

2025

Том 1, № 2



Clinical and Fundamental Medicine

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

■ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ■ СЕТЕВОЕ ИЗДАНИЕ

Биологические науки
Клиническая медицина
Профилактическая медицина
Медико-биологические науки



Адрес редакции:

690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10, кампус ДВФУ

E-mail: makarova.ke@dvfu.ru

Тел.: +7 914 790 37 38

Учредитель и издатель:

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»

2025

Том 1, № 2

СЕТЕВОЕ ИЗДАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ

И ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Стегний Кирилл Владимирович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Макарова Ксения Евгеньевна, кандидат биологических наук, начальник научно-организационного отдела, доцент департамента фармации и фармакологии Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аленицкая Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор департамента общественного здоровья и профилактической медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Брюховецкий Игорь Степанович, доктор медицинских наук, научный руководитель Медицинского комплекса, профессор департамента фармации и фармакологии Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Гельцер Борис Израйльевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по науке Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Гончарук Роман Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент департамента ординатуры и дополнительного образования, и.о. директора Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Зайцев Сергей Викторович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной и клеточной нейробиологии, доцент департамента фармации и фармакологии Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Ковальчук Виктор Калинович, доктор медицинских наук, академик МАНЭБ, профессор Института профилактической медицины, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация)

Котельников Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Плотникова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии, Омский государственный медицинский университет (Омск, Российская Федерация)

Попов Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Рева Галина Витальевна, доктор медицинских наук, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Толмачев Валерий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Усов Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

2025

Vol 1, No 2

ON-LINE PUBLICATION

CLINICAL
AND FUNDAMENTAL MEDICINE
SCIENTIFIC JOURNAL



EDITOR-IN-CHIEF

Kirill V. Stegny, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Residency and Additional Education at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

EXECUTIVE SECRETARY

Ksenia E. Makarova, Candidate of Biological Sciences, Head of the Scientific and Organizational Department, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Pharmacology of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Marina V. Alenitskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Public Health and Preventive Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Igor S. Bryukhovetsky, Doctor of Medical Sciences, Scientific Director of the Medical Complex, Professor of the Department of Pharmacy and Pharmacology of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Boris I. Geltser, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Roman A. Goncharuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Residency and Additional Education, Acting Director of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Sergey V. Zaitsev, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Neurobiology, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Pharmacology of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Viktor K. Kovalchuk, Doctor of Medical Sciences, Academician of IAELPS, Professor of the Institute of Preventive Medicine, Pacific State Medical University, (Vladivostok, Russian Federation)

Vladimir N. Kotelnikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Olga V. Plotnikova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Occupational Hygiene, Occupational Pathology, Omsk State Medical University (Omsk, Russian Federation)

Alexander F. Popov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Residency and Additional Education at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Galina V. Reva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Valery E. Tolmachev, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Residency and Additional Education at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

Viktor V. Usov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ

- Климович А.А., Чингизова Е.А., Пислягин Е.А., Котельников В.Н., Шперлинг И.А. Экспериментально-функциональная оценка ранозаживляющей активности гидрогеля на основе карбоксиметилцеллюлозы с биологически активными веществами из гидробионтов Тихого океана при термическом ожоге 5

ГИГИЕНА

- Кехаил С., Акуоко Э., Аленицкая М.В. Современный взгляд на феномен профессионального выгорания медицинских работников Палестины 13

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- Завальная В.Д., Гога В.Н., Захарченко А.Д., Оводова А.В., Коцюрбий Е.А., Резниченко И.О., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Папынов Е.К., Шичалин О.О. Моделирование пролонгированной химиотерапии 5-фторурацилом с использованием подкожной керамической системы в эксперименте 25
- Дей А.А., Гельцер Б.И., Макарова К.Е., Стегний К.В., Петухова Ю.Ю., Аргиев О.А. Кардиоваскулотоксичность противоопухолевой терапии рака молочной железы у женщин: стратификация риска и прогнозирование исходов 34

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

- Абдулкареем А.Ю., Щеглов Б.О., Рева Г.В. Сложности моделирования нервной системы: ограничения современных математических и вычислительных подходов 44
- Щава С.П. Биологические функции внеклеточных везикул человека 52

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- Туз Д.Е., Коваль И.П. Разновидности компрессионных швов на матку во время операции кесарева сечения: польза и риски 69

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

- Попов А.Ф., Калинин П.П., Лозовская С.А., Погорелов А.Р., Калинин Д.П., Котельников В.Н., Бондарь Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае с описанием клинического случая 77

CONTENTS

PHYSIOLOGY

- Klimovich A.A., Chingizova E.A., Pisyagin E.A., Kotelnikov V.N., Shperling I.A. Experimental and functional evaluation of wound-healing activity of hydrogel based on carboxymethylcellulose with biologically active substances from Pacific Ocean aquatic organisms in thermal burns 5

HYGIENE

- Kehail S., Akuoko E., Alenitskaya M.V. Modern view on the phenomenon of professional burnout of medical workers in Palestine 13

ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

- Zavalnaya V.D., Goga V.N., Zakharchenko A.D., Ovodova A.V., Kotsyurbiy E.A., Resnichek I.O., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Papynov E.K., Shichalin O.O. Modeling of prolonged 5-fluorouracil chemotherapy using a subcutaneous ceramic system in the experimental BRCA-1 gene mutation and subsequent pregnancy. Forensic medical aspect of the problem 25
- Dey A.A., Geltser B.I., Makarova K.E., Stegnyy K.V., Petukhova Yu.Yu., Argishev O.A. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy for breast cancer in women: risk stratification and outcome prediction 34

CELL BIOLOGY

- Abdulkareem A.Yu., Shcheglov B.O., Reva G.V. Complexities of modeling the nervous system: limitations of current mathematical and computational approaches 44
- Shchava S.P. Biological functions of human extracellular vesicles 52

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- Tuz D.E., Koval I.P. Types of compression sutures on the uterus during cesarean section: benefits and risks 69

INFECTIOUS DISEASES

- Popov A.F., Kalinskiy P.P., Lozovskaya S.A., Pogorelov A.R., Kalinskiy D.P., Kotelnikov V.N., Bondar G.N. Tick-borne encephalitis in Primorsky Krai with a description of a clinical case 77

Ответственный за номер:

Стегний Кирилл Владимирович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация)

Над номером работали:

К.Е. Макарова, ответственный секретарь
Е.Л. Ефремова, литературный редактор
Г.П. Писарева, дизайн, верстка

Объем 2,5 МБ, [10 усл. печ. л.]

Публикация: 11.06.2025

Научная статья
УДК 616-001.4-089.193.4

**Экспериментально-функциональная оценка
ранозаживляющей активности гидрогеля на основе карбоксиметилцеллюлозы
с биологически активными веществами из гидробионтов Тихого океана
при термическом ожоге**

**Анна Анатольевна Климович^{1,2}, Екатерина Александровна Чингизова^{1,2},
Евгений Александрович Пислягин^{1,2}, Владимир Николаевич Котельников² ✉,
Игорь Алексеевич Шперлинг²**

¹ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Российская Федерация

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
Владивосток, Российская Федерация

✉ kotelnikov.vn@dvfu.ru

Аннотация. Постоянное совершенствование местного лечения ожоговых ран и разработка новых раневых покрытий неразрывно связаны с гидрогелями из карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и биологически активных веществ из гидробионтов Тихого океана. **Цель исследования** – получение научных сведений о ранозаживляющей активности гидрогеля на основе КМЦ и фукоидана на модели ожоговой раны. **Материалы и методы.** Эксперимент был проведён на 32 самцах белых мышей линии BALB/C весом 25 ± 3 г, возрастом 8 недель, которым контактным способом моделировали ожоговую рану в дорса-каудальной области и планиметрическим способом мониторировали ранозаживляющий эффект. **Результаты.** В группе, пролеченной гидрогелем с фукоиданом, на 7 сутки было зарегистрировано достоверное повышение индекса и скорости заживления ран на фоне сокращения её площади, по сравнению с контрольной группой. При этом пролиферация характеризовалась активным разрастанием грануляций с последующей круговой эпителизацией и постепенным отслаиванием струпа по мере роста новой ткани, что является результатом замещения грануляционной ткани соединительной и эпителизацией раневой поверхности. Таким образом, при функциональной оценке регенеративных свойств гидрогеля на основе КМЦ с фукоиданом у мышей при термическом ожоге была выявлена способность заметно ускорять заживление.

Ключевые слова: заживление ожоговых ран, гидрогели, карбоксиметилцеллюлоза, фукоидан

Для цитирования: Климович А.А., Чингизова Е.А., Пислягин Е.А., Котельников В.Н., Шперлинг И.А. Экспериментально-функциональная оценка ранозаживляющей активности гидрогеля на основе карбоксиметилцеллюлозы с биологически активными веществами из гидробионтов Тихого океана при термическом ожоге // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 5–12.

Original article

**Experimental and functional evaluation of the wound-healing activity
of a hydrogel based on carboxymethylcellulose with biologically active substances
from Pacific Ocean aquatic organisms in thermal burns**

**Anna A. Klimovich^{1,2}, Ekaterina A. Chingizova^{1,2}, Evgeny A. Pislyagin^{1,2},
Vladimir N. Kotelnikov² ✉, Igor A. Shperling²**

¹ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Vladivostok, Russian Federation

² Far-Eastern branch of the State Research Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian Federation

✉ kotelnikov.vn@dvfu.ru

© Климович А.А., Чингизова Е.А., Пислягин Е.А., Котельников В.Н., Шперлинг И.А., 2025

Abstract. Continuous improvement of local treatment of burn wounds and development of new wound dressings are inextricably linked with hydrogels from carboxymethylcellulose (CMC) and biologically active substances from Pacific Ocean aquatic organisms. The aim of the study is to obtain scientific information on the wound-healing activity of a hydrogel based on CMC and fucoidan on a burn wound model. **Materials and methods.** The experiment was conducted on 32 male white mice of the BALB/C line weighing 25 ± 3 g, aged 8 weeks, which were modeled with a burn wound in the dorso-caudal region by contact and the wound-healing effect was monitored by planimetric method. **Results.** In the group treated with hydrogel with fucoidan, on the 7th day, a reliable increase in the index and rate of wound healing was recorded against the background of a decrease in its area, compared with the control group. In this case, proliferation was characterized by active growth of granulations with subsequent circular epithelization and gradual peeling of the scab as new tissue grows, which is the result of the replacement of granulation tissue with connective tissue and epithelization of the wound surface. Thus, during the functional assessment of the regenerative properties of a hydrogel based on CMC with fucoidan in mice with a thermal burn, the ability to significantly accelerate healing was revealed.

Keywords: burn wound healing, hydrogels, carboxymethylcellulose, fucoidan

For citation: Klimovich A.A., Chingizova E.A., Pisyagin E.A., Kotelnikov V.N., Shperling I.A. Experimental and functional evaluation of wound-healing activity of hydrogel based on carboxymethylcellulose with biologically active substances from Pacific Ocean aquatic organisms in thermal burns. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 5–12. (In Russ.).

Введение

В структуре травматических повреждений ожоговые раны, являющиеся следствием боевых и небоевых причин и приводящие к физическим и психологическим последствиям, по-прежнему остаются наиболее серьёзной проблемой для здравоохранения развитых и развивающихся стран [1]. В России среди травм мирного времени ожоговые раны занимают 4-е место, составляя 400–450 тыс. пострадавших в год, из которых на стационарном лечении находятся до 100 тыс. человек [2]. Постоянное совершенствование местного лечения ожоговых ран и разработка новых раневых покрытий является актуальным. Ожоговая травма является одной из наиболее тяжёлых и сложных форм травм и одной из основных причин инвалидности [3, 4]. Тяжёлые ожоги требуют длительной госпитализации, что приводит к огромным экономическим затратам на уход за пациентом и может сопровождаться рядом смертельных осложнений (шоком, метаболическим дисбалансом, дыхательной недостаточностью, сепсисом) [5]. Ключевым компонентом местного лечения ожоговых ран является использование раневых повязок (покрытий). Показано, что гидрогели из карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) обладают высокой биосовместимостью, механической прочностью, гибкостью, пористостью, стабильностью и биodeградируемостью, кроме того, эти гидрогели обладают пролонгированным действием [6, 7]. Высокая ранозаживляющая эффективность полисахридов из морских водорослей, в том числе и сульфатированного полисахарида фукоидан, обоснована такими их ключевыми свойствами, как антиоксидантные, иммуномодулирующие, противовоспалительные, антикоагулянтные, антибактериальные [8].

Цель исследования – получение научных сведений о ранозаживляющей активности гидрогеля на основе КМЦ и фукоидана на модели ожоговой раны.

Материалы и методы

Исследование проведено на самцах белых мышей линии BALB/C весом 25 ± 3 г, возрастом 8 недель. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами

СП 2.2.1.3218-14 по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических вивариев и в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Методические указания по содержанию и уходу за животными». Животные содержались в пластиковых клетках размера МАСЗ (S пола = 825 см²), по 10 голов в каждой. Клетки укомплектованы стерилизованным подстилом – гранулятом из древесины, металлическими решётками с углублением для корма и стеклянными бутылочками с металлическими крышками-носиками для поения. Животные постоянно находились в оптимальных для грызунов контролируемых параметрах окружающей среды: температура – 22±3 °С, влажность – 50%, 12-часовой цикл освещения. Животные имели постоянный доступ к сбалансированному корму для лабораторных животных Delta feeds и фильтрованной воде.

Вся экспериментальная работа с животными проводилась в соответствии с Европейской директивой 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых для научных целей» и правилами ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Перед началом эксперимента животные находились на 14-дневном периоде адаптации в экспериментальной комнате. Во время адаптации проводился мониторинг состояния животных, при обнаружении каких-либо отклонений животное не было включено в экспериментальную группу.

В начале эксперимента всех животных случайно распределили на 4 группы (3 контрольные и 1 опытная), по 8 животных в каждой. Группы: отрицательный контроль – животные с патологией без лечения; положительный контроль – лечение коммерческим ранозаживляющим препаратом «Ликозоль»; контроль основы – лечение гелевой основой без действующего вещества; опытная группа – лечение гелем с фукоиданом в составе в качестве действующего вещества. Основным критерием для распределения по группам являлась масса тела, то есть индивидуальное значение массы тела не должно отклоняться от среднего значения более чем на 10%. Каждому животному была присвоена индивидуальная метка, нанесённая нетоксичным красителем – фукарцином.

Моделирование термического ожога. За сутки до нанесения ожоговой раны у экспериментальных животных в дорса-каудальной области был удалён шерстяной покров с помощью ветеринарного триммера. Перед нанесением ожога животных вводили в состояние общей анестезии, вколов внутримышечно смесь золетила (20–40 мг/кг) и ксилазина (5–10 мг/кг). Две термические раны наносили медным стержнем с плоским торцом диаметром 6 мм, который нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 сек., после чего на 5–6 сек. прижимали стержень торцом к выбритому участку кожи животного. После ожога животных возвращали в клетку содержания и вели наблюдение до выхода животного из наркоза.

Лечение начинали спустя сутки после нанесения ожога. В качестве положительного контроля был использован противоожоговый, обезболивающий, ранозаживляющий гидрогель «Ликозоль» («Фармзащита», Россия). Проводили ежедневные аппликации геля с фукоиданом, геля плацебо и препарата сравнения «Ликозоль», равномерно распределяя их по раневой поверхности шпателем. Аппликации проводили 1 раз в сутки до затягивания раны и её рубцевания.

Для оценки динамики заживления раны с 1-го дня лечения проводили мониторинг планиметрических параметров. 3 раза в неделю в каждой группе животных определяли изменение размера (площадь) повреждённого участка с помощью программного обеспечения ImageJ 1.53t. Расчёт скорости заживления производился по следующей формуле:

$$\% \text{ заживления} = \frac{S \text{ раны 1 сут.} - S \text{ раны на текущие сут.}}{S \text{ раны на 1 сут.}} \times 100\%.$$

Также ежедневно оценивали состояние раны: скорость формирования и состояние струпа, наличие периферической эпителизации, скорость заживления и рубцевания. Проводили мониторинг наличия воспалительного процесса: выраженность отёчности и гиперемии краёв раны, наличие некроза и гнойного воспаления.

Статистическая и графическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием статистического пакета Microsoft Excel 2010 и программы OriginPro 8.5. Достоверность различий определена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой Тьюки. Различия считаются достоверными при уровне значимости $\leq 0,05$. Испытуемое средство можно считать перспективным для использования в качестве ранозаживляющего, если скорость ранозаживления и высевания инфекционного агента, все измеряемые параметры гематологического и гистологического анализа в опытных группах достоверно отличаются от контрольных.

Результаты и обсуждение

Раны обрабатывали 1 раз в день в течение 15 дней гидрогелевой основой, а также гидрогелем, содержащим фукоидан, и препаратом сравнения «Ликозоль». На 5, 7, 10, 14 и 16-й (терминация) дни эксперимента проводили планметрическую оценку, кроме того, раны всех опытных групп фотографировали, определяли площадь раневой поверхности для расчёта индекса ранозаживления, по которому оценивали скорость заживления раны. Раны, обработанные исследуемыми гидрогелями и препаратом сравнения «Ликозоль», сравнивали с необработанными контрольными ранами.

На 2-й день после воспроизведения ожога у животных всех групп рана покрывалась плотным струпом коричневого или бежевого цвета, спаянным с подлежащими тканями. Струп заходил за края раны, насаиваясь на кожу на расстояние примерно 2 мм. Следует отметить, что гидрогелевая основа (сама по себе и с добавлением фукоидана) и препарат сравнения «Ликозоль» увлажняли и размягчали корочку струпа и создавали окклюзию (тонкую плёнку) на поверхности раны. Размягчение струпа способствует более быстрому очищению раны от омертвевшей ткани, препятствует сокращению струпа, тем самым уменьшая тканевое давление и препятствуя местной ишемии сосудов. Окклюзия раны позволяет поддерживать барьерные функции кожи, препятствуя инфицированию раны и потере жидкости, что, в свою очередь, ускоряет процесс грануляции, эпителизации и затягивания раны.

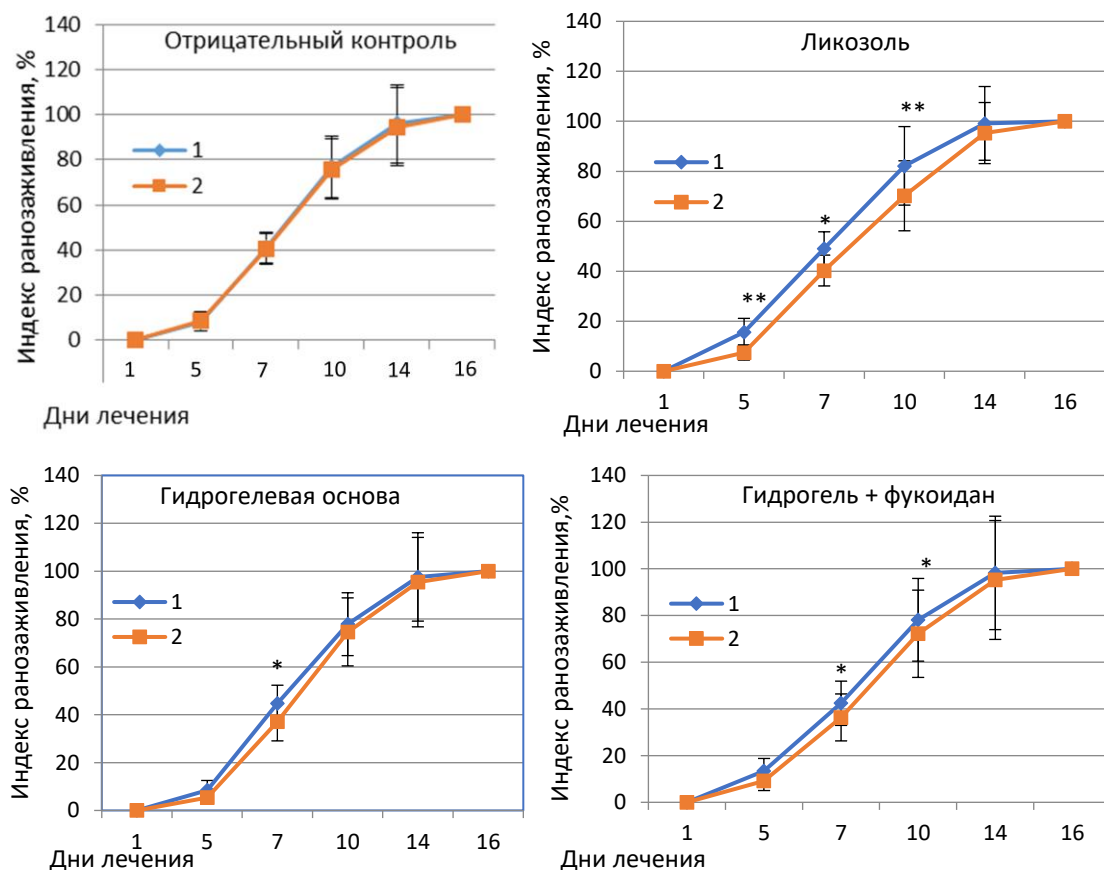
На 5-й день в каждой группе были обнаружены значительные внешние изменения, наблюдалось начало стадии пролиферации (грануляции). В нелеченных ранах было отмечено потемнение струпа, также мёртвая ткань становилась более жёсткой и сухой. В ранах, обработанных исследуемыми гелями и препаратами сравнения, струп был по-прежнему размягчённым, но плотно прилегающим к ране без признаков инфицирования. По краям раны была чётко видна ярко-красная грануляционная ткань, что говорит о процессе восстановления повреждённых структур кожи.

На 7-й и 10-й дни пролиферация характеризовалась активным разрастанием грануляционной ткани с последующей круговой эпителизацией и постепенным отслаиванием струпа по мере роста новой ткани. Края раны с восстанавливающейся тканью у животных всех групп

были утолщены и возвышались над струпом, что является результатом замещения грануляционной ткани соединительной и эпителизацией раневой поверхности. В этот момент было отмечено заметное уменьшение площади раны.

На 14-й день эксперимента во всех группах у большинства животных было отмечено полное отслоение струпа. В самом центре раны располагался оставшийся незатянувшийся участок ярко-красного цвета, заполненный грануляционной тканью, с уплотнёнными краями вокруг за счёт сформировавшейся рубцовой ткани после эпителизации. На 16-й день эксперимента (день терминации) во всех группах было отмечено 100%-ное заживление раны с образованием тонкого рубца.

В опытных группах (гель с фукоиданом и гель плацебо) скорость заживления ран визуально была выше по сравнению с контрольной группой (без лечения), хотя все исследуемые гели уступали по эффективности коммерческому ранозаживляющему гелю «Ликозоль». Однако достоверной разницы в скорости ранозаживления между всеми группами отмечено не было (рис. 1).



Примечание. Ряд 1 – индекс ранозаживления обработанной раны, ряд 2 – индекс ранозаживления необработанной раны. Звёздочка означает достоверность отличия * – $p \leq 0,05$.

Рис. 1. Скорость заживления ран в различных группах животных

Fig. 1. The rate of wound healing in different groups of animals

При этом следует отметить, что мышам наносили две ожоговые раны, на одну рану проводили аппликации исследуемыми гелями и препаратом сравнения, вторую оставляли без лечения (контрольная рана), в контрольной группе обе раны оставались без лечения. Как

видно из представленных графиков, в контрольной группе скорость заживления обеих ран была одинаковой, одновременно в группе, получавшей гель с фукоиданом, и в группе с Ликозолем скорость заживления леченой раны была заметно выше, чем у контрольной (рис. 1 и 2). Достоверные отличия в скорости ранозаживления между леченой и контрольной ранами были отмечены на 5, 7 и 10-е сутки эксперимента (рис. 2). В группе, пролеченной гидрогелевой основой, достоверные отличия были выявлены только на 7-е сутки. Начиная с 14-х суток во всех группах отличий в индексе заживления раны между леченой и контрольной ранами отмечено не было, что, вероятно, связано с завершением репаративных процессов в коже.



Рис. 2. Динамика изменения состояния ожоговой раны
в экспериментальных группах

Fig. 2. Dynamics of changes in the condition of the burn wound in experimental groups

Таким образом, в результате планиметрической оценки была выявлена способность заявленной гидрогелевой основы ускорять заживление ожоговых ран у мышей. Добавление фукоидана к основе улучшало ранозаживляющие свойства гидрогеля. Следовательно, использование гидрогелей для заживления ожоговых ран целесообразно, так как они сохраняют нормальный воздухообмен на поверхности раны и способствуют поддержанию баланса влажности (пересушивание раны замедляет её заживление, а чрезмерная влажность повышает риск инфицирования). Поддержание умеренно влажной среды поверхности раны важно для её заживления, так как способствует росту новых клеток кожи, грануляции и эпителизации тканей. Также процесс ранозаживления ускоряется, если рана очищена, поэтому присутствие фукоидана, обладающего антибактериальной, антивирусной и противовоспалительной активностью, дополняет ранозаживляющие и защитные функции геля.

Выводы

1. Планиметрический метод позволяет объективно мониторировать ранозаживляющий эффект при термических ожогах.
2. Моделирование ожоговых ран контактным способом инициирует весь комплекс патофизиологических процессов, ассоциированных с термической альтерацией тканей.

3. Гидрогель на основе карбоксиметилцеллюлозы и фукоидана показал способность ускорять заживление раны при термическом ожоге.

Вклад авторов / Contribution of the authors

В.Н. Котельников – разработка концепции и дизайна исследования; А.А. Климович, Е.А. Чингизова, Е.А. Пислягин, И.А. Шперлинг – сбор данных; Е.А. Чингизова – анализ и интерпретация результатов; подготовка и редактирование текста. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

V.N. Kotelnikov – development of the concept and design of the study, A.A. Klimovich, E.A. Chingizova, E.A. Pislyagin, I.A. Shperling – data collection; E.A. Chingizova – analysis and interpretation of results; preparation and editing of text. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards

Вся экспериментальная работа с животными проводилась в соответствии с Европейской директивой 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых для научных целей» и правилами ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Дальневосточного федерального университета (№ 15 от 16 мая 2025 г.).

All experimental work with animals was carried out in accordance with the European Directive 2010/63/EU "On the Protection of Animals used for Scientific Purposes" and the rules of GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice". The study was approved by the local ethics committee of the Far Eastern Federal University (No. 15, May 16, 2025).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / References

1. Aobuliaximu Y., Zhang J., Dong W., Song F., Dong J., Lu S. The epidemiological characteristic and trends of burns globally. *BMC Public Health*, 2022, no. 22, art. 1596. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13887-2>
2. Щепин В.О., Шишкин Е.В. Современные проблемы травматизма в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 5. С. 877–882. DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-877-882>
Shchepin V.O., Shishkin E.V. The actual problems of traumatism in the Russian Federation. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor Med.*, 2020, vol. 28, no. 5, pp. 877–882. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-5-877-882>
3. Logsetty S., Shamlou A., Gawaziuk J. P., March J., Doupe M., Chateau D., Hoppensack M., Khan S., Medved M., Leslie W.D., Enns M.W., Stein M.B., Asmundson G.J.G., Sareen J. Mental health outcomes of burn: A longitudinal population-based study of adults hospitalized for burns. *Burns*, 2016, vol. 42, no. 4, pp. 738–744. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.03.006>
4. Медведев Г.В., Родоманова Л.А., Тимирбаева О.Ю., Жогина М.А., Мельникова О.А., Мустафаев А.Ш., Черномырдин Н.А., Панасюк Э.И. Эпидемиология термической травмы кисти у взрослых // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 4. С. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-89-97>
Medvedev G.V., Rodomanova L.A., Timirbaeva O.Yu., Zhogina M.A., Melnikova O.A., Mustafaev A.Sh., Chernomyrdin N.A., Panasyuk E.I. Epidemiology of thermal hand injury in adults. *Siberian Medical Review*, 2022, no. 4, pp. 89–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-89-97>
5. Тюкавин А.И. Основные аспекты местных патогенетических нарушений при ожогах кожи // Интерактивная наука. 2017. Т. 18, № 8. С. 22–24. DOI: <https://doi.org/10.21661/I-463256>
Tyukavin A.I. Main aspects of local pathogenetic disorders in skin burns. *Interactive Science*, 2017, vol. 18, no. 8, pp. 22–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21661/I-463256>
6. Чингизова Е.А., Котельников В.Н., Шперлинг И.А., Гельцер Б.И. Гидрогелевые раневые покрытия из синтетических полимеров: текущее состояние и ближайшие перспективы // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 1. С. 5–15.

- Chingizova E.A., Kotelnikov V.N., Shperling I.A., Geltser B.I. Hydrogel wound coverings made of synthetic polymers: current status and immediate prospects. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 1, pp. 5–15. (In Russ.).
7. Andryukov B.G., Besednova N.N., Kuznetsova T.A., Zaporozhets T.S., Ermakova S.P., Zvyagintseva T.N., Chingizova E.A., Gazha A.K., Smolina T.P. Sulfated polysaccharides from marine algae as a basis of modern biotechnologies for creating wound dressings: current achievements and future prospects. *Biomedicines*, 2020, vol. 8, no. 9, art. 301. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090301>
8. Kuznetsova T.A., Andryukov B.G., Besednova N.N., Zaporozhets T.S., Kalinin A.V. Marine algae polysaccharides as basis for wound dressings, drug delivery, and tissue engineering: a review. *Journal of Marine Science and Engineering*, 2020, vol. 8, no. 7, art. 481. DOI: <https://doi.org/10.3390/jmse8070481>

Информация об авторах / Information about the authors

Климович Анна Анатольевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии и биомедицины, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток, Российская Федерация),

✉ annaklim_1991@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4477-4203>

Anna A. Klimovich, Candidate of Biological Sciences, Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology and Biomedicine, Pacific Institute of Bioorganic Chemistry named after G.B. Elyakova FEB RAS (Vladivostok, Russian Federation).

Чингизова Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток, Российская Федерация),

✉ martyyas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0093-5757>

Ekaterina A. Chingizova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Biotesting and the Mechanism of Action of Biologically Active Substances, Pacific Institute of Bioorganic Chemistry named after G.B. Elyakova FEB RAS (Vladivostok, Russian Federation).

Пислягин Евгений Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ, Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток, Российская Федерация),

✉ pislyagin@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3558-0821>

Evgeniy A. Pislyagin, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Biotesting and the Mechanism of Action of Biologically Active Substances, Pacific Institute of Bioorganic Chemistry named after G.B. Elyakova FEB RAS (Vladivostok, Russian Federation).

Котельников Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник Дальневосточного филиала Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины; профессор клинического департамента Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ kotelnikov.vn@dvfu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Vladimir N. Kotelnikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Far Eastern Branch of the State Research Testing Institute of Military Medicine; Professor of the Clinical Department School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Шперлинг Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Санкт-Петербург, Российская Федерация),

✉ shperling1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

Igor A. Shperling, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Head of the Research Testing Center, State Research Testing Institute of Military Medicine (St. Petersburg, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 25.04.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 29.04.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.

Научная статья
УДК 613

Современный взгляд на феномен профессионального выгорания медицинских работников Палестины

Самех Кехаил^{1,✉}, Эбенезер Акуоко¹, Марина Владимировна Аленицкая¹

¹ Дальневосточный федеральный университет,
Владивосток Российская Федерация
✉ samehkuheal93@gmail.com

Аннотация. Такие факторы условий труда, как биологические, химические, физические, напряжённый и тяжёлый трудовой процесс, работа в условиях психоэмоционального перенапряжения, несомненно, влияют на состояние здоровья медицинского персонала и непосредственно могут привести к развитию эмоционального выгорания. В развивающейся стране, которая пострадала от постоянного контроля Израиля, COVID-19 и продолжающихся военных нападений со стороны Израиля, наиболее вероятно, что это затронет все аспекты здоровья, будь то психическое, социальное или физическое. Эти существующие условия являются основой для проведения данного исследования.

Цель исследования – оценка профессионального выгорания среди медицинских работников в Палестине. Медицинские работники Палестины сталкиваются со сложной задачей оказания медицинской помощи гражданам на современном этапе, заботы о себе и своих семьях. Помимо профессиональных факторов, военные действия могут влиять на психическое здоровье персонала лечебных учреждений. Установлено, что эти факторы привели к развитию и повышению уровня профессионального выгорания среди медицинских работников, что в будущем может явиться высоким риском оттока медицинских кадров, ухода из профессии, что в целом приведёт к ухудшению системы здравоохранения страны, вызывая серьёзные гуманитарные проблемы. Необходимо принять срочные меры для восстановления мира в регионе и налаживания таких условий труда медицинских работников, которые позволят спокойно выполнять свой профессиональный долг без дополнительных стрессовых ситуаций. Палестинское правительство должно усилить политику охраны труда и техники безопасности для медицинских работников в регионе.

Ключевые слова: медицинские работники, профессиональное выгорание, истощение, деперсонализация, здоровье

Для цитирования: Кехаил С., Акуоко Э., Аленицкая М.В. Современный взгляд на феномен профессионального выгорания медицинских работников Палестины // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 13–24.

Original article

Modern view of the phenomenon of professional burnout of Palestinian medical workers

Sameh Kehail^{1,✉}, Ebenezer Akuoko¹, Marina V. Alenitskaya¹

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
✉ samehkuheal93@gmail.com

Abstract. Such factors of working conditions as biological, chemical, physical, stressful and difficult work process, work under conditions of psycho-emotional overstrain undoubtedly affect the health of medical per-

sonnel and can directly lead to the development of emotional burnout. For a developing country that has suffered from constant Israeli control, COVID-19 and ongoing Israeli military attacks, it is most likely that all aspects of health, whether mental, social or physical, will be affected. These existing conditions are the basis for this study.

The objective of this study was to assess emotional burnout among medical professionals in Palestine.

Palestinian medical workers face the difficult task of providing medical care to citizens at the present stage, taking care of themselves and their families, and in addition to professional factors, military actions can affect the mental health of medical personnel. It has been established that these factors have led to the development and increase in the level of emotional burnout among medical workers, which in the future may be a high risk of outflow of medical personnel, leaving the profession, which in general will lead to a deterioration of the country's healthcare system, causing serious humanitarian problems. Urgent measures must be taken to restore peace in the region and establish working conditions for medical workers that allow them to calmly perform their professional duties without additional stressful situations. The Palestinian Government should strengthen health and safety policies for health workers in the region.

Keywords: medical workers, emotional burnout, exhaustion, depersonalization, health

For citation: Kehail S., Akuoko E., Alenitskaya M.V. Modern view on the phenomenon of professional burnout of medical workers in Palestine. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 13–24. (In Russ.).

Введение

Персонал лечебных учреждений Палестины представлен медицинскими работниками, участвующими в оказании медицинской помощи и укреплении здоровья населения. Медицинский персонал является важным элементом любой функционирующей системы здравоохранения, без которой услуги здравоохранения не могут быть качественно и в полном объёме предоставлены населению. Человеческие ресурсы считаются одним из важнейших элементов любой системы здравоохранения. Всё больше внимания уделяется укреплению и развитию кадрового потенциала здравоохранения для улучшения показателей здоровья населения любой страны, создания устойчивой и жизнестойкой рабочей силы и достижения глобальной цели всеобщего охвата услугами здравоохранения при одновременном решении существующих и возникающих проблем [1, 2].

Учитывая важную роль, которую медицинские работники играют в системе здравоохранения, защита их здоровья и благополучия должна быть главным приоритетом для руководителей медицинских учреждений. Однако в большинстве случаев на медицинских работников влияют вредные производственные факторы, такие как биологический, химический, физический, напряжённость и тяжесть трудового процесса, психоэмоциональное напряжение, которые могут привести к нарушениям здоровья и развитию соматической, профессиональной патологии и профессиональному выгоранию [3–5].

Профессиональное выгорание медицинских работников является проблемой, имеющей большое значение для правительств многих стран и исследователей, как в развитых, так и в развивающихся странах, таких как Палестина. Профессиональное выгорание врачей является более распространённым и серьёзным состоянием в развивающихся странах, т.к. имеет свои особенности [6–8].

Палестина расположена в ближневосточном регионе, между континентами Азия и Африка. В политическом плане Палестина более известна как оккупированные палестинские тер-

ритории, которые включают в себя два региона, называемых Западным берегом и сектором Газа. Численность палестинского населения, проживающего на оккупированной палестинской территории, в 2023 году составляла 5,49 миллиона человек, из них 3,26 миллиона – на Западном берегу, включая Восточный Иерусалим, и 2,23 миллиона – в секторе Газа [9]. На данных территориях расположены лечебные учреждения, где оказывают медицинскую помощь.

Несколько факторов, включая ограничения израильских властей на торговлю, передвижение, повторяющиеся военные действия, внутреннюю раздробленность и сокращение потоков помощи, часто упоминались в качестве причин неэффективной системы здравоохранения страны [10, 11]. В лечебных учреждениях Палестины отмечается недостаточность обеспечения лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения, средствами индивидуальной защиты и т.д.

Палестина не избежала суровых последствий пандемии COVID-19 [12–14]. Впоследствии экономика страны пережила резкий спад, при этом реальный ВВП сократился на 11,3% в 2020 году. Безработица на Западном берегу достигла 13,8% в 2022 году, в то время как в секторе Газа она составила 44,1%, что могло сказаться на качестве оказания медицинских услуг в целом и состоянии здоровья медицинского персонала в частности. Это могло привести к развитию стрессовых ситуаций, неудовлетворённости трудом, развитию профессионального выгорания, и именно это отражает сложные профессиональные, социальные и экономические условия [15–17].

В Палестине высокие показатели смертности среди взрослого и детского населения, отмечается рост соматической и инфекционной патологии среди населения, в том числе и среди медицинского персонала [18].

COVID-19 и продолжающиеся военные действия со стороны Израиля, наиболее вероятно, затронут все аспекты здоровья граждан и медицинских работников Палестины, будь то психическое, социальное или физическое. Эти современные реалии жизни и труда медицинских работников стали основой для проведения данного исследования, целью которого является оценка эмоционального выгорания среди медицинских работников в Палестине.

Материалы и методы

Было проведено социологическое исследование среди медицинских работников в Палестине. Для проведения опроса были использованы опросник профессионального выгорания Маслач (MBI), разработанный Кристиной Маслач и Сьюзан Э. Джексон, и опросник по эмоциональному выгоранию, проведённый В.В. Бойко. Данные были собраны у 200 медсестёр и 100 врачей в 12 медицинских учреждениях Палестины. Данные проанализированы с помощью SPSS. Для анализа количественных данных (возраст, стаж работы, уровень профессионального выгорания) использовались корреляционный и регрессионный анализ. Чтобы определить взаимосвязь между качественными данными (пол, специальность, регион проживания) и уровнем эмоционального выгорания, был рассчитан критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты

65,3% участников исследования имели переживание психотравмирующих обстоятельств, 71,3% были недовольны собой, 82,3% чувствовали, что они «загнаны в клетку», 56,7% испытывали тревогу и депрессию (табл. 1).

Таблица / Table 1

Удельный вес медицинского персонала, испытывающего симптомы напряжения, %
Proportion of medical personnel experiencing voltage symptoms, %

Показатели опроса В.В. Бойко / Survey indicators of V.V. Boyko			
Симптомы напряжения / Voltage symptoms	Несложившийся симптом / Symptom not established	Складывающийся симптом / Symptom is emerging	Сложившийся симптом / Established symptom
Переживание психотравмирующих обстоятельств / Experiencing traumatic circumstances	9 (3%)	95 (31,7%)	196 (65,3%)
Неудовлетворённость собой / Dissatisfaction with oneself	53 (17,7%)	33 (11,0%)	214 (71,3%)
Загнанность в клетку / Being trapped in a cage	39 (13%)	14 (4,7%)	247 (82,3%)
Тревога и депрессия / Anxiety and depression	0	11 (3,7%)	194 (96,3%)

63,3% участников исследования выражали неадекватное избирательное эмоциональное реагирование, 83% – испытывали эмоциональную нравственную дезориентацию, 50% – испытывали расширение сферы экономики эмоций, 45,3% – испытывали редукцию профессиональных обязанностей (табл. 2).

Таблица / Table 2

Удельный вес медицинского персонала, испытывающего симптомы резистенции, %
Proportion of medical personnel experiencing symptoms of resistance, %

Показатели опроса В.В. Бойко / Survey indicators of V.V. Boyko			
Симптомы резистенции / Resistance symptoms	Несложившийся симптом / Symptom not established	Складывающийся симптом / Symptom is emerging	Сложившийся симптом / Established symptom
Неадекватное избирательное эмоциональное реагирование / Inadequate selective emotional response	50 (16,7%)	60 (20%)	190 (63,3%)
Эмоционально-нравственная дезориентация / Emotional and moral disorientation	46 (15,3%)	5 (1,7%)	249 (83%)
Расширение сферы экономики эмоций / Expanding the sphere of emotional economy	33 (11%)	117 (39%)	150 (50%)
Редукция профессиональных обязанностей / Reduction of professional responsibilities	76 (25,3%)	88 (29,3%)	136 (45,3%)

У 53,3% участников исследования наблюдался эмоциональный дефицит, у 87% – эмоциональная отстранённость, у 68% – личностная отстранённость, у 90,7% – психосоматические и психовегетативные нарушения (табл. 3).

Фаза напряжения сформировалась у 78,3% участников исследования, фаза резистенции – у 62,7%, фаза истощения – у 92,3% (табл. 4).

Таблица / Table 3

Удельный вес медицинского персонала, испытывающего симптомы истощения, %
Proportion of medical personnel experiencing symptoms of exhaustion, %

Показатели опроса В.В. Бойко / Survey indicators of V.V. Boyko			
Симптомы истощения / Symptoms of exhaustion	Несложившийся симптом / Symptom not established	Складывающийся симптом / Symptom is emerging	Сложившийся симптом / Established symptom
Эмоциональный дефицит / Emotional deficit	50 (16,7%)	90 (30%)	160 (53,3%)
Эмоциональная отстранённость / Emotional detachment	30 (10%)	9 (3%)	261 (87%)
Личностная отстранённость / Personal detachment	25 (8,3%)	71 (23,7%)	204 (68%)
Психосоматические и психовегетативные нарушения / Psychosomatic and psychovegetative disorders	0	28 (9,3%)	272 (90,7%)

Таблица / Table 4

Степени выраженности эмоционального выгорания у медицинского персонала по фазам, %
Severity of emotional burnout of medical personnel by phases, %

Показатели опроса В.В. Бойко / Survey indicators of V.V. Boyko			
Фазы эмоционального выгорания / Phases of emotional burnout	Фаза не сформировалась / Phase is not formed	Фаза в стадии формирования / Phase is in formation stage	Сформировавшаяся фаза / Phase is formed
Фаза «Напряжение» / Voltage phase	42 (14%)	23 (7,7%)	235 (78,3%)
Фаза «Резистенция» / Resistance phase	18 (6%)	94 (31,3%)	188 (62,7%)
Фаза «Истощение» / Exhaustion phase	8 (2,7%)	15 (5%)	277 (92,3%)

Фазы «Напряжение», «Резистенция» и «Истощение» сформировались у 94,6%, 89,7% и 97,5% соответственно среди палестинцев, проживающих в секторе Газа, что выше, чем 64,9%, 43,1% и 85,2% соответственно, зарегистрированных у участников исследования из региона Западного берега (рис. 1).

Высокий уровень эмоционального истощения (96,8%), высокий уровень деперсонализации (98,2%) и высокий уровень редукции профессиональных достижений (97,6%) были зарегистрированы у участников исследования, проживающих в секторе Газа, что выше, чем 70,1%, 87,1% и 68,4% соответственно, зарегистрированных у участников исследования, проживающих в регионе Западного берега (рис. 2).

Вероятность возникновения высокого уровня профессионального выгорания была достоверно выше среди мужчин (86,2%), чем среди женщин (74,8%, CI = 95%, OR = 2,115, P-значение = 0,013). Вероятность возникновения высокого уровня профессионального выгорания была значительно выше у респондентов из Газы (88,9%), чем у респондентов с Западного берега (74,8%, CI = 95%, OR = 0,419, P-значение = 0,008). Вероятность того, что врачи (84,8%)

испытают высокий уровень профессионального выгорания, была ненамного выше, чем у медсестёр (80,8%, CI = 95%, OR = 0,754, P-значение = 0,404). Наблюдалась статистически значимая взаимосвязь между возрастом и профессиональным выгоранием (P-значение = 0,033, $r = -0,123$) (табл. 5).

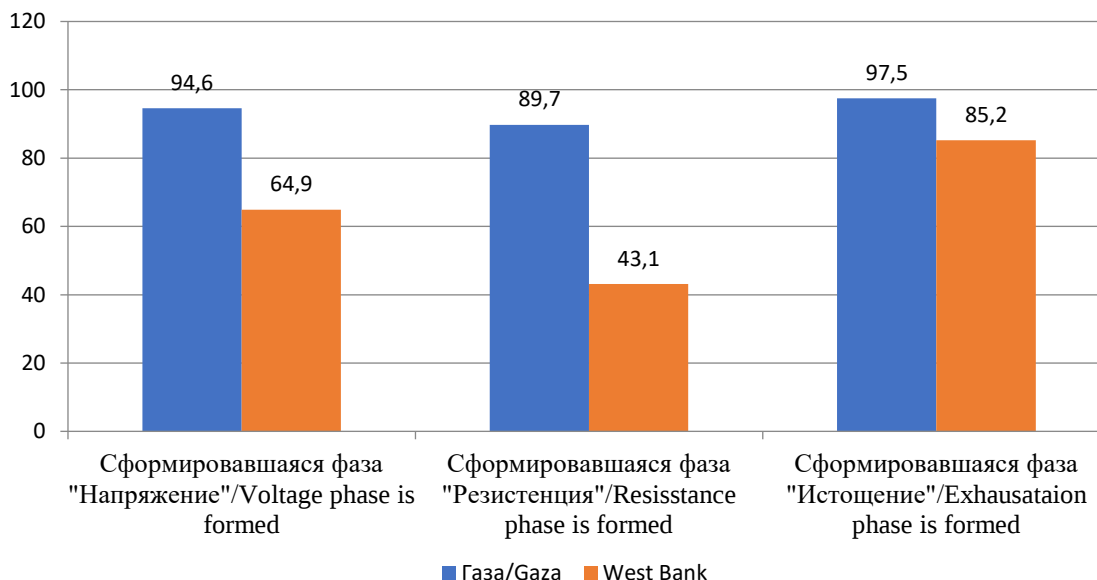


Рис. 1. Удельный вес медицинского персонала, испытывавшего эмоциональное выгорание, по регионам Палестины (опрос В.В. Бойко), %

Fig. 1. Proportion of medical personnel who experienced emotional burnout, by region of Palestine (V.V. Boyko survey), %

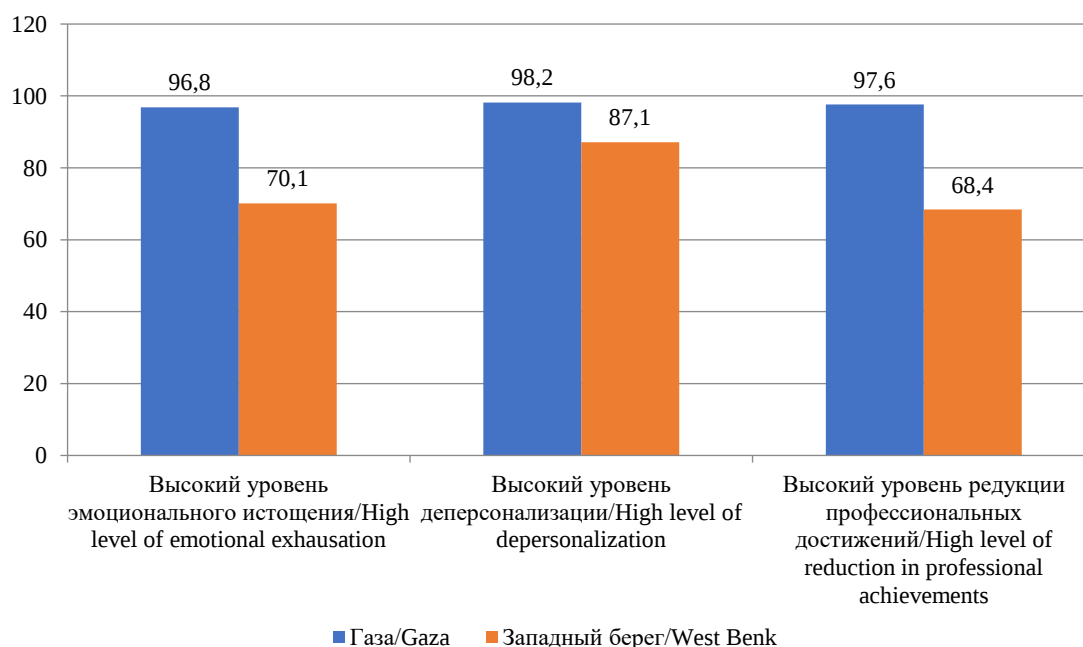


Рис. 2. Удельный вес медицинского персонала, испытывавшего эмоциональное выгорание, по регионам Палестины (MBI), %

Fig. 2. Proportion of medical personnel who experienced emotional burnout by region of Palestine (MBI), %

Характеристики медицинских работников и факторы влияния на эмоциональное выгорание
 Characteristics of medical professionals and factors that influence emotional burnout

Характеристики / Characteristics	Общий уровень эмоционального выгорания / Overall level of emotional burnout			Тестирование гипотезы / Test of hypothesis CI = 95%
	Низкий / Low	Средний / Medium	Высокий / High	
Пол / Gender				OR = 2,115 P-value = 0,013
Мужской / Male	0	26 (13,8%)	163 (86,2%)	
Женской / Female	0	28 (25,2%)	83 (74,8%)	
Регион / Region				OR = 0,419 P-value = 0,008
Газа / Gaza	0	14 (11,1%)	112 (88,9%)	
Западный берег / West Bank	0	40 (23%)	134 (77%)	
Профессия / Profession				OR = 0,754 P-value = 0,404
Врачи / Doctors	0	14 (15,2%)	78 (84,8%)	
Медсестры / Nurses	0	40 (19,2%)	168 (80,8%)	
Возраст / Age				P-value = 0,033 r = -0,123
20–45	0	0	145 (100%)	
46–59	0	16 (47,1%)	18 (52,9%)	
60+	0	33 (27,3%)	88 (72,7%)	

Обсуждения

Переживание травматических обстоятельств, недовольство собой, чувство «загнанности в клетку», тревога и депрессия – симптомы, которые В.В. Бойко использовал для измерения фазы напряжения профессионального выгорания. У большинства медицинских работников в Палестине (от 65,3% до 96,3%) были установлены эти симптомы. В целом фаза напряжения сформировалась у 78,3% участников исследования. Данные результатов этого исследования показали, что 96,3% медицинских работников в Палестине испытывают стресс, что выше 74%, зафиксированных в исследовании, проведённом для оценки стресса и стрессоров палестинских работников здравоохранения во время пандемии COVID-19 [19].

Неадекватная избирательная эмоциональная реакция, эмоциональная нравственная дезориентация, расширение сферы экономики эмоции, редукция профессиональных обязанностей используются для оценки фазы «Резистенция» в исследовании В.В. Бойко по эмоциональному выгоранию. У большинства медицинского персонала в Палестине (от 45,3% до 83,3%) были установлены эти симптомы. Моральный дистресс, который был обнаружен у 83% медицинских работников в Палестине, предполагает глубокую эмоциональную рану и является уникальным для тех, кто становится свидетелем сильных человеческих страданий и жестокости. Этот симптом профессионального выгорания выше среди медицинских работников Германии, Швеции и Норвегии [20–22].

Эмоциональный дефицит, эмоциональная отстранённость, личностная отстранённость и психосоматические и психовегетативные нарушения являются симптомами, которые В.В. Бойко использовал для оценки эмоционального истощения. У большинства медицинского персонала в Палестине (от 53,3% до 90,7%) были установлены эти симптомы.

В подтверждение высокого уровня профессионального выгорания среди медицинских работников Палестины опрос Маслач (MBI), который также использовался в этом исследовании, показал, что большинство медицинских работников в стране были эмоционально выгоревшими. Опрос Маслач (MBI) оценивает профессиональное выгорание по трём подшкалам: эмоциональное истощение, деперсонализация и редукция профессиональных достижений. По сравнению с другими исследованиями, в каждой из этих подшкал у большинства медицинских работников в Палестине был более высокий уровень. Систематический обзор и метаанализ, проведённые для изучения распространённости синдрома профессионального выгорания среди медицинских работников в Российской Федерации в 2023 году, выявили общий уровень распространённости выгорания среди работников здравоохранения, составивший 61% [23]. В другом исследовании, проведённом в Российской Федерации в 2023 году, 71,9% медицинских работников испытали эмоциональное истощение, 59,3% – испытали деперсонализацию и 40% – испытали снижение профессиональных достижений [24].

Из данных результатов этого исследования можно сделать вывод, что продолжающаяся война в Палестине оказала влияние на жизнь палестинского народа, что в том числе привело к высокому уровню профессионального выгорания среди врачей. В этом исследовании установлено, что, по сравнению с регионом Западного берега, медицинские работники Газы, региона, испытывающего наибольшее воздействие продолжающейся израильско-палестинской войны, испытывают более высокий уровень профессионального выгорания. В частности, фаза напряжения профессионального выгорания на 20% больше в Газе, чем на Западном берегу, фаза «Резистенция» на 47% больше в Газе, чем на Западном берегу, фаза истощения на 12% больше в Газе, чем на Западном берегу. Данные результатов этого исследования из опроса (MBI) подтверждают это утверждение. Высокий уровень эмоционального истощения, зарегистрированный в Газе, на 26% больше, чем в регионе Западного берега, деперсонализация на 11% больше, а снижение профессиональных достижений на 29% более выражено в Газе, чем на Западном берегу. В целом данные исследования показали, что врачи из Газы имеют более высокий риск профессионального выгорания, чем врачи с Западного берега (ДИ = 95%, OR = 0,419, Р-значение = 0,008). Этот результат аналогичен исследованию, проведённому в 2017 году для оценки распространённости и факторов, связанных с профессиональным выгоранием, среди медицинских работников в Палестине [25].

Объединив анализ результатов, полученных В.В. Бойко и MBI, было установлено, что существует значительная вероятность того, что медицинские работники мужского пола испытывают более высокий уровень профессионального выгорания, чем женского. Этот результат отличается от результатов, полученных большинством предыдущих исследователей, в которых профессиональное выгорание испытывало больше женщин, чем мужчин, хотя и в разной степени [26–29]. Продолжающаяся война в Палестине может быть причиной того, что эмоциональное выгорание испытало больше мужчин, чем женщин. В исламском религиозном государстве, где большинство населения исповедует ислам, мужчины несут исключительную ответственность за заботу о своих детях и женах. Из-за последствий войны мужчинам стало очень трудно выполнять эту роль, отсюда более высокая склонность к эмоциональному выгоранию [26–29].

Хотя количество врачей с высоким уровнем профессионального выгорания было выше, чем медсестёр, разница не была статистически значимой. Однако результаты исследования

выявили статистически значимую связь между возрастом и высоким уровнем профессионального выгорания. Возраст и профессиональное выгорание отрицательно коррелируют, а это означает, что молодые люди чаще испытывают высокий уровень профессионального выгорания, чем пожилые. Это наблюдение, вероятно, связано с тем, что по сравнению с пожилыми молодые люди более амбициозны и хотят планировать своё будущее. В таких случаях, как война, когда трудно строить будущую карьеру, вероятность эмоционального выгорания может быть выше. Более того, согласно некоторым предыдущим исследованиям, уровень профессионального выгорания среди молодого населения в мире в последние десятилетия растёт, что позволяет выявить некоторые противоречивые факторы, связанные с этим наблюдением [30, 31].

Выводы

С помощью опросов В.В. Бойко и (MBI) была изучена природа профессионального выгорания среди медицинских работников Палестины. Это исследование является своевременным и важным, поскольку было выявлено, что большинство медицинских работников в регионе эмоционально выгорели. В частности, 65,3% имели переживание психотравмирующих обстоятельств, 82,3% чувствовали себя «загнанными в клетку», 90,7% испытывали психосоматические и психовегетативные нарушения. В этом исследовании было установлено, что эмоциональное выгорание более выражено среди медицинских работников Газы, чем в регионе Западного берега Палестины, возможно, из-за продолжающейся войны.

Медицинские работники в Палестине сталкиваются со сложной задачей заботы о себе и своих семьях, а также оказания помощи палестинским гражданам в продолжающейся сложной ситуации. Под давлением существующих проблем с системой здравоохранения, особенно в регионе Газа, эти факторы привели к повышению уровня профессионального выгорания среди медицинских работников, что в будущем приведёт к ухудшению системы здравоохранения страны, вызывая серьёзные гуманитарные проблемы. Необходимо принять срочные меры для восстановления мира в регионе. Поскольку мероприятия по снижению профессионального выгорания являются одним из аспектов охраны труда и техники безопасности, палестинское правительство должно усилить данное направление. Профилактика должна быть направлена на выявление, лечение, реабилитацию медицинских работников с симптомами эмоционального выгорания.

Вклад авторов / *Contribution of the authors*

С. Кехаил – получение данных для анализа, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи; Э. Акуоко – разработка дизайна исследования, курирование данных, концептуализация, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; М.В. Аленицкая – программное обеспечение, редактирование материала, написание текста рукописи, проверка, визуализация.

Все соавторы утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

S. Kehail – obtaining data for analysis, developing the study design, reviewing publications on the topic of the article; E. Akuoko – developing the study design, curating data, conceptualization, writing the manuscript, reviewing publications on the topic of the article; M.V. Alenitskaya – software, editing the material, writing the manuscript, checking, visualization.

All co-authors approved the final version of the article and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Соблюдение этических стандартов / *Compliance with ethical standards*

Исследование не требует заключения комитета по биомедицинской этике или любого другого документа.

The study does not require the conclusion of the biomedical ethics committee or any other document.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / References

1. Frank J.R., Taber S., van Zanten M., Scheele F., Blouin D. The role of accreditation in 21st century health professions education: report of an International Consensus Group. *BMC Medical Education*, 2020, no. 20, art. 305. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02121-5>
2. Thomas J.F., Luke V. What role for learning health systems in quality improvement within healthcare providers? *Learning Health Systems*, 2017, no. 4(1), pp. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/lrh2.10025>
3. Mohanty A., Kabi A., Mohanty A.P. Health problems in healthcare workers: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2019, no. 8(8), pp. 2568–2572. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_431_19
4. Beheza L.E. Theoretical and empirical analysis of emotional burnout of doctors. *Fundamental and Applied Researches in Practice of Leading Scientific Schools*, 2021, no. 42(6), pp. 27–30. DOI: <https://doi.org/10.33531/farplss.2020.6.6>
5. Ратушная Н.Ш., Елисеєва Ю.В. Гигиеническая оценка влияния условий труда и психологической обстановки в коллективе на риск развития эмоционального выгорания у медицинских работников // Санитарный врач. 2021. № 9. С. 6–11. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-08-2109-06>
Ratushnaya N.S., Eliseeva Y.V. Hygienic assessment of the influence of working conditions and the psychological situation in the team on the risk of emotional burnout in medical workers. *Sanitarnyy Vrach (Sanitary Doctor)*, 2021, no. 9, pp. 6–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33920/med-08-2109-06>
6. Stehman C.R., Testo Z., Gershaw R.S., Kellogg A.R. Burnout, drop out, suicide: Physician loss in emergency medicine, part I. *Western Journal of Emergency Medicine*, 2019, no. 20(3), pp. 485–494. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.4.40970>
7. Teo I., Sung S.C., Cheung Y.B., Wong W.H.M., Abu Bakar Aloweni F., Ang H.G., Ayre T.C., Chai-Lim C., Chen R., Heng A.L., Nadarajan G.D., Ong M.E.H., Soh C.R., Tan B.H., Tan K.B.K., Tan B.S., Tan M.H., Tan P.H., Tay K.X.K., Wijaya L., Tan H.K. Burnout, anxiety and depression in healthcare workers during the early COVID-19 period in Singapore. *Singapore Medical Journal*, 2024, vol. 65, suppl. 1, pp. 26–29. DOI: <https://doi.org/10.11622/smedj.2021156>
8. Fernández-Sánchez J.C., Pérez-Marmol J.M., Santos-Ruiz A.M. Burnout and executive functions of palliative care workers: The impact of burnout on decision making. *Sist Sanit Navar*, 2018, no. 41(2), pp. 171–180. DOI: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0308>
9. WHO Health conditions in the occupied Palestinian territory, including east Jerusalem, and in the occupied Syrian Golan. 2013. P. 1–13.
10. Mohammed A. et al. State accountability for the good health of Palestinians has failed: what can the global health community do next? *Human Rights Journal*, 2022, no. 24(1), pp. 77–84.
11. Adel M. Health challenges in Palestine. *Science & Diplomacy*, 2013, no. 1(2), pp. 1–6.
12. Al-Sheikh S.S. A., Alsousi A.L.S. COVID-19 vaccines and epidemic trends of COVID- 19 in Palestine running title: COVID- 19 trends in Palestine. *Israa University Journal of Applied Science*, 2022, no. 6(1), pp. 42–51. DOI: <https://doi.org/10.52865/KYQN9708>
13. Mahamid F.A., Veronese G., Bdier D. Fear of coronavirus (COVID-19) and mental health outcomes in Palestine: The mediating role of social support. *Current Psychology*, 2023, no. 41(10), pp. 8572–8581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12144-021-02395-y>

14. Al-kafarna M. et al. Public knowledge, attitude, and acceptance toward COVID-19 vaccines in Palestine: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2022, no. 22(1), pp. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12932-4>
15. Hamarsheh O. COVID-19 outbreak In Palestine: early response and national strategies implemented in confronting the epidemic. *Al-Quds Journal for Academic Research*, 2023, no. 1(3), pp. 4–20. DOI: <https://doi.org/10.47874/2023:PP:14-20>
16. Hejaz H.A. Palestinian strategies, guidelines, and challenges in the treatment and management of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Avicenna Journal of Medicine*, 2020, no. 10(4), pp. 135–162. DOI: https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_171_20
17. Badwan N. Pandemic COVID-19 and macroeconomic indicators: a study of the structural factors exacerbating Palestine's economic crisis. *South Asian Journal of Social Studies and Economics*, 2022, no. 14(2), pp. 19–40. DOI: <https://doi.org/10.9734/sajsse/2022/v14i230376>
18. Tony W., Dina N. Access to healthcare for children in Palestine. *BMJ Pediatrics Open*, 2017, no. 1(1), pp. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000115>
19. Maraqa B., Nazzal Z., Zink T. Palestinian health care workers' stress and stressors during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Journal of Primary Care and Community Health*, 2020, no. 11, pp. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/2150132720955026>
20. Brune C. et al. Experience of moral distress among doctors at emergency departments in Stockholm during the Covid-19 pandemic: a qualitative interview study. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-Being*, 2024, no. 19(1), pp. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1080/17482631.2023.2300151>
21. Miljeteig I. et al. Priority-setting dilemmas, moral distress and support experienced by nurses and physicians in the early phase of the COVID-19 pandemic in Norway. *Nursing Ethics*, 2021, no. 28(1), pp. 66–81. DOI: <https://doi.org/10.1177/0969733020981748>
22. Schneider J.N. et al. Moral distress in hospitals during the first wave of the COVID-19 pandemic: a web-based survey among 3,293 healthcare workers within the German Network University Medicine. *Frontiers in Psychology*, 2021, no. 18(12), pp. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.775204>
23. Smolnikova P.S. et al. The prevalence of emotional burning-out syndrome of medical workers in the Russian Federation: Systematic review and meta-analysis. *Pubmd*, 2023, no. 3(31), pp. 1–5. DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-3-387-399>
24. Neplyueva G.A. et al. Prevalence of professional burnout among practicing cardiologists in the constituent entities of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*, 2023, no. 28(1), pp. 1–8.
25. Hamdan M., Hamra A.A. Burnout among workers in emergency Departments in Palestinian hospitals: Prevalence and associated factors. *BMC Health Serv Res.*, 2017, no. 17(1), pp. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2356-3>
26. Gold K.J. et al. Gender differences in stress and burnout: department survey of Academic Family Physicians. *Journal of General Internal Medicine*, 2021, no. 36(6), pp. 1811–1813. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06287-y>
27. Nadkarni A., Biswas J. Gender disparity in cognitive load and emotional labor – threats to women physician burnout. *JAMA Psychiatry*, 2022, no. 79(8), pp. 745–749. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1382>
28. Markus C. et al. Gender differences in different dimensions of common burnout symptoms in a group of clinical burnout patients. *Neuropsychiatry*, 2018, no. 8(6), pp. 1967–1976. DOI: <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000539>
29. Artz B., Kaya I., Kaya O. Gender role perspectives and job burnout. *Rev Econ Househ*, 2022, no. 20(2), pp. 447–470. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11150-021-09579-2>
30. Veen M. et al. Work characteristics and emotional exhaustion among young workers: a latent class analysis. *BMJ Open*, 2023, no. 13(10), pp. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074386>

31. Johnson S.J. et al. Age, emotion regulation strategies, burnout, and engagement in the service sector: Advantages of older workers. *Revista de Psicología del Trabajo y de las Organizaciones*, 2017, no. 33(3), pp. 205–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpto.2017.09.001>.

Информация об авторах / *Information about the authors*

Кехаил Самех – аспирант Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ samehkuheal93@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7066-4480>

Sameh Kehail, *Postgraduate Student at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).*

Акуоко Эбенецер – аспирант Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ akuokoebenezer@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-4332>

Ebenezer Akuoko, *Postgraduate Student at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).*

Аленицкая Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор Департамента общественного здоровья и профилактической медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ trial766@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-4713>

Marina V. Alenitskaya, *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health and Preventive Medicine at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).*

Статья поступила / Received: 14.04.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 22.05.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025

Научная статья
УДК 616-033.1

Моделирование пролонгированной химиотерапии 5-фторурацилом с использованием подкожной керамической системы в эксперименте

Вероника Дмитриевна Завальная¹✉, Владислава Николаевна Гога¹,
Анна Дмитриевна Захарченко¹, Анна Владимировна Оводова²,
Евгений Анатольевич Коцюрбий¹, Илья Олегович Резничек¹,
Владимир Иосифович Апанасевич¹, Екатерина Валерьевна Елисеева¹,
Евгений Константинович Папынов³, Олег Олегович Шичалин³

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет,
Владивосток, Российская Федерация

²Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Российская Федерация

³Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация
✉ bright.colour.02@mail.ru

Аннотация. Использование керамического носителя, имплантируемого в ткани животных, позволяет добиться терапевтического уровня 5-фторурацила в крови на протяжении 1 месяца. При размещении керамического носителя наблюдается локальный некроз окружающих тканей. «Пустая» керамическая система вызывала воспалительную реакцию окружающих тканей, но без некроза.

Ключевые слова: пролонгированная химиотерапия, керамический имплантируемый носитель, 5-фторурацил

Для цитирования: Завальная В.Д., Гога В.Н., Захарченко А.Д., Оводова А.В., Коцюрбий Е.А., Резничек И.О., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Папынов Е.К., Шичалин О.О. Моделирование пролонгированной химиотерапии 5-фторурацилом с использованием подкожной керамической системы в эксперименте // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 25–33.

Original article

Modeling of prolonged 5-fluorouracil chemotherapy using a subcutaneous ceramic system in the experiment

Veronica D. Zavalnaya¹✉, Vladislava N. Goga¹, Anna D. Zakharchenko¹,
Anna V. Ovodova², Evgeny A. Kotsyurbiy¹, Ilya O. Reznichuk¹,
Vladimir I. Apanasevich¹, Ekaterina V. Eliseeva¹, Evgeny K. Papynov³, Oleg O. Shichalin³

¹Pacific State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation,
Vladivostok, Russian Federation

²Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
✉ bright.colour.02@mail.ru

Abstract. The use of the ceramic carrier implanted into animals tissue allows to achieve a therapeutic level of 5-fluorouracil in the blood for 1 month. After placing the ceramic carrier, local necrosis of the surrounding tissue is observed. The “empty” ceramic system caused an inflammatory reaction in the surrounding tissues but without any necrosis.

Keywords: prolonged chemotherapy, ceramic implantable carrier, 5-fluorouracil

© Завальная В.Д., Гога В.Н., Захарченко А.Д., Оводова А.В., Коцюрбий Е.А., Резничек И.О., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Папынов Е.К., Шичалин О.О., 2025

For citation: Zavalnaya V.D., Goga V.N., Zakharchenko A.D., Ovodova A.V., Kotsyurbiy E.A., Res-nichek I.O., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Papynov E.K., Shichalin O.O. Modeling of prolonged 5-fluor-ouracil chemotherapy using a subcutaneous ceramic system in the experiment. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 25–33. (In Russ.).

Введение

Согласно мнению экспертов, в ближайшем будущем ожидается активный прирост случаев заболевания раком [1]. Лечение злокачественных опухолей невозможно представить без назначения химиотерапии [2], при определённых нозологиях применяются её пролонгированные режимы [3]. Так, длительные введения противоопухолевых препаратов получают пациенты при раке пищевода [4], раке молочной железы [5], колоректальном раке [6, 7].

Вариантами проведения длительной противоопухолевой терапии являются постановки центральных венозных катетеров [8], а также систем центрального венозного порта [9].

Имплантация полимерных носителей – ещё один перспективный способ доставки препаратов [10], в частности в химиотерапии при лечении гормональнозависимых опухолей молочных желёз [11]. Стоит отметить высокий потенциал применения полиакриламидных гибридных наногелей [12] и полиуретановых биоразлагаемых полимерных систем [13] для высвобождения химиопрепаратов.

Более того, рассматриваются варианты использования биокерамических имплантатов на основе наночастиц фосфата кальция [14] и силиката кальция [15], наполненных химиопрепаратами. Цель создания подобных систем – непрерывное поступление лекарства в кровяное русло для создания стабильно высокого терапевтического уровня.

Для керамических систем характерны такие положительные свойства, как высокая прочность, инертность и способность к деградации с течением времени [16]. К их недостаткам относят потенциальное токсическое воздействие на живую систему [17].

В нашей работе мы хотим экспериментально продемонстрировать возможность использования перспективного керамического носителя для пролонгированной доставки препарата 5-фторурацила: синтетического кальций-силикатного биокомпозита на основе скелета морского ежа *Mesocentrotus nudus* [18].

Цель: исследование гематологических, биохимических и гистологических изменений у животных с введением 5-фторурацила внутривенно и на керамическом носителе.

Материалы и методы

Исследование проводили в условиях *in vivo* при имплантации керамического носителя в подкожную жировую клетчатку. Изучение проводилось на 3 самках кроликов породы «новозеландский белый», массой до 2,5 кг, выращенных в условиях животноводческой фермы (Владивосток, Россия).

Эксперимент носил ориентировочный характер, поэтому, руководствуясь Женевской декларацией прав животных, мы выбрали минимально возможные группы.

Животному № 1 внутривенно вводили 3,55 мг 5-фторурацила производства «Сандоз Фармасьютикалс» (Словения), в качестве растворителя использовался 0,9%-й раствор NaCl.

Животному № 2 имплантировалась керамическая система (5 г порошка), нагруженная 5-фторурацилом – 3,55 мг.

Животному № 3 имплантировалась керамическая система (5 г порошка) без препарата.

Керамический носитель получали методом микроволнового гидротермального синтеза. К образцу скелета морского ежа, предварительно прогретому при 800 °С в течение 1 ч на воздухе в муфельной печи, добавляли 33%-й раствор метасиликата натрия, помещали в гидротермальный реактор. После чего проводили микроволновый нагрев реактора при 180 °С в течение 30 и 60 мин соответственно на установке flexiWAVE (мощность – 950 Вт, частота – 2450 МГц). Осадок отфильтровывали и промывали дистиллированной водой с последующим термоокислительным прокаливанием при 800 °С в течение 1 ч на воздухе.

Далее на 20, 100 и 500 мг образцов полученного порошка (фракция 100–200 мкм) добавляли 10 мл раствора 5-фторурацила в концентрации 20 мг/л. Растворы перемешивали в пробирках в последующие 64 часа. Содержание 5-фторурацила определяли спектрофотометрически на приборе Shimadzu UV mini-1240 (Киото, Япония) при максимальном светопоглощении 5-фторурацила – 265 нм.

Уровень 5-фторурацила у подопытных животных контролировали по результатам биохимического анализа крови. Так, каждые 2 дня отбирались образцы крови, их центрифугировали, плазму анализировали спектрофотометрически. При этом раствором для сравнения служила плазма кролика с имплантированной керамической системой без препарата. Также по результатам биохимического анализа крови фиксировали показатели щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, кальция. Анализы крови проводили в клинике «Ветеринарный доктор» г. Владивостока.

Для гистологического исследования использовали фрагмент подкожной клетчатки с вживлённым имплантатом (дисперсная керамика CaSiO₃/ГАП). Забор биоматериала для исследования проводили его механическим удалением на 30-е сутки. Животные из эксперимента выводились в соответствии с Женевской конвенцией гуманного отношения к животным. После удаления биоматериал фиксировали в 10%-м забуфференном формалине, затем подвергали декальцинации в растворе «СофтиДек» («БиоВитрум», Россия). Из декальцинированного биоматериала изготавливали парафиновые блоки и делали срезы толщиной 16–20 мкм, которые окрашивали гематоксилином «Эрлиха» и эозином с последующим гистологическим исследованием на микроскопе CX41, оснащённом цифровой камерой U-TV0.35XC-2 (Olympus, Япония) при увеличениях ×100 и ×200.

Результаты

По данным спектрофотометрии, уровень 5-фторурацила у животного № 1 (болюсное введение препарата) отмечался непосредственно после внутривенной доставки и составлял 0,03 мг/л. Затем, на второй день, отмечался уровень в пределах 0,035, который держался до 7 дней, после чего наблюдался спад до неопределяемых величин. У животного № 2 (керамический носитель с 5-фторурацилом) определяемый уровень препарата появился на 3 день. Отмечался подъём на 5-е сутки до 0,0390 мг/л, который на 8-й день начал снижение и к 12-му дню составил 0,016 мг/л. На этом уровне концентрация 5-фторурацила находилась до 29-го дня, после чего отмечался спад до неопределяемых величин (рис. 1).

Уровень щелочной фосфатазы у всех изначально находился на отметке 121 ед/л. На третий день эксперимента у животного № 1 наблюдалось повышение показателя до 142 ед/л, на пятый – до 244 ед/л. После седьмого дня отмечался спад щелочной фосфатазы до 169 ед/л (8–11-е дни), потом – до 134 ед/л (12–16-е дни), а далее – до 90 ед/л. У животного № 2 с тре-

тского по одиннадцатый день наблюдался спад до 22 ед/л, а затем – подъём вплоть до конца эксперимента, на последний день показатель составил 120 ед/л. У животного № 3 (керамический носитель без препарата) сначала наблюдался спад вплоть до 50 ед/л (на 12–16-й день), который сменился постепенным подъёмом до диапазона 76–79 ед/л.

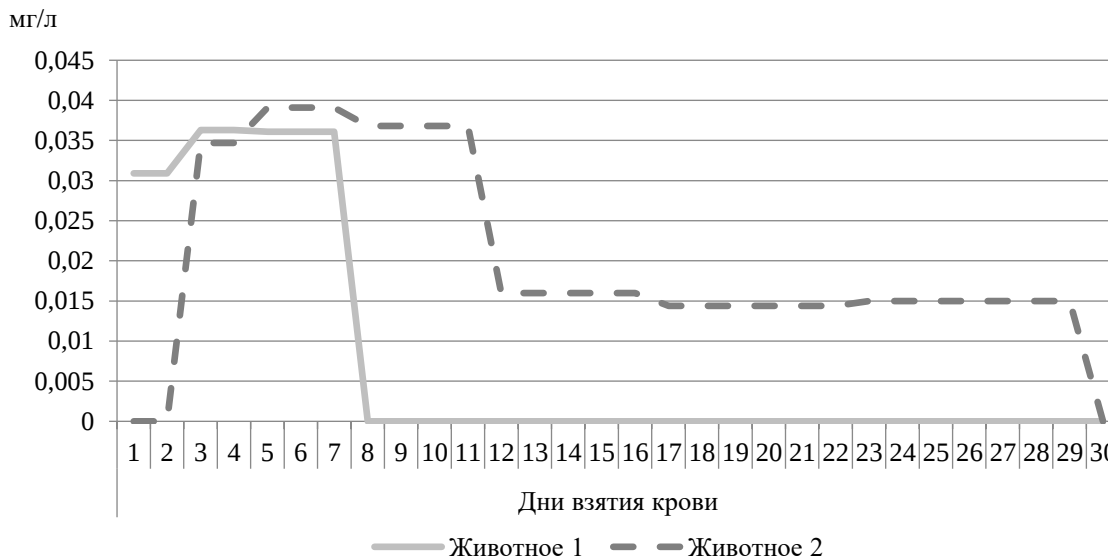


Рис. 1. Уровень 5-фторурацила в крови лабораторных животных в зависимости от времени и способа введения
Fig. 1. Level of 5-fluorouracil in the blood of laboratory animals depending on the time and route of administration

Уровень АЛТ у всех изначально находился на отметке 51 ед/л. С пятого по седьмой день у животного № 1 наблюдалось незначительное повышение показателя до 53 ед/л. После – постепенное снижение уровня до 42 ед/л. У животного № 2 с третьего по седьмой день наблюдался первый подъём до 74 ед/л. Второй подъём отмечался с 12-го дня – 59 ед/л, с 17-го дня он составил уже 78 ед/л, а к 23-му дню – 99 ед/л. У животного № 3 с третьего дня определялось снижение уровня, которое к 12–16-му дням достигло 20 ед/л. На третьей неделе показатель начал возрастать и к последнему дню эксперимента поднялся до 38 ед/л.

Уровень АСТ у всех изначально находился на отметке 42 ед/л. На пятый день у животного № 1 наблюдался спад до 10 ед/л. На второй неделе – постепенное повышение уровня, к 17-му дню – до 26 ед/л. У животного № 2 с третьего дня наблюдалось снижение до 37 ед/л. С 8-го по 17-й день – до 15 ед/л. После 23-го дня и до конца эксперимента уровень находился на отметке 26 ед/л. У животного № 3 на 3–4-е дни отмечался спад до 19 ед/л, на 5–7-е дни – возвращение к исходным параметрам. С 8-го по 11-е дни – снижение до 12 ед/л. В дальнейшем АСТ оставался в пределах 22–25 ед/л.

Уровень кальция у всех животных изначально находился на отметке 3,8 ммоль/л. У животного № 1 с третьего по седьмой дни отмечалось незначительное повышение до 4,57 ммоль/л. В остальные дни эксперимента показатель был в диапазоне 3,8–4,1 ммоль/л. У животного № 2 с 8-го по 11-е дни отмечался спад до 3,6 ммоль/л, за которым следовал подъём (12–16-е дни) до 4 ммоль/л. У животного № 3 наблюдался подъём уровня до 4,25 ммоль/л (на 12–16-й день), который сменился постепенным снижением к последнему дню до 3,83 ммоль/л (рис. 2).

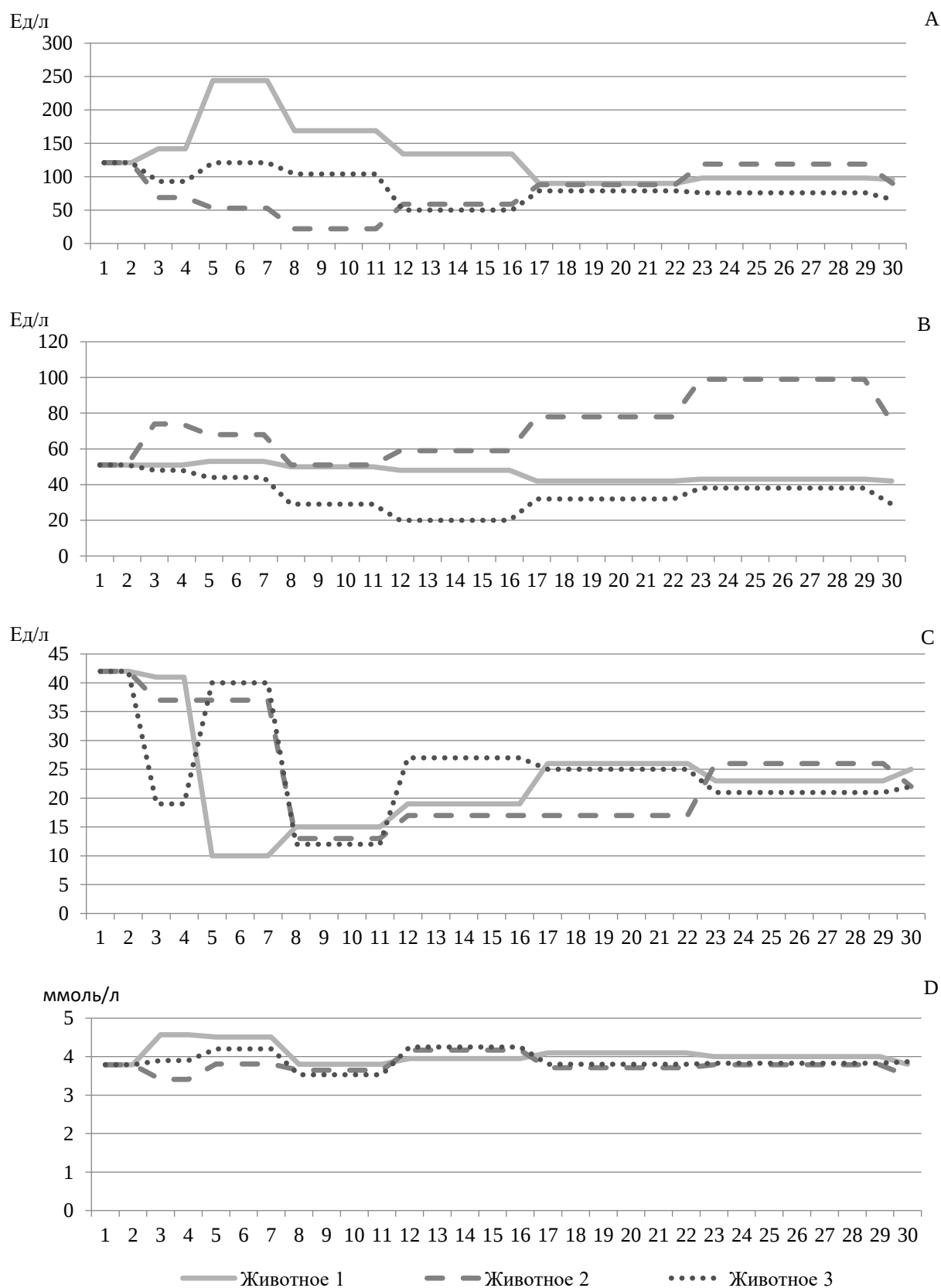


Рис. 2. Зависимость уровня щелочной фосфатазы (А), АЛТ (В), АСТ (С), кальция (D) от способа введения 5-фторурацила и керамического носителя
 Fig. 2. Dependence of the level of alkaline phosphatase (A), ALT (B), AST (C), calcium (D) on the route of administration of 5-fluorouracil and the ceramic carrier

Таким образом, у животного № 1 в первую неделю (12–16-е дни) наблюдалось повышение показателей АСТ и щелочной фосфатазы, что свидетельствует о токсическом действии на паренхиму печени 5-фторурацила. У животного № 2 в 12–16-е дни отмечалось увеличение АСТ, а начиная с третьего дня эксперимента и до последнего – повышение показателя АЛТ, что тоже можно связать с токсическим эффектом препарата. В период с 19-го по 22-й день отмечалось резкое снижение активности щелочной фосфатазы с последующим возрастанием кальция в крови (с 23-го по 27-й день). Можно предположить, что больший объем щелочной фосфатазы пришёлся на резорбирование кальция, содержащегося в системе-носителе.

Мы наблюдали увеличение маркеров цитолиза (АЛТ и АСТ) в период максимальной концентрации 5-фторурацила в крови. Отмечено, что они у животного № 2 несколько преобладали над показателями животного № 1, что может свидетельствовать о более выраженном эффекте препарата при использовании керамического носителя.

У животного № 3 наблюдалось незначительное увеличение кальция в крови (23–37-е дни), что может свидетельствовать о резорбции керамической системы в организме кролика.

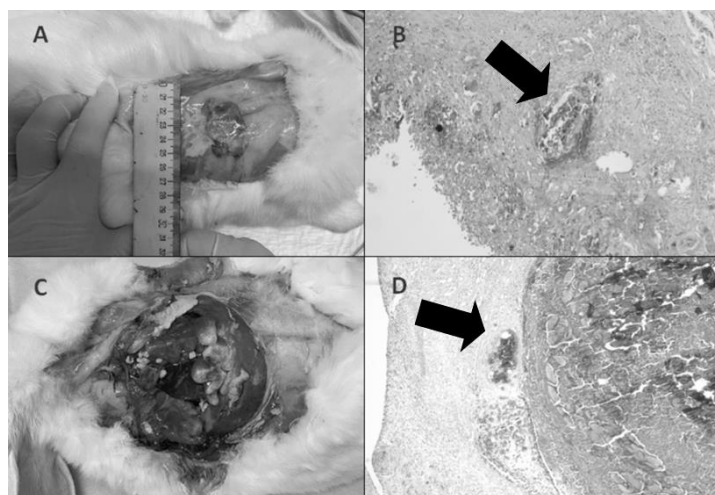


Рис. 3. Характер местных реакций на введение керамических носителей с 5-фторурацилом (А, В) и без (С, D): А – фотография местных тканей вокруг имплантированного графта с фторурацилом; В – микрофотография капсулы графта с фторурацилом, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$; С – фотография местных тканей вокруг имплантированного графта без фторурацила; D – микрофотография капсулы вокруг графта без фторурацила, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 3. The type of local reactions to the introduction of ceramic carriers with (A, B) and without (C, D) 5-fluorouracil: A – Photograph of local tissues around the implanted graft with fluorouracil; B – Micrograph of the graft capsule with fluorouracil, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$; C – Photograph of local tissues around the implanted graft without fluorouracil; D – Micrograph of the capsule around the graft without fluorouracil, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

По данным гистологического исследования фрагментов ткани с имплантированной керамической системой, у животного № 2 наблюдался выраженный ангиоматоз и смешанная инфильтрация – среди клеток обнаруживались сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, единичные макрофаги и плазмциты. Также в образце определялись обширные очаги дистрофического кальциноза, множественные участки коагуляционного, в том числе фибриноидного некроза, а по их периферии – множественные диссоциированные многоядерные клетки типа инородных тел. Местами – депозиты сформированной грубоволокнистой соединительной

ткани с фокусами гиалиноза. Отмечено, что подлежащая поперечно-полосатая мускулатура сохранила типичную гистологическую структуру. У животного № 3 при гистологическом исследовании наблюдалось выраженное продуктивное воспаление с множественными много-ядерными клетками типа инородных тел, сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами; во фрагменте ткани выражен диффузный дистрофический кальциноз. В данном случае подлежащая ткань также сохранила типичную гистоархитектонику (рис. 3).

Заключение

Керамический носитель с 5-фторурацилом создаёт высокие концентрации препарата в крови на протяжении 27 дней, что значительно превышает продолжительность болюсного введения (7 дней). Вместе с тем местное действие выражалось в виде некроза окружающих тканей и токсического действия на организм. В дальнейшем при создании керамических систем доставки химиопрепарата необходимо преодолеть его местное токсическое действие.

Вклад авторов / *Contribution of the authors*

В.И. Апанасевич, Е.В. Елисеева, Е.К. Папынов, О.О. Шичалин – разработка концепции и дизайна исследования; А.В. Оводова – сбор данных, анализ и интерпретация результатов; Е.А. Коцюрбий, И.О. Резничек – интерпретация результатов; В.Д. Завальная, В.Н. Гога, А.Д. Захарченко – анализ результатов, подготовка и редактирование текста. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

V.I. Apanasevich, E.V. Eliseeva, E.K. Papynov, O.O. Shichalin – development of the concept and design of the study; A.V. Ovodova – data collection, analysis and interpretation of results; E.A. Kotsyurbii, I.O. Reznichuk – interpretation of results; V.D. Zavalnaya, V.N. Goga, A.D. Zakharchenko – analysis of results, preparation and editing of the text. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / *Compliance with ethical standards*

Были соблюдены все применимые международные, национальные руководящие принципы по уходу и использованию животных, а также принципы той организации, в которой выполнено исследование.

All applicable international, national, and institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

Конфликт интересов / *Conflict of interest*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / *References*

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Nygren P. What is cancer chemotherapy? *Acta Oncologica*, 2001, vol. 40, no. 2–3, pp. 166–174. DOI: <https://doi.org/10.1080/02841860151116204>
3. DelaFlor-Weiss E., Uziely B., Muggia F. M. Protracted drug infusions in cancer treatment: an appraisal of 5-fluorouracil, doxorubicin, and platinum. *Annals of Oncology*, 1993, vol. 4, no. 9, pp. 723–733. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058656>
4. Ajani J.A., Ryan B., Rich T.A., McMurtrey M., Roth J.A., DeCaro L., Levin B., Mountain C. Prolonged chemotherapy for localised squamous carcinoma of the oesophagus. *European Journal of Cancer*, 1992, vol. 28, no. 4–5, pp. 880–884. DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90140-W](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90140-W)
5. Merajver S.D., Weber B.L., Cody R., Zhang D., Strawderman M., Calzone K.A., LeClaire V., Levin A., Irani J., Halvie M., August D., Wicha M., Lichter A., Pierce L.J. Breast conservation and prolonged

- chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *Journal of Clinical Oncology*, 1997, vol. 15, no. 8, pp. 2873–2881. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.8.2873>
6. Piedbois P., Rougier P., Buyse M., Pignon J., Ryan L., Hansen R., Zee B., Weinerman B., Pater J., Leichman C., Macdonald J., Benedetti J., Lokich J., Fryer J., Brufman G., Isacson R., Laplanche A., Levy E. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1998, vol. 16, no. 1, pp. 301–308. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.1.30>
 7. Leichman C.G., Leichman L., Spears C.P., Rosen P.J., Jeffers S., Groshen S. Prolonged continuous infusion of fluorouracil with weekly bolus leucovorin: a phase II study in patients with disseminated colorectal cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1993, vol. 85, no. 1, pp. 41–44. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/85.1.41>
 8. Console G., Calabrò C., Nardulli P., Digiuseppe F., Rucci A., Russo P., Geppetti P. Clinical and economic effects of central venous catheters on oncology patient care. *Journal of Chemotherapy*, 2007, vol. 19, no. 3, pp. 309–314. DOI: <https://doi.org/10.1179/joc.2007.19.3.309>
 9. Tsutsumi S., Fukasawa T., Fujii T., Tabe Y., Kigure W., Asao T., Kuwano H. Central venous port system-related complications in outpatient chemotherapy for colorectal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 2012, vol. 59, no. 116, pp. 1079–1080. DOI: <https://doi.org/10.5754/hge09283>
 10. Ahmed K.K., Tamer M.A., Ghareeb M.M., Salem A.K. Recent advances in polymeric implants. *AAPS PharmSciTech.*, 2019, vol. 20, no. 7. art. 300. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1510-0>
 11. Glaser R.L., York A.E., Dimitrakakis C. Subcutaneous testosterone-letrozole therapy before and concurrent with neoadjuvant breast chemotherapy: clinical response and therapeutic implications. *Meno-pause*, 2017, vol. 24, no. 7, pp. 859–864. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000828>
 12. Lu S., Neoh K.G., Huang C., Shi Z., Kang E.T. Polyacrylamide hybrid nanogels for targeted cancer chemotherapy via co-delivery of gold nanoparticles and MTX. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2013, vol. 412, pp. 46–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2013.09.011>
 13. Barman R., Bej R., Dey P., Ghosh S. Cisplatin-conjugated polyurethane capsule for dual drug delivery to a cancer cell. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, vol. 15, no. 21, pp. 25193–25200. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c22146>
 14. Cheng X., Kuhn L. Chemotherapy drug delivery from calcium phosphate nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 2007, vol. 2, no. 4, pp. 667–674. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S2.4.667>
 15. Zhu Y.J., Guo X.X., Sham T.K. Calcium silicate-based drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 215–228. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1214566>
 16. Block J.E., Thorn M.R. Clinical indications of calcium-phosphate biomaterials and related composites for orthopedic procedures. *Calcified Tissue International*, 2000, vol. 66, no. 3, pp. 234–238. DOI: <https://doi.org/10.1007/PL00005839>
 17. Singh D., Singh S., Sahu J., Srivastava S., Singh M.R. Ceramic nanoparticles: Recompense, cellular uptake and toxicity concerns. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 2016, vol. 44, no. 1, pp. 401–409. DOI: <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.955106>
 18. Papynov E.K., Shichalin O.O., Kapustina O.V., Buravlev I.Y., Apanasevich V.I., Mayorov V.Y., Fedorets A.N., Lembikov A.O., Gritsuk D.N., Ovodova A.V., Gribanova S.S., Kornakova Z.E., Shapkin N.P. Synthetic calcium silicate biocomposite based on sea urchin skeleton for 5-fluorouracil cancer delivery. *Materials*, 2023, vol. 16, no. 9, art. 3495. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma16093495>

Информация об авторах / Information about the authors

Завальная Вероника Дмитриевна – студентка 5 курса, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ bright.colour.02@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-2439-1074>

Veronika D. Zavalnaya, 5th grade Student, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Гога Владислава Николаевна – студентка 5 курса, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ vlada.goga5@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-8456-210X>

Vladislava N. Goga, 5th grade Student, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Захарченко Анна Дмитриевна – студентка 5 курса, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ annazakharchenko8601@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-2615-7474>

Anna D. Zakharchenko, 5th grade Student, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Оводова Анна Владимировна – врач-онколог, Приморский краевой онкологический диспансер (Владивосток, Российская Федерация),

✉ ovodovanna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0943-832X>

Anna V. Ovodova, Oncologist, Primorsky Regional Oncology Dispensary (Vladivostok, Russian Federation).

Коцюрбий Евгений Анатольевич – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ blood416@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>

Evgeniy A. Kotsyurbiy, Candidate of Medical Sciences, Head Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Резниченко Илья Олегович – ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ iliaone@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6386-7704>

Ilya O. Resnichuk, Assistant Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Апанасевич Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ oncolog2222@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Vladimir I. Apanasevich, Doctor of Medical Sciences, Professor Institute of Surgery, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Елисеєва Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ yliseeff23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Ekaterina V. Eliseeva, Doctor of Medical Sciences, Head Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation).

Папынов Евгений Константинович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией ядерных технологий Института наукоёмких технологий и передовых материалов, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ papunov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1185-7718>

Evgeniy K. Papunov, Candidate of Chemical Sciences, Head of Laboratory of Nuclear Technologies, Institute of Science-Intensive Technologies and Advanced Materials, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Шичалин Олег Олегович – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории ядерных технологий Института наукоёмких технологий и передовых материалов, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ oleg_shich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2441-6209>

Oleg O. Shichalin, Candidate of Chemical Sciences, Researcher, Laboratory of Nuclear Technologies, Institute of Science-Intensive Technologies and Advanced Materials, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 28.12.2024.

Одобрена после рецензирования / Revised: 26.02.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.

Обзор
УДК 616-006.6

Кардиоваскулотоксичность противоопухолевой терапии рака молочной железы у женщин: стратификация риска и прогнозирование исходов

Александра Анатольевна Дей¹ ✉, Борис Израйльевич Гельцер¹, Ксения Евгеньевна Макарова¹,
Кирилл Владимирович Стегний^{1,2}, Юлия Юрьевна Петухова², Олег Александрович Аргишев²

¹ Дальневосточный федеральный университет
Владивосток Российская Федерация;

² Приморский краевой онкологический диспансер,
Владивосток, Российская Федерация

✉ dei.aa@dvfu.ru

Аннотация. Стратификация риска и прогнозирование развития кардиоваскулотоксичности на фоне применения противоопухолевой терапии рака молочной железы – актуальная проблема здравоохранения. Согласно данным ряда исследований, риск сердечно-сосудистой смертности в 1,8 раза выше среди женщин, получавших противоопухолевую терапию рака молочной железы, что обусловлено кардиоваскулотоксичностью применяемых препаратов и распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: анализ литературных источников, посвящённых стратификации риска и прогнозированию исходов кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии рака молочной железы у женщин.

Ключевые слова: рак молочной железы, кардиоонкология, кардиоваскулярная токсичность, противоопухолевая терапия

Финансирование: проект № ДВФУ-24-04-3.02-0010 конкурс «Коллективные проекты развития».

Для цитирования: Дей А.А., Гельцер Б.И., Макарова К.Е., Стегний К.В., Петухова Ю.Ю., Аргишев О.А. Кардиоваскулотоксичность противоопухолевой терапии рака молочной железы у женщин: стратификация риска и прогнозирование исходов // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 34–43.

Original article

Cardiovascular toxicity of antitumor therapy for breast cancer in women: risk stratification and outcome prediction

Alexandra A. Dey¹ ✉, Boris I. Geltser¹, Ksenia E. Makarova¹, Kirill V. Stegnyy^{1,2},
Yulia Yu. Petukhova², Oleg A. Argishev

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

² Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russian Federation

✉ dei.aa@dvfu.ru

Abstract. Risk stratification and prediction of cardiovascular toxicity development during antitumor therapy for breast cancer is a pressing issue in modern healthcare. According to a number of studies, the risk of cardiovascular mortality is 1.8 times higher among women who received antitumor therapy for breast cancer, which is due to the cardiovascular toxicity of the drugs used and the prevalence of cardiovascular diseases.

Objective: analysis of literature on risk stratification and prediction of cardiovascular toxicity outcomes during antitumor therapy for breast cancer in women.

Keywords: breast cancer, cardio-oncology, cardiovascular toxicity, antitumor therapy

Funding: project No. DVFU-24-04-3.02-0010 competition "Collective development projects".

For citation: Dey A.A., Geltser B.I., Makarova K.E., Stegnyi K.V., Petukhova Yu.Yu., Argishev O.A. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy for breast cancer in women: risk stratification and outcome prediction. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 34–43. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – один из наиболее распространённых злокачественных новообразований у женщин в Российской Федерации. Несмотря на эффективность современной противоопухолевой терапии и увеличение выживаемости пациентов, только 15,1% смертей ассоциировано с прогрессированием онкологического заболевания [1, 2].

Согласно данным ряда исследований, риск сердечно-сосудистой смертности в 1,8 раза выше среди женщин, получавших противоопухолевую терапию РМЖ, что обусловлено кардиоваскулотоксичностью (КВТ) применяемых препаратов и наличием факторов риска, таких как возраст, семейный анамнез, раннее менархе, гиподинамия, ожирение, курение, гормональная заместительная терапия и другое [3, 4].

Актуальность проблемы КВТ противоопухолевой терапии РМЖ, стратификации риска и прогнозирования кардиоваскулярной патологии обусловлена распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как: кардиомиопатия, миокардит, сердечная недостаточность (СН), токсикогенная эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, удлинение интервала QTc и др., как во время, так и через много лет после завершения лечения с последующим снижением качества жизни и ранней инвалидизацией трудоспособного населения [4–8]. Распространённость хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне индуцированной химиотерапии КВТ варьируется в пределах 1 миллиона пациентов в Европе [2]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) после лечения противоопухолевыми препаратами остаётся угрозой на всю жизнь, особенно у молодых женщин с большей ожидаемой продолжительностью жизни после достигнутой стойкой ремиссии [5, 9]. Распространённость кардиоваскулярных осложнений зависит не только от схемы противоопухолевой терапии, но и исходного риска КВТ и ряда других факторов.

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) обусловлено молекулярно-генетическими механизмами метаболизма противоопухолевых препаратов, используемых в лечении РМЖ, индивидуальной чувствительности к ним, клинико-функциональным состоянием пациента, а также наличием ССЗ на момент начала лечения [5, 10, 11].

Согласно современным представлениям о значении противоопухолевой лекарственной терапии в патогенезе КВТ, определяющее значение имеет полиморфизм генов, отвечающий за метаболизм лекарственных средств, воспалительные процессы, апоптоз, которые могут предопределять риск развития сердечно-сосудистого токсического поражения на фоне применения противоопухолевых препаратов. Мониторинг маркеров повреждения миокарда, оценка функционального состояния ССС в динамике лечения РМЖ может привести не только к редукции вводимых доз противоопухолевых препаратов, но и к их отмене из-за развившихся кардиоваскулярных осложнений [12–14].

Кардиоваскулотоксичность

В настоящее время выделено 3 формы КВТ противоопухолевой терапии [15]:

1. Острая КВТ.

Возникает в момент введения противоопухолевых препаратов или в течение одной недели после и проявляется нарушением реполяризации миокарда с развитием синусовой тахикардии, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, бессимптомным снижением фракции выброса (ФВ), транзиторной СН. Крайне редко возможно развитие острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Изменения, характерные для острой КВТ, в большинстве случаев являются обратимыми процессами, и их регресс наблюдается в течение 1 месяца после прекращения введения противоопухолевого препарата.

2. Ранняя (подострая) КВТ.

Зачастую клинические проявления схожи с острой КВТ, но регистрируются через 3 месяца после завершения противоопухолевого лечения.

3. Поздняя (хроническая) КВТ.

Период развития поздней (хронической) КВТ определяют от 1 года до 20 лет, однако в настоящее время остаётся неясным, имеется ли временное ограничение кардиоваскулярных последствий противоопухолевой терапии [16]. Дилатационная, дегенеративная кардиомиопатия со снижением сократительной способности левого желудочка – зачастую дозозависимые осложнения. Клинические проявления и степень их выраженности напрямую зависят от фармакодинамики противоопухолевых лекарственных средств, кумулятивной дозы, возраста пациента, его коморбидного статуса, в том числе наличия ССЗ.

В зависимости от обратимости процесса выделяют 2 типа КВТ противоопухолевых препаратов:

I тип – необратимая дисфункция миокарда как следствие гибели кардиомиоцитов. Таким эффектом обладают антрациклины, степень повреждения зависит от кумулятивной дозы препарата.

II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счёт повреждения клеточных белковых структур и митохондрий. Наиболее часто наблюдается при применении трастузумаба и не зависит от суммарной дозы [17].

Согласно Клиническим рекомендациям по КВТ, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, факторы риска для I и II типов распределены следующим образом:

I тип (необратимый):

- кумулятивная доза химиопрепаратов (особенно антрациклинов);
- комбинированная химиотерапия;
- лучевая терапия на средостение в анамнезе или химиолучевая терапия;
- возраст старше 65 лет;
- кардиальная патология в анамнезе;
- гипертоническая болезнь.

II тип (обратимый):

- лечение антрациклинами в анамнезе;
- одновременная терапия антрациклинами;
- возраст старше 50 лет;
- кардиальная патология в анамнезе (систолическая дисфункция или снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 55%);
- ожирение (ИМТ > 25 кг/м²) [18, 19].

Мониторинг состояния ССС до начала противоопухолевого лечения РМЖ, во время его проведения и в отдалённом периоде после его завершения стал необходимым как для

снижения риска развития острой КВТ, так и летальных исходов от поздних ССЗ у больных РМЖ. Разработка универсальных и «идеальных» прогностических моделей стратификации рисков с последующим прогнозированием возможных исходов является важной задачей мультидисциплинарной команды врачей и исследователей.

В соответствии с клиническими рекомендациями по кардиоонкологии выделяются следующие проявления КВТ [8, 18]:

1. Дисфункция миокарда, ассоциированная с введением противоопухолевых препаратов.
2. Миокардиты, ассоциированные с ингибиторами иммунных контрольных точек.
3. Кардиоваскулотоксичность:
 - симптомная: острый коронарный синдром / хронический коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака / острое нарушение мозгового кровообращения, синдром Рейно, тромбозы;
 - бессимптомная: мультифокальный атеросклероз, патологическая вазореактивность.
4. Артериальная гипертензия.
5. Аритмии:
 - удлинение интервала Q–Tс, брадикардия, наджелудочковая тахикардия / желудочковая тахикардия, фибрилляция / трепетание предсердий.

Антрациклины

КВТ антрациклинов обусловлена прямым токсическим эффектом противоопухолевых препаратов этой группы и непрямыми клеточными эффектами из-за вторичных молекулярных явлений [20].

Антрациклины генерируют активные формы кислорода, которые снижают возможность восстановления ДНК. В том числе внутриклеточный окислительный стресс необратимо повреждает миокардиоциты. Патоморфологические изменения, связанные с применением антрациклинов, характеризуются уменьшением количества миофибрилл, некрозом миокардиоцитов, вакуольной дегенерацией с последующим формированием кардиомиопатии [21, 22]. С клинической точки зрения это ведёт к нарушениям сердечного ритма и проводимости, перикардиту и миокардиту (дилатационной кардиомиопатии и застойной СН).

Согласно проведённым исследованиям, риск бессимптомной сердечной дисфункции возрастает до 57% даже спустя годы после химиотерапии антрациклинами [1, 4].

Таксаны

Доказано, что применение препаратов таксанового ряда может инициировать развитие миокардита, желудочковую тахикардию, атриовентрикулярные блокады и инфаркты миокарда. В частности, введение паклитаксела активирует образование метаболитов антрациклинов и потенцирование КВТ, вызванную доксорубицином. Этот эффект может быть усилен сопутствующими ССЗ в анамнезе или одновременным применением других кардиовасотоксичных противоопухолевых препаратов [23].

Таргетная терапия

Избыточная экспрессия белка HER2, также называемого ERBB2, выявляется примерно в 15–30% случаев РМЖ. Трастузумаб, применяемый для лечения HER2-нео позитивного

РМЖ, вызывает развитие необратимой дисфункции левого желудочка с последующим формированием СН среди пациентов, имеющих сопутствующую патологию ССС, или потенцирование гибели кардиомиоцитов после предшествующей терапии антрациклинами [14, 24].

Ингибиторы ангиогенеза

Ингибитор ангиогенеза бевацизумаб демонстрирует высокую эффективность в отношении метастатического РМЖ, однако изменяет сократительную способность миокарда. В комбинации с капецитабином или паклитакселом среди пациентов, получающих противоопухолевую терапию, отмечено значительное увеличение возникновения артериальной гипертензии. В настоящее время патогенетические механизмы КВТ бевацизумаба не определены, однако, очевидно, к ним относятся дисфункция эндотелия, активация эндотелиальной синтазы оксида азота, ведущие к формированию повышенного артериального давления и артериальных тромбозов [25].

Стратификация риска и прогнозирование кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии РМЖ

Наличие у онкологического больного ССЗ значительно ухудшает тяжесть его состояния, отдалённый прогноз и вероятность летального исхода от КВТ противоопухолевой терапии РМЖ. Оценка риска развития ССЗ и его стратификация рекомендована всем больным с РМЖ, которым планируется введение противоопухолевых препаратов с доказанной КВТ, с последующей консультацией кардиолога или кардиоонколога.

В настоящее время существует несколько моделей оценки кардиоваскулярного риска противоопухолевой терапии, однако ни одна из них не имеет доказательной базы в проспективных исследованиях. Кардиоонкологами рекомендовано применение комплексного индивидуального подхода с помощью чек-листов. Предложенные модели оценивают риск не только факторов, связанных с соматическим состоянием пациента, но и специфики выбранной противоопухолевой терапии (таблицы 1, 2). При определении очень низкого и низкого риска обследование заключается в сборе анамнеза, объективного осмотра и оценки электрокардиографии до и после проведённого курса противоопухолевого лечения [15, 18].

Таблица / Table 1

Факторы риска кардиоваскулотоксичности [24]
Risk factors for cardiovascular toxicity [24]

Сердечно-сосудистые заболевания	Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
Сердечная недостаточность (с сохранной или сниженной ФВ) Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ < 50% или повышение NT-proBNP*) ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, доказанная ишемия миокарда, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство) Умеренная или тяжёлая клапанная болезнь сердца с гипертрофией ЛЖ и/или поражением ЛЖ Артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ Гипертрофическая кардиомиопатия	Возраст (< 18 лет; > 50 лет для трастузумаба; > 65 лет для антрациклинов) Семейный анамнез ранних ССЗ (< 50 лет) Артериальная гипертензия Сахарный диабет Гиперхолестеринемия Курение Злоупотребление алкоголем

Окончание табл. / End of Table 1

Дилатационная кардиомиопатия Рестриктивная кардиомиопатия Саркоидоз сердца с поражением миокарда Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)	Ожирение Гиподинамия
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Предшествующая терапия антрациклинами Предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения [15]	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – N-концевой пептид натрийуретического гормона, * – NT-proBNP > 400 пг/мл в отсутствие других причин.

Таблица / Table 2

Риск кардиоваскулотоксичности в зависимости от химиотерапевтических препаратов и факторов риска пациента [26]

Risk of cardiovascular toxicity depending on chemotherapeutic agents and patient risk factors [26]

Факторы риска	
Зависимые от препарата	Зависимые от пациента (1 балл на 1 фактор риска)
Высокий (4 балла): антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин	Кардиомиопатия или сердечная недостаточность
Умеренный (2 балла): доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафиниб	Ишемическая болезнь сердца или её эквиваленты (периферический атеросклероз)
Низкий (1 балл): дазатиниб, бевацизумаб, иматиниб, лапатиниб	Артериальная гипертензия
Очень низкий (0 баллов): этопозид, ритуксимаб, талидомид	Сахарный диабет
	Терапия антрациклинами в анамнезе или сопутствующая терапия антрациклинами
	Предшествующая или сопутствующая радиационная терапия
	Возраст < 15 лет или > 65 лет
	Женский пол
Общий риск кардиотоксичности (количество баллов в зависимости от назначенного химиотерапевтического препарата + 1 балл за каждый фактор риска, зависимый от пациента): > 6 баллов – очень высокий риск, 5–6 баллов – высокий риск, 3–4 балла – умеренный риск, 1–2 балла – низкий риск, 0 баллов – очень низкий риск	

Больным с умеренным риском до и после курса противоопухолевого лечения дополнительно проводят эхокардиографию, мониторингирование ЭКГ и артериального давления, при наличии показаний – нагрузочные пробы, определяют уровень тропонина, предсердного натрийуретического пептида.

Онкологическим пациентам с высоким и очень высоким риском, кроме вышеперечисленного, может понадобиться инвазивная или неинвазивная диагностика ишемической болезни сердца, оценка состояния перикарда, поражений аорты и периферических артерий. При планируемой кардиоваскулотоксичной противоопухолевой терапии или при уже имеющихся её ССЗ необходима консультация кардиоонколога с последующим определением сроков и

объёмов сердечно-сосудистой протективной программы, а также коррекции и компенсации уже имеющихся ССЗ [18, 27].

Заключение

В настоящее время стратификация риска кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии РМЖ становится необходимым условием прогнозирования поражения ССС как во время получения специального лечения, так и в отдалённом будущем. Многофакторный анализ вероятности развития ССЗ на фоне лечения РМЖ, в особенности у лиц без клинической манифестации, необходим до начала проведения специального лечения. Больные РМЖ с высоким и очень высоким риском кардиоваскулярной токсичности, с выявленными ССЗ или субклиническими изменениями ССС на фоне противоопухолевого лечения должны наблюдаться врачами-кардиологами в течение 1–5 лет в зависимости от тяжести заболевания, возникших осложнений и проводимой терапии. Кардиоонкологический мониторинг состояния пациента может быть более частым с возможной госпитализацией по клиническим показаниям [15, 17, 18, 28]. Продолжительность наблюдения зависит также от класса противоопухолевого препарата, включённого в план лечения пациента с РМЖ из-за возможных поздних осложнений ССС. Анализ литературы по вопросам кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии РМЖ указывает на необходимость совершенствования технологий стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и повышения точности прогноза за счёт применения методов машинного обучения, позволяющих верифицировать новые предикторы неблагоприятных клинических событий и повышать качество профилактических мероприятий.

Вклад авторов / Contribution of the authors

А.А. Дей – разработка концепции и дизайна исследования; Б.И. Гельцер, К.В. Стегний – анализ и интерпретация результатов, К.Е. Макарова – подготовка и редактирование текста, Ю.Ю. Петухова, О.А. Аргишев – сбор данных. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

A.A. Dey – development of the concept and design of the study; B.I. Geltser, K.V. Stegny – analysis and interpretation of results, K.E. Makarova – preparation and editing of the text, Yu.Yu. Petukhova, O.A. Argishev – data collection. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards

В этой статье не содержится никаких исследований, выполненных кем-либо из авторов, с участием людей или животных как объектов исследования.

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / References

1. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С., Кныш С.В., Шекунова О.И. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении // Артериальная гипертензия. 2022. Т. 28, № 2. С. 147–156. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156>
Brodskaia T.A., Geltser B.I., Satalkina T.S., Knysh S.V., Shekunova O.I. Arterial hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and iatrogenic disease. *Arterial hypertension*, 2022, vol. 28, no. 2, pp. 147–156. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156>

2. Patnaik J.L., Byers T., DiGuseppi C., Dabelea D., Denberg T.D. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*, 2011, vol. 13, art. R64. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr2901>
3. Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Оценка факторов кардиометаболического риска у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом // Российский кардиологический журнал. 2025. Т. 30, № 1. С. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5951>
Brodskaya T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Evaluation of cardiometabolic risk factors in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Russian Journal of Cardiology*, 2025, vol. 30, no. 1, pp. 58–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5951>
4. Park N.J., Chang Y., Bender C., et al. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 9, art. e0184174. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184174>
5. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., Lu L.-S., Lyu Y.L., Liu L.F., Yeh E.T.H. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 1639–1642. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2919>
6. Narayan H.K., Finkelman B., French B., et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over three years of follow-up. *Circulation*, 2017, vol. 135, no. 15, pp. 1397–1412. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463>
7. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*, 2013, vol. 34, no. 15, pp. 1102–1111. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
8. Lyon A.R., Lopez-Fernandez T., Couch L.S., et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*, 2022, vol. 43, no. 41, pp. 4229–4361. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
9. Черняк С.В., Ковш Е.В., Севрук Т.В., Ахмед Н.Н., Павлова О.С. Профилактика ранней кардиотоксичности при системном лечении резектабельного рака молочной железы // Кардиология в Беларуси. 2023. Т. 15, № 2. С. 193–203. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.2.003>
Chernyak S.V., Koush E.V., Sevruck T.V., Ahmed N.N., Pavlova O.S. Prevention of early cardiotoxicity in systemic treatment of resectable breast cancer. *Cardiology in Belarus*, 2023, vol. 15, no. 2, pp. 193–203. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.3483/PI.2023.15.2.003>
10. Rubinstein R., Kuvin J.T., Soffler M., et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European Heart Journal*, 2010, vol. 31, pp. 1142–1148.
11. Dong J., Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2018, vol. 9, no. 5, art. 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00009>
12. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, vol. 12, no. 9, pp. 547–558. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
13. Hahn V.S., Lenihan D.J., Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *Journal of American Heart Association*, 2014, vol. 3, no. 2, art. e000665. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000665>
14. Proctor M., Suter T.M., de Azambuja E., et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, vol. 28, pp. 3422–3428. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0463>
15. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Кардиоонкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов // Клиническая практика. 2019. Т. 10, № 1. С. 30–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract10130-40>

- Plokhova E.V., Dundua D.P. Cardiooncology. Basic principles of prevention and treatment of cardiotoxicity during chemotherapy in cancer patients. *Clinical Practice*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 30–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract10130-40>
16. Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В. и др. Кардиотоксичность и методы её диагностики у пациентов гематологического профиля (Обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39, № 1. С. 34–42. DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190105>
Kuzmina T.P., Davydkin I.L., Tereshina O.V., et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in patients with hematological profile (Literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*, 2019, vol. 39, no. 1, pp. 34–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190105>
17. Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований // Креативная хирургия и онкология. 2019. № 9(4). С. 285–292. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>
Gumerova K.S., Sakhautdinova G.M., Polyakova I.M. Cardiovascular toxicity induced by the use of antitumor drugs and modern methods of treating tumor neoplasms. *Creative Surgery and Oncology*, 2019, no. 9(4), pp. 285–292. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>
18. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 9. С. 4703. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology*, 2021, vol. 26, no. 9, p. 4703. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
19. Internet portal of the Russian Society of Oncologists.
URL: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/> (accessed: 01.05.2025).
20. Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И. и др. Оценка факторов кардиометаболического риска у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом // Российский кардиологический журнал. 2025. Т. 30, № 1. С. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5951>
Brodskaia T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., et al. Assessment of cardiometabolic risk factors in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Russian Journal of Cardiology*, 2025, vol. 30, no. 1, pp. 58–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-5951>
21. Takemura G., Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in Cardiovascular Disease*, 2007, vol. 49, pp. 330–352.
22. Kong C.Y., Guo Z., Song P., et al. Underlying the mechanisms of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity: oxidative stress and cell death. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, vol. 18, no. 2, pp. 760–770. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.65258>
23. Лимарева С.В. Таксаны в адъювантной и неoadъювантной терапии рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 15–23. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-4-15-23>
Limareva S.V. Taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*, 2010, no. 4, pp. 15–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-4-15-23>
24. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European society of cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, no. 36, pp. 2768–2801. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
25. Mourad J.J., Des Guetz G., Debbabi H., et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Annals of Oncology*, 2008, vol. 19, pp. 927–934.

26. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.*, 2014, vol. 89, no. 9, pp. 1287–1306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>
27. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Болотина Л.В. и др. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии рака молочной железы: диагностика, профилактика и лечение // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20, № 5. С. 138–148. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148>
Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Bolotina L.V., et al. Cardiovascular complications of antitumor therapy for breast cancer: diagnosis, prevention and treatment. *Siberian Journal of Oncology*, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 138–148. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-138-148>
28. Чичканова А.С., Тарловская Е.И., Субботин А.К. Оценка кардиотоксичности химиотерапевтического лечения у пациентов с раком молочной железы по данным локального регистра // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68, № S3. С. 480–481. EDN: ILXLUP
Chichkanova A.S., Tarlovskaya E.I., Subbotin A.K. Evaluation of cardiotoxicity of chemotherapeutic treatment in patients with breast cancer according to local registry data. *Issues of Oncology*, 2022, vol. 68, no. S3, pp. 480–481. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Дей Александра Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, Школа медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ dei.aa@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2626-413X>

Alexandra A. Dey – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Гельцер Борис Израйльевич – член-корреспондент РАН, профессор, профессор, доцент, Школа медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ geltcer.bi@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Boris I. Geltser – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Professor, Associate Professor, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Макарова Ксения Евгеньевна – кандидат биологических наук, доцент, Школа медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ makarova.ke@dvfu.ru, <https://orcid.org/0009-0007-2575-7084>

Ksenia E. Makarova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Стегний Кирилл Владимирович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор, Школа медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация), ✉ stegnii.kv@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0472-9504>

Kirill V. Stegnyy – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Петухова Юлия Юрьевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, Приморский краевой онкологический диспансер (Владивосток, Российская Федерация),

✉ juliapetukhovavl@mail.ru

Yulia Y. Petukhova – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical Work, Primorsky Regional Oncology Dispensary (Vladivostok, Russian Federation).

Аргишев Олег Александрович – заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения опухолей молочной железы, Приморский краевой онкологический диспансер (Владивосток, Российская Федерация),

✉ DocArg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3214-6317>

Oleg A. Argishev – Head of the Oncology Department of Surgical Methods for Treating Breast Tumors, Primorsky Regional Oncology Center (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 14.05.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 15.05.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.

Обзор
УДК 611/612

Сложности моделирования нервной системы: ограничения современных математических и вычислительных подходов

Юсиф Ардан Абдулкареем, Богдан Олегович Щеглов✉, Галина Витальевна Рева

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

✉ b.shcheglov@mail.ru

Аннотация. В данной работе представлен анализ ограничений современных математических и вычислительных подходов к моделированию нервной системы. Несмотря на то что эти методы позволяют получать значимые данные и служат основой для количественного описания нейрофизиологических процессов, они часто оказываются неспособными адекватно воспроизвести сложность структурно-функциональной организации нервной системы. Упрощение нейронной динамики и взаимодействий, необходимое для реализации вычислительных алгоритмов, накладывает ограничения на точность моделей, их предсказательную способность и способность к масштабируемости. Кроме того, использование сложных математических моделей сопряжено с высокими вычислительными затратами, что препятствует их применению в реальном времени или для обработки больших объёмов данных. В статье подробно рассматриваются основные вызовы, связанные с повышением достоверности и биологической обоснованности моделей, а также обсуждаются перспективные направления развития вычислительных подходов, направленных на интеграцию более реалистичных характеристик нервной системы в контексте современных исследований.

Ключевые слова: математические модели, вычислительные модели, нейронная сложность, нервная система, симуляции

Для цитирования: Абдулкареем А.Ю., Щеглов Б.О., Рева Г.В. Сложности моделирования нервной системы: ограничения современных математических и вычислительных подходов // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 44–51.

Review article

Complexities of modeling the nervous system: limitations of current mathematical and computational approaches

Yusif A. Abdulkareem, Bogdan O. Shcheglov✉, Galina V. Reva

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

✉ b.shcheglov@mail.ru

Abstract. This paper presents an analysis of the limitations of modern mathematical and computational approaches to modeling the nervous system. Although these methods provide meaningful data and form a basis for quantitative description of neurophysiological processes, they often fail to adequately reproduce the complexity of the structural and functional organization of the nervous system. Simplification of neural dynamics and interactions required to implement computational algorithms imposes limitations on the accuracy of models, their predictive ability, and scalability. In addition, the use of complex mathematical models is associated with high computational costs, which hinders their application in real time or for processing large amounts of data. The article considers in detail the main challenges associated with increasing the reliability and biological validity of models and discusses promising directions for the development of computational approaches aimed at integrating more realistic characteristics of the nervous system in the context of modern research.

Keywords: mathematical models, computational models, neural complexity, nervous system, simulations

For citation: Abdulkareem A.Yu., Shcheglov B.O., Reva G.V. Complexities of modeling the nervous system: limitations of current mathematical and computational approaches. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 44–51. (In Russ.).

Введение

Нервная система, со своей сложной структурой и динамическими процессами, остаётся одной из самых сложных систем в биологии. За последние несколько десятилетий математические и вычислительные модели стали неотъемлемыми инструментами для понимания работы нейронов, синапсов и нейронных цепей [1]. Данные математические преобразования варьируются от простых представлений отдельных нейронов до масштабных симуляций нейронных сетей, предоставляя бесценные знания о нейробиологических явлениях и когнитивных функциях. Математические модели, такие как модель Ходжкина – Хаксли и модель ФитцХью – Нагумо, стали основой для изучения поведения нейронов [2, 3]. В то время как вычислительные модели, которые часто симулируют взаимодействия тысяч или миллионов нейронов, позволяют исследовать динамику сетей, пластичность и возникающие поведенческие паттерны.

Тем не менее, несмотря на прогресс в методах моделирования, существует ряд значительных ограничений как в математических, так и в вычислительных подходах. Хотя математические модели захватывают основные принципы, они часто упрощают сложность реальных биологических систем, игнорируя важнейшие аспекты, такие как пространственная организация, клеточная гетерогенность и нелинейные взаимодействия. Вычислительные модели, хотя и более способны интегрировать нелинейность взаимодействий, сталкиваются с проблемами, связанными с масштабируемостью, вычислительными мощностями и параметризацией. Компромисс между достоверностью модели и вычислительной возможностью усложняет задачу симуляции больших и реалистичных нейронных сетей [3, 4].

Одним из ключевых ограничений математических и вычислительных моделей является сложность их валидации. Реальные биологические данные, необходимые для проверки точности моделей, часто ограничены или подвержены значительным вариациям, связанным с особенностями нервной системы [5]. Это усложняет процесс сопоставления результатов симуляций с экспериментальными данными, снижая их достоверность. Более того, многие модели разрабатываются на основе данных, полученных *in vitro* или *in silico*, что ограничивает их применимость к *in vivo* условиям.

Вопрос масштабируемости является особенно актуальным для вычислительных моделей, ориентированных на симуляцию больших нейронных сетей. Моделирование взаимодействий миллионов нейронов требует значительных вычислительных ресурсов, что ограничивает возможность проведения долгосрочных или многопараметрических симуляций [6]. Современные методы, включая использование суперкомпьютеров и графических процессоров, частично решают эту проблему, однако они недоступны для большинства исследовательских групп, что создаёт барьеры для дальнейшего прогресса в области моделирования [7].

Для преодоления описанных ограничений необходимы междисциплинарные подходы, интегрирующие достижения биологии, математики, информатики и инженерии. Перспективным направлением является разработка гибридных моделей, сочетающих традиционные математические описания с элементами машинного обучения, что позволит учитывать большее количество факторов и улучшить адаптивность моделей к различным условиям [8]. Также

важным направлением является разработка методов оптимизации параметров моделей на основе автоматизированного анализа экспериментальных данных, что ускорит процесс их настройки и валидации.

В данной работе рассматриваются ограничения как математических, так и вычислительных моделей нервной системы. Критически анализируются пробелы в текущих методах моделирования и выявляются трудности, с которыми сталкиваются исследователи при попытке смоделировать всю сложность нейронных процессов. Кроме того, обсуждаются возможные стратегии и достижения, направленные на улучшение точности, масштабируемости и применимости моделей.

Материалы и методы

Обзор был проведён путём поиска и анализа рецензированных научных статей, опубликованных за последние пять лет (2019–2024 гг.), в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Научной электронной библиотеке (elibrary.ru). Поисковые термины: *математические модели, вычислительные модели, нейронная сложность, нервная система, симуляции*. Статьи были отобраны по релевантности, с упором на оригинальные исследования и комплексные обзоры.

Общие научные методы, используемые в данном обзоре, связаны с анализом научных публикаций, использованных для систематического изучения рецензируемых статей, выявления повторяющихся тем, тенденций и значимых открытий в исследовании картирования нейронных сетей. Сравнительный анализ позволил оценить различные методологии и результаты в различных исследованиях, подчеркнул как последовательности, так и расхождения в результатах различных исследований.

Результаты

В результате проведённого обзора исследований была составлена таблица 1. В ней приведена краткая информация о применяемых в научных исследованиях современных математических моделях нейронов и их ограничениях.

Нейронные системы характеризуются высокой нелинейностью динамических процессов, особенно в функционировании ионных каналов, синаптических взаимодействий и сетевой активности [6]. Для их моделирования используются нелинейные дифференциальные уравнения, например в рамках модели Ходжкина – Хаксли, что приводит к сложным и непредсказуемым явлениям. Такая нелинейность затрудняет получение аналитических решений, требуя применения вычислительно затратных численных методов. Кроме того, с увеличением числа нейронов и элементов сети размерность проблемы растёт, усложняя анализ и решение уравнений системы [7].

Нейроны демонстрируют вариативность в ответах на входные сигналы, а синаптические соединения обладают стохастической природой, что усложняет процесс моделирования. Многие модели, такие как Leaky Integrate-and-Fire, предполагают детерминированное поведение, игнорируя случайные процессы в биологических системах (например, вариативность синаптической передачи или мембранного потенциала). Для учёта стохастических эффектов вводятся случайные переменные, что усложняет математические формулировки и требует применения вероятностных методов или метода Монте-Карло [8–10].

Математические модели нейронов и их ограничения
Mathematical models of neurons and their limitations

Математическая модель	Описание	Ограничения	Ссылки
Модель Ходжкина – Хаксли	Описывает электрические характеристики возбудимых клеток, в частности потенциал действия нейронов	– требует детальных знаний об ионных каналах; – гетерогенная и вычислительно затратная; – не учитывает динамику на уровне сетей	[7, 9]
Модель Leaky Integrate-and-Fire	Упрощённая модель активности нейрона, основанная на интеграции мембранного потенциала до достижения порога, что приводит к всплеску	– слишком упрощает поведение нейрона; – не моделирует динамику биологических ионных каналов; – отсутствие пространственной и синаптической сложности	[10]
Модель Ижикевича	Упрощённая, но биологически реалистичная модель, которая может воспроизводить различные типы нейронных паттернов активности	– ограниченные возможности для моделирования детализированных клеточных структур; – не учитывает биохимические процессы в полной мере	[11]
Модель ФитцХью – Нагумо	Упрощённая версия модели Ходжкина – Хаксли, захватывающая основные особенности возбуждения и восстановления нейрона	– слишком упрощена для моделирования сложного биологического поведения; – не учитывает детализированные динамики каналов и пространственные взаимодействия	[12, 13]
Модель Морриса – Лекара	Моделирует активность пейсмекеров, имитируя поведение возбудимых клеток	– менее точна для моделирования нейронов, не относящихся к пейсмекерам; – не учитывает нелинейности в реальном поведении нейронов	[14]
Модель Уилсона – Коулмана	Моделирует динамику взаимодействующих популяций возбудимых и тормозных нейронов	– это популяционная модель, не подходящая для моделирования отдельных нейронов; – упрощает взаимодействия нейронов (нет пространственной структуры)	[12, 15]
Модель отклика на спайк (SRM)	Сосредоточена на времени появления спайков и реакции нейрона на входящие спайки от других нейронов	– слишком упрощена для моделирования сложной синаптической пластичности; – не учитывает биофизику ионных каналов и клеточные структуры	[15]

Состояние нейрона в таких моделях, как Ходжкина – Хаксли или Ижикевича, описывается множеством переменных (например, мембранным потенциалом, проводимостью ионных каналов) [10, 13]. С увеличением числа нейронов число переменных растёт экспоненциально, что значительно усложняет систему. При этом отслеживание и обновление всех переменных состояния одновременно становится вычислительно трудоёмким.

Многие модели упрощают морфологию нейронов, игнорируя пространственные аспекты, такие как дендритное дерево или аксональные проекции. Например, модель Leaky Integrate-and-Fire представляет нейрон как точку, а модели Ходжкина – Хаксли предполагают однородность мембраны. Однако пространственная геометрия нейрона оказывает существенное влияние на распространение сигналов, интеграцию синаптических входов и пластичность. Учёт этих эффектов требует решения уравнений в частных производных или моделирования многокомпарментных нейронов, что ещё больше усложняет математическое описание [11, 14, 15].

Интеграция механизмов синаптической пластичности, таких как хеббовское обучение (которое в дальнейшем стало основой для обучения искусственных нейронных сетей Хопфилда) или Spike-Timing-Dependent Plasticity (STDP), требует включения дополнительных уравнений, описывающих динамику изменения синаптических весов. Эти процессы вносят в модель нелинейные компоненты и задержки, что затрудняет их решение. Кроме того, взаимодействия между нейронами в сети (включая прямую и обратную связь) усложняют математическую структуру, требуя решения систем связанных дифференциальных уравнений, которые могут демонстрировать хаотическое или осциллирующее поведение [16].

Взаимодействия между нейронами порождают эмпирические явления, такие как синхронизация, осцилляции или сложные паттерны активности, которые невозможно предсказать, опираясь только на поведение отдельных нейронов. Нелинейность и взаимосвязанность динамики сетей создают трудности для математического моделирования. Анализ устойчивости таких сетей в условиях шума или внешних возмущений становится значимой задачей, так как традиционные аналитические методы часто неприменимы к подобным системам [1, 7, 16].

С математической точки зрения валидация моделей с экспериментальными данными остаётся сложной задачей. Экспериментальные измерения, такие как токи ионных каналов или синаптическая передача, подвержены шуму, вариативности и неопределённости. Это затрудняет точную калибровку моделей и выбор адекватных параметров. Кроме того, переобучение моделей на экспериментальных данных может привести к недостаточной обобщаемости их результатов для других биологических систем или явлений [17–20].

Обсуждение результатов

Математическое моделирование и вычислительное программное обеспечение играют ключевую роль в изучении нервной системы, однако оба подхода имеют определённые ограничения, которые необходимо учитывать при проведении исследований.

Математические модели часто используют упрощения для повышения вычислительной управляемости сложных нейронных процессов, что, однако, может приводить к увеличению ошибок в наблюдаемом биологическом явлении. Основные ограничения математических моделей включают:

1. Многие модели основываются на линейных уравнениях, что ограничивает их способность описывать нелинейные процессы, такие как синаптическая пластичность и сложная динамика сетевых взаимодействий.

2. Модели требуют точного задания параметров (например, проводимости ионов или синаптических весов), которые трудно измерить экспериментально, что приводит к возникновению неопределённостей в расчётах.

3. Биофизически точные модели, предназначенные для описания отдельного нейрона, сложно масштабировать для моделирования крупных сетей, что вызывает необходимость компромиссов между уровнем детализации и производительностью.

4. Большинство моделей не учитывают молекулярные и биохимические процессы, которые оказывают значительное влияние на нейронную активность.

Сочетание математических моделей и вычислительных инструментов остаётся перспективным подходом. Развитие гибридных методов, объединяющих точность биофизических моделей и производительность оптимизированных симуляторов, может способствовать преодолению существующих ограничений. Использование методов машинного обучения и интеграция с большими данными открывают новые возможности для более точного, масштабируемого и автоматизированного анализа нейронных систем.

Заключение

Математическое моделирование играет ключевую роль в исследовании сложной динамики биологических систем, предоставляя научному сообществу важный инструмент для анализа нейронного поведения и сенсорных процессов.

Несмотря на имеющиеся трудности, предпринимаются усилия для расширения ресурсов в области вычислительной нейронауки. Открытые образовательные платформы, такие как Neuro-match Academy, а также свободно доступные инструменты, такие как ModelDB и OpenNeuro, постепенно повышают доступность знаний. По мере роста междисциплинарного сотрудничества и признания вычислительных подходов в нейронауке в ближайшие годы можно ожидать значительного расширения доступных ресурсов.

Современные достижения в области технологий открывают новые перспективы для преодоления ограничений, позволяя создавать более детализированные и точные модели распространения сигналов в нейронных сетях. По мере углубления нашего понимания сложной структуры и функциональной организации нервной системы эти достижения способствуют не только прогрессу в изучении неврологических заболеваний, но и стимулируют разработку более совершенных искусственных автономных систем, способных имитировать биологическое восприятие.

Будущее исследований в данной области связано с непрерывным развитием технологий и научных методов. Каждое техническое или методологическое препятствие становится возможностью для улучшения аналитических инструментов, повышения точности моделей и расширения научного знания. Этот процесс иллюстрирует динамичность научного поиска, его способность к адаптации и движению вперёд, вдохновляя на инновации и раскрывая уникальную сложность и красоту биологических систем.

Вклад авторов / *Contribution of the authors*

Ю.А. Абдулкареем, Б.О. Щеглов, Г.В. Рева – разработка концепции и дизайна исследования; Ю.А. Абдулкареем – сбор данных; Ю.А. Абдулкареем, Б.О. Щеглов – анализ и интерпретация результатов; Б.О. Щеглов, Г.В. Рева – подготовка и редактирование текста. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Yu.A. Abdulkareem, B.O. Shcheglov, G.V. Reva – development of the concept and design of the study; Yu.A. Abdulkareem – data collection; Yu.A. Abdulkareem, B.O. Shcheglov – analysis and interpretation of results; B.O. Shcheglov, G.V. Reva – draft preparation and editing. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / *Compliance with ethical standards*

В этой статье не содержится никаких исследований, выполненных кем-либо из авторов, с участием людей или животных как объектов исследования.

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Конфликт интересов / *Conflict of interest*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников / *References*

1. Hall J.E., Hall M.E. Guyton and Hall textbook of medical physiology: 14th edition. Elsevier Health Sciences, 2020.
2. Fang X., Duan S., Wang L. Memristive Hodgkin-Huxley spiking neuron model for reproducing neuron behaviors. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, vol. 15, art. 730566. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.730566>
3. Zhen B., Song Z. The study for synchronization between two coupled FitzHugh – Nagumo neurons based on the laplace transform and the adomian decomposition method. *Neural Plasticity*, 2021, vol. 2021, no. 1, art. 6657835. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6657835>
4. Gonçalves P.J., Lueckmann J.-M., Deistler M., Nonnenmacher M., Öcal K., Bassetto G., Chintaluri C., Podlaski W.F., Haddad S.A., Vogels T.P., Greenberg D.S., Macke J.H. Training deep neural density estimators to identify mechanistic models of neural dynamics. *Elife*, 2020, vol. 9, art. e56261. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.56261>
5. Fu E. Dynamics of the FitzHugh – Nagumo equation with numerical methods. *Theoretical and Natural Science*, 2023, vol. 10, pp. 179–185. DOI: <https://doi.org/10.54254/2753-8818/10/20230339>
6. Schmidpeter P.A.M., Nimigea C.M. Correlating ion channel structure and function. *Methods in Enzymology*, 2021, vol. 652, pp. 3–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.02.016>
7. Keener J.P. Invariant manifold reductions for Markovian ion channel dynamics. *Journal of Mathematical Biology*, 2009, vol. 58, pp. 447–457. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0199-6>
8. Bartolo R., Averbeck B.B. Prefrontal cortex predicts state switches during reversal learning. *Neuron*, 2020, vol. 106, no. 6, pp. 1044–1054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.03.024>
9. Petousakis K.E., Apostolopoulou A.A., Poirazi P. The impact of Hodgkin – Huxley models on dendritic research. *The Journal of Physiology*, 2023, vol. 601, no. 15, pp. 3091–3102. DOI: <https://doi.org/10.1113/jp282756>
10. Marasco A., Spera E., De Falco V., Iuorio A., Lupascu C. A., Solinas S., Migliore M. An adaptive generalized leaky integrate-and-fire model for hippocampal CA1 pyramidal neurons and interneurons. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2023, vol. 85, art. 109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11538-023-01206-8>
11. Fang X., Duan S., Wang L. Memristive izhikevich spiking neuron model and its application in oscillatory associative memory. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, vol. 16, art. 885322. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.885322>
12. Uda K. Ergodicity and spike rate for stochastic FitzHugh – Nagumo neural model with periodic forcing. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2019, vol. 123, pp. 383–399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.04.014>
13. Yamakou M.E., Tran T.D., Duc L.H., Jost J. The stochastic Fitzhugh – Nagumo neuron model in the excitable regime embeds a leaky integrate-and-fire model. *Journal of Mathematical Biology*, 2019, vol. 79, pp. 509–532. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00285-019-01366-z>
14. Che Y.Q., Wang J., Wei X.L., Deng B., Dong F., Li H.Y. Bifurcations in Morris – Lecar model exposed to DC electric field. *31st Annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society: engineering the future of biomedicine, EMBC*, 2009, pp. 3433–3436. DOI: <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5332510>

15. Kameneva T., Abramian M., Zarelli D., Nęsić D., Burkitt A.N., Meffin H., Grayden D.B. Spike history neural response model. *Journal of Computational Neuroscience*, 2015, vol. 38, pp. 463–481. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10827-015-0549-5>
16. Saponati M., Vinck M. Sequence anticipation and spike-timing-dependent plasticity emerge from a predictive learning rule. *Nature Communications*, 2023, vol. 14, no. 1, art. 4985. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40651-w>
17. Uddin L.Q. Bring the noise: reconceptualizing spontaneous neural activity. *Trends in Cognitive Sciences*, 2020, vol. 24, no. 9, pp. 734–746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003>
18. Carnevale N.T., Hines M.L. The NEURON book. Cambridge University Press, 2006, 457 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511541612>
19. Щеглов Б.О. Разработка алгоритма математического моделирования активности флуоресцентного сигнала на примере кальциевой проводимости нейронов в культуре // Инновации и технологии в биомедицине: сборник материалов, Владивосток, 10–13 июня 2019 года. Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2019. С. 87–91.
Shcheglov B.O. Development of an algorithm for mathematical modeling of fluorescent signal activity using the example of calcium conductivity of neurons in culture. *Innovations and technologies in biomedicine: collection of materials*, Vladivostok, June 10–13, 2019. Vladivostok, Far Eastern Federal University, 2019, pp. 87–91. (In Russ.).
20. Щеглов Б.О., Щеглова С.Н. Российская Федерация. Программа для математического моделирования динамических процессов, происходящих в биологических системах: № 2020617496. заявл. 21.07.2020; опублик. 30.07.2020 / свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618525; заявитель ДВФУ.
Shcheglov B.O., Shcheglova S.N. Program for mathematical modeling of dynamic processes occurring in biological systems: No. 2020617496: declared 21.07.2020; published 30.07.2020 / Certificate of state registration of computer program No. 2020618525; applicant Far Eastern Federal University. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Абдулкареем Юсиф Ардан – студент 2-го курса направления «Лечебное дело» Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),
✉ abdulkareem.ya@dvfu.ru

Yusif A. Abdulkareem, 2nd year Student of the General Medicine program, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Щеглов Богдан Олегович – ассистент департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),
✉ b.shcheglov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2262-1831>

Bogdan O. Shcheglov, Assistant of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Рева Галина Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор департамента фундаментальной медицины Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),
✉ reva.gv@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6502-4271>

Galina V. Reva, MD, Professor, Professor of the Department of Fundamental Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 13.12.2024.

Одобрена после рецензирования / Revised: 16.02.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.

Обзор
УДК 611-612

Биологические функции внеклеточных везикул человека

Сергей Петрович Щава

Дальневосточный федеральный университет,
Владивосток, Российская Федерация
✉ sergey_schava@yahoo.com

Аннотация. Внеклеточные везикулы представляют собой секрет практически всех клеток человека. Они выполняют регуляторную функцию, обеспечивая межклеточное взаимодействие в широком спектре физиологических и патологических процессов. Изучение механизмов таргетного везикулярного влияния на нейродегенеративные процессы, постишемический неоангиогенез, опухолевый рост, дифференцировку стволовых клеток, формирование иммунитета является перспективным в поиске новых терапевтических стратегий. Спектр транспортируемых внеклеточными везикулами протеинов и нуклеиновых кислот специфичен, что делает возможным их клеточную и тканевую идентификацию. Присутствие везикул в биологических жидкостях, таких как кровь, плазма, моча, спинномозговой ликвор, грудное молоко, может послужить основой для их использования в качестве новых диагностических маркеров. Обзор содержит современные данные об истории изучения, классификации, характеристиках и биологических функциях внеклеточных везикул человека, возможностях их клинического применения.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, экзосомы, микровезикулы, апоптозные тельца, структура, биологические функции, клиническое использование

Для цитирования: Щава С.П. Биологические функции внеклеточных везикул человека // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 52–68.

Original article

Biological functions of the human extracellular vesicles

Sergey P. Shchava

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
✉ sergey_schava@yahoo.com

Abstract. Extracellular vesicles are a secretion of almost all human cells. They perform a regulatory function, providing intercellular interaction in a wide range of physiological and pathological processes. Studying the mechanisms of targeted vesicular influence on neurodegenerative processes, post-ischemic neoangiogenesis, tumor growth, stem cell differentiation, and immunity formation is promising in the search for new therapeutic strategies. The spectrum of proteins and nucleic acids transported by extracellular vesicles is specific, which makes their cellular and tissue identification possible. The presence of vesicles in biological fluids such as blood, plasma, urine, cerebrospinal fluid, and breast milk can serve as a basis for their use as new diagnostic markers. The review contains modern data on the history of the study, classification, characteristics and biological functions of human extracellular vesicles, and the possibilities of their clinical application.

Keywords: extracellular vesicles, exosomes, microvesicles, apoptotic bodies, structure, biological functions, clinical implementation

For citation: Shchava S.P. Biological functions of the human extracellular vesicles. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 52–68. (In Russ.).

1. История открытия и изучения внеклеточных везикул

Несмотря на стремительно возрастающую в последние годы научную популярность исследования роли внеклеточных везикул в патогенезе различных состояний, история их открытия связана с изучением процессов гемокоагуляции и насчитывает к настоящему моменту уже несколько десятков лет. Так, в 1946 году Chargaff и West, исследуя влияние высокоскоростного центрифугирования на процессы свёртывания, обнаружили, что не содержащая тромбоциты плазма крови сохраняет коагуляционный потенциал [1]. Это шло вразрез с господствующей на тот момент теорией о необходимости наличия тромбоцитов для запуска коагуляционных процессов. Затем в 1967 году британский учёный Peter Wolf обнаружил в плазме крови богатые фосфолипидами субклеточные частицы, концентрация которых значительно повышалась в насыщенной тромбоцитами плазме. Эти частицы, синтезируемые тромбоцитами и имеющие подобные третьему тромбоцитарному фактору коагуляционные свойства, P. Wolf назвал термином «тромбоцитарная пыль», заменённым затем на термин «микрочастицы» [2].

Впоследствии с использованием электронной микроскопии были получены изображения везикул, высвобождаемых в плазму крови активированными тромбином тромбоцитами [3]. Было обнаружено, что микрочастицы формируются в виде мембранных комплексов на поверхности тромбоцитов и затем группами поступают в циркулирующий кровоток, где участвуют в процессах тромбообразования. В 1971 году Crawford описал АТФ-азную активность микрочастиц, сходную с активностью сократительного белка тромбоцитов тромбостенина, что, по его предположению, подтверждало тромбоцитарное происхождение содержащихся в плазме везикул. В поддержку этой теории он приводил тот факт, что псевдоподии тромбоцитов содержат мембранные вакуоли, сходные по размеру и структуре с выделенными из плазмы внеклеточными везикулами [4].

В 1982 году George предположил, что источником циркулирующих микрочастиц могут быть не только тромбоциты. Используя метод иммуноэлектрофореза с антителами к гликопротеиновому мембранному комплексу тромбоцитов IIb/IIIa, он установил, что часть полученных из плазмы и сыворотки крови микрочастиц не взаимодействовала с мембранными антителами. Это являлось косвенным признаком, указывающим на нетромбоцитарное происхождение части внеклеточных везикул [5].

В последующие десятилетия были идентифицированы микрочастицы, синтезируемые помимо тромбоцитов и другими типами клеток, такими как моноциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Так, в советской научной литературе 1980-х годов описывалось наличие в эндотелиоцитах микропиноцитозных везикул, клеточный транспорт которых характеризовался как «специальный вид физиологической активности», функциональное значение которого на тот момент оставалось не до конца ясным [6]. Pan и Johnstone указывали на то, что эритроциты экспрессируют микрочастицы со своей поверхности при неблагоприятных метаболических условиях. Кроме того, отмечалось, что в опыте *in vitro* созревающие ретикулоциты экстернализируют рецепторы к трансферрину в составе внеклеточных везикул [7].

Также впоследствии было установлено, что синтезируемые в присутствии внеклеточных везикул тканевые факторы всегда содержатся в значительных концентрациях при различных патологических процессах, таких как атеросклероз, диабет, сепсис, лёгочная гипертензия, респираторный дистресс-синдром, и практически никогда – в здоровых тканях. Эти исследо-

вания позволили рассматривать внеклеточные везикулы не только в аспекте их прокоагуляционных свойств, но и как медиаторов специфической межклеточной коммуникации. В 2000-х годах было обнаружено, что везикулы содержат РНК, в т.ч. мРНК, и сильно варьируют по размеру, содержанию и мембранному составу в зависимости от источника происхождения [8].

Ввиду постепенного накопления большого количества экспериментальных работ, посвящённых выделению внеклеточных везикул из различных биологических сред, появилась необходимость в стандартизации описания качественных характеристик и выработки единой классификации микрочастиц. Так, в 2005 году Подкомитет сосудистой биологии Международного сообщества по тромбозу и гемостазу (The International Society on Thrombosis and Haemostasis) охарактеризовал внеклеточные везикулы как частицы клеточного происхождения размером 0,1–1 мкм, не имеющие ядра и функции самовоспроизведения, обладающие цитоскелетом и несущие на поверхности плазматической мембраны определённое количество фосфолипида фосфатидилсерина [9].

2. Общая характеристика внеклеточных везикул

В более ранних работах, посвящённых изучению морфологии микрочастиц, их форма традиционно описывалась как «чашеобразная». Однако, по мнению современных авторов, чашеобразные очертания клетки приобретали в результате дегидратации, обусловленной фиксацией, окрашиванием и визуализацией в вакуумной среде с помощью сканирующей электронной микроскопии, являющейся довольно агрессивной по отношению к исследуемому материалу [10]. Исследования быстрозамороженных образцов более щадящим методом криоэлектронной микроскопии, в результате которой материал остаётся полностью гидратированным, демонстрируют как ровную круглую форму внеклеточных везикул, так и определённый их полиморфизм (рис. 1) [11].

Плазматическая мембрана внеклеточных везикул имеет двухслойную фосфолипидно-белковую структуру, соотношение компонентов в которой определяется морфологическими характеристиками родительской клетки и стимулами, повлиявшими на образование самой везикулы. В этой связи исследование происхождения внеклеточных везикул часто заключается в оценке белково-липидной композиции в мембранах всей выделенной популяции методом вестерн-блоттинга и последующей спектроскопией либо единичных микрочастиц методом проточной цитометрии. Среди фосфолипидов наружного слоя мембраны преобладают отрицательно заряженные фосфатидилсерин, участвующий в активации коагуляционных факторов, фосфатидилэтаноламин, церамид, сфингомиелин и фосфатидилхолин [12]. Предполагается, что сфингомиелин в паре с другим компонентом плазматической мембраны внеклеточных везикул холестерином могут образовывать микродомены по типу липидных рафтов [13]. Кроме того, холестерин и насыщенные жирные кислоты сфинголипидов стабилизируют мембрану, придавая ей структурную жёсткость и устойчивость к воздействию изменяющейся окружающей среды. Также имеются данные, что церамид и лизобифосфатидная кислота LBPA участвуют в процессах внутриклеточного биосинтеза везикул [14, 15].

В состав белковой композиции внеклеточных везикул могут входить как общие для большинства популяций компоненты, так и специфичные, отражающие локализацию, клеточное происхождение, механизм их секреции, а также обуславливающие секрецию патологические стимулы, такие как гипоксия [16, 17]. Наибольшую фракцию представляют тетраспанины,

семейство из более чем тридцати трансмембранных белков, таких как CD9, CD63, CD81, CD82, образующих в мембранах сеть из микродоменов [18]. Тетраспанины вкупе с другими протеинами внеклеточных везикул (белки теплового шока HSP-70, HSP-90, молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II, белки TSG101 и Alix) часто используются как маркеры в детекции общей популяции внеклеточных везикул [19].

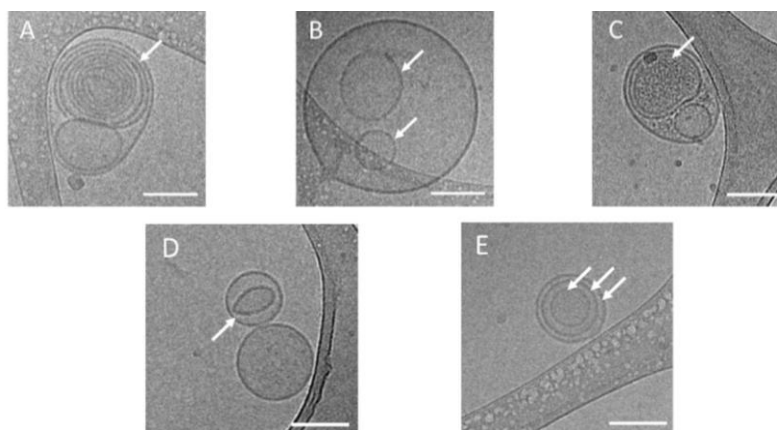


Рис. 1. Морфологические варианты внеклеточных везикул:

А – многодольчатая, В – круглая, С – выпуклая, D – однодольчатая плоская, Е – плоская. Криоэлектронная микроскопия. Стрелки указывают на содержимое внеклеточных везикул. Масштаб 100 нм [11]

Fig. 1. Morphologies of extracellular vesicles:

A – multilobed, B – round, C – elongated bulging, D – single-lobed flat, E – flat. Arrows point to the vesicle's content. Cryoelectron microscopy. Bar 100 nm [11]

Цитокины и хемокины также входят в компонентный состав внеклеточных везикул, что обуславливает активное участие последних в ряде патофизиологических процессов. Так, медиаторы воспалительных реакций интерлейкины IL-1 α и IL-1 β , IL-18 синтезируются клетками и транспортируются в таргетную зону в том числе с помощью внеклеточных везикул [20].

Генетическая информация во внеклеточных везикулах представлена в виде существующих в различных формах РНК и ДНК. Несмотря на то что вариативность содержания различных форм РНК зависит от источника происхождения и способа детекции нуклеиновых кислот, считается, что внеклеточные везикулы содержат в основном функциональную матричную РНК и её фрагменты, длинные некодирующие цепи РНК, микроРНК, рибосомальную РНК и фрагменты транспортной РНК [21]. В отличие от мРНК клеток, содержащих от 400 до 12000 нуклеотидов, преимущественная длина мРНК внеклеточных везикул составляет менее 300 нуклеотидов [22].

Считается, что передача РНК материнской клеткой избирательна и происходит в виде активного сортирующего процесса, т.е. микрочастицы-реципиенты селективно насыщаются определёнными видами РНК и их фрагментами. Этот процесс контролируется семейством ядерных рибонуклеопротеинов A2/B1 [23]. Кроме того, захват РНК внеклеточными везикулами ограждает её от разрушения циркулирующими в кровотоке рибонуклеазами.

Физиологическое значение присутствия ДНК во внеклеточных везикулах в настоящий момент недостаточно исследовано. Имеются данные о том, что различные популяции внеклеточных везикул содержат различные виды ДНК, такие как митохондриальная, одноцепочеч-

ная и двухцепочечная ДНК [24, 25]. Как и РНК, изменённая митохондриальная ДНК передаётся от клетки к клетке посредством внеклеточных везикул, что, по-видимому, является альтернативным путём горизонтального трансфера генетической информации, которая может использоваться в качестве биомаркеров различных патологических состояний [26].

3. Виды внеклеточных везикул и их биологические функции

3.1 Классификация внеклеточных везикул

Основным критерием, применяющимся в настоящее время для разделения внеклеточных везикул на подгруппы, является их размер. На этом же основывается и метод выделения необходимой подгруппы в опыте, когда при центрифугировании исследуемого образца везикулы с большим размером и плотностью отделяются от меньших по плотности и размеру.

Таблица / Table 1

Основные виды внеклеточных везикул и их краткая характеристика [27]

The main types of extracellular vesicles and their brief characteristics [27]

Название	Размер	Способ образования	Основные маркеры	Биологические функции
Экзосомы	30–100 нм	Посредством формирования мультивезикулярных эндосом, секрецией непосредственно с поверхности клетки	CD9, CD63, CD81, CD82, Alix, Hsp 70, Hsp 90, TSG101	Стимуляция неоангиогенеза, протекция тканей при ишемии и реперфузии, участие в дифференцировке сосудистой сети эмбриона, формирование иммунного статуса новорождённого, презентация антигена и модуляция иммунного ответа, участие в дифференцировке стволовых клеток
Микровезикулы	100–1000 нм	Путём блеббинга – высвобождения частиц непосредственно с поверхности материнской клетки	Фосфатидилсерин, аннексин V, флотиллин-2, CD40	Стимуляция неоангиогенеза, прокоагуляционное действие, участие в костной минерализации, участие в опухолевом росте, участие в прогрессировании нейродегенеративных процессов
Апоптотные тельца	1000–5000 нм	Образуются в финальной стадии клеточной фрагментации в результате апоптоза	ДНК, гистоны, аннексин V, тромбоспондин, белок C3b	Участие в формировании антибактериального иммунного ответа, участие в отторжении трансплантатов, стимуляция роста эндотелиоцитов, передача антигенов антигенпрезентирующим клеткам

Так, выделяют три основные группы внеклеточных везикул: экзосомы размером 30–100 нм в диаметре, микровезикулы – от 100 до 1000 нм, и апоптотные тельца, имеющие размер 1000–5000 нм (табл. 1). Экзосомы и микровезикулы часто объединяют в подгруппу «малые

внеклеточные везикулы» (sEVs) вследствие технических сложностей в их разделении и схожести физиологических функций [28].

3.2. Экзосомы

К настоящему моменту собрана большая доказательная база, подтверждающая регуляторную роль экзосом в широком спектре физиологических и патологических процессов человеческого организма, осуществляющуюся посредством межклеточной коммуникации, где экзосомы выступают в роли эффекторов, синтезируясь одними клетками и влияя на другие.

Экзосомы могут модулировать иммунный ответ, транспортируя как определённые лиганды и рецепторы, так и функциональную генетическую информацию [29]. Презентация антигена реализуется путём взаимодействия экзосом с различными иммунокомпетентными клетками, такими как Т- и В-лимфоциты, НК и дендритными клетками, например при опухолевой инвазии [30]. В свою очередь, экзосомы, экспрессируемые опухолевыми клетками и содержащие регуляторный протеин Галектин-1 (Gal-1), способны подавлять иммунный ответ организма-хозяина за счёт увеличения количества CD8⁺ Т-лимфоцитов [31].

Формирование здорового иммунного статуса новорождённого также может осуществляться посредством экзосомального трансфера микроРНК ребёнку с грудным молоком матери. Установлено, что содержание высоких концентраций в экзосомах микроРНК-155 и микроРНК-181a, модулирующих регуляцию, дифференцировку и функционирование НК-клеток, В-клеток и Т-клеток, наблюдается в первые шесть месяцев лактации и значительно снижается в дальнейшем [32].

Участие экзосом в дифференцировке эмбриональной сосудистой системы и неоангиогенезе реализуется посредством Notch-сигналинга, функционирование которого обуславливается транспортировкой экзосомами δ -подобного лиганда 4 (Dll4) между эндотелиальными клетками. Экспрессия Dll4, играющего ключевую роль в регуляции васкулогенеза, усиливается в эндотелиальных клетках в ответ на проангиогенную стимуляцию основного фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к активизации коллатерального роста капилляров и организации новой сосудистой сети [33, 34].

Экзосомы, содержащие микроРНК-128-3p, названы ключевым фактором в опухолевом микроокружении при раке желудка, ввиду их способности стимулировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и ускорять неоангиогенез, значительно влияя на канцерогенез и метастазирование [35]. Клетки глиобластомы также стимулируют опухолевый васкулогенез посредством секреции экзосом, содержащих сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGFA) [36]. Полученные из стволовых клеток рака яичника экзосомы в большом количестве содержат CD-109, являющийся прогностически неблагоприятным фактором в терапии заболевания [37].

Экзосомы ускоряют заживление ран, снижая синтез в тканях провоспалительных медиаторов интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и увеличивая при этом синтез противовоспалительных интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) [38, 39].

Одна из важнейших функций экзосом заключается в их участии в дифференцировке стволовых клеток. Этот процесс наблюдается при действии патологических стимулов на целевые клетки, в ответ на которые ими секретируются экзосомы, содержащие микроРНК,

мРНК, протеины и биоактивные липиды. Интернализация этих экзосом стволовыми клетками приводит к дифференцировке последних в повреждённые патологическим стимулом клетки [40]. В условиях редуцированного кровотока, например при миокардиальной ишемии, стволовые клетки увеличивают экзосом-опосредованный синтез как микроРНК, обуславливающих плюрипотентность последних (микроРНК-344d-3р, микроРНК-187-3р, микроРНК-376a-3р), так и микроРНК, усиливающих ангиогенный потенциал эндотелиоцитов и их устойчивость к гипоксии (микроРНК-325-3р, микроРНК-202-3р) [41].

Дифференцировка стволовых клеток в опухолевые может происходить под воздействием экзосом, экспрессированных самими опухолевыми клетками. Так, в опыте *in vivo* было установлено, что взаимодействие экзосом, полученных из опухолевых клеток молочной железы, с мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани приводит к повышению проонкогенных факторов SDF-1, VEGF, CCL5 и TGF β в очаге взаимодействия и заставляет дифференцироваться стволовые клетки в опухолевые миофибробласты [42].

3.3. Микровезикулы

Микровезикулы, так же как и экзосомы, экспрессируются различными клетками человеческого организма и в условиях нормальной физиологии, и под воздействием различных патологических процессов. В этой связи функции микровезикул определяются их клеточным происхождением, условием их синтеза и характером содержимого. Так, например, микровезикулы, секретируемые эндотелиальными клетками, участвуют в процессах ангиогенеза, микровезикулы нейтрофилов могут выступать как провоспалительные медиаторы в очаге воспаления, а микровезикулы, экспрессированные скелетными миоцитами, инициируют костную минерализацию.

Известно, что микровезикулы, экспрессируемые активированными тромбоцитами, выступают как прокоагулянты благодаря экспозиции на своей поверхности тканевого фактора [43]. Прокоагулянтная активность микровезикул также усиливается у пациентов с циркулирующими в кровотоке инфекционными патогенами [44].

Опухолевые микровезикулы активно участвуют в прогрессии онкологического процесса, перенося как проангиогенные факторы VEGF, TGF- β , микроРНК-1246, рецептор EGFRvIII, так и индоламин-2,3-диоксигеназу, подавляющую активность иммунных клеток [45, 46]. Матричные металлопротеиназы MMP2 и MMP9, содержащиеся в микровезикулах, обуславливают деградацию межклеточного матрикса и способствуют инвазии опухолевых клеток [47].

Имеются данные об участии микровезикул в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Так, Тау-белок, избыточное фосфорилирование которого наблюдается при болезни Альцгеймера, детектируется в больших количествах в микровезикулах нейронального происхождения, осуществляющих его перенос к неповреждённым клеткам [48]. Также в патогенезе болезни Альцгеймера принимают участие микроглиальные микровезикулы, опосредующие синтез нейротоксичной формы A β -амилоида [49].

В условиях диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, развивающегося вследствие септического шока, отмечается увеличение концентрации микровезикул в циркулирующем кровотоке. При этом уровень микровезикул с такими эндотелий-специфичными эпитопами, как CD144, CD62E, CD106, остаётся невысоким, в то время как содержание мик-

ровезикул CD31⁺/CD41[–] лейкоцитарного и CD41⁺ тромбоцитарного происхождения увеличивается значительно в сравнении с условиями нормальной физиологии [50].

Повышенное содержание циркулирующих в кровотоке микровезикул также детектируется у пациентов, страдающих нарушениями обменных процессов и эндокринными патологиями, такими как ожирение и инсулинзависимый сахарный диабет, а также кардиоваскулярными заболеваниями, такими как атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и инсульт. Отмечается, что снижение калорийности потребляемого рациона или применение бариатрической хирургии у пациентов с ожирением ведёт к значительному уменьшению содержания микровезикул в крови [51].

В плазме пациентов с острым коронарным синдромом, обусловленным нестабильными либо разорвавшимися атеросклеротическими бляшками, детектируется высокое содержание апоптотических микровезикул эндотелиального, эритроцитарного и тромбоцитарного происхождения [52]. Значительное влияние на дестабилизацию атеросклеротических бляшек оказывает лизофосфатидилхолин (LPC), содержащийся в циркулирующих в кровотоке микровезикулах и защищённый тем самым от деградации плазматическими лизофосфолипазами [53].

Наличие высоких концентраций в крови микровезикул, содержащих определённые компоненты, может являться важным прогностическим фактором в развитии неблагоприятных сосудистых событий, связанных с атеросклерозом. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов со стабильной стенокардией напряжения выявлялось повышенное содержание циркулирующих в крови микровезикул с поверхностными маркерами CD3⁺/CD45⁺ и SMA-α⁺, что связано с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф [54]. Также отмечается, что в первые несколько часов после развития острого коронарного синдрома в крови повышается уровень микровезикул лимфоцитарного CD3⁺ и моноцитарного CD14⁺ происхождения, а также микровезикул CD45⁺, прямопропорционально коррелирующих с тяжестью коронарного события и возможной смертностью после него [55, 56]. Кроме того, известно, что микровезикулы, экспрессированные моноцитами фенотипа M2, содержатся в больших концентрациях в крови пациентов в первые 12 часов после развития геморрагического инсульта [57].

3.4. Апоптозные тельца

В отличие от остальных внеклеточных везикул, способных синтезироваться как в патологических условиях, так и в условиях нормальной физиологии, апоптозные тельца образуются в процессе запрограммированной клеточной смерти. В результате апоптотической гибели большинства человеческих клеток образуются везикулы размером 1000–5000 нм с экстернализированным фосфатидилсерином [58].

Процесс образования апоптозных телец имеет три стадии: первая заключается в блеббинге цитоплазматической мембраны, вторая – в образовании апоптотических мембранных протрузий, а третья характеризуется клеточной фрагментацией. Ключевую роль в процессе образования апоптозных телец имеют киназы PAK2, LIMK1 и ROCK1 и трансмембранные протеины PANX1 и PlexB2. В результате происходит образование двух типов везикул: тельца первого типа содержат фрагменты ядра – ДНК, РНК и гистоны, второго – цитоплазму и клеточные органеллы [59]. Поверхностными маркерами образовавшихся везикул будут являться эпитопы материнских клеток, например CD146, CD45, CD3 и CD11b, детектируемые в определённых линиях эндотелиоцитов, Т-лимфоцитов и моноцитов [60]. Апоптозные тельца имеют меньший в сравнении с материнской клеткой размер и вследствие этого успешней фа-

гоцитируются макрофагами, распознающими такие маркеры, как перемещённый в результате экстернализации на поверхность частиц фосфатидилсерин, связанный с аннексином V, а также тромбоспондин и протеин С3b [61].

Биологическая роль апоптозных телец варьирует в зависимости от исходных функций их клеток-предшественников. Так, апоптозные тельца кардиомиоцитов и фибробластов усиливают дифференцировку и пролиферацию кардиальных стволовых клеток, положительно влияя на контрактильность миокарда в условиях доксирубицин-индуцированной кардиомиопатии [62]. Везикулы мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ), подвергшихся апоптозу, интернализируются другими МСК КМ, промотируя их пролиферацию, миграцию и остеогенную дифференцировку [63]. В условиях гипоксического микроокружения такие везикулы стимулируют экспрессию эндотелиоцитами проангиогенных факторов, усиливая неоангиогенез и тканевую регенерацию [64].

Отмечается также, что апоптозные тельца, производные эндотелиальных клеток, стимулируют регенерацию эндотелия, ускоряя рост и дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников, синтезируемых костным мозгом и интенсивно поступающих в системный кровоток в ответ на ряд патологических стимулов, таких как повреждение сосудистой стенки, атеросклеротическое поражение эндотелия, инфаркт миокарда [65].

Помимо этого, апоптозные тельца принимают участие в аутоиммунных процессах, формировании антибактериального иммунитета и процессах отторжения трансплантированных органов. Так, везикулы, содержащие молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС), активируют Т-лимфоциты, реализуя таким образом процессы презентации антигена. Помимо молекул МНС, апоптозные тельца, образовавшиеся из инфицированных клеток, также содержат антигены инфекционного агента и способны передавать их антигенпрезентирующим клеткам, например дендритным [66].

4. Заключение:

перспективы клинического использования внеклеточных везикул

К настоящему моменту накоплен большой объём исследований, свидетельствующих о значительном потенциале использования внеклеточных везикул в клинической практике.

Тканевая специфичность, участие в широком спектре патологических процессов, длительное присутствие в биологических жидкостях в стабильном состоянии уже на начальных стадиях заболеваний позволяет с высокой эффективностью использовать внеклеточные везикулы в качестве новых диагностических маркеров. Это имеет огромное значение для раннего выявления патологий, имеющих высокую смертность, таких как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Так, внеклеточные везикулы предлагаются к использованию для минимально инвазивной жидкостной биопсии и верификации злокачественных образований, в том числе и сложно анатомически расположенных [67]. Изучается использование внеклеточных везикул в качестве маркеров риска венозных тромбозмболических осложнений миеломной болезни [68], а также таких грозных сосудистых осложнений, как инсульт, у пациентов с онкопатологией [69]. Разрабатываются и клинически исследуются первые анализаторы циркулирующих РНК внеклеточных везикул у пациентов с раком желудка [70], а также новые методы определения резистентности опухолей к иммунотерапии [71]. В качестве маркера, обладающего высокой прогностической ценностью в диагностике острого инфаркта миокарда,

предлагается использование длинных некодирующих экзосомальных РНК [72]. Причём отмечается, что повышение содержания в крови кардиоспецифичных экзосом на несколько часов опережает динамику традиционного маркера инфаркта миокарда – тропонина I [73].

Терапевтический потенциал использования внеклеточных везикул обусловлен содержащимся в них широким спектром нуклеиновых кислот, протеинов и липидов, защищённых от действия ферментов плазматической мембраной и обладающих высокой регуляторной активностью. Кардиопротективные и проангиогенные эффекты внеклеточных везикул, способность их малых форм проникать через гематоэнцефалический барьер, могут быть использованы в лечении пациентов, перенёсших острый инфаркт миокарда и инсульт [74, 75]. Способность к презентации антигенов внеклеточными везикулами может быть использована для производства вакцин, предназначенных в том числе и для иммунотерапии онкологических заболеваний [76, 77]. В качестве платформ селективной доставки активных молекул к целевым клеткам, главным образом микроРНК, влияющим на экспрессию различных генов, внеклеточные везикулы могут применяться в высокоэффективной терапии септических состояний [78], острых повреждений лёгких [79], реакций отторжения трансплантированных органов [80, 81], дегенеративных заболеваний суставов [82], болезней печени [83] и многих других. В этой связи остаётся открытым вопрос получения внеклеточных везикул с заданными характеристиками в достаточных для широкого применения количествах. Для этих целей в качестве источника везикул предлагается использовать сахаромикеты (*Saccharomyces cerevisiae*) [84] и 3D биореакторные системы мезенхимальных стволовых клеток [85].

Вклад авторов / Contribution of the authors

Разработка дизайна статьи, подбор источников литературы и обработка данных, написание статьи.
Article's design development, collection of literature sources, article writing.

Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards

В статье отсутствуют данные собственных экспериментов, выполненных с участием людей либо животных в качестве объектов исследований.

There are no data of author's own trials with human or animal participation.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Список источников / References

1. Chargaff E., West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J. Biol. Chem.*, 1946, vol. 166, pp. 189–197. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)34997-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)34997-9)
2. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br. J. Haematol.*, 1967, vol. 13, pp. 269–288. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>
3. Webber A.J., Johnson S.A. Platelet participation in blood coagulation aspects of hemostasis. *Am. J. Pathol.*, 1970, vol. 60, pp. 19–42. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2032888/>
4. Crawford N. The presence of contractile proteins in platelet microparticles isolated from human and animal platelet-free plasma. *Br. J. Haematol.*, 1971, vol. 21, pp. 53–69. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1971.tb03416.x>
5. George J.N., Thoi L.L., McManus L.M., Reimann T.A. Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum. *Blood*, 1982, vol. 60, pp. 834–840.

- DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V60.4.834.834>
6. Караганов Я.Л., Кердиваренко Н.В., Левин В.Н. Микроангиология. Кишинев, Штиинца, 1982. 247 с.
Karaganov Ya.L., Kerdivarenko N.V., Levin V.N. Microangiology. Kishenev, Shtiintsa, 1982. 247 p. (In Russ.).
 7. Pan B.-T., Johnstone R.M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in Vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*, 1983, vol. 33, pp. 967–978. DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5)
 8. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., Sjostrand M., Lee J.J., Lotvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2007, vol. 9, pp. 654–659. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
 9. Freyssinet J.-M., Dignat-George F. More on: measuring circulating cell-derived microparticles. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3(3), pp. 613–614. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01169.x>
 10. Van der Pol E., Boing A.N., Harrison P., Struk A., Nieuwland R. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharm. Rev.*, 2012, vol. 64, no. 3, pp. 676–705. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.005983>
 11. Kurtjak M., Kereiche S., Klepac D., Križan H., Perčić M., Krušić Alić V., Lavrin T., Lenassi M., Wechtersbach K., Kojc N., Vukomanović M., Zrna S., Biberić M., Domitrović R., Grabušić K., Malenica M. Unveiling the native morphology of extracellular vesicles from human cerebrospinal fluid by atomic force and cryogenic electron microscopy. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 6, art. 1251. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061251>
 12. Biro E., Akkerman J.W., Hoek F.J., Gorter G., Pronk L.M., Sturk A. The phospholipid composition and cholesterol content of platelet-derived microparticles: a comparison with platelet membrane fractions. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3, pp. 2754–2763. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01646.x>
 13. Del Conde I., Shrimpton C.N., Thiagarajan P., Lopez J.A. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*, 2005, vol. 106, pp. 1604–1611. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1095>
 14. Trajkovic K., Hsu C., Chiantia S., Rajendran L., Wenzel D., Wieland F. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*, 2008, vol. 319, no. 5867, pp. 1244–1247. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1153124>
 15. Record M., Carayon K., Poirot M., Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell–cell communication and various pathophysiological processes. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1841, no. 1, pp. 108–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.10.004>
 16. Braga C.L., da Silva L.R., Santos R.T., de Carvalho L.R.P., Mandacaru S.C., Trugilho M.R. de O., Rocco P.R.M., Cruz F.F., Silva P.L. Proteomics profile of mesenchymal stromal cells and extracellular vesicles in normoxic and hypoxic conditions. *Cytotherapy*, 2022, vol. 24, no. 12, pp. 1211–1224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.08.009>
 17. Ostergaard O., Nielsen C.T., Iversen L.V., Jacobsen S., Tanassi J.T., Heegaard N.H. Quantitative proteome profiling of normal human circulating microparticles. *J. Proteome Res.*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 2154–2163. DOI: <https://doi.org/10.1021/pr200901p>
 18. Caby M.P., Lankar D., Vincendeau-Scherrer C., Raposo G., Bonnerot Ch. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *International Immunology*, 2005, vol. 17, no. 7, pp. 879–887. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh267>
 19. Fernandes L.R., Rocha V.B., Carregari V.C., Urbani A., Palmisano G. A perspective on extracellular vesicles proteomics. *Front. Chem.*, 2017, vol. 5, art. 102. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00102>

20. Qu Y., Franchi L., Nunez G., Dubyak G.R. Nonclassical IL-1 beta secretion stimulated by P2X7 receptors is dependent on inflammasome activation and correlated with exosome release in murine macrophages. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 3, pp. 1913–1925. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1913>
21. Fischer S., Deindl E. Characterization of RNA in extracellular vesicles. *Appl. Sci.*, 2021, vol. 11, no. 16, art. 7520. DOI: <https://doi.org/10.3390/app11167520>
22. Chen T.S., Lai R.C., Lee M.M., Choo A.B., Lee C.N., Lim S.K. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic. Acids. Res.*, 2010, vol. 38, no. 1, pp. 215–224. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkp857>
23. Villarroya-Beltri C., Gutierrez-Vazquez C., Sanchez-Cabo F., Perez-Hernandez D., Vazquez J., Martin-Cofreces N., Martinez-Herrera D.J., Pascual-Montano A., Mittelbrunn M., Sánchez-Madrid F. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat. Commun.*, 2013, vol. 4, art. 2980. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms3980>
24. Balaj L., Lessard R., Dai L., Cho Y.J., Pomeroy S.L., Breakefield X.O., Skog J. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, art. 180. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms1180>
25. Guescini M., Genedani S., Stocchi V., Agnati L.F. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA. *J. Neural. Transm.*, 2010, vol. 117, pp. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0288-8>
26. Ghanam J., Chetty V.K., Barthel L., Reinhardt D., Hoyer P.-F., Thakur B.K. DNA in extracellular vesicles: from evolution to its current application in health and disease. *Cell. Biosci.*, 2022, vol. 12, art. 37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00771-0>
27. Щава С.П., Степанов Е.В., Сорокин В.А. Роль экзосом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Трансляционная медицина. 2020. Т. 7, № 5. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-5-17-28>
Schava S.P., Stepanov E.V., Sorokin V.A. The exosomes role in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Translational Medicine*, 2020, vol. 7, no. 5, pp. 17–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-5-17-28>
28. Sędzik M., Rakoczy K., Słeziak J., Kisiel M., Kraska K., Rubin J., Łuniewska W., Choromańska A. Comparative analysis of exosomes and extracellular microvesicles in healing pathways: insights for advancing regenerative therapies. *Molecules*, 2024, vol. 29, no. 15, art. 3681. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29153681>
29. El Safadi D., Mokhtari A., Krejbich M., Lagrave A., Hirigoyen U., Lebeau G., Viranaicken W., Krejbich-Trotot P. Exosome-mediated antigen delivery: unveiling novel strategies in viral infection control and vaccine design. *Vaccines*, 2024, vol. 12, no. 3, art. 280. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines12030280>
30. Afshar Y., Sharifi N., Kamroo A., Yazdanpanah N., Saleki K., Rezaei N. Implications of glioblastoma-derived exosomes in modifying the immune system: state-of-the-art and challenges. *Rev. Neurosci.*, 2025, vol. 36, no. 3, pp. 315–325. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2024-0095>
31. Maybruck B.T., Pfannenstiel L.W., Diaz-Montero M., Gastman B.R. Tumor-derived exosomes induce CD8+ T cell suppressors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2017, vol. 5, art. 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0269-7>
32. Mittelbrunn M., Gutiérrez-Vázquez C., Villarroya-Beltri C., González S., Sánchez-Cabo F., González M.Á., Bernad A., Sánchez-Madrid F. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, art. 282. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms1285>
33. Sheldon H., Heikamp E., Turley H., Dragovic R., Thomas P., Oon C.E., Leek R., Edelmann M., Kessler B., Sainson R.C., Sargent I., Li J.-L., Harris A. New mechanism for Notch signaling to endothelium

- at a distance by Delta-like 4 incorporation into exosomes. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 13, pp. 2385–2394. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-239228>
34. Brzozova M., Wojnicz R., Kowalczyk-Ziomek G., Helewski K. The Notch ligand Delta-like 4 (DLL4) as a target in angiogenesis-based cancer therapy? *Contemp. Oncol.*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 234–237. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2013.35588>
35. Yan H., Cai X., Zhang J., Zhao H., Wu H., Zhang J., Xu L., Liu S., Zang Y., Fu S. Gastric cancer cell-derived exosomal miRNA-128-3p promotes angiogenesis by targeting SASH1. *Front Oncol.*, 2024, vol. 14, art. 1440996. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1440996>
36. Tian Y., Gao X., Yang X., Chen S., Ren Y. VEGFA contributes to tumor property of glioblastoma cells by promoting differentiation of myeloid-derived suppressor cells. *BMC Cancer*, 2024, vol. 24, art. 1040. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12803-8>
37. Kim Y.E., Kim J.S., Shin M.J., Lee S.Y., Kim D.K., Lee N.K., Kwon Y.W., Choi K.U., Suh D.S., Kim B.S., Jeong S., Kim J.H. Identification of CD109 in the extracellular vesicles derived from ovarian cancer stem-like cells. *BMB Rep.*, 2024, vol. 57, no. 12, art. 527–532. DOI: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2024-0012>
38. Zhang Q., Han L., Luo X., Bao Y., Wang S., Li T., Huo J., Meng X. Enhancing inhibitory effect in SMMC-7721 hepatoma cells through combined treatment of gallic acid and hUC-MSCs-Exos. *Int. Immunopharmacol.*, 2025, vol. 144, art. 113704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113704>
39. Zhang S., Lu X., Chen J., Xiong S., Cui Y., Wang S., Yue C., Han Q., Yang B. Promotion of angiogenesis and suppression of inflammatory response in skin wound healing using exosome-loaded collagen sponge. *Front. Immunol.*, 2024, vol. 15, art. 1511526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1511526>
40. Zhang C., Bao L.R., Yang Y.T., Wang Z., Li Y. Role of M2 macrophage exosomes in osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells under high-glucose and high-insulin. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2022, vol. 53, no. 1, pp. 63–70. DOI: <https://doi.org/10.12182/20220160207>
41. Łabędź-Masłowska A., Vergori L., Kędracka-Krok S., Karnas E., Bobis-Wozowicz S., Sekuła-Stryjewska M., Sarna M., Andriantsitohaina R., Zuba-Surma E.K. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exert pro-angiogenic and pro-lymphangiogenic effects in ischemic tissues by transferring various microRNAs and proteins including ITGa5 and NRP1. *J. Nanobiotechnology*, 2024, vol. 22, art. 60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02304-y>
42. Cho J.A., Park H., Lim E.H., Lee K.W. Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into myofibroblast-like cells. *Int. J. Oncol.*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 130–138. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1193>
43. Protopapas A.A., Takardaki A., Protopapa N., Papagiouvanni I., Protopapas A.N., Skoura L., Savopoulos C., Goulis I. Microvesicle tissue factor procoagulant activity is elevated and correlated with disease severity in patients with cirrhosis. *Liver Int.*, 2024, vol. 45, no. 4, art. e16192. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.16192>
44. Madkhali A.M., Mobarki A.A., Ghzwani A.H., Al-Mekhlafi H.M., Zhranei A., Osais A., Sohel A., Othman B., Dobie G., Hamali H.A. Elevated levels of procoagulant microvesicles and tissue-factor bearing microvesicles in malaria patients. *Int. J. Gen. Med.*, 2023, vol. 16, pp. 1205–1215. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S402212>
45. Al-Nedawi K., Meehan B., Micallef J., Lhotak V., May L., Guha A., Rak J. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2008, vol. 10, pp. 619–624. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1725>
46. Yamada N., Tsujimura N., Kumazaki M., Shinohara H., Taniguchi K., Nakagawa Y., Naoe T., Akao Y. Colorectal cancer cell-derived microvesicles containing microRNA-1246 promote an-

- giogenesis by activating Smad 1/5/8 signaling elicited by PML down-regulation in endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1839, no. 11, pp. 1256–1272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.09.002>
47. Kassassir H., Papiewska-Pajak I., Kryczka J., Boncela J., Kowalska M.A. Platelet-derived microparticles stimulate the invasiveness of colorectal cancer cells via the p38MAPK-MMP-2/MMP-9 axis. *Cell. Commun. Signal.*, 2023, vol. 21, art. 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01066-8>
 48. Dujardin S., Bégard S., Caillierez R., Lachaud C., Delattre L., Carrier S., Loyens A., Galas M.C., Bousset L., Melki R., Aurégan G., Hantraye P., Brouillet E., Buée L., Colin M. Ectosomes: a new mechanism for non-exosomal secretion of tau protein. *PLoS One.*, 2014, vol. 9, no. 6, art. e100760. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100760>
 49. Joshi P., Turola E., Ruiz A., Bergami A., Libera D.D., Benussi L., Giussani P., Magnani G., Comi G., Legname G., Ghidoni R., Furlan R., Matteoli M., Verderio C. Microglia convert aggregated amyloid- β into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles. *Cell Death Differ.*, 2014, vol. 21, pp. 582–593. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.180>
 50. Lehner G.F., Harler U., Haller V.M., Feistritz C., Hasslacher J., Dunzendorfer S., Bellmann R., Joannidis M. Characterization of microvesicles in septic shock using high-sensitivity flow cytometry. *Shock*, 2016, vol. 46, no. 4, pp. 373–381. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000657>
 51. Cheng V., Kashyap S.R., Schauer P.R., Kirwan J.P., McCrae K.R. Restoration of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery is associated with reduction in microparticles. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2013, vol. 9, no. 2, pp. 207–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.09.026>
 52. Zacharia E., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Papageorgiou N., Pallantza Z., Miliou A., Mystakidi V.C., Simantiris S., Kriebardis A., Orolagos N., Valasiadi E., Papaioannou S., Galiatsatos N., Antoniadis C., Tousoulis D. Plasma signature of apoptotic microvesicles is associated with endothelial dysfunction and plaque rupture in acute coronary syndromes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2020, vol. 138, pp. 110–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.11.153>
 53. Diehl P., Nienaber F., Zaldivia M.T.K., Stamm J., Siegel P.M., Mellett N.A., Wessinger M., Wang X., McFadyen J.D., Bassler N., Puetz G., Htun N.M., Braig D., Habersberger J., Helbing T., Eisenhardt S.U., Fuller M., Bode C., Meikle P.J., Chen Y.C., Peter K. Lysophosphatidylcholine is a major component of platelet microvesicles promoting platelet activation and reporting atherosclerotic plaque instability. *Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 119, no. 8, pp. 1295–1310. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683409>
 54. Chiva-Blanch G., Suades R., Crespo J., Vilahur G., Arderiu G., Padró T., Corella D., Salas-Salvadó J., Arós F., Martínez-González M.A., Ros E., Fitó M., Estruch R., Badimon L. CD3(+)/CD45(+) and SMA- α (+) circulating microparticles are increased in individuals at high cardiovascular risk who will develop a major cardiovascular event. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 208, pp. 147–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.211>
 55. Suades R., Padró T., Crespo J., Ramaola I., Martín-Yuste V., Sabaté M., Sans-Roselló J., Sionis A., Badimon L. Circulating microparticle signature in coronary and peripheral blood of ST elevation myocardial infarction patients in relation to pain-to-PCI elapsed time. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 202, pp. 378–387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.011>
 56. Chiva-Blanch G., Bratseth V., Ritschel V., Andersen G.Ø., Halvorsen S., Eritsland J., Arnesen H., Badimon L., Seljeflot I. Monocyte-derived circulating microparticles (CD14+, CD14+/CD11b+ and CD14+/CD142+) are related to long-term prognosis for cardiovascular mortality in STEMI patients. *Int. J. Cardiol.*, 2017, vol. 15(227), pp. 876–881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.302>

57. Walsh K.B., Campos B., Hart K., Thakar C., Adeoye O. M2 monocyte microparticles are increased in intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2017, vol. 26, no. 10, pp. 2369–2375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.027>
58. Poon I.K.H., Parkes M.A.F., Jiang L., Atkin-Smith G.K., Tixeira R., Gregory C.D., Ozkocak D.C., Rutter S.F., Caruso S., Santavanond J.P., Paone S., Shi B., Hodge A.L., Hulett M.D., Chow J.D.Y., Phan T.K., Baxter A.A. Moving beyond size and phosphatidylserine exposure: evidence for a diversity of apoptotic cell-derived extracellular vesicles in vitro. *J. Extracell. Vesicles*, 2019, vol. 8, no. 1, art. 1608786. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1608786>
59. Santavanond J.P., Rutter S.F., Atkin-Smith G.K., Poon I.K.H. Apoptotic bodies: mechanism of formation, isolation and functional relevance. *Subcell. Biochem.*, 2021, vol. 97, pp. 61–88. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-67171-6_4
60. Jiang L., Paone S., Caruso S., Atkin-Smith G.K., Phan T.K., Hulett M.D., Poon I.K.H. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry. *Sci Rep.*, 2017, vol. 7, art. 14444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14305-z>
61. Akers J.C., Gonda D., Kim R., Carter B.S., Chen C.C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.*, 2013, vol. 113, pp. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1084-8>
62. Tyukavin A.I., Belostotskaya G.B., Zakharov E.A., Ivkin D.Y., Rad'ko S.V., Knyazev N.A., Klimenko V.V., Bogdanov A.A., Suchkov S.V. Apoptotic bodies of cardiomyocytes and fibroblasts – regulators of directed differentiation of heart stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2020, vol. 170, pp. 112–117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05015-0>
63. Li M., Xiaotao X., Huang H., Liang C., Gao X., Qi T., Xun X., Yang J., Liao L., Weidong T. The role of apoptotic bodies from different stages of apoptosis in maintaining the vitality of BMSCs. Preprint, v. 1. *Res. Square*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-643891/v1>
64. Li Z., Wu M., Liu S., Liu X., Huan Y., Ye Q., Yang X., Guo H., Liu A., Huang X., Yang X., Ding F., Xu H., Zhou J., Liu P., Liu S., Jin Y., Xuan K. Apoptotic vesicles activate autophagy in recipient cells to induce angiogenesis and dental pulp regeneration. *Mol. Ther.*, 2022, vol. 30, no. 10, pp. 3193–3208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.05.006>
65. Hristov M., Erl W., Linder S., Weber P.C. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 9, pp. 2761–2766. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3614>
66. Caruso S., Poon I.K.H. Apoptotic cell-derived extracellular vesicles: more than just debris. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, art. 1486. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01486>
67. Wang D., Shen Y., Qian H., Jiang J., Xu W. Emerging advanced approaches for liquid biopsy: in situ nucleic acid assays of extracellular vesicles. *Theranostics*, 2024, vol. 14, no. 19, pp. 7309–7332. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.102437>
68. Charles S., Fatrara T., Bouriche T., Bonifay A., Lecompte T., Dignat-George F., Tardy B., Frere C., Lacroix R., Chalayer E. Tissue factor-bearing extracellular vesicles, procoagulant phospholipids and D-dimer as potential biomarkers for venous thromboembolism in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A comprehensive analysis. *Thromb. Res.*, 2025, vol. 10, no. 247, art. 109256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2025.109256>
69. Bang O.Y., Kim E.H., Oh M.J., Yoo J., Oh G.S., Chung J.W., Seo W.K., Kim G.M., Ahn M.J., Yang S.W. Circulating extracellular-vesicle-incorporated microRNAs as potential biomarkers for ischemic stroke in patients with cancer. *J. Stroke*, 2023, vol. 25, no. 2, pp. 251–265. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02327>
70. Guo Y., Luo S., Liu S., Yang C., Lv W., Liang Y., Ji T., Li W., Liu C., Li X., Zheng L., Zhang Y. Bimodal in situ analyzer for circular RNA in extracellular vesicles combined with machine learning

- for accurate gastric cancer detection. *Adv. Sci.*, 2025, vol. 12, no. 15, art. 2409202. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202409202>
71. Ye M., Mou L., Feng J., Wu L., Jin D., Hu X., Xu Q., Shu Y. Aptamer-proximity ligation coupled with rolling circle amplification strategy for an ultrasensitive analysis of tumor-derived extracellular vesicles PD-L1. *Anal. Chem.*, 2025, vol. 97, no. 4, pp. 2343–2350. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c05700>
72. Gu X., Hou J., Weng R., Rao J., Liu S. The diagnosis and prognosis value of circulating exosomal lncRNA MALAT1 and LNC_000226 in patients with acute myocardial infarction: an observational study. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2024, vol. 12, no. 12, art. e70088. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.70088>
73. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M., Watanabe S., Baba O., Kojima Y., Shizuta S., Imai M., Tamura T., Kita T., Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2011, vol. 4, no. 4, pp. 446–454. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958975>
74. Gu J., You J., Liang H., Zhan J., Gu X., Zhu Y. Engineered bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with miR302 through the cardiomyocyte specific peptide can reduce myocardial ischemia and reperfusion (I/R) injury. *J. Transl. Med.*, 2024, vol. 22, art. 168. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04981-7>
75. Chiu Y.S., Wu K.J., Yu S.J., Wu K.L., Hsieh C.Y., Chou Y.S., Chen K.Y., Wang Y.S., Bae E.K., Hung T.W., Lin S.H., Lin C.H., Hsu S.C., Wang Y., Chen Y.H. Transplantation of exosomes derived from human Wharton's jelly mesenchymal stromal cells enhances functional improvement in stroke rats. *Cell Transplant.*, 2024, vol. 33. DOI: <https://doi.org/10.1177/09636897241296366>
76. Santos P., Almeida F. Exosome-based vaccines: history, current state, and clinical trials. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, art. 711565. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.711565>
77. Zhao W., Li X., Guan J., Yan S., Teng L., Sun X., Dong Y., Wang H., Tao W. Potential and development of cellular vesicle vaccines in cancer immunotherapy. *Discov. Oncol.*, 2025, vol. 16, art. 48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-025-01781-3>
78. Zoua T., Lu J., Zhu Y., Xu Y., Sun Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improved septic lung injury by reducing excessive NETs formation and alleviating inflammatory response. *Allergol. Immunopathol.*, 2025, vol. 53, no. 1, pp. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.15586/aei.v53i1.1238>
79. Thiruvengataramani R.P., Abdul-Hafez A., Kesaraju T., Mohamed H., Ibrahim S.A., Othman A., Arif H., Zarea A.A., Abdulmageed M., Arellano M.G., Mohamed T., Kanada M., Madhukar B.V., Omar S.A. Small extracellular vesicles derived from cord blood plasma and placental mesenchymal stem cells attenuate acute lung injury induced by lipopolysaccharide (LPS). *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 26, no. 1, art. 75. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26010075>
80. Yang J., Kang H., Liu Y., Lu S., Wu H., Zhang B., He Y., Zhou W. Harnessing tumor cell-derived exosomes for immune rejection management in corneal transplantation. *Adv. Sci.*, 2025, vol. 12, no. 2, art. 2409207. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202409207>
81. Zheng L., Han S., Enriquez J., Martinez O.M., Krams S.M. Graft-derived extracellular vesicles transport miRNAs to modulate macrophage polarization after heart transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2024, vol. 25, no. 4, pp. 682–694. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.11.021>
82. Figueroa-Valdés A.I., Luz-Crawford P., Herrera-Luna Y., Georges-Calderón N., García C., Tobar H.E., Araya M.J., Matas J., Donoso-Meneses D., de la Fuente C., Cuenca J., Parra E., Lillo F., Varela C., Cádiz M.I., Vernal R., Orloff A., Nardocci G., Castañeda V., Adasme-Vidal C., Kunze-Küllmer M., Hidalgo Y., Espinoza F., Khoury M., Alcayaga-Miranda F. Clinical-grade extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells: preclinical development and first-in-human intra-articular validation as therapeutics for knee osteoarthritis. *J. Nanobiotechnology*, 2025, vol. 23, art. 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-03088-x>

83. Yang F., Ni B., Liang X., He Y., Yuan C., Chu J., Huang Y., Zhong H., Yang L., Lu J., Xu Y., Zhang Q., Chen W. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles as nanotherapeutics for concanavalin a-induced hepatitis: modulating the gut–liver axis. *Stem. Cell. Res. Ther.*, 2025, vol. 16, art. 4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-04013-7>
84. Yuan M., Ma W., Liu B., Zou X., Huang B., Tian X., Jin Y., Zheng N., Wu Z., Wang Y. Delivery of therapeutic RNA by extracellular vesicles derived from *Saccharomyces cerevisiae* for medicine applications. *J. Pharm. Sci.*, 2024, vol. 113, no. 12, pp. 3574–3585. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.10.035>
85. Almeria C., Weiss R., Keck M., Weber V., Kasper C., Egger D. Dynamic cultivation of human mesenchymal stem/stromal cells for the production of extracellular vesicles in a 3D bioreactor system. *Biotechnol. Lett.*, 2024, vol. 46, pp. 279–293. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10529-024-03465-4>

Информация об авторах / *Information about the authors*

Щава Сергей Петрович – доцент Департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),
✉ Sergey_schava@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-5301-7584>

Sergey P. Shchava, Associate Professor, Department of Residency and Continuing Education, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 21.01.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 25.02.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.

Научная статья
УДК 618.14-006.6

Разновидности компрессионных швов на матку во время операции кесарева сечения: польза и риски

Дарья Евгеньевна Туз[✉], Ирина Петровна Коваль

Дальневосточный федеральный университет
Владивосток Российская Федерация;
[✉] dashakledeva23@gmail.com

Аннотация. В данной статье рассматриваются различные типы компрессионных швов на матку, используемые во время оперативных вмешательств, таких как кесарево сечение. Кесарево сечение является одним из наиболее распространённых методов родоразрешения и как правило выполняется в ситуациях, когда естественные роды сопряжены с риском для здоровья матери или плода. Одним из аспектов данной операции является предотвращение возможных осложнений, таких как послеродовое кровотечение, которое может возникнуть из-за недостаточной сократимости матки после родов.

Ключевые слова: компрессионные швы на матку, гипотония матки, кровотечение, кесарево сечение

Для цитирования: Туз Д.Е., Коваль И.П. Разновидности компрессионных швов на матку во время операции кесарева сечения: польза и риски // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 69–76.

Original article

Types of compression sutures on the uterus during cesarean section: benefits and risks

Daria E. Tuz[✉], Irina P. Koval

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation
[✉] dashakledeva23@gmail.com

Abstract. This article discusses the different types of uterine compression sutures used during surgical procedures such as cesarean section. Cesarean section is one of the most common methods of delivery and is usually performed in situations where vaginal delivery poses a risk to the health of the mother or fetus. One aspect of this procedure is to prevent possible complications such as postpartum hemorrhage, which can occur due to insufficient uterine contractility after delivery.

Keywords: uterine compression sutures, uterine hypotension, bleeding, cesarean section

For citation: Tuz D.E., Koval I.P. Types of compression sutures on the uterus during cesarean section: benefits and risks. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 69–76. (In Russ.).

Введение

Компрессионные швы на матке служат для обеспечения давления на шовный материал и ткани, что способствует улучшению гемостаза и снижению риска послеоперационных осложнений. Они могут быть различными по своей технике наложения, что определяет их эффективность и область применения. Существует несколько методов наложения швов, включая различные варианты циркулярных и векторных компрессионных швов, каждый из которых

имеет свои преимущества и показания к применению. Работы многих исследователей показывают, что использование компрессионных швов может значительно уменьшить уровень послеродового кровотечения, что является критически важным для здоровья женщины после родов [1].

Также важно отметить, что выбор конкретного типа шва зависит от клинической ситуации и особенностей каждой пациентки. Профессиональные рекомендации основаны на анализе литературных источников, а также на новых данных, выявленных в ходе исследований. Правильное применение компрессионных швов помогает минимизировать риски и способствует скорейшему восстановлению пациенток [2].

Тем не менее, несмотря на очевидные преимущества, каждый способ наложения шва имеет свои потенциальные риски, поэтому врачам необходимо учитывать многочисленные факторы, такие как анатомические особенности, общее состояние здоровья матери и сопутствующие патологии. Анализируется связь между типом наложенного шва и развитием осложнений, что даёт возможность формировать заранее подготовленные стратегии для решения возможных проблем. Этот аспект изучается в течение многолетнего практического опыта, а также научных исследований, направленных на улучшение результатов кесарева сечения [3].

Данная статья представляет собой обзор существующих подходов в применении компрессионных швов на матку, а также их оценки с точки зрения пользы и возможных рисков, что, надеемся, поможет улучшить качество медицинской помощи в процессе родоразрешения [4].

Цель работы: оптимизация техники кесарева сечения и повышение степени безопасности для женщин, проходящих через этот вид хирургического вмешательства; выявление оптимальных подходов к наложению швов, что может способствовать снижению частоты послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

Количественные данные включали в себя статистическую обработку информации с помощью программы SPSS Statistics, касающейся уровня послеродовых осложнений, сроков пребывания в стационаре, а также объёма кровопотери; для качественной оценки использовались методики наблюдения и анкеты, которые заполнялись как медицинским персоналом, так и самими пациентками.

Для анализа полученных данных использовались современные статистические программы (SPSS Statistics), что задействовало методы многовариантного анализа и корреляции. Это позволяло нам не только выявить связи между применяемыми методами наложения швов и количеством послеоперационных осложнений, но и провести сравнительный анализ с учётом различных демографических и клинических факторов.

При наложении компрессионных швов мы применяли несколько технологий, включая швы, которые накладывались в форме циркулярных швов и швов на нижний маточный сегмент (модифицированные швы). Эти методики изучались в рамках традиционных операций.

Данный подход позволил проанализировать всестороннюю и обширную литературу, касающуюся компрессионных швов. Обсуждая мнения и результаты различных авторов, можно было сформулировать выводы, основанные на наличии как положительных, так и отрицательных аспектов выбранных методов [3].

Группы пациенток

В рамках проведённого исследования было сформировано несколько групп женщин, которым проводились операции кесарева сечения с использованием различных компрессионных швов. Группы отличались по определяющим характеристикам, что позволило провести сравнительный анализ эффективности и безопасности применяемых методик.

Первую группу составили пациентки, которым проводилось кесарево сечение с наложением традиционных компрессионных швов. Данная группа включала 50 женщин с достаточно высоким риском послеоперационных осложнений, таких как маточное кровотечение или инфекции. Все участницы имели аналогичные медицинские показания, включая предлежание плаценты и многоплодную беременность. Возраст пациенток варьировался от 25 до 40 лет, что позволяло исследовать влияние этих факторов на результаты операции. Компрессионные швы в данной группе накладывались классическим способом, что позволяло создать стандартные условия для анализа и оценки результатов (табл. 1).

Таблица / Table 1

Параметры групп
Group parameters

	I группа (50 чел.)	II группа (50 чел.)	III группа (50 чел.)
Возраст	25–40 (33 +/- 7,5)	27–43 (34 +/- 8)	23–39 (32 +/- 8)
Паритет	I – 10%	I – 12%	I – 10%
	II – 24%	II – 26%	II – 24%
	III – 32%	III – 43%	III – 46%
	IV – 16%	IV – 11%	IV – 13%
	V – 8%	V – 2%	V – 2%
	VI – 6%	VI – 4%	VI – 5%
	VII – 4%	VII – 2%	
Наличие соматической патологии	100%	100%	100%
Акушерско-гинекологический анамнез	100%	100%	100%
Показания для операции кесарева сечения			
Дискоординация родовой деятельности	12%	15%	14%
Незрелые родовые пути	4%	9%	7%
Неудачная попытка преиндукции	6%	7%	4%
ПОНРП	18%	14%	17%
Низкая плацентация	5%	3%	6%
Многоплодная беременность	8%	9%	11%
Клинический узкий таз	14%	13%	11%
Острая гипоксия плода	11%	7%	9%
Тяжёлая экстрагенитальная патология	10%	13%	8%
Неправильное положение плода	12%	10%	13%

Во вторую группу вошли пациентки, которым проводилось кесарево сечение с использованием новых технологий швов. В эту группу вошло 50 женщин, которые согласились пройти процедуру с наложением модифицированных компрессионных приёмов. Женщины также имели разнообразные сопутствующие заболевания, что делало группу более гомогенной с точки зрения патологии (табл. 1).

Третья группа представила собой контрольную группу, состоящую из 50 пациенток, которым проводилось кесарево сечение без применения компрессионных швов. Эти женщины имели те же клинические показания, что и остальные участницы исследования, что позволяло провести адекватное сравнение и проанализировать результаты операции. Оценка их состояния после вмешательства служила контрольным показателем для оценки эффективности применяемых компрессионных швов в первых двух группах (табл. 1).

Данная стратегия группировки была выбрана для минимизации влияния различных факторов на результаты, обеспечивая при этом репрезентативность и надёжность данных. Процесс отбора участниц был нацелен на создание однородных групп, что способствовало более точному сравнению получаемых результатов. **Все участницы получили полную информацию о целях и методах исследования и подписали информированное согласие**, что отвечало этическим нормам исследования [3]. Каждая группа опиралась на строгие критерии включения и исключения, что позволяло уменьшить количество возможных искажений в полученных данных. Тщательный выбор групп способствовал более глубокому анализу и обоснованию полученных результатов [5].

Обсуждение результатов

В ходе исследования были проанализированы результаты использования различных типов компрессионных швов на матку во время кесарева сечения. Все данные были собраны и обработаны с использованием стандартизированных методов, что обеспечило высокую степень достоверности полученных результатов. Исследование показало, что использование компрессионных швов значительно влияет на снижение уровня послеродовых осложнений, в частности на маточное кровотечение [6].

В первой группе, где применялись традиционные компрессионные швы, было отмечено, что уровень послеродового кровотечения составил 12% (6 человек). По сравнению с результатами контрольной группы, где швы не использовались, этот показатель, равный 22% (11 человек), свидетельствует о высокой эффективности выбранного метода. Однако стоит отметить, что использование традиционных швов также сопровождалось рядом осложнений, таких как инфекции в области шва, которые были зарегистрированы у 2% (1 человек) пациенток [7].

Во второй группе, где применялись современные модифицированные компрессионные швы, показатели послеоперационных осложнений составили 6% (3 человека) и включали воспалительные процессы в области шва, что значительно ниже, чем в первой группе. Участницы второй группы также отмечали более короткий восстанавливающий период, что указывало на положительное воздействие выбранной методики на общее состояние здоровья [5].

Контрольная группа показала следующие результаты: участницы, у которых кесарево сечение проводилось без применения компрессионных швов, чаще сталкивались с проблемами, связанными как с маточной инволюцией, так и с инфекциями. Уровень инфекционных

осложнений составил 6% (3 человека), что является значительным показателем для группы, которая не использовала компрессионные технологии [8].

Сравнительный анализ между всеми тремя группами подтвердил, что применение компрессионных швов не только снижает уровень геморрагических осложнений, но и влияет на сроки восстановительного периода [8].

Таким образом, полученные данные демонстрируют значительные преимущества использования компрессионных швов на матку, подтверждая эффективность и безопасность данной методики. Применение современных технологий шва обуславливает положительный тренд на минимизацию послеоперационных осложнений и ускорение процессов восстановления, что подчёркивает важность внедрения таких подходов в клиническую практику [5].

Польза и риски компрессионных швов

Применение компрессионных швов в хирургии, особенно во время кесарева сечения, вызывает интерес со стороны клиницистов, так как эти методики могут существенно повлиять на исход операции и последующее восстановление пациенток. Обсуждение основных положительных и отрицательных аспектов, связанных с использованием компрессионных швов, позволяет более эффективно подходить к выбору тактики лечения и минимизировать риски [9].

Польза компрессионных швов очевидна. Основное преимущество заключается в снижении уровня маточного кровотечения, что является критически важным при выполнении кесарева сечения. Традиционные и модифицированные компрессионные швы обеспечивают надёжный гемостаз, позволяя уменьшить количество вмешательств, связанных с геморрагией. Согласно проведённым исследованиям, использование методов компрессии может снизить риск послеоперационных осложнений на 30–50%, что в значительной мере улучшает исходы для пациенток [3].

Кроме того, компрессионные швы способствуют более быстрому восстановлению матки после родов. Это связано с тем, что швы поддерживают правильное анатомическое положение матки и уменьшают травматизацию тканей. Пациентки, которые подвергались компрессии, сообщали о меньшем уровне болевых ощущений и более быстром возвращении к обычной деятельности, что также является важным аспектом для их психоэмоционального состояния после родов (табл. 2, 3) [10].

Таблица / Table 2

Оценка болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале

Assessment of pain syndrome according to visual analog scale

	I группа (50 чел.)	II группа (50 чел.)	III группа (50 чел.)
Через 8 ч	4–5	3–4	5–6
Через 24 ч	2–3	2–3	4–5
Через 48 ч	1–2	0–1	2–3

Однако нельзя игнорировать и риски, связанные с применением компрессионных швов. Одним из основных негативных аспектов является возможность развития послеоперационных инфекций. Хотя общий уровень инфицирования в группах с компрессионными швами ниже, чем в контрольной группе, всё же случаи инфекций обнаруживались у некоторых пациенток.

Это может быть связано с индивидуальными особенностями организма, степенью кровоснабжения тканей и техникой наложения шва [1].

Таблица / Table 3

Сроки восстановления
Recovery times

	I группа (50 чел.)	II группа (50 чел.)	III группа (50 чел.)
Активизирована в пределах палаты, ч	5–6	4–5	6–8
Уход за ребёнком, ч	9–10	8–9	11–12
Установление грудного вскармливания, сут.	3–4	2–3	3–4
Выписка из родильного дома, сут.	5–6	5	5–8
Исчезновение болей в области операционной раны, мес.	5–6	4–5	7–8

Дополнительным риском является возможность создания чрезмерного давления на матку, что может повлечь за собой нарушение кровообращения или привести к некрозу тканей, особенно в случаях неадекватного выполнения хирургической техники. Наиболее уязвимыми являются пациенты с предшествующими заболеваниями, которые могут негативно повлиять на заживление швов [4].

Сложности и риски, связанные с долговременным использованием компрессионных швов, также требуют внимания. Иногда у пациенток наблюдается недостаточная инволюция матки, что может вызвать необходимость в длительной медицинской помощи или повторных вмешательствах. Эти аспекты требуют индивидуального подхода, где оценка риска и преимущества использования компрессионных методов должна быть сбалансирована с учётом клинической ситуации конкретной пациентки [1].

Таким образом, применение компрессионных швов имеет многообещающие перспективы, подтверждённые позитивными результатами. Однако важным остаётся индивидуальный подход и тщательное взвешивание всех рисков, для того чтобы выбрать наиболее подходящую стратегию в хирургической практике.

Заключение

Подводя итоги проведённого исследования, можно выделить несколько ключевых аспектов, касающихся применения компрессионных швов на матку во время операции кесарева сечения. Эти выводы основаны на комплексном анализе собранных данных, а также на оценке результатов применения компрессионных технологий в хирургической практике [8].

Во-первых, использование компрессионных швов значительно снижает уровень маточного кровотечения после операции. По данным исследования, частота послеродовых осложнений у пациенток, которым были наложены компрессионные швы, в два раза ниже по сравнению с контрольной группой, где швы не применялись [1]. Это подчёркивает важность внедрения данных технологий в клиническую практику, особенно в тех случаях, когда существует риск развития геморрагии.

Во-вторых, применение данных швов положительно сказывается на процессе восстановления. Пациентки, которым выполняли кесарево сечение с использованием компрессионных швов, отмечали снижение уровня боли и более быстрое возвращение к обычной жизни [7].

В-третьих, несмотря на значительные преимущества, использование компрессионных швов не лишено своих рисков. Некоторое количество пациенток столкнулось с инфекционными осложнениями, что требует повышенного внимания к технике наложения швов и соблюдению асептических условий в операционной. Важно отметить, что уровень инфекций в группах с компрессионными швами был ниже по сравнению с контрольной группой, но эти данные также подтверждают необходимость тщательного мониторинга состояния пациенток после хирургического вмешательства [1].

Кроме того, результаты исследования показывают, что выбор конкретного метода компрессионного шва должен основываться на индивидуальных показаниях и противопоказаниях пациентки. Адаптируемость к особенностям клинической ситуации может значительно повысить успешность операции и уменьшить вероятность осложнений [10].

На основании проведенного исследования можно рекомендовать дальнейшее внедрение методов наложения компрессионных швов в практику акушерства и гинекологии. Это способно не только повысить безопасность операций, но и улучшить качество послеродового ухода за пациентками. Объективные данные и положительный опыт применения данных методов подтверждают их актуальность и целесообразность использования в современной хирургии [4].

Вклад авторов / Contribution of the authors

Д.Е. Туз – сбор и обработка материала, написание текста; И.П. Коваль – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста.

D.E. Tuz – collection and processing of material, writing of text; I.P. Koval – concept and design of the study, statistical processing of data, editing of text.

Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards

Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. Евсеева М.П., Иванян А.Н., Киракосян Л.С. Компрессионные швы на матку: метод хирургического гемостаза во время кесарева сечения (гистероскопический контроль) // В мире научных открытий. 2016. № 12(84). С. 28–39. EDN: XGYTQL
Evseeva M.P., Ivanyan A.N., Kirakosyan L.S. Uterine compression sutures: a method of surgical haemostasis during caesarean delivery (hysteroscopic assessment). *In the World of Scientific Discoveries*, 2016, no. 12(84), pp. 28–39. (In Russ.).
2. Kwong L.T., So P.L., Wong S.F. Uterine suturing using compression sutures with additional hemostatic procedures to stop postpartum bleeding. *Obstet Gynaecol Res.*, 2020, vol. 46, no. 11, pp. 2332–2339. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14426>
3. Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Хлуденцова А.А. Частота встречаемости, основные факторы риска и эффективность лечения пациенток с послеродовыми кровотечениями // Доктор.Ру. 2023. Т. 22, № 5. С. 14–19. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19>

- Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Apresyan S.V., Artymuk D.A., Shibelgut N.M., Batina N.A., Khludentsova A.A. Frequency of occurrence, main risk factors and effectiveness of treatment of patients with postpartum hemorrhage. *Doctor.Ru*, 2023, vol. 22, no. 5, pp. 14–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19>
4. Легалова Т.В., Кукарская И.И. Современный подход к консервативному лечению послеродовых гипотонических кровотечений методом баллонной тампонады матки // Доктор.Ру. 2017. № 9(138). С. 52–57. EDN: ZNDYSV
Legalova T.V., Kukarskaya I.I. The current approach to conservative treatment of hypotonic postpartum hemorrhage using intrauterine balloon tamponade. *Doctor.Ru*, 2017, pp. 52–57. (In Russ.).
 5. Buchgul H., Madar H., Resch B., Pineles B.L., Mattuizzi A., Froehliger A., Sentilles L. Uterine-sparing surgical procedures for postpartum hemorrhage control. *Am J Obstet Gynecol*, 2024, vol. 230, no. 3, pp. s1066–s1075.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.018>
 6. Santos R.R., Martins I., Claude N., Santo S. Uterine preservation using Alcide-Pereira compression sutures in postpartum uterine atony. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2022, vol. 277, pp. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.008>
 7. Garcia R., Assaf-Balut M., El-Bakkali S., Perez de Avila-Benavides I., Huertes-Fernandez M.A. Uterine necrosis after hemostatic compression suture placement: a case report and literature review. *Rev Colomb Obstet Ginecol.*, 2022, vol. 73, no. 4, pp. 378–387. DOI: <https://doi.org/10.18597/rcog.3856>
 8. Subbaiya M., Chaturvedula L., Kubera N.S., Raj A. Subsequent pregnancy outcomes after uterine compression suturing for postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2022, vol. 156, iss. 3, pp. 475–480. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13710>
 9. Hofmeyr G.D. New concepts and improvisation in the treatment of postpartum hemorrhage: a review of new methods. *Reprod Health*, 2023, vol. 20, art. 116. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-023-01657-1>
 10. Kelly F.J., Wandabwa J.N., Musa H.A., Weeks A.D. Mechanical and surgical interventions for the treatment of primary postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2020, no. 7, art. CD013663. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013663>

Информация об авторах / Information about the authors

Туз Дарья Евгеньевна – ординатор по специальности «Акушерство и гинекология» Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ dashakledeva23@gmail.com

Darya E. Tuz, Resident in the Specialty «Obstetrics and Gynecology» of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Коваль Ирина Петровна – кандидат медицинских наук, доцент Департамента ординатуры и дополнительного образования, руководитель образовательной программы ординатуры «Акушерство и гинекология», доцент Департамента хирургических дисциплин Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ koval.ip@dvfu.ru

Irina P. Koval, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Residency and Continuing Education, Head of the Educational Program of the Residency «Obstetrics and Gynecology», of the Department of Surgical Disciplines of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 18.03.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 26.03.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.

Клинический случай
УДК 616.831-002

Клещевой энцефалит в Приморском крае с описанием клинического случая

Александр Фёдорович Попов^{1,4}, Павел Павлович Калинин^{1,3},
Светлана Артемьевна Лозовская², Артур Русланович Погорелов², Денис Павлович Калинин³,
Владимир Николаевич Котельников⁴, Галина Николаевна Бондарь^{1, ✉}

¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

² Тихоокеанский институт географии ДВО РАН, Владивосток, Российская Федерация

³ 1477 Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота,
Владивосток, Российская Федерация

⁴ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,
Владивосток, Российская Федерация

✉ bondar.gn@dvfu.ru

Аннотация. Актуальность проблемы вирусного клещевого энцефалита в Приморском крае обусловлена как широтой его распространения, так и большим разнообразием клинических вариантов. В последние 5 лет (2019–2023 гг.) преобладала лихорадочная форма (55,1%), реже регистрировались очаговая (25,9%), менингеальная (6,9%), инспарантная (12,1%) формы. Летальность за этот же период составила 10,3%. В 2023 г. показатель летальности был 23,1%, смертности – 0,17% на 100 тыс. населения. Цель публикации – привлечь внимание врачей к известной болезни, напомнить клинику очаговой формы, возникшей как следствие игнорирования вакцинации. В статье приведён клинический пример больного с хроническим клещевым вирусным энцефалитом, инициальный прогрессивный непрерывно прогрессирующий вариант, энцефалополиомиелитическая форма с развитием вялого, преимущественно верхнего, глубокого тетрапареза, левостороннего периферического прозопареза, бульбарного, псевдобульбарного синдромов, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, тяжёлого течения, стадия прогрессирования.

Ключевые слова: Приморский край, Хасанский район, вирусный клещевой энцефалит, очаговая форма
Для цитирования: Попов А.Ф., Калинин П.П., Лозовская С.А., Погорелов А.Р., Калинин Д.П., Котельников В.Н., Бондарь Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае с описанием клинического случая // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 77–86.

Clinical case

Tick-borne encephalitis in Primorsky Krai with a description of a clinical case

Alexander F. Popov^{1,4}, Pavel P. Kalinsky^{1,3}, Svetlana A. Lozovskaya², Artur R. Pogorelov²,
Denis P. Kalinsky³, Vladimir N. Kotelnikov⁴, Galina N. Bondar^{1, ✉}

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

² Pacific Institute of Geography, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,
Vladivostok, Russian Federation

³ 1477 Naval Clinical Hospital, Vladivostok, Russian Federation

⁴ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian Federation

✉ bondar.gn@dvfu.ru

© Попов А.Ф., Калинин П.П., Лозовская С.А., Погорелов А.Р., Калинин Д.П., Котельников В.Н.,
Бондарь Г.Н., 2024

Abstract. The urgency of the problem of viral tick-borne encephalitis in Primorsky Krai is due to both the breadth of its spread and the wide variety of clinical variants. Over the past 5 years (2019–2023), febrile form prevailed (55.1%), focal (25.9%), meningeal (6.9%), and infrequent (12.1%) forms. The mortality rate for the same period was 10.3%. In 2023, the mortality rate was 23.1%, the mortality rate was 0.17% per 100,000 population. The purpose of the publication is to draw the attention of doctors to a known disease, to recall the clinic of the focal form that arose as a result of ignoring vaccination. The article provides a clinical example of a patient with chronic tick-borne viral encephalitis, an initial progressive continuously progressive variant, encephalopolyomyelitis with the development of flaccid, mainly upper, deep tetraparesis, left-sided peripheral prosoparesis, bulbar, pseudobulbar syndromes, pelvic organ dysfunction.

Keywords: Primorsky Krai, Khasansky District, viral tick-borne encephalitis, focal form

For citation: Popov A.F., Kalinskiy P.P., Lozovskaya S.A., Pogorelov A.R., Kalinskiy D.P., Kotelnikov V.N., Bondar G.N. Tick-borne encephalitis in Primorsky Krai with a description of a clinical case. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 77–86. (In Russ.).

Введение

В Приморском крае вирусный клещевой энцефалит (ВКЭ) занимает наиболее важное место в эпидемиологическом аспекте по тяжести течения и показателям летальности. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом характеризуется периодическими подъёмами и спадами, неравномерно распределяясь по территории края, что связано с природно-экологическими особенностями Приморья, определяющими существование очагов клещевого энцефалита и закономерности их формирования и функционирования. По данным на август 2024 года, с начала эпидемиологического сезона более 7 тыс. жителей Приморья обратились в больницы края с укусами клещей, 1878 из них – дети. После укусов клещей 62 жителя Приморья заразились боррелиозом, 46 – риккетсиозом и 8 – энцефалитом (это жители Тернейского, Пожарского и Чугуевского районов, Находки, Дальнегорска, Владивостока). В то же время отмечена стойкая тенденция к снижению распространённости клещевого вирусного энцефалита в Приморском крае с 3,15 до 0,7 случаев на 100 тыс. населения за период 2000–2023 гг. [1].

Цель исследования – охарактеризовать клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита на территории Приморского края за период 2000–2023 гг.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили: государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2023 году» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, исследования Тихоокеанского института географии ДВО РАН по клещевым инфекциям, история болезни пациента.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время продолжается освоение природных ресурсов Приморского края, поэтому меняется облик естественных ландшафтов районов. В результате усиливается антропогенный пресс на территорию (расширение площади сельскохозяйственных угодий, выпас скота, строительство новых промышленных объектов, создание природно-охраняемых территорий, усиление рекреационной нагрузки на территорию, развитие туризма), по результатам

ранних исследований авторов и данных других исследований более опасными, в связи с рисками заражения клещевыми инфекциями, становятся вторичные леса, возникающие в переходной (экотонной) зоне между ними [2].

Очаги ВКЭ экотонного типа представляют сложные экологические системы, в пределах которых формируются своеобразные смешанные сообщества из представителей как таёжной, так и лесостепной фауны и флоры. Пространственная структура колонизации иксодовых клещей здесь отражает ландшафтную дифференциацию территории, климатические и экологические условия существования и чётко реагирует на изменения места обитаний. Колеблется по годам видовой состав и численность иксодовых клещей и прокормителей, их агрессивность при нападении на человека, активность циркуляции вирусов в клещах, их вирусофорность. Основными переносчиками вируса КЭ здесь становятся, кроме клещей *I. persulcatus*, клещи *H. concinna* и *D. silvarum*. Прокормителями личинок и нимф клещей являются полевая мышь, дальневосточная, красная и красно-серая полёвки, вытесняющие из биотопов восточноазиатскую мышь.

Таким образом, в экотонных очагах в разные годы создаются специфические условия, вызывающие трансформацию природных очагов инфекции, перестройку их структуры. В таких очагах формируются и активно циркулируют различные по патогенетическим и экологическим характеристикам штаммы вируса клещевого энцефалита, что в конечном итоге вызывает активизацию или затухание природных очагов. Штаммы вируса КЭ, изолированные из биологического материала, собранного в подобных смешанных очагах (иксодовые клещи, мышевидные грызуны, кровь людей и т.д.), обладали широким диапазоном вирулентности: от низковирулентных, обладающих способностью формировать иммунную прослойку к ВКЭ среди населения, до высоковирулентных, вызывающих среди людей тяжёлые формы энцефалита с летальным исходом.

В связи с этим колеблется и заболеваемость населения ВКЭ при увеличении посещаемости природных очагов как местным населением, так и новым контингентом работающих на изменённых территориях людей, не обладающих активным иммунитетом к вирусу. Особенностью последних лет в Приморском крае является сохранение высоких показателей заболеваемости городского населения. Доля заболевших городских жителей продолжает оставаться высокой, за последние 5 лет составила 62,1%. В структуре заболевших в 2023 г. на городских жителей приходилось 76,9% (2022 г. – 50,0%, 2021 г. – 100%, 2020 г. – 45,5%, 2019 г. – 66,7%). Более активное вовлечение в эпидемический процесс жителей городов связано с активным посещением природных биотопов с целью сбора дикоросов и работой на садово-огородных участках. В 2023 г. в 84,6% от всех случаев заражение носило бытовой характер и произошло: при проживании в лесной зоне – 45,4%, при сборе дикоросов – 9,1%, на рыбалке – 18,2%, при работе на садово-огородных участках – 9,1%, при отдыхе на природе – 18,2%. Преобладающее число заболевших за последние 5 лет среди взрослого населения – 77,6%, на долю детского населения пришлось в среднем 22,4%. Из общего количества заболевших взрослых преобладали лица активного трудоспособного возраста (18–59 лет) – 66,7%, лица старше 60 лет – 33,3%. Мужчины значительно чаще вовлекались в заболеваемость – 91,7% в структуре заболевших взрослых. Заболеваемость клещевым энцефалитом в 2023 г. регистрировалась на 10 территориях Приморского края (в 2022 г. – на 10, в 2021 г. – на 2, в 2020 г. – на 7, в 2019 г. – на 8 территориях).

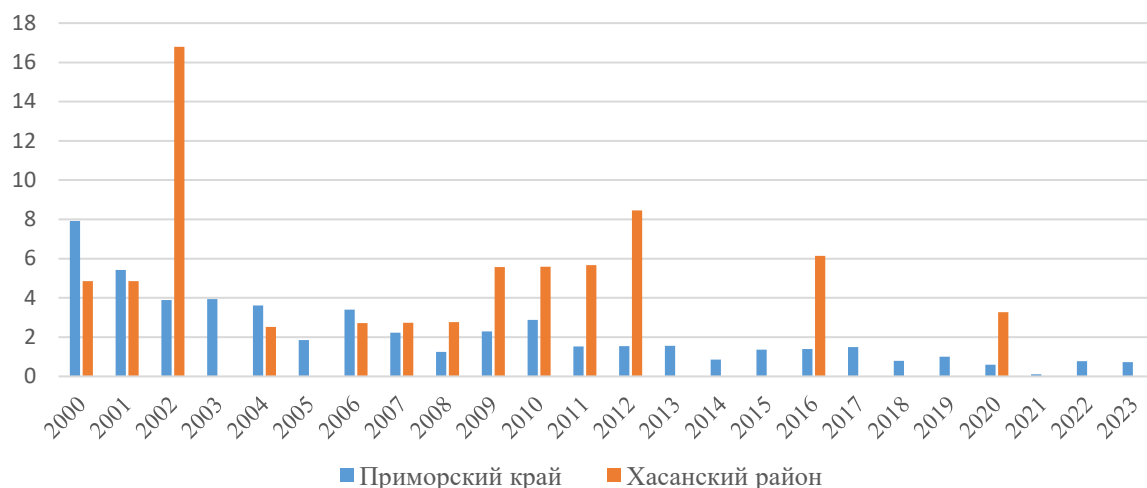


Рис. 1. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Хасанском районе и Приморском крае за период 2000–2023 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Incidence of tick-borne encephalitis in the Khasansky District and Primorsky Krai for the period 2000–2023 (per 100 thousand population)

Территорией риска явился Тернейский район: зафиксирован максимальный показатель – 19,7 случаев на 100 тыс. населения [1, 3]. В Хасанском районе за последние 20 лет отмечался более высокий уровень заболеваемости ВКЭ, чем в Приморском крае. Однако в последние годы он имел устойчивую тенденцию к снижению (до 0 в отдельные годы), как и показатели заболеваемости в среднем по краю (рис. 1).

Кроме того, исследования природных очагов инфекций в Хасанском районе выявили новые случаи заболеваний не только вирусной, но и бактериальной этиологии, объединённые в группу инфекций, передающихся клещами. В экотонных очагах района в последние годы на фоне общего снижения заболеваемости клещевым энцефалитом на первое место вышел клещевой сибирский тиф (клещевой риккетсиоз), потеснив в 2022 году и иксодовый клещевой боррелиоз [4]. Причины вытеснения возбудителей одних заболеваний другими в смешанных очагах инфекций, возможно, связаны с флуктуациями экологической ситуации в самих природных очагах по годам и регулярным притоком на исследованные территории неиммунных контингентов пришлого населения, не имеющих прививки от циркулирующих (превалирующих) в исследованных районах в настоящее время как новых, так и старых возбудителей инфекций. Заражения людей клещевыми инфекциями фиксировались по всей территории Хасанского района. Всего за период 2017–2023 гг. зафиксирован 31 случай заражения клещевыми инфекциями. Достоверно определённые места заражения были расположены чаще около населённых пунктов, а также в рекреационных местностях поблизости от побережья Японского моря (п. Славянка, с. Занадворовка, с. Кравцовка, с. Мраморное, с. Рязановка, п. Хасан, б. Витязь, п. Баневурово, с. Перевозное, с/о Рыбак).

Большая часть выявленных мест заражений приурочена к ранее выделенным природным очагам Хасанско-Шкотовского очагового района клещевого энцефалита [5]. Особенности численности и распределения переносчика с учётом нерегулярной заболеваемости определили доминирование в этом районе лихорадочной формы клещевого энцефалита [3], что наблюдается и в настоящее время. В то же время все районы Приморского края, не исключая Хасанского, остаются эндемичными по клещевому энцефалиту и другим клещевым инфекциям. При

этом более четверти обследуемых в крае иксодовых клещей заражены различными клещевыми инфекциями [5, 6], что определяет в долгосрочной перспективе значительные риски заболеваемости среди населения.

Приводим выписку из истории болезни пациента с очаговой формой клещевого энцефалита, развившемся на фоне острого нарушения мозгового кровообращения.

У пациента П., 45 лет, 03.07.23 внезапно на фоне полного здоровья без видимой причины возник генерализованный судорожный приступ с кратковременной потерей сознания. Бригадой СМП доставлен в КГБУЗ «Хасанская центральная районная больница». При осмотре врачом диагностировано снижение силы в левой верхней конечности до 3 баллов, нарушение речи. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, патологии не выявлено. Учитывая внезапно возникший эпизод пароксизмального расстройства сознания, очаговую неврологическую симптоматику, гипертоническую болезнь и атеросклероз брахиоцефальных артерий в анамнезе, выставлен диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу». Отсутствие рентгенологических изменений на КТ объяснено непродолжительным периодом заболевания (исследование выполнено через 90 минут с момента первых симптомов). По согласованию с региональным сосудистым центром проведена тромболитическая терапия, после проведения которой речь восстановилась, парез в левой руке уменьшился до 4 баллов. Пульс – 74 уд/мин, АД – 140/90 мм рт. ст., органы и системы без особенностей. Через сутки с момента заболевания пациент предъявил жалобы на снижение силы в руках, общую слабость. При дополнительном сборе анамнеза установлено, что 26.06.2023 г. и 28.06.2023 г. пациент находился в лесу, было присасывание двух клещей, которых удалил самостоятельно, за медицинской помощью не обращался. Ранее от клещевого энцефалита не прививался, проживал на Камчатке.

С диагностической целью 04.07.23 выполнена люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, реакция Панди ++, белок – 0,549 г/л, цитоз – 26 кл/мл, лимфоциты – 21%, нейтрофилы – 79%. 05.07.23 г. повысилась температура тела до 38,5°C, усилился парез в руках до 3 баллов, появилось незначительное снижение силы в мышцах плечевого пояса, усилилась общая слабость. Состояние продолжало прогрессивно ухудшаться. Иммуноферментный анализ (ИФА) на клещевые инфекции выявил положительную IgM на КЭ, КП-13,7, IgG отрицательные, ИФА на клещевой боррелиоз, моноцитарный эрлихиоз, анаплазмоз – отрицательные. 06.07.23 г. на фоне сохраняющейся гипертермии появилась многократная рвота, нарастал парез мышц плечевого пояса и верхних конечностей, появились дыхательная недостаточность, снижение уровня сознания до оглушения. Проводилась комплексная терапия, включающая введение противоклещевого иммуноглобулина с 06.07. по 07.07.23, введено 16 мл. Учитывая сроки заболевания, отсутствие вируса в ликворе и крови, иммунотерапия прекращена 08.07.23. 07.07.2023 г. в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью и снижением уровня сознания до комы 1 пациент переведён на ИВЛ и для дальнейшего лечения реанимобилем на аппарате ИВЛ перевезён в центральное лечебное учреждение ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ.

При поступлении состояние тяжёлое. Сознание на уровне кома 2. ИВЛ осуществлялась через интубационную трубку. Лицо симметричное. Зрачки округлой формы. D=S=3 мм. Фотореакция не вызывается. Диффузная мышечная гипотония и арефлексия. Менингеальные знаки не определялись. Тоны сердца ясные. А/Д – 120/80 мм рт. ст. Пульс – 88 ударов в 1 минуту.

Дыхание везикулярное, ослаблено в нижней доле правого лёгкого. Живот мягкий, безболезнен. Моча выводилась через уретральный катетер. Выполнено контрольное КТ головного мозга – выявлены ишемические изменения на уровне базальных ядер с обеих сторон. Повторная спинномозговая пункция от 07.07.23, ликвор бесцветный, прозрачный, реакция Панди ++, белок – 0,33 г/л, цитоз – 78/3 кл/мл, лимфоциты – 82%, нейтрофилы – 18%, методом ПЦР РНК вируса клещевого энцефалита не определялась. В клиническом анализе крови Нв – 136 г/л, эритроциты – $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит – 40%, тромбоциты – $187 \cdot 10^9$ /л, креатинин – 79 мкмоль/л, мочевины – 8,5 ммоль/л, общий билирубин – 16 мкмоль/л, АЛАТ – 16 ЕД/л, АСАТ – 17 ЕД/л, общий белок – 63 г/л, альбумин – 30,3 г/л, СРБ – 51 мг/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л, Na – 135 ммоль/л, хлор – 94 ммоль/л, АЧТВ – 68 сек., прокальцитонин – менее 0,05 нг/мл. На КТ органов грудной клетки признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии, хронического трахеобронхита. УЗИ органов брюшной полости: минимальная гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы, наличие небольшого количества свободной жидкости в плевральной полости справа. Эхокардиография: атеросклеротическое поражение стенок аорты, створок, митрального клапана. Аортальная недостаточность 1 степени. Митральная недостаточность 2 степени. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Нарушение диастолической функции левого желудочка по гипертрофическому типу. Установлен диагноз «клещевой энцефалит», менингоэнцефалитическая форма (укус клещей 26–28.06.23, ИФА на КЭ IgM положительная), тяжёлое течение. ИФА на КЭ от 12.07.23: IgM положительные, КР-12,8, IgG – слабо положительные. Осложнение: правосторонняя нижнедолевая пневмония. Сатурация (SpO₂) – 90%. Моча выводилась по уретральному катетеру. Продолжалась интенсивная терапия, антибактериальное лечение.

15.07.2023 г. гипертермия уменьшилась до субфебрильной, уровень сознания – сопор, проявления пневмонии купированы, нормализовалась сатурация, но дыхание оставалось ослабленным в нижних долях обоих лёгких, определялись проводные сухие хрипы. Из трахеобронхиального дерева выделялось большое количество густой слизистой мокроты, требующей необходимости регулярного проведения санации. Продолжалась респираторная поддержка через трахеостомическую трубку аппаратом Hamilton C1 в режиме Spont с параметрами: FiO₂ = 0,35; PEEP = 10 см H₂O, PS = 15 см, на этом фоне ЧД – 14–20 в 1 минуту, Vt = 600–800 мл, SpO₂ = 97–100%. При дальнейшем наблюдении наступило восстановление сознания до ясного, однако в неврологическом статусе сохранялись выраженные нарушения функции нервной системы в виде вялого тетрапареза до 2 баллов в руках и 3 баллов в ногах, вялого пареза, снижения силы мышц плечевого пояса, дыхательной мускулатуры и ослабления диафрагмального дыхания. С целью продолжения ИВЛ проведена трахеостомия. С 15.07.2023 г. до 08.10.2023 г. пациент находился на ИВЛ. Состояние расценивалось как тяжёлое с незначительной, медленной положительной динамикой.

С 09.10.2023 г. состояние средней тяжести, пациент стал дышать самостоятельно в дневное время с подачей кислорода через импровизированный «искусственный нос» с теплообменником, сохраняя уровень сатурации SpO₂ = 95–97%. В ночное время уровень сатурации снижался до 90–93% и возобновлялась респираторная поддержка аппаратом Hamilton C1. Энтеральное питание проводилось по назогастральному зонду.

31.10.2023 г. пациент переведён на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку с теплообменником, питание самостоятельное с помощью медицинского персонала.

Моча выводилась по уретральному катетеру. В крови сохранялись IgM, выросли IgG к вирусу клещевого энцефалита.

Проведено лечение: режим – 1. Диета – нутриэн, стол 15 протёртый, противоклещевой иммуноглобулин, антибиотики (меропенем, моксифлоксацин, цефеперим+сульбактам), антикоагулянты (эноксапарин), муколитики, нейрометаболиты (цитиколин, церебролизин), статины, гастропротекторы, глюкокортикостероиды, трансфузия эритроцитарной массы, симптоматическая терапия, санационная трахеобронхоскопия, лечебная физкультура.

При выписке сознание ясное. В пространстве, времени и собственной личности ориентирован правильно. Зрачки округлой формы. Фотореакции живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объёме. Реакция на конвергенцию с аккомодацией сохранена. Диплопии, нистагма нет. Речь сохранена, но полная, объективная оценка затруднена из-за наличия трахеостомы. Сглаженность левой носогубной складки, левая глазная щель шире справа из-за умеренного левостороннего прозопареза. При зажмуривании лагофтальм слева до 5 мм. Зрачки с живыми симметричными фотореакциями. Движения глазных яблок в полном объёме. Глотание и фонация сохранены. Язык по средней линии. Гипотрофия грудных мышц, надостной, подостной с двух сторон, мышц шеи, S>D. Мышечный тонус в конечностях снижен, D=S. Мышечная сила в проксимальных отделах верхних конечностей – 1–2 балла, дистально – 2–3 балла. Мышечная сила в нижних конечностях: справа дистально и проксимально – 4 балла, слева проксимально в сгибателях – 2 балла, в разгибателях – 3 балла. Глубокие рефлексы с рук не вызываются, D=S. Глубокие рефлексы с ног: слева выше, чем справа. Патологических пирамидных кистевых рефлексов нет. Патологический пирамидный стопный рефлекс Бабинского слева. Поверхностные брюшные рефлексы не вызываются. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не предъявляет. Симптомов натяжения нервов нет. Координаторные пробы с конечностей (пальценосовую, пальце-молоточковую, пяточно-коленную) оценить невозможно из-за выраженного пареза. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов: функционирующий мочевого катетер, дефекация в подгузник. Стационарное лечение – 151 день.

Выписной диагноз: хронический клещевой вирусный энцефалит, инициальный прогрессирующий непрерывно прогрессирующий вариант, энцефалополиомиелитическая форма с развитием вялого, преимущественно верхнего, глубокого тетрапареза, левостороннего периферического прозопареза, бульбарного, псевдобульбарного синдромов, нарушения функции тазовых органов по центральному типу, тяжёлого течения, стадия прогрессирования. Сопутствующие заболевания: цереброваскулярная болезнь. Ранний восстановительный период острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (атеротромботический подтип по TOAST) в бассейне правой средней мозговой артерии от 03.07.2023 г. с развитием незначительно выраженного левостороннего гемипареза. Правосторонняя нижнедолевая пневмония.

Заключение

Причинами развития хронической формы клещевого энцефалита могут быть следующие факторы: способность вируса клещевого энцефалита к длительной персистенции (как видовой признак вируса); нейротропность вируса; репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта; диффузность распространения вируса в нервной системе;

изменённая иммунная реактивность организма человека [7, 8]. Хронический клещевой энцефалит – редкая и не в полной мере изученная патология, при которой организм не в состоянии полностью избавиться от вируса. Вирус остаётся в центральной нервной системе, преимущественно в моторных структурах, поддерживая в них дегенеративно-воспалительный процесс [9]. Клинический случай характеризовался ярким клиническим началом в виде общепаразитарной и неврологической симптоматики с последующим прогрессивно-ремиттирующим течением, приведший к инвалидизации молодого мужчину. Аналогичных случаев в последние годы в Приморском крае не регистрировалось.

Обременяющими факторами такого течения клещевого энцефалита явились отягощённый преморбидный фон, повышенные физические и психоэмоциональные нагрузки, смена климатического пояса (прибыл в Приморье за месяц до заболевания), острое нарушение мозгового кровообращения, отсутствие вакцинации на догоспитальном этапе.

Вклад авторов / Contribution of the authors

А.Ф. Попов, С.А. Лозовская, П.П. Калинин – разработка концепции и дизайна исследования; А.Р. Погорелов, В.Н. Котельников, Д.П. Калинин – сбор данных и обработка материала; Г.Н. Бондарь, В.Н. Котельников – обработка источников литературы; А.Ф. Попов, С.А. Лозовская, А.Р. Погорелов, Г.Н. Бондарь – подготовка и редактирование текста. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

A.F. Popov, S.A. Lozovskaya, P.P. Kalinsky – development of the concept and design of the study; A.R. Pogorelov, V.N. Kotelnikov, D.P. Kalinsky – data collection and material processing; G.N. Bondar, V.N. Kotelnikov – processing of literature sources; A.F. Popov, S.A. Lozovskaya, A.R. Pogorelov, G.N. Bondar – preparation and editing of the text. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards

Все процедуры в рамках данного исследования, с участием людей как объектов исследования, были выполнены в соответствии с этическими стандартами национального комитета и/или комитета организации, где выполнено исследование, и в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года и последующими её изменениями или с сопоставимыми этическими стандартами.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2023 году: Государственный доклад. Владивосток: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024. С. 207–216.
On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Primorsky Krai in 2023: State report. Vladivostok, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024, pp. 207–216. (In Russ.).
2. Воронок В.М., Румянцева Е.Е., Захарова Г.А., Бурухина Е.Г., Павленко Е.В., Леонова Г.Н. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Приморском крае // Дезинфекционное дело. 2009. № 4. С. 30–33. EDN: KYIJIF

- Voronok V.M., Rumyantseva E.E., Zaharova G.A., Buruhina E.G., Pavlenko E.V., Leonova G.N. Contemporary epidemiologic situation on tick virus encephalitis in Primorsk Region. *Disinfection Business*, 2009, no. 4, pp. 30–33. (In Russ.).
3. Чагина Е.А., Турмова Е.П., Михайленко А.Н., Хлебникова М.С. Заболеваемость клещевым энцефалитом на территории Приморского края в период с 2005 по 2020 год // *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2023. Т. 10-1, № 85. С. 70–73. DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2023-10-1-70-73>
- Chagina E.A., Turmova E.P., Mikhaylenko A.N., Khlebnikova M.S. Incidence of tick-borne encephalitis in the Primorsky Territory in the period 2005–2020. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*, 2023, vol. 10-1, no. 85, pp. 70–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2023-10-1-70-73>
4. Лозовская С.А., Погорелов А.Р., Попов А.Ф., Котельников В.Н., Захарова Г.А. Актуальные клещевые инфекции в Приморском крае // *Геосистемы Северо-Восточной Азии: природные и социально-экономические факторы и структуры: сборник научных статей*. Владивосток: ТИГ ДВО РАН, 2024. С. 311–314. DOI: https://doi.org/10.35735/9785604968338_311
- Lozovskaya S.A., Pogorelov A.R., Popov A.F., Kotelnikov V.N., Zakharova G.A. Current tick-borne infections in Primorsky Krai (Russia). *Geosystems of Northeast Asia: Natural and Socio-Economic Factors and Structures*. Collection of scientific articles. Vladivostok, TIG FEB RAS, 2024, pp. 311–314. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.35735/9785604968338_311
5. Болотин Е.И., Фёдорова С.Ю. Пространственно-временная организация инфекционной заболеваемости населения юга Российского Дальнего Востока. Владивосток: Дальнаука, 2008. 223 с.
- Bolotin E.I., Fedorova S.Y. Spatial and temporal organization of infectious diseases in the population of the south of the Russian Far East. Vladivostok, Dalnauka Publ., 2008, 223 p. (In Russ.).
6. Лубова В.А., Шутикова А.Л., Леонова Г.Н. Трансмиссивные клещевые инфекции на юге Дальнего Востока // *Санитарный врач*. 2021. № 9. С. 33–41. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-08-2109-03>
- Lubova V.A., Shutikova A.L., Leonova G.N. Transmissible tick-borne infections in the south of the Far East. *Sanitary Doctor*, 2021, no. 9, pp. 33–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33920/med-08-2109-03>
7. Волкова Л.И. Проблемные аспекты хронизации клещевого вирусного энцефалита // *Медицинские новости*. 2023. № 2(341). С. 9–14.
- Volkova L.I. Problematic aspects of tick-borne encephalitis chronicization. *Medical news*, 2023, no. 2(341), pp. 9–14. (In Russ.).
8. Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Ишмухаметов А.А., Погодина В.В. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. Т. 19, № 3. С. 78–88. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-78-88>
- Kolyasnikova N.M., Gerasimov S.G., Ishmukhametov A.A., Pogodina V.V. Evolution of tick-borne encephalitis over an 80-year period: main manifestations, probable causes. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 78–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-78-88>
9. Иерусалимский А.П. Прогрессирующие формы клещевого энцефалита. Новосибирск: Новосибирский гос. мед. ун-т, 2011. 76 с.
- Jerusalem A.P. Progredient forms of tick-borne encephalitis. Novosibirsk, Novosibirsk State Medical University, 2011, 76 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Попов Александр Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный уни-

верситет; профессор, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Владивосток, Российская Федерация),

✉ doctor.popov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5166-5569>

Alexander F. Popov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Residency and Additional Education at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University; Professor, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine (Vladivostok, Russian Federation).

Калинский Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет; заведующий отделением, 1477 Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота (Владивосток, Российская Федерация),

✉ kalinsky59@mail.ru

Pavel P. Kalinskiy, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Residency and Additional Education at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University; Head of Department, 1477 Naval Clinical Hospital (Vladivostok, Russian Federation).

Лозовская Светлана Артемьевна – ведущий научный сотрудник, Тихоокеанский институт географии ДВО РАН (Владивосток, Российская Федерация),

✉ lana.prima12@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2277-0893>

Svetlana A. Lozovskaya, Leading Researcher, Pacific Institute of Geography, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (Vladivostok, Russian Federation).

Погорелов Артур Русланович – научный сотрудник, Тихоокеанский институт географии ДВО РАН (Владивосток, Российская Федерация),

✉ pogorelov_ar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7682-571X>

Artur R. Pogorelov, Researcher, Pacific Institute of Geography, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (Vladivostok, Russian Federation).

Калинский Денис Павлович – кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения, 1477 Военно-морской клинический госпиталь Тихоокеанского флота (Владивосток, Российская Федерация)

✉ denkalinsky@gmail.com

Denis P. Kalinskiy, Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurological Department, 1477 Naval Clinical Hospital (Vladivostok, Russian Federation).

Котельников Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник Дальневосточного филиала Государственного научно-исследовательского института военной медицины (Владивосток, Российская Федерация),

✉ 671235@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Vladimir N. Kotelnikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Far Eastern Branch of State Scientific Research Institute of Military Medicine (Vladivostok, Russian Federation).

Бондарь Галина Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),

✉ bondar.gn@dvfu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0581-1633>

Galina N. Bondar, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Residency and Additional Education at the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 08.01.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 03.02.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025