of Emergency Nursing. – 2025. – Vol. 51, N 3. – P. 498–503. https://doi.org/10.1016/j.jen.2024.12.002

16. Round-the-table teaching: a novel approach to resuscitation education / K. McGarvey, K. Scott, F. O'Leary // The Clinical Teacher. – 2014. – Vol. 11, N 6. – P. 444–448. https://doi.org/10.1111/tct.12175

17. Healthcare professionals' knowledge of the systematic ABCDE approach: a cross-sectional study / N. H. C. Schoeber, M. Linders, M. Binkhorst [et al.] // BMC Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 22, N 1. – Art. 202. https://doi.org/10.1186/s12873-022-00753-y

18. The ABCDE approach in critically ill patients: a scoping review of assessment tools, adherence and reported outcomes / L. J. Bruinink, M. Linders, W. P. de Boode [et al.] // Resuscitation Plus. – 2024. – Vol. 20. – Art. 100763. https://doi.org/10.1016/j.resplu.2024.100763

19. Basic medical emergency treatment for maxillofacial injuries / I. Lenjani, F. Lenjani, M. Mustafa [et al.] // Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2025. – Vol. 9, N 1. – P. 1676–1681. https://doi.org/10.32391/ajtes.v9i1.435

20. Patient safety incident capture resulting from incident reports: a comparative observational analysis / M. A. Reznek, K. A. Kotkowski, M. W. Arce [et al.] // BMC Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 15. – Art. 6. https://doi.org/10.1186/s12873-015-0032-7

21. Missed injuries in pre-hospital trauma patients / M. Omri, H. Bouaouina, H. Kraiem [et al.] // La Tunisie Médicale. – 2017. – Vol. 95, N 5. – P. 336–340.

22. Prehospital Stroke Identification: Factors Associated with Diagnostic Accuracy / E. S. Brandler, M. Sharma, F. McCullough [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – Vol. 24, N 9. – P. 2161–2166. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.004

23. Missed injuries in trauma care: An analysis of mechanisms and prevention of one of the surgeon's worst nightmares / L. F. Vieira, A. Grover, J. G. Parreira [et al.] // Injury. – 2025. – Vol. 56, N 8. – Art. 112600. https://doi.org/10.1016/j.injury.2025.112600

24. Kunitomo, K. Cognitive biases encountered by physicians in the emergency room / K. Kunitomo, T. Harada, T. Watari // BMC Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 22, N 1. – Art. 148. https://doi.org/10.1186/s12873-022-00708-3

25. Awanzo, A. Cognitive biases in clinical decision-making in prehospital critical care; a scoping review / A. Awanzo, J. Thompson // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2025. – Vol. 33, N 1. – Art. 101. https://doi.org/10.1186/s13049-025-01415-1

26. Diagnostic reasoning and cognitive error in emergency medicine: Implications for teaching and learning / T. Pelaccia, J. Sherbino, P. Wyer, G. Norman // Academic Emergency Medicine. – 2025. – Vol. 32, N 3. – P. 320–326. https://doi.org/10.1111/acem.14968

27. Varma, D. Importance of the mechanism of injury in trauma radiology decision-making / D. Varma, P. Brown, W. Clements // Korean Journal of Radiology. – 2023. – Vol. 24, N 6. – P. 522–528. URL: https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0966

28. Jesslyn, M. The association of mechanism of injury with predictable injury patterns: a systematic review / M. Jesslyn, R. Satrio // The International Journal of Medical Science and Health Research. – 2025. – Vol. 19, N 2. – P. 1–59. https://doi.org/10.70070/chcqha71

29. Prompt dispatcher-initiated tele-CPR and facilitation of bystander's CPR to improve out-of-hospital cardiac arrest outcomes: a prospective cohort study from Finland / V. Järvenpää, S.-P. Korpela, P. Mäki [et al.] // Resuscitation. – 2025. – Vol. 215. – Art. 110755. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2025.110755

30. Pre-hospital tourniquet use in adolescent and pediatric traumatic hemorrhage: a national study / A. M. Martino, A. Giron, J. Schomberg [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2025. – Vol. 60, N 1. – Art. 161955. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.161955

31. European Resuscitation Council guidelines 2025: systems saving lives / F. Semeraro, S. Schnaubelt, T. M. Olasveengen [et al.] // Resuscitation. – 2025. – Vol. 215, Suppl. 1. – Art. 110821. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2025.110821

32. Education, implementation, and teams: 2025 International Liaison Committee on Resuscitation consensus on science with treatment recommendations / R. Greif, A. Cheng, C. Abelairas-Gómez [et al.] // Circulation. – 2025. – Vol. 152, N 16, Suppl. 1. – P. S205–S249. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001359

33. Part 1: executive summary: 2025 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care / M. Del Rios, J. A. Bartos, A. R. Panchal [et al.] // Circulation. – 2025. – Vol. 152, N 16, Suppl. 2. – P. S284–S312. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001372

34. Станишевский, А. Л. Базовая сердечно-лёгочная реанимация: анализ знаний населения мегаполиса / А. Л. Станишевский, Ю. А. Соколов, Т. В. Матвейчик // Медицинская сестра. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 33–37.

35. Станишевский, А. Л. Анализ знаний населения о порядке оказания первой помощи пострадавшим / А. Л. Станишевский // Медицина катастроф. – 2026. – № 1. – С. 56–60.

36. Станишевский, А. Л. Готовность населения к выполнению сердечно-легочной реанимации: факторы инициации, барьеры и их предикторы / А. Л. Станишевский // Медицина катастроф. – 2024. – № 3. – С. 17–21.

37. Станишевский, А. Л. Некоторые аспекты готовности населения к оказанию первой помощи / А. Л. Станишевский // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 416–422.

38. Первая помощь: вопросы информирования, мотивации и обучения населения / А. Л. Станишевский, Ю. А. Соколов, А. Л. Тимошук, Н. П. Новикова // Медицинские новости. – 2024. – № 12. – С. 19–23.

References

1. Entwistle V., Firnigl D., Ryan M., Francis J., Kinghorn P. Which experiences of health care delivery matter to service users and why? A critical interpretive synthesis and conceptual map. *Journal of Health Services Research and Policy*, 2012, vol. 17, no. 2, pp. 70–78. https://doi.org/10.1258/jhsrp.2011.011029

2. Sharabchiev Yu. T., Dudina T. V. Availability and quality of medical care: components of success. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e* [International reviews: clinical practice and health], 2013, no. 4, pp. 16–34 (in Russian).

3. Shkarupa V. V., Kuzin A. A., Zobov A. E., Ryzhikov A. A. Methods for assessing the quality of medical care in Russia and abroad: formation and modern aspects. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy], 2024, vol. 26, no. 1, pp. 101–112 (in Russian).

4. Karailanov M. G., Panfilov M. S., Cherkasov S. N. Ways to optimise the emergency medical service in the conditions of a large city district. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* [International Research Journal], 2023, no. 8, art. 117 (in Russian).

5. Mikhailova Yu. V., Plavunov N. F., Vvedenskii G. A., Mikhailov A. Yu. Directions for improving the management of the ambulance and emergency service, including specialized care, in a megalopolis, based on the results of a sociological survey. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social Aspects of Population Health], 2025, vol. 71, no. 3, art. 2 (in Russian).

6. Böbel S., Verhoeven J., Scholz M., Penders B., Frisina Doetter L., Collatz Christensen H., Krafft T. Strengthening the WHO emergency care systems framework: insights from an integrated, patient-centered approach in the copenhagen emergency medical services system-a qualitative system analysis. *BMC Health Services Research*, 2025, vol. 25, no. 1, art. 401. https://doi.org/10.1186/s12913-025-12465-7

7. Gerlach G. M., Jerjen S. M. E., Gemperli A. Integrating emergency medical services into health systems for continuous and resilient care. *Public Health Reviews*, 2026, vol. 47, art. 1609282. https://doi.org/10.3389/phrs.2026.1609282

8. Voskanyan Yu. E. Epidemiology of medical errors and incidents in emergency medicine. *Zhurnal imeni N. V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 301–316 (in Russian).

9. Murav'eva A. A., Farsiyants A. V., Kovrizhkin A. V. The main problems and defects of the medical care on prehospital stage for patients with acute cerebrovascular accident in Stavropol. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* [Emergency Medical Care], 2023, vol. 24, no. 2, pp. 84–90 (in Russian).

10. Cimino J., Braun C. Clinical research in prehospital care: current and future challenges. *Clinics and Practice*, 2023, vol. 13, no. 5, pp. 1266–1285. https://doi.org/10.3390/clinpract13050114

11. Martin-Gill C., Patterson P. D., Richards C. T., Misra A. J., Potts B. T., Cash R. E. 2024 systematic review of evidence-based guidelines for prehospital care. *Prehospital Emergency Care*, 2025, vol. 29, no. 6, pp. 703–712. https://doi.org/10.1080/10903127.2024.2412299

12. Ehlers P., Seidel M., Schacher S., Pin M., Fimmers R., Kogej M., Gräff I. Prospective observational multisite study of handover in the emergency department: theory versus practice. *Western Journal of Emergency Medicine*, 2021, vol. 22, no. 2, pp. 401–409. https://doi.org/10.5811/westjem.2020.9.47836

13. Barsukova I. M., Makhnovskii A. I., Miroshnichenko A. G., Gudz' Yu. V., Khominets V. V., Ergashev O. N. "Acute abdomen": comparison of diagnoses of emergency medical teams and emergency hospital. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* [Emergency Medical Care], 2023, vol. 24, no. 4, pp. 11–16 (in Russian).

14. Mangus C. W., James T. G., Parker S. J., Duffy E., Chandanabhumma P. P., Cassady C. M., Bellolio F., Pasupathy K. S., Manojlovich M., Singh H., Mahajan P. Frontline providers' and patients' perspectives on improving diagnostic safety in the emergency department: a qualitative study. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 2024, vol. 50, no. 7, pp. 480–491. https://doi.org/10.1016/j.jcjq.2024.03.003

15. Kingswell C. J., Calleja P., Sahay A. The impact of emergency triage practices on patient safety: a scoping review protocol. *Journal of Emergency Nursing*, 2025, vol. 51, no. 3, pp. 498–503. https://doi.org/10.1016/j.jen.2024.12.002

16. McGarvey K., Scott K., O'Leary F. Round-the-table teaching: a novel approach to resuscitation education. *The Clinical Teacher*, 2014, vol. 11, no. 6, pp. 444–448. https://doi.org/10.1111/tct.12175

17. Schoeber N. H. C., Linders M., Binkhorst M., De Boode W. P., Draaisma J. M. T., Morsink M., Nusmeier A., Pas M., van Riessen C., Turner N. M., Verhage R., Fluit C. R. M. G., Hogeveen M. Healthcare professionals' knowledge of the systematic ABCDE approach: a cross-sectional study. *BMC Emergency Medicine*, 2022, vol. 22, no. 1, art. 202. https://doi.org/10.1186/s12873-022-00753-y

18. Bruinink L. J., Linders M., de Boode W. P., Fluit C. R. M. G., Hogeveen M. The ABCDE approach in critically ill patients: a scoping review of assessment tools, adherence and reported outcomes. *Resuscitation Plus*, 2024, vol. 20, art. 100763. https://doi.org/10.1016/j.resplu.2024.100763

19. Lenjani I., Lenjani F., Mustafa M., Dogjani A., Lenjani B. Basic medical emergency treatment for maxillofacial injuries. *Albanian Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2025, vol. 9, no. 1, pp. 1676–1681. https://doi.org/10.32391/ajtes.v9i1.435

20. Reznek M. A., Kotkowski K. A., Arce M. W., Jepson Z. K., Bird S. B., Darling C. E. Patient safety incident capture resulting from incident reports: a comparative observational analysis. *BMC Emergency Medicine*, 2015, vol. 15, art. 6. https://doi.org/10.1186/s12873-015-0032-7

21. Omri M., Bouaouina H., Kraiem H., Chebili N., Methamem M., Jaouadi M. A., Naija M., Naija W., Karoui M. N. Missed injuries in pre-hospital trauma patients. *La Tunisie Médicale*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 336–340.

22. Brandler E. S., Sharma M., McCullough F., Ben-Eli D., Kaufman B., Khandelwal P., Helzner E., Sinert R. H., Levine S. R. Prehospital stroke identification: factors associated with diagnostic accuracy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2015, vol. 24, no. 9, pp. 2161–2166. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.004

23. Vieira L. F., Grover A., Parreira J. G., Scalea T., Ribeiro M. A. F. (Jr.). Missed injuries in trauma care: an analysis of mechanisms and prevention of one of the surgeon's worst nightmares. *Injury*, 2025, vol. 56, no. 8, art. 112600. https://doi.org/10.1016/j.injury.2025.112600

24. Kunitomo K., Harada T., Watari T. Cognitive biases encountered by physicians in the emergency room. *BMC Emergency Medicine*, 2022, vol. 22, no. 1, art. 148. https://doi.org/10.1186/s12873-022-00708-3

25. Awanzo A., Thompson J. Cognitive biases in clinical decision-making in prehospital critical care; a scoping review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2025, vol. 33, no. 1, art. 101. https://doi.org/10.1186/s13049-025-01415-1

26. Pelaccia T., Sherbino J., Wyer P., Norman G. Diagnostic reasoning and cognitive error in emergency medicine: implications for teaching and learning. *Academic Emergency Medicine*, 2025, vol. 32, no. 3, pp. 320–326. https://doi.org/10.1111/acem.14968

27. Varma D., Brown P., Clements W. Importance of the mechanism of injury in trauma radiology decision-making. *Korean Journal of Radiology*, 2023, vol. 24, no. 6, pp. 522–528. https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0966

28. Jesslyn M., Satrio R. The association of mechanism of injury with predictable injury patterns: a systematic review. *The International Journal of Medical Science and Health Research*, 2025, vol. 19, no. 2, pp. 1–59. https://doi.org/10.70070/chcqha71

29. Järvenpää V., Korpela S.-P., Mäki P., Huhtala H., Setälä P., Hoppu S. Prompt dispatcher-initiated tele-CPR and facilitation of bystander's CPR to improve out-of-hospital cardiac arrest outcomes: A prospective cohort study from Finland. *Resuscitation*, 2025, vol. 215, art. 110755. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2025.110755

30. Martino A. M., Giron A., Schomberg J., Ferguson M., Nahmias J., Burruss S., Guner Y., Goodman L. F. Pre-hospital tourniquet use in adolescent and pediatric traumatic hemorrhage: a national study. *Journal of Pediatric Surgery*, 2025, vol. 60, no. 1, art. 161955. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.161955

31. Semeraro F., Schnaubelt S., Olasveengen T. M., Bignami E. G., Böttiger B. W., Fijačko N. [et al.]. European resuscitation council guidelines 2025 system saving lives. *Resuscitation*, 2025, vol. 215, suppl. 1, art. 110821. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2025.110821

32. Greif R., Cheng A., Abelairas-Gómez C., Allan K. S., Breckwoldt J., Cortegiani A. [et al.]. Education, implementation, and teams: 2025 International liaison committee on resuscitation consensus on science with treatment recommendations. *Circulation*, 2025, vol. 152, no. 16, suppl. 1, pp. S205–S249. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001359

33. Del Rios M., Bartos J. A., Panchal A. R., Atkins D. L., Cabañas J. G., Cao D. [et al.]. Part 1: executive summary: 2025 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 2025, vol. 152, no. 16, suppl. 2, pp. S284–S312. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001372

34. Stanishevskii A. L., Sokolov Yu. A., Matveichik T. V. Basic cardiopulmonary resuscitation: analysis of the knowledge of the megalopolis population. *Meditsinskaya sestra* [The Nurse], 2025, vol. 27, no. 4, pp. 33–37 (in Russian).

35. Stanishevskii A. L. Analysis of population's knowledge of first aid procedures for victims. *Meditsina katastrof* [Disaster Medicine], 2026, no. 1, pp. 56–60 (in Russian).

36. Stanishevskii A. L. Population Readiness for Cardiopulmonary Resuscitation: Initiation Factors, Barriers and their Predictors. *Meditsina katastrof* [Disaster Medicine], 2024, no. 3, pp. 17–21 (in Russian).

37. Stanishevskii A. L. Some Aspects of Population Willingness to Provide First Aid. *Zhurnal imeni N. V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care,* 2025, vol. 14, no. 2, pp. 416–422 (in Russian).

38. Stanishevskii A. L., Sokolov Yu. A., Timoshuk A. L., Novikova N. P. First Aid: Issues of Informing, Motivating and Training the Population. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2024, no. 12, pp. 19–23 (in Russian).

Информация об авторах

Станишевский Александр Леонидович – ст. преподаватель. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: als.74@mail.ru. https://orcid.org/0009-0001-8266-952X

Соколов Юрий Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, проректор по учебной работе. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: uchprorector@bsmu.by. https://orcid.org/0009-0003-9682-7909

Альховик Дмитрий Васильевич – гл. врач. Республиканский центр организации медицинского реагирования (ул. Мясникова, 39, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alkhovik@comr.by

Богдан Василий Генрихович – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь. Отделение медицинских наук НАН Беларуси (пр. Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: medic@presidium.bas-net.by. https://orcid.org/0000-0001-7849-6497

Суковатых Андрей Леонидович – ст. преподаватель. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sandleon@mail.ru

Новикова Наталья Петровна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: emergency@bsmu.by

Жинко Александр Евгеньевич – гл. врач. Городская станция скорой медицинской помощи (ул. Захарова 52/1, 220088, г. Минск, Республика Беларусь). Главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь. E-mail: smp_minsk@minsk-smp.by

Information about the authors

Alexander L. Stanishevsky – Senior Lecturer. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of BSMU (3/3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: als.74@mail.ru. https://orcid.org/0009-0001-8266-952X

Yuriy A. Sokolov – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Academic Affairs. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: uchprorector@bsmu.by. https://orcid.org/0009-0003-9682-7909

Dmitry V. Alkhovik – Chief Physician. Republican Center for Organization of Medical Response (39, Myasnikova Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alkhovik@comr.by

Vasiliy G. Bogdan – D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary. 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. https://orcid.org/0000-0001-7849-6497

Andrey L. Soukovatykh – Senior Lecturer. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of BSMU (3/3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sandleon@mail.ru

Natal'ya P. Novikova – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of BSMU (3/3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: emergency@bsmu.by

Alexander E. Zhinko – Chief Physician. City Emergency Medical Care Station (52, building 1, Zakharova Str., 220088, Minsk, Republic of Belarus). Chief Freelance Specialist in Emergency Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. E-mail: smp_minsk@minsk-smp.by