

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Глебович Васильев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Александр Тимурович Марьянович — д. б. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Мария Александровна Пахомова —
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Галина Александровна Афанасьева — д. м. н., профессор,
Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)

Ирина Анатольевна Виноградова — д. м. н., профессор,
Петрозаводский государственный университет
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Власова — д. м. н., профессор,
Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева
(г. Саранск, Российская Федерация)

Людмила Ивановна Герасимова-Мейгал — д. м. н., профессор,
Петрозаводский государственный университет
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

Евгений Владимирович Зиновьев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Михайлович Иванов — чл.-кор. РАН, д. м. н.,
профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Евгений Наумович Имянитов — чл.-кор. РАН, д. м. н.,
профессор, Национальный медицинский исследователь-
ский центр онкологии имени Н.Н. Петрова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Наталья Рафаиловна Карелина — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский медико-социальный институт
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Кирилл Ленарович Козлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алексей Сергеевич Колбин — д. м. н., профессор,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Сергей Александрович Лытаев — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Наталья Евгеньевна Максимович — д. м. н., профессор,
Гродненский государственный медицинский университет
(г. Гродно, Республика Беларусь)

Дмитрий Станиславович Медведев — д. м. н., профессор,
Научно-исследовательский институт гигиены,
профилактики и экологии человека Федерального
медико-биологического агентства
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Галина Львовна Микиртичан — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Александр Александрович Миронов — д. б. н., профессор,
Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК
(г. Милан, Италия)

Рецензируемый
научно-практический журнал

РОССИЙСКИЕ БИМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© СПбГПМУ, 2025

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге.

ISSN 2658-6584 (Print)

ISSN 2658-6576 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государствен-
ный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России (адрес: 194100,
Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2),

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»
(адрес: 197371, Санкт-Петербург,
ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

*Журнал входит в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК, в которых должны
быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней
кандидата и доктора наук
(Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).*

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор
по включение журнала в базу РИНЦ:
№ 538-10/2016 от 06.10.2016,
страница журнала в Российской научной
электронной библиотеке
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014

Электронная версия
<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Проект-макет: Попова Я.В..
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Барышева А.Ю.
Корректор: Кривоносилова К.В.
Верстка: Попова Я.В.

Адрес редакции:

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55
E-mail: it2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

avas7@mail.ru
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 20. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2.
Заказ 130. Дата выхода 06.02.2026.

Статьи, опубликованные в журнале «Российские
биомедицинские исследования», распространяются
по лицензии «С указанием авторства» — Creative
Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0). Пользователи
вправе читать, скачивать, копировать, делиться и
адаптировать материалы статьи при соблюдении
следующих условий: оформление ссылки на
оригинальную публикацию в журнале «Российские
биомедицинские исследования», указание на
внесение изменений (в случае адаптации),
обязательное указание авторства.



Игорь Борисович Михайлов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Ивановна Оконенко — д. м. н., профессор,
Новгородский государственный университет
им. Ярослава Мудрого

(г. Великий Новгород, Российская Федерация)

Валентин Иванович Николаев — д. м. н., профессор,
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Виктория Олеговна Полякова — профессор РАН, д. б. н.,
профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Геннадьевна Рукша — д. м. н., профессор,
Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

(г. Красноярск, Российская Федерация)

Алевтина Михайловна Савичева — д. м. н., профессор,
Научно-исследовательский институт акушерства, гинеколо-
гии и репродуктологии им. Д.О. Отта

(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Алла Борисовна Салмина — д. м. н., профессор,
Научный центр неврологии (г. Москва, Российская Федерация)

Акмаль Абдикахарович Сыдилов — д. м. н., профессор,
ректор, Ферганский медицинский институт
общественного здравоохранения

(г. Фергана, Республика Узбекистан)

Мухиддин Сафарович Табаров — д. м. н., профессор,
Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино

(г. Душанбе, Республика Таджикистан)

Леонид Павлович Чурилов — к. м. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Петр Дмитриевич Шабанов — д. м. н., профессор,
Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

EDITOR-IN-CHIEF

Andrey G. Vasiliev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Alexander T. Maryanovich — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

RESEARCH EDITOR

Maria A. Pahomova —
Saint Petersburg State Pediatric
Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Galina A. Afanasyeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(Saratov, Russian Federation)

Irina A. Vinogradova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Petrozavodsk State University
(Petrozavodsk, Russian Federation)

Tatyana I. Vlasova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
National Research Mordovia State University
named after N.P. Ogarev
(Saransk, Russian Federation)

Lyudmila I. Gerasimova-Meigal — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Petrozavodsk State University
(Petrozavodsk, Russian Federation)

Evgeniy V. Zinoviev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Research Institute
of Emergency help named after I.I. Dzhanelidze
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey M. Ivanov — Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.),
Professor,
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Evgeniy N. Imianitov — Corr. Member RAS,
Dr. Sci. (Med.), Professor,
National Medical Research Center of Oncology
named after N.N. Petrov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Natalia R. Karelina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Medical and Social Institute
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Kirill L. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg Institute of bioregulation and gerontology
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Sergey A. Lytaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Natalia E. Maksimovich — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Grodno State Medical University
(Grodno, Republic of Belarus)

Dmitriy S. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology
and Human Ecology Federal Medical
and Biological Agency
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Galina L. Mikirtichan — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alexander A. Mironov — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Institute of Molecular Oncology at the FIRK Foundation
(Milan, Italy)

Peer-reviewed scientific and practical journal

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

© SPbSPMU, 2025

Founded in 2016 in Saint Petersburg.

ISSN 2658-6584 (Print)

ISSN 2658-6576 (Online)

Issued 4 times a year.

The journal is refereed by RJ VINITI.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational Institution of
Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric
Medical University" of the Ministry of Health
of the Russian Federation
(Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg
194100 Russian Federation)

NOI Foundation "Healthy Children —
the Future of the Country"

(Address: 31, bldg. 2, apt. 53 Parashyutnaya str.,
Saint Petersburg
197371 Russian Federation).

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N PhC77-74228 November 02, 2018.

*The Journal is in the List of the leading academic
journals and publications of the Supreme
Examination Board (VAK) publishing the results
of doctorate theses
(Order N 435-r November 15, 2021).*

The journal is indexed in the Russian Science
Citation Index (RISC). Agreement on inclusion of the
journal in the RISC database: N 538-10/2016 dated
06.10.2016, journal page in the Russian Scientific
Electronic Library http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014

Electronic version
[http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/
Russian_Biomedical_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research), <http://elibrary.ru>

Layout project: Popova Ya.V.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Barysheva A.Yu.

Proof-reader: Krivonosikova K.V.

Layout: Popova Ya.V.

Address for correspondence:

2 Litovskaya str., Saint Petersburg 194100
Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Please send articles to:

avas7@mail.ru
[https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-
research](https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research)

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 20.
Circulation 100. Distributed for free.
The original layout is made Saint Petersburg
State Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Litovskaya str., Saint
Petersburg 194100, Russian Federation.
Order 130. Release date 06.02.2026.

"Russian Biomedical Research" is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link to the
full texts of these articles in accordance with Creative
Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0).



Igor B. Mihailov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatyana I. Okonenko — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Yaroslav the Wise Novgorod State University
(Velikiy Novgorod, Russian Federation)

Valentin I. Nikolaev — Dr. Sci. (Med.), Professor,
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Victoria O. Polyakova — Professor RAS, Dr. Sci. (Biol.),
Professor, Saint Petersburg Research Institute
of phthisiopulmonology
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatyana G. Ruksha — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk
State Medical University
(Krasnoyarsk, Russian Federation)

Alevtina M. Savicheva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and
Reproductology named after D.O. Ott
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Alla B. Salmina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Neuroscience Research Center (Moscow, Russian Federation)

Akmal A. Sydikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,
Fergana Medical Institute of Public Health
(Fergana, Republic of Uzbekistan)

Mukhiddin S. Tabarov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino
(Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Leonid P. Churilov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor,
Saint Petersburg State University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Petr D. Shabanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)



СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ — МЕДИЦИНЕ

Обзоры

А.О. Дробинцева, Т.С. Клейменова, Е.Г. Богомолова, П.М. Копейкин
Кисспептины и их синтетические аналоги: строение, механизм действия и перспективы клинического применения 7

В.О. Еркудов, В.В. Гайворонская, Н.В. Скребцова, С.С. Rogozin
Задержка роста, дефицит питания и микроэлементная недостаточность во Вьетнаме. Часть 2. (Литературный обзор исследований во Вьетнаме). 18

Е.Е. Нужнова, Ю.В. Васильев
Применение максимально недействующей концентрации как аналога индекса биологического воздействия для превентивного мониторинга здоровья работников химической отрасли 49

С.С. Пюрвеев, А.С. Оськина, С.В. Уланова
Трансляционные модели на животных в исследовании регуляции стрессового ответа и сложных механизмов действия глюкокортикоидов. 58

ИННОВАЦИОННАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оригинальные статьи

Г.В. Придворов, В.П. Ганопольский, А.А. Спасов
Сравнительная характеристика новых производных бензимидазола с потенциальными анальгетическими свойствами 84

С.С. Пюрвеев, М.С. Некрасов, Г.П. Косякова, В.А. Лебедев, А.Ю. Юров, Т.Е. Лебедева, В.В. Русановский, А.А. Лебедев
Агрелакс снижает условную реакцию предпочтения места этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены 93

З.М. Муружева, А.В. Васильева, Д.А. Обухова, О.Н. Эргашев, М.Н. Карпенко, Т.М. Алексеева
Метформин как препарат для адъювантной терапии заболеваний центральной нервной системы 102

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Обзоры

К.Ю. Череповский
Методы исследования стопы: традиционные и цифровые технологии (обзор литературы). 116

А.А. Кучай, А.Н. Липин, К.Л. Козлов, Н.Н. Груздев, И.Д. Димов, А.Г. Борисов
Значение и принципы применения эндоваскулярных технологий и «гибридных подходов» в лечении окклюзионных поражений артерий нижних конечностей 125

Н.Н. Груздев, А.В. Антропов, А.Н. Липин, А.А. Кучай, А.Г. Борисов, К.А. Ахмадзас, И.М. Хохлова, Я.П. Эминов, А.И. Любимова
Применение методики гидравлического разрыва Fracking при хронической кальцинированной окклюзии общей бедренной артерии 140

CONTENTS

PATHOPHYSIOLOGY — MEDICINE

Reviews

A.O. Drobintseva, T.S. Kleimenova, E.G. Bogomolova, P.M. Kopeikin
Kisspeptins and their synthetic analogues: structure, mechanism of action and prospects for clinical use. 7

V.O. Erkudov, V.V. Gaivoronskaya, N.V. Screbtsova, S.S. Rogozin
Stunning, malnutrition and microelement deficiency in Vietnam. Part 2. (Literature review of research in Vietnam). 18

E.E. Nuzhnova, Yu.V. Vasiliev
The usage of the maximum inactive concentration as an analogue of the biological impact index for preventive health monitoring of chemical industry workers 49

S.S. Pyurveev, A.S. Oskina, S.V. Ulanova
Translational animal models in the study of stress response regulation and complex mechanisms of glucocorticoid action . . . 58

INNOVATIVE PHARMACOLOGY

Original articles

G.V. Pridvorov, V.P. Ganapolsky, A.A. Spasov
Comparative characteristics of new benzimidazole derivatives with potential analgesic properties 84

S.S. Pyurveev, M.S. Nekrasov, G.P. Kosyakova, V.A. Lebedev, A.Yu. Yurov, T.E. Lebedeva, V.V. Rusanovsky, A.A. Lebedev
Agrelax reduces conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior in rats during its withdrawal 93

Z.M. Muruzheva, A.V. Vasilieva, D.A. Obukhova, O.N. Ergashev, M.N. Karpenko, T.M. Alekseeva
Metformin as an adjuvant therapeutic agent in central nervous system disorders. 102

NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE

Reviews

K.Yu. Cherepovsky
Foot examination methods: traditional and digital technologies (literature review). 116

A.A. Kuchay, A.N. Lipin, K.L. Kozlov, N.N. Gruzdev, I.D. Dimov, A.G. Borisov
The importance and principles of endovascular technologies and “hybrid approaches” in the treatment of occlusive lesions of lower extremity arteries 125

N.N. Gruzdev, A.V. Antropov, A.N. Lipin, A.A. Kuchay, A.G. Borisov, K.A. Atmadzas, I.M. Khokhlova, Ya.P. Eminov, A.I. Lubimova
Application of the Fracking hydraulic rupture technique in chronic calcified occlusion of the common femoral artery 140

**ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ****Персоналии***А.Н. Зубрицкий*Александр Владимирович Иванов — выдающийся русский
офтальмолог-патолог 149**ИНФОРМАЦИЯ**

Правила для авторов 155

HISTORY OF MEDICINE**Personalities***A.N. Zubritsky*Alexander Vladimirovich Ivanov — outstanding Russian
ophthalmologist-pathologist 149**INFORMATION**

Rules for authors 155



Обзор

УДК 618.177+614.253+577.112.6+612.663.5
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>

© CC BY 4.0

Кисспептины и их синтетические аналоги: строение, механизм действия и перспективы клинического применения

Анна Олеговна Дробинцева¹, Татьяна Сергеевна Клейменова¹, Елена Григорьевна Богомолова², Павел Максимович Копейкин²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² ООО «АйКьюКемикал», 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 50, литер А, Российская Федерация

Для цитирования: Дробинцева А.О., Клейменова Т.С., Богомолова Е.Г., Копейкин П.М. Кисспептины и их синтетические аналоги: строение, механизм действия и перспективы клинического применения. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):7–17. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>.

Поступила: 01.09.2025

Одобрена: 13.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Татьяна Сергеевна

Клейменова

E-mail:

kleimenovats@gmail.com

РЕЗЮМЕ. В литературном обзоре проведено сравнение нативного кисспептина (КП) и его синтетических аналогов, в том числе с модификациями, улучшающими его стабильность в организме человека, и охарактеризованы возможности их терапевтического применения в коррекции нарушений репродуктивной функции. КП представляет собой ключевой нейрорепептид, регулирующий репродуктивную функцию через активацию рецептора KISS1R и стимуляцию секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Установлено, что кисспептин-10 и кисспептин-54 обладают различной фармакокинетикой, однако КП-10 не менее эффективно активирует рецептор KISS1R. Механизм действия КП связан с активацией Gq/11-белкового каскада, приводящей к повышению внутриклеточного кальция и активации фосфолипазы C. Описаны модификации кисспептинов, улучшающие их стабильность, в том числе замена аминокислот, добавление защитных групп, которые замедляют деградацию и смогут значительно увеличить период полужизни пептида в крови. Рассмотрены основные области применения кисспептинов в клинической практике, в том числе в лечении нарушений репродуктивной функции: при гипогонадотропном гипогонадизме, бесплодии, задержке полового созревания, гормонозависимых опухолях и онкологии. Синтетические аналоги кисспептина, особенно те, что модифицированы для улучшения стабильности, представляют значительный интерес для разработки новых терапевтических стратегий в области репродуктивной медицины. Разрабатываются синтетические аналоги КП, устойчивые к деградации матриксными металлопротеиназами (MMP-2/9). Перспективны фосфиновые аналоги, ингибирующие MMP и продлевающие период полувыведения.

Ключевые слова: кисспептины, агонист рецептора к кисспептинам, синтетические аналоги, рецепторы, сопряженные с G-белком, нарушение репродуктивной функции

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2025



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>

Kisspeptins and their synthetic analogues: structure, mechanism of action and prospects for clinical use

Anna O. Drobintseva¹, Tatiana S. Kleimenova¹, Elena G. Bogomolova², Pavel M. Kopeikin²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² LLC IQChemical, 50, letter A Moskovskoe highway, Saint Petersburg, 196158, Russian Federation

For citation: Drobintseva A.O., Kleimenova T.S., Bogomolova E.G., Kopeikin P.M. Kisspeptins and their synthetic analogues: structure, mechanism of action and prospects for clinical use. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):7–17. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.16.99.001>.

Received: 01.09.2025

Revised: 13.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Tatiana S. Kleimenova

E-mail:

kleimenovats@gmail.com

ABSTRACT. The literature review compares native kisspeptin (KP) and its synthetic analogues, including modifications that improve its stability in the human body, and characterizes the possibility of their therapeutic use in the correction of reproductive disorders. KP is a key neuropeptide that regulates reproductive function through activation of the KISS1R receptor and stimulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion. It was found that kisspeptin-10 and kisspeptin-54 have different pharmacokinetics, but KP-10 activates the KISS1R receptor no less effectively. The mechanism of action of CP is associated with the activation of the Gq/11 protein cascade, leading to an increase in intracellular calcium and activation of phospholipase C. Modifications of kisspeptins that improve their stability are described, including the replacement of amino acids, the addition of protective groups that slow down degradation and can significantly increase the half-life of the peptide in the blood. The main areas of application of kisspeptins in clinical practice, including in the treatment of reproductive disorders and oncology, are considered. Synthetic analogues of kisspeptin, especially those modified to improve stability, are of significant interest for the development of new therapeutic strategies in the field of reproductive medicine. Synthetic analogs of KP that are resistant to degradation by matrix metalloproteinases (MMP-2/9) are being developed. Phosphine analogs that inhibit MMP and prolong the half-life are promising.

Keywords: kisspeptins, kisspeptin receptor agonist, synthetic analogues, G-protein coupled receptors, impairment of reproductive function

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



Кисспептин (КП) впервые был обнаружен в 1996 году [1]. мРНК выделили из субстанции тканей неметастазирующей меланомы, в то время как в тканях метастазирующей опухоли ее обнаружить не удалось. Это открытие подчеркнуло способность кисспептина препятствовать метастазированию, что и послужило причиной его первоначального названия — метастин [2].

В ходе изучения гена *KISS1* было выявлено, что его транскрипт кодирует гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот. Этот белок подвергается протеолитическому расщеплению, в результате чего образуются пептиды с меньшей молекулярной массой, известные как кисспептины -54, -14, -13, -10, обладающие биологической активностью. Главная роль кисспептинов заключается в контроле репродуктивной функции у обоих полов, причем было доказано, что они влияют на пульсирующую выработку гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в гипоталамусе [3]. Кроме того, многими исследователями установлено ингибирующее свойство КП на подвижность клеток, пролиферацию, инвазию, хемотаксис и метастазирование опухолевых клеток [4].

Пептиды кисспептина характеризуются изменчивостью у разных видов, однако С-конец, состоящий из 10 аминокислот и отвечающий за связывание с рецептором к КП, *KISS1R* (GPR54 у животных) является консервативным как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных [5]. Кисспептин-10 (КП-10) представляет собой С-концевой фрагмент с 45 по 54 аминокислоты: Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH₂, и это самый короткий фрагмент, который способен связываться с кисспептиновым рецептором с активацией последнего. Действие 10-аминокислотного фрагмента *in vitro* сопоставимо с действием полноразмерного 54-членного полипептида [6, 7].

Кисспептин в организме человека вырабатывается в большей степени в гипоталамусе [8]. Среди периферических органов, в клетках которых происходит синтез КП, наиболее значимыми являются половые железы, мозг, поджелудочная железа, печень, тонкая кишка, аорта, коронарные артерии и венозные сосуды пуповины [9, 10].

Установлено, что гены *KISS1* и *KISS1R* играют определенную роль в процессах старения, менопаузе, функционировании адипоцитов, а также в молекулярной связи между метаболическими и репродуктивными процессами и, возможно, выступают в качестве мишени для действия эстрогенов [11, 12].

Было обнаружено, что экспрессия гена *KISS1* ингибирует активность матриксных металлопротеиназ, что представляет собой ключевой механизм, через который *KISS1* препятствует метастазированию опухолей. Этот процесс также может играть важную роль

в инвазии трофобласта, развитии плаценты и, возможно, в патогенезе гестоза [13–15].

Рецептор *KISS1R* и механизм действия кисспептинов

Рецептор к кисспептинам (ранее известный как GPR54, AXOR12 или hOT7T175) обладает структурой, типичной для белков Gq/11, и его активация запускает сигнальный каскад через фосфолипазный путь [16]. Фосфолипаза C (PLC), активируемая Gαq-субъединицей, катализирует превращение фосфатидилинозитол дифосфата (PIP₂) в два вторичных мессенджера: диацилглицерол (DAG) и инозитол-трифосфат (IP₃) [17]. DAG активирует протеинкиназу C (PKC), которая в свою очередь фосфорилирует белки в нисходящем эффекторном каскаде. Кроме того, IP₃ связывается с IP₃-рецепторами, многие из которых функционируют как кальциевые каналы (кальмодулин), вызывая повышение уровня внутриклеточного кальция и активацию различных кальций-зависимых процессов в клетке [18].

Такой механизм сигнального каскада КП задействован, прежде всего, в запуске потенциала действия и регулировании секреции гонадотропных гормонов в мелкоклеточных ядрах гипоталамуса [19].

Кисспептины также инициируют постсинаптическое возбуждение нейронов в зубчатой извилине гиппокампа у крыс, что указывает на их значительную роль в процессах обучения и нейрогенеза, согласно исследованиям X. Liu и соавт. [20]. Предполагается, что аналогичный механизм лежит в основе вазоконстрикторных свойств кисспептинов [16, 21], а также их способности увеличивать силу сердечных сокращений [22].

Один из механизмов деактивации рецепторов, сопряженных с G-белками (GPR), включает координированные действия белков GPR-киназ (GRK) и β-аррестина-1 и -2. Взаимодействие агониста с рецептором *KISS1R* запускает процесс, в ходе которого гетеротримерный G-белок распадается на субъединицы Gβγ и Gα-GTP. Для большинства GPR, например, α-адренергических рецепторов, высвобождение субъединиц Gβγ не только активирует ионные каналы, но и вызывает фосфорилирование рецептора киназой GPK2. Затем β-аррестины и элементы ERK-сигнального пути связываются с фосфорилированным рецептором через его вторую внутриклеточную петлю и С-концевую часть, формируя комплекс, который собирается в клатрин-окаймленной ямке и превращается в эндосому [23]. Важно отметить, что для *KISS1R* десенсибилизация рецептора также происходит с участием GRK2, но без фосфорилирования [24]. Исследования на клеточной линии HEK 293



(почка эмбриона человека) показали, что большинство эндосом, содержащих KISS1R, возвращают рецептор обратно к мембране, а не направляют его на деградацию [25].

Таким образом, динамический пул KISS1R указывает на то, что даже временное отключение этих рецепторов не мешает КП-10 обеспечивать продолжительную стимуляцию клетки. Данное предположение нашло подтверждение в экспериментах на клетках линии HEK 293, где было показано, что воздействие кисспептином-10 приводит к длительной активации ферментов фосфолипазы C и протеинкиназы PLK, а также к повышению уровня внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) [24]. Более того, Н. Kroll и соавт. показали, что кисспептин способен вызывать мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных депо не только во время непосредственного воздействия пептида, но и после его удаления из среды культивирования [26, 27].

НАТИВНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ КИСПЕПТИНЫ

Выявление ключевых аминокислот в молекуле кисспептина, активирующих рецептор

Исследования в области биохимии и молекулярной биологии позволили углубить понимание механизмов взаимодействия кисспептинов с их рецепторами. Одним из ключевых аспектов является определение аминокислотной последовательности, необходимой и достаточной для активации рецептора к кисспептинам. В частности, было выявлено, что активация рецептора кисспептином-10 зависит от C-концевой последовательности аминокислот Phe6-Gly7-Leu8-Arg9-Phe10 [28].

Накоплено много данных относительно синтетических агонистов рецептора к кисспептинам (KISS1R), показывающих, что определенные модификации в структуре пептидов могут значительно влиять на их способность активировать рецептор и вызывать биологические эффекты, такие как мобилизация внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). Одним из таких примеров является пентапептид с 4-фторзамещенным бензольным кольцом у Phe6, который демонстрировал способность активировать KISS1R и вызывать мобилизацию Ca^{2+} в клетках линии CHO (эпителиальные клетки яичника китайского хомячка), как было показано в исследованиях [29, 30].

Исследования выявили, что аминокислотные остатки Ser5 и Leu8 также играют важную роль в активации рецептора KISS1R [31]. Было обнаружено, что изменения в этих позициях могут значительно влиять

на аффинность пентапептидов к рецептору, причем аффинность 5-аминокислотных пептидов оказалась значительно ниже, чем у их 10-аминокислотных аналогов. Эти результаты подчеркивают важность точной структурной конфигурации пептидов для их способности взаимодействовать с рецептором KISS1R и активировать его, что имеет важное значение для разработки новых терапевтических агентов, нацеленных на этот рецепторный путь.

Эксперименты с заменой отдельных аминокислот в этой последовательности показали, что замена Phe6, Leu8 и Phe10 на аланин (Ala), а также на правоповерхающие энантиомеры, приводит к потере аффинности к рецептору. Это указывает на то, что специфическое взаимодействие кисспептина с рецептором в значительной степени зависит от стерических факторов, таких как расположение боковых цепей аминокислот и общая гибкость пептида [32, 33].

Для КП-13 обнаружено, что сам пептид с Asn7 по Phe13 имеет спиралевидную структуру, а сайт связывания с рецептором сформирован Phe9, Arg12, и Phe13 [34].

Синтетический декапептид с правоповерхающим энантиомером Phe1 ([dY]1 NWNSFGLRF-NH₂) также показал меньшую аффинность к рецептору *in vitro*, вопреки ранее упомянутому исследованию [33]. Различия между двумя исследованиями могут быть объяснены разными методиками экспериментов. В первом случае использовалась модель трансфицированных дрожжей геном KISS1R и анализ активности репортерного гена *lacZ*, что позволяет оценить функциональную активность рецептора в условиях, близких к естественным. Во втором случае применялась методика гибридизации радиоактивно меченного пептида с мембранными белками KISS1R-трансформированных клеток CHO, что предоставляет информацию о прямом взаимодействии пептида с рецептором, но может не полностью отражать его биологическую активность в организме.

Несмотря на различия в аффинности, внутрибрюшинное введение данного аналога в наномолярной дозе мышам линии C57Bl/6 привело к значительному повышению уровня тестостерона в плазме крови. Это указывает на то, что даже при сниженной аффинности к рецептору *in vitro* аналог может быть эффективным в стимуляции секреции гонадотропных гормонов *in vivo*, что подчеркивает важность проведения исследований на живых организмах для оценки фармакологической активности веществ [32].

Чтобы оценить вклад каждой боковой функциональной группы КП-10 в агонистическую активность молекулы по отношению к KISS1R и ее взаимодействие с плазматической мембраной, была проведена серия структурных анализов, наряду с функциональ-



ным анализом, используя аланиновое сканирование (последовательную замену каждой из аминокислот пептида на аланин). Для этого использовали Gq/11-связанную протеинкиназу C и специфичную репортерную систему (c-fos-luc) в функциональном анализе. Аналоги с аланиновыми заменами в Tyr1, Trp3 или Ser5 проявляли активность, сравнимую с нативным кисспептином-10, тогда как аланиновые замены остатков Asn2, Asn4, Phe6, Gly7, Leu8 или Arg9 вызывали очевидное снижение активности агониста [31]. В частности, два аналога, F10A и неамидированная форма (NH₂·OH), не проявляли сигнальной активности GPR54. Точно так же ранее сообщалось, что результаты C-концевой пятерки и амидной группы кисспептина-10 важны для специфического связывания с GPR54 и мощной агонистической активности [35].

Таким образом, эти результаты подчеркивают важность точной аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации для связывания кисспептина с его рецептором, что может иметь особое значение для разработки новых лекарственных средств, направленных на регуляцию репродуктивной функции и других процессов, контролируемых кисспептинами.

Сравнение кисспептина-10 и кисспептина-54

КП-10 и КП-54 являются двумя наиболее часто используемыми формами кисспептина в исследованиях. Было обнаружено, что КП-10 подвергается быстрому метаболизму в сыворотке крови мышей, причем более 50% пептида метаболизируется уже в первую минуту после введения. Это быстрое расщепление КП-10 может быть связано с наличием в его структуре чувствительных к метаболизму аминокислотных остатков, таких как тирозин (Tyr) и аргинин (Arg). Эти аминокислоты могут делать пептид особенно уязвимым для действия пептидаз, ферментов, которые расщепляют пептидные связи [36].

Нативный (природный) КП метаболически нестабилен в крови и гидролизуетс различными сывороточными протеазами и металлопротеиназами, такими как MMP-2 и MMP-9 [37]. Семейство матриксных металлопротеиназ — это группа родственных по структуре цинксодержащих эндопептидаз, разрушающих базальные мембраны и внеклеточный матрикс при физиологических и патологических условиях [38, 39]. В ряде исследований было показано подавление активности 2-го или 9-го типа матриксных металлопротеиназ белком кисспептином. Важно отметить, что активные MMP могут расщеплять пептидную связь между Gly 51-Leu 52 в белковой последовательности КП-54. В результате этого отщепляются три аминокислоты с N-конца пептида, что приводит к инактивации КП-54, то есть он не может больше выполнять свои биологические функции [40].

У человека период полувыведения КП-10 составляет около 4 минут [41]. Это означает, что КП-10 быстро метаболизируется и удаляется из организма, что может ограничивать его терапевтическое применение без повторных или непрерывных введений.

В отличие от КП-10, КП-54, состоящий из 54 аминокислот, характеризуется более длительным периодом полураспада (около 28 минут) [42]. Повышенная стабильность КП-54 повышает его потенциал для клинического использования, поскольку позволяет добиваться продолжительного действия при однократном введении.

Эти различия в фармакокинетике КП-10 и КП-54 могут влиять на их выбор в исследованиях и потенциальном терапевтическом применении, особенно в контексте регуляции репродуктивной функции и других физиологических процессов, в которых участвуют кисспептины. Фармакокинетические свойства КП-54 делают его более подходящим для болюсного введения, чем КП-10. Болюс КП-54 вызывает умеренное повышение уровня гонадотропинов у здоровых женщин в фолликулярной фазе менструального цикла, тогда как аналогичное введение КП-10 не приводит к такому же эффекту [41].

Однако когда КП-10 и КП-54 вводятся постоянно внутривенно в эквивалентных дозах здоровым мужчинам, они вызывают схожее повышение уровня гонадотропинов, что указывает на их эффективность при данном способе введения [43]. В то же время уровень гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) после введения этих кисспептинов оказывается ниже, чем после введения гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что может отражать различие в механизмах их действия. Кисспептины действуют на уровне гипоталамуса, стимулируя высвобождение ГнРГ, в то время как ГнРГ непосредственно стимулирует гипофиз к секреции гонадотропинов.

В экспериментах по конкурентному связыванию выявили, что КП-54 и КП-10 обладают одинаковым сродством к рецепторам кисспептина человека и крысы, что подтверждается значениями K_i (1,45–2,33 нМ) и EC_{50} (4,13–5,47 нМ) [6]. Однако другое исследование показало, что КП-10 и КП-15 более эффективны, чем КП-54, в 5 раз, тогда как КП-9 оказался менее активным [8]. Эффективность этих кисспептинов была также доказана с использованием метода FLIPR (FLuorometric Imaging Plate Reader). Этот метод позволяет регистрировать быстрые изменения концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) как индикатора активации рецептора. Исследование выявило



четкую дозозависимую активность: при концентрации КП 10^{-11} М значимого выброса Ca^{2+} не происходило, тогда как в диапазоне 10^{-9} – 10^{-8} М наблюдался максимальная активации KISS1R [36].

Короткие аналоги КП потенциально имеют терапевтический эффект, однако, как и многие другие пептидные гормоны, они подвержены быстрому ферментативному расщеплению в организме, и это ограничивает их использование, поскольку для достижения терапевтического эффекта требуются высокие дозы и/или частое введение, что может быть неудобно для пациентов и способно повышать риск побочных эффектов.

Таким образом, разработка аналогов КП, которые активируют рецептор кисспептина и устойчивы к действию или ингибируют активность матриксных металлопротеиназ, могут открыть перспективы создания новых противоопухолевых препаратов или замещения гормональной терапии уже известными гормонами.

Модификации кисспептина, улучшающие его стабильность в организме

Для улучшения метаболической стабильности КП в организме исследователи могут использовать различные подходы, включая:

- *модификацию аминокислотной последовательности* — изменение отдельных аминокислот в пептиде может сделать его менее уязвимым для ферментов, расщепляющих белки;
- *введение химических модификаций* — включение фосфиновых кислот в состав КП или использование неприродных аминокислот, которые могут увеличить стабильность пептида в организме;
- *уменьшение длины аминокислотной последовательности* — укорочение аминокислотной последовательности путем удаления участков, которые легко расщепляются протеазами (например, остатков Туг и Arg), может увеличить устойчивость пептида к метаболизму в крови и тканях.

Больше всего исследований посвящено модификации сайта расщепления.

Известно, что пептиды, содержащие Arg, являются хорошими субстратами для трипсиноподобных протеаз. Аналоги кисспептина, в которых Arg замещен нейтральными L-аминокислотами, такими как аланин (Ala), лейцин (Leu), норлейцин (Nle) и цитруллин (Cit), которые должны были предотвратить распознавание и расщепление трипсином, критично повлияли на активность молекулы, снизив ее в 21–110 раз [44]. Таким образом, нецелесообразно производить замену Arg в положении 53, так как основная аминокислота в этом положении, по-видимому, необходима для биологической активности пептида.

Общеизвестно, что замена L-аминокислоты соответствующей D-аминокислотой иногда приводит к улучшению биологической активности пептида, поскольку она изменяет конформационные свойства пептида и повышает устойчивость к ферментативной деградации [45], тогда как в отношении Arg подобного эффекта не наблюдалось.

В одном исследовании проводилась модификация Arg53 посредством метилирования гуанидиногруппы аргинина Arg (Me). При последующей оценке свойств нового пептида установлено, что аналог Nx-метиларгинина имеет более сильную агонистическую активность по сравнению с КП-10, кроме того, он устойчив к расщеплению трипсином между положениями 53 и 54 [46].

Фосфиновый кисспептин

На основе первичной структуры КП-10 для улучшения стабильности пептида были разработаны и синтезированы два пентапептида [47]. Пептидную связь между Gly-Leu заменили фрагментом фосфиновой кислоты $-\text{PO}_2-\text{CH}_2$. Синтетические пептиды, содержащие замену пептидной связи с фрагментом фосфиновой кислоты, называются КП-фосфиновыми пептидами.

Для проверки функциональных свойств новых синтетических пептидов оценивали их способность связываться и активировать рецептор к кисспептину. В качестве модельного объекта для проверки была выбрана культура клеток почки человека HEK293. Этот выбор обусловлен тем, что клетки HEK293 демонстрируют экспрессию рецептора к кисспептинам, что важно для эмбрионального морфогенеза почек и развития клубочков [48], а также имеют низкую базовую активность фосфорилирования ERK1/2 (экстрацеллюлярно-регулируемые киназы 1 и 2, которые являются частью MAPK-каскада, играющего важную роль в передаче сигналов от рецепторов на поверхности клетки к ядру).

Агонистическая активность фосфиновых пептидов КП в отношении кисспептинового рецептора оценивалась путем измерения стимуляции фосфорилирования ERK1/2. Результаты показали, что фосфиновый кисспептин R-изомер (PKPR) способен связываться и активировать рецептор KISS1R, что подтверждается достоверным кальциевым откликом при его концентрации 10 мкМ.

Известно, что фосфиновые пептиды являются мощными и селективными ингибиторами различных протеаз, таких как MMP [49, 50], так как их химическая структура имитирует промежуточное переходное состояние, образующееся при гидролизе пептидов протеазами. Показано, что PKPR в конечной концентрации 10 мкМ ингибировал активность MMP-2 на 36%, тогда как ни один из синтезированных фосфиновых пептидов не ингибировал активность MMP-9.



Клиническое применение синтетических кисспептинов в лечении нарушений репродуктивной функции и онкологии

Синтетические кисспептины, представляющие собой пептиды, производные от естественного гормона кисспептина, находят свое применение в клинической практике в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения различных состояний, связанных с репродуктивной и эндокринной системой. Ниже приведены основные направления клинического применения кисспептинов.

1. Лечение нарушений репродуктивной функции

Гипогонадотропный гипогонадизм: кисспептины могут использоваться для стимуляции высвобождения ГнРГ, что, в свою очередь, активизирует выработку гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и способствует нормализации уровней половых гормонов. Это может быть особенно полезно для лечения пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, включая такие состояния, как синдром Каллмана [13, 51].

2. Лечение нарушений менструального цикла и бесплодия

Индукция овуляции: кисспептины могут использоваться для индукции овуляции у женщин с нарушениями овуляторного цикла, что может помочь в лечении некоторых форм бесплодия и использоваться в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [52, 53].

Витрификация овариальной ткани: кисспептины могут использоваться как средство для повышения качества среды криоконсервации за счет улучшения созревания фолликулов и повышения их жизнеспособности после размораживания [54].

Гиперпролактинемия: введение кисспептина приводит к повышению уровня ЛГ у пациенток как с нормальным уровнем пролактина (в случае гипоталамической аменореи), так и с повышенным [55]. В работе С.Н. Жузена и соавт. было отмечено десятикратное увеличение уровня ЛГ и 2,5-кратное увеличение уровня ФСГ после подкожного введения кисспептина-54 в дозе 6,4 нмоль/кг у женщин с аменореей на фоне гиперпролактинемии [56]. Количество работ, подтверждающих эту связь, продолжает расти. Так, был продемонстрирован положительный эффект после введения кисспептина-54 пациенткам с гипоталамической аменореей, выражающийся в возникновении преовуляторного уровня ЛГ [57].

3. Регуляция полового созревания

Задержка полового созревания: введение кисспептинов может стимулировать начало полового созревания у детей с задержкой его начала [58].

Преждевременное половое созревание: в теории антагонисты кисспептина могут найти применение в контроле или замедлении преждевременного полово-

го созревания, хотя это направление требует дополнительных исследований [59].

4. Исследования в области онкологии

Метастазирование опухолей: исходя из роли гена *KISS1* в подавлении метастазирования опухолей, кисспептины могут быть исследованы в качестве потенциальных агентов для предотвращения распространения раковых клеток [4, 60].

Кисспептины, в частности КП-10, являются объектом интенсивных клинических испытаний, что отражает их значительный терапевтический потенциал. По данным реестра clinicaltrials.gov на июль 2025 года, завершено 19 исследований, направленных на изучение применения этих пептидов для терапии таких состояний, как бесплодие, гипогонадотропный гипогонадизм и сахарный диабет¹. Полученные результаты подтверждают потенциал кисспептинов в качестве терапевтических агентов, способных модулировать ключевые физиологические и патологические процессы.

В данный момент активно ведутся еще 12 проектов, среди которых особое внимание уделяется роли кисспептинов в канцерогенезе. Это отражает расширение спектра научных интересов и указывает на их потенциальное применение в онкологии. Углубленное изучение механизмов действия и терапевтического потенциала этих пептидов может открыть новые перспективы в лечении различных заболеваний, включая те, которые в настоящее время считаются трудноизлечимыми.

На сегодняшний день только две группы исследователей предприняли шаги в области медицинской химии для разработки агонистов рецептора кисспептинов с улучшенным фармакологическим профилем *in vivo* по сравнению с нативными КП. Первая группа произвела ряд декапептидных аналогов КП-10, в которых одна аминокислота была заменена энантиомером или другой аминокислотой, а лучший аналог был протестирован *in vivo* на его способность стимулировать гонадотропную ось [61].

Вторая группа выполнила несколько модификаций последовательности КП-10, в результате чего было получено несколько устойчивых к деградации аналогов. Целью этого исследования было снижение секреции ГнРГ путем десенсибилизации *KISS1R* чрезвычайно долгоживущим агонистом и, следовательно, снижение до кастрационного уровня циркулирующих гонадотропинов и тестостерона, что актуально для терапии гормонзависимых онкологических заболеваний [62, 63]. Тем не менее, в зависимости от режима дозирования, аналог такого типа можно использовать и для стимуляции репродуктивной системы.

¹ <https://clinicaltrials.gov/search?cond=kisspeptin>.



Таким образом, нативный кисспептин является естественным лигандом для рецептора GPR54 (или KiSS1R), который играет ключевую роль в активации гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнРГ), что, в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов и регулирует репродуктивную функцию. Нативный кисспептин эффективен в иницировании этого каскада, но его применение ограничено из-за быстрого распада и низкой биодоступности в организме. Синтетические аналоги кисспептина, включая те, что обладают модификациями для улучшения стабильности, разработаны для преодоления этих ограничений. Модификации могут включать замену аминокислот, добавление защитных групп, которые замедляют деградацию, или изменение молекулярной структуры для улучшения связывания с рецептором. Эти изменения могут значительно увеличить период полужизни пептида в крови, улучшить его способность проникать через биологические барьеры и повысить общую эффективность. Терапия на основе кисспептина может оказаться продуктивной в случае лечения злокачественных образований, заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами, задержкой полового созревания, бесплодием. Недостатком терапии является короткий период полувыведения пептида из организма, что ограничивает терапевтический потенциал этой молекулы. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных дозировок, режимов введения и длительности терапии кисспептинами, а также для

полного понимания их потенциальных побочных эффектов и взаимодействий с другими лекарственными средствами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Концептуализация: Дробинцева А.О., Копейкин П.М.; подбор литературы: Богомолова Е.Г., Клейменова Т.С.; написание текста статьи: Дробинцева А.О., Клейменова Т.С.; редактирование текста статьи Дробинцева А.О., Копейкин П.М.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Conceptualization: Drobintseva A.O., Kopeikin P.M.; selection of literature: Bogomolova E.G., Kleymenova T.S.; writing the article: Drobintseva A.O., Kleymenova T.S.; editing the article: Drobintseva A.O., Kopeikin P.M.

All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weissman B.E. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(23):1731–1737. <https://doi.org/10.1093/JNCI/88.23.1731>.
2. Kutzleb C., Busmann A., Wendland M., Maronde E. Discovery of novel regulatory peptides by reverse pharmacology: spotlight on chemerin and the RF-amide peptides metastin and QRFP. *Curr Protein Pept Sci.* 2005;6(3):265–278. <https://doi.org/10.2174/1389203054065419>.
3. Skorupskaitė K., George J.T., Anderson R.A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):485–500. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMU009>.
4. Ciaramella V., Della Corte C.M., Ciardiello F., Morgillo F. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:115. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00115>.
5. Kanda S., Oka Y. Structure, synthesis, and phylogeny of kisspeptin and its receptor. *Adv Exp Med Biol.* 2013;784:9–26. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_2.
6. Kotani M., Detheux M., Vandenbogaerde A., Communi D., Vanderwinden J.M., Le Poul E. et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001;276(37):34631–34636. <https://doi.org/10.1074/JBC.M104847200>.
7. Sachania S., Nawar N., Ghelut A., Dhillon W., Jonas K.C. Are all kisspeptins equal? The effect of kisspeptin 10 and kisspeptin 54 on kisspeptin-mediated signalling. *Endocrine Abstracts.* 2019;65:356. <https://doi.org/10.1530/ENDOABS.65.P356>.
8. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001;411:613–617. <https://doi.org/10.1038/35079135>.
9. Izzi-Engbeaya C., Dhillon W.S. Emerging roles for kisspeptin in metabolism. *J Physiol.* 2022;600(5):1079–1088. <https://doi.org/10.1113/JP281712>.
10. Abbara A., Clarke S.A., Dhillon W.S. Clinical potential of kisspeptin in reproductive health. *Trends Mol Med.* 2021;27(8):807–823. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2021.05.008>.
11. Trevisan C.M., Montagna E., de Oliveira R., Christofolini D.M., Barbosa C.P., Crandall K.A. et al. Kisspeptin/GPR54 sys-



- tem: what do we know about its role in human reproduction? *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(4):1259–1276. <https://doi.org/10.1159/000493406>.
12. Rønnekleiv O.K., Qiu J., Kelly M.J. Coordinate reproductive activities with metabolism. *Semin Reprod Med*. 2019;37(03):131–140. <https://doi.org/10.1055/S-0039-3400251>.
13. Tsoutsouki J., Patel B., Comninou A.N., Dhillon W.S., Abbara A. Kisspeptin in the prediction of pregnancy complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;19:13:942664. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.942664>.
14. Roa J., Navarro V.M., Tena-Sempere M. Kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments. *Biol Reprod*. 2011;85(4):650–660. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.091538>.
15. Gomes V.C.L., Sones J.L. From inhibition of trophoblast cell invasion to proapoptosis: what are the potential roles of kisspeptins in preeclampsia? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;321(1):R41–R48. <https://doi.org/10.1152/AJP-REGU.00258.2020>.
16. Mead E.J., Maguire J.J., Kuc R.E., Davenport A.P. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2007;151(8):1143–1153. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0707295>.
17. Pfeil E.M., Brands J., Merten N. Heterotrimeric G protein subunit Gαq is a master switch for Gβγ-mediated calcium mobilization by Gi-coupled GPCRs. *Mol Cell*. 2020;80(6):940–954.e6. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2020.10.027>.
18. Woll K.A., Van Petegem F. Calcium-release channels: structure and function of IP₃ receptors and ryanodine receptors. *Physiol Rev*. 2022;102(1):209–268. <https://doi.org/10.1152/PHYS-REV.00033.2020>.
19. Xie Q., Kang Y., Zhang C., Xie Y., Wang C., Liu J. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.925206>.
20. Liu X., Herbison A.E. Kisspeptin regulation of neuronal activity throughout the central nervous system. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):193–205. <https://doi.org/10.3803/ENM.2016.31.2.193>.
21. Sato K., Shirai R., Hontani M., Shinooka R., Hasegawa A., Kichise T. et al. Potent vasoconstrictor kisspeptin-10 induces atherosclerotic plaque progression and instability: reversal by its receptor GPR54 antagonist. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005790>.
22. Dinh H., Kovács Z.Z.A., Márványkői F. et al. The kisspeptin-1 receptor antagonist peptide-234 aggravates uremic cardiomyopathy in a rat model. *Sci Rep*. 2023;14:046. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41037-0>.
23. Qu C., Park J.Y., Yun M.W., He Q.T., Yang F., Kim K. et al. Scaffolding mechanism of arrestin-2 in the cRaf/M EK1/ERK signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(37):e2026491118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026491118>.
24. Babwah A.V., Pampillo M., Min L., Kaiser U.B., Bhattacharya M. Single-cell analyses reveal that KISS1R-expressing cells undergo sustained kisspeptin-induced signaling that is dependent upon an influx of extracellular Ca²⁺. *Endocrinology*. 2012;153(12):5875–5887. <https://doi.org/10.1210/EN.2012-1747>.
25. Bianco S.D.C., Vandepas L., Correa-Medina M., Gereben B., Mukherjee A., Kuohung W. et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: effect of the Arg386Pro disease-associated mutation. *Endocrinology*. 2011;152(4):1616–1626. <https://doi.org/10.1210/EN.2010-0903>.
26. Kroll H., Bolsover S., Hsu J., Kim S.H., Bouloux P.M. Kisspeptin-evoked calcium signals in isolated primary rat gonadotropin-releasing hormone neurones. *Neuroendocrinology*. 2011;93(2):114–120. <https://doi.org/10.1159/000321678>.
27. Stincic T.L., Kelly M.J. Estrogenic regulation of reproduction and energy homeostasis by a triumvirate of hypothalamic arcuate neurons. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(6):e13145. <https://doi.org/10.1111/jne.13145>.
28. Felip A., Zanuy S., Pineda R., Pinilla L., Carrillo M., Tena-Sempere M. et al. Evidence for two distinct KiSS genes in non-placental vertebrates that encode kisspeptins with different gonadotropin-releasing activities in fish and mammals. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;312(1-2):61–71. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.017>.
29. Tomita K., Oishi S., Ohno H., Peiper S.C., Fujii N. Development of novel G-protein-coupled receptor 54 agonists with resistance to degradation by matrix metalloproteinase. *J Med Chem*. 2008;51:7645–7649. <https://doi.org/10.1021/jm800930w>.
30. Kirby H.R., Maguire J.J., Colledge W.H., Davenport A.P. International union of basic and clinical pharmacology. LXXVII. Kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev*. 2010;62(4):565–578. <https://doi.org/10.1124/PR.110.002774>.
31. Roseweir A.K., Millar R.P. Kisspeptin antagonists. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:159–186. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_8.
32. Gutiérrez-Pascual E., Leprince J., Martínez-Fuentes A.J., Ségalas-Milazzo I., Pineda R., Roa J. et al. In vivo and in vitro structure-activity relationships and structural conformation of kisspeptin-10-related peptides. *Mol Pharmacol*. 2009;76(1):58–67. <https://doi.org/10.1124/MOL.108.053751>.
33. Niida A., Wang Z., Tomita K., Oishi S., Tamamura H., Otaka A. et al. Design and synthesis of downsized metastin (45-54) analogs with maintenance of high GPR54 agonistic activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(1):134–137. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2005.09.054>.
34. Orsini M.J., Klein M.A., Beavers M.P., Connolly P.J., Middleton S.A., Mayo K.H. Metastin (KiSS-1) mimetics identified from peptide structure-activity relationship-derived pharmacophores and directed small molecule database screening. *J Med Chem*. 2007;50(3):462–471. <https://doi.org/10.1021/jm609824>.
35. Szeliga A., Podfigurna A., Bala G., Meczekalski B. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? *J Endocrinol Invest*. 2020;43:555–561. <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01160-0>.
36. Matsui H., Asami T. Effects and therapeutic potentials of kisspeptin analogs: regulation of the hypothalamic-pituitary-



- gonadal axis. *Neuroendocrinology*. 2014;99(1):49–60. <https://doi.org/10.1159/000357809>.
37. Radwańska P., Galdyszyńska M., Piera L., Drobniak J. Kisspeptin-10 increases collagen content in the myocardium by focal adhesion kinase activity. *Sci Rep*. 2023;3:19977. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-47224-3>.
38. Sleeboom J.J.F., van Tienderen G.S., Schenke-Layland K., van der Laan L.J.W., Khalil A.A., Versteegen M.M.A. The extracellular matrix as hallmark of cancer and metastasis: From biomechanics to therapeutic targets. *Sci Transl Med*. 2024;16(728):eadg3840. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg3840>.
39. Kleimenova T., Polyakova V., Linkova N., Drobintseva A., Medvedev D., Krasichkov A. The expression of kisspeptins and matrix metalloproteinases in extragenital endometriosis. *Biomedicines*. 2024;12(1):94. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010094>.
40. Takino T., Koshikawa N., Miyamori H., Tanaka M., Sasaki T., Okada Y. et al. Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/metastatin by matrix metalloproteinases. *Oncogene*. 2003;22(30):4617–4626. <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1206542>.
41. Jayasena C.N., Nijher G.M.K., Comninou A.N., Abbbara A., Januszewski A., Vaal M.L. et al. The effects of kisspeptin-10 on reproductive hormone release show sexual dimorphism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):E1963–E1972. <https://doi.org/10.1210/JC.2011-1408>.
42. Patel B., Koysombat K., Mills E. G., Tsoutsouki J., Comninou A.N., Abbbara A., Dhillon W.S. The emerging therapeutic potential of kisspeptin and neurokinin B. *Endocrine Reviews*. 2024;45(1):30–68. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad023>.
43. Abbbara A., Eng P.C., Phylactou M., Clarke S.A., Mills E., Chia G. et al. Kisspeptin-54 accurately identifies hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neuronal dysfunction in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1176–1186. <https://doi.org/10.1159/000513248>.
44. Hu K.L., Chen Z., Li X. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00953-y>.
45. Abdulbagi M., Wang L., Siddig O., Di B., Li B. D-amino acids and D-amino acid-containing peptides: potential disease biomarkers and therapeutic targets? *Biomolecules*. 2021;11(11):1716. <https://doi.org/10.3390/Biom11111716>.
46. Asami T., Nishizawa N., Ishibashi Y. Serum stability of selected decapeptide agonists of KISS1R using pseudopeptides. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(20):6391–6396. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.069>.
47. Zhang X., Matziari M., Xie Y., Fernig D., Rong R., Meng J. Functional examination of novel kisspeptin phosphinic peptides. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195089. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0195089>.
48. Yi T., Tan K., Cho S.G., Wang Y., Luo J., Zhang W. et al. Regulation of embryonic kidney branching morphogenesis and glomerular development by KISS1 receptor (Gpr54) through NFAT2- and Sp1-mediated Bmp7 expression. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17811–17820. <https://doi.org/10.1074/JBC.M110.130740>.
49. Georgiadis D., Dive V. Phosphinic peptides as potent inhibitors of zinc-metalloproteases. *Top Curr Chem*. 2015;360:1–38. https://doi.org/10.1007/128_2014_571.
50. Georgiadis D., Skoulikas N., Papakyriakou A., Stratikos E. Phosphinic peptides as tool compounds for the study of pharmacologically relevant Zn-metalloproteases. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2022;5(12):1228–1253. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00183>.
51. Abbbara A., Eng P.C., Phylactou M., Clarke S.A., Mills E., Chia G. Kisspeptin-54 accurately identifies hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neuronal dysfunction in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1176–1186. <https://doi.org/10.1159/000513248>.
52. Carrasco R.A., Leonardi C.E., Hutt K., Singh J., Adams G.P. Kisspeptin induces LH release and ovulation in an induced ovulator. *Biol Reprod*. 2020;103(1):49–59. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa051>.
53. Tsoutsouki J., Abbbara A., Dhillon W. Novel therapeutic avenues for kisspeptin. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102319. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2022.102319>.
54. Tavakoli A., Azar A.T., Taghizabet N., Rezaei-Tazangi F., Ardebili S.N., Mofarhe Z.S. et al. The effect of kisspeptin on the maturation of human ovarian follicles in culture following vitrification-thawing processes. *JBRA Assist Reprod*. 2023;27(4):668–676. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230045>.
55. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102288. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2022.102288>.
56. Jayasena C.N., Comninou A.N., Narayanaswamy S. Acute and chronic effects of kisspeptin-54 administration on GH, prolactin and TSH secretion in healthy women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):891–898. <https://doi.org/10.1111/cen.12512>.
57. Podfigurna A., Maciejewska-Jeske M., Meczekalski B., Genazani A.D. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020;70:635–643. <https://doi.org/10.1007/S12020-020-02481-4>.
58. Chan Y.M., Lippincott M.F., Kusa T.O., Seminara S.B. Divergent responses to kisspeptin in children with delayed puberty. *JCI Insight*. 2018;3(8):e99109. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.99109>.
59. Cintra R.G., Wajnsztein R., Trevisan C.M., Zaia V., Laganà A.S., Bianco B. et al. Kisspeptin levels in girls with precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(11-12):589–598. <https://doi.org/10.1159/000515660>.
60. Harihar S., Welch D.R. KISS1 metastasis suppressor in tumor dormancy: a potential therapeutic target for metastatic cancers? *Cancer Metastasis Rev*. 2023;42:183–196. <https://doi.org/10.1007/S10555-023-10090-6>.
61. Curtis A.E., Cooke J.H., Baxter J.E., Parkinson J.R.C., Bataveljic A., Ghatei M.A. et al. A kisspeptin-10 analog with greater in vivo bioactivity than kisspeptin-10. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(2). <https://doi.org/10.1152/AJPEN-DO.00426.2009>.



62. Scott G., Ahmad I., Howard K., Maclean D., Oliva C., Warington S. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAK-683, an investigational metastin analogue in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):381–391. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2012.04385.X>.
63. Matsui H., Tanaka A., Yokoyama K., Takatsu Y., Ishikawa K., Asami T. et al. Chronic administration of the metastin/kiss-peptin analog KISS1-305 or the investigational agent TAK-448 suppresses hypothalamic pituitary gonadal function and depletes plasma testosterone in adult male rats. *Endocrinology.* 2012;153(1):5297–5308. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1388>.

Об авторах

Анна Олеговна Дробинцева — к.б.н., доцент, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре.
E-mail: anna.drobintseva@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>; SPIN: 4277-0122

* **Татьяна Сергеевна Клейменова** — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии.

E-mail: kleimenovats@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0003-0767-5564>; SPIN: 4876-3420

Елена Григорьевна Богомолова — к.б.н.,
руководитель лаборатории ООО «АйКьюКемикал».
E-mail: elenabogomolova000@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0003-4047-4086>; SPIN: 8721-0220

Павел Максимович Копейкин — к.б.н., генеральный директор ООО «АйКьюКемикал».
E-mail: pmkopeikin@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-6076-8842>; SPIN: 9691-3484

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

Anna O. Drobintseva — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre. E-mail: anna.drobintseva@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-6833-6243>; SPIN: 4277-0122

* **Tatiana S. Kleimenova** — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical Biology.

E-mail: kleimenovats@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0003-0767-5564>; SPIN: 4876-3420

Elena G. Bogomolova — Cand. Sci. (Biol.),
Head of the Laboratory, LLC IQChemical.
E-mail: elenabogomolova000@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0003-4047-4086>; SPIN: 8721-0220

Pavel M. Kopeikin — Cand. Sci. (Biol.), General Director of LLC IQChemical. E-mail: pmkopeikin@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-6076-8842>; SPIN: 9691-3484



Обзор

© CC BY 4.0

УДК 616-008.9+616.393+612.391.4+616.155.1(597)
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.22.44.002>

Задержка роста, дефицит питания и микроэлементная недостаточность во Вьетнаме. Часть 2. (Литературный обзор исследований во Вьетнаме)

Валерий Олегович Еркудов, Виктория Витальевна Гайворонская,
Нина Валентиновна Скребцова, Сергей Степанович РогозинСанкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
Российская Федерация

Для цитирования: Еркудов В.О., Гайворонская В.В., Скребцова Н.В., Рогозин С.С. Задержка роста, дефицит питания и микроэлементная недостаточность во Вьетнаме. Часть 2. (Литературный обзор исследований во Вьетнаме). *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):18–48. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.22.44.002>.

Поступила: 25.08.2025

Одобрена: 06.11.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Валерий Олегович

Еркудов

E-mail:

verkudov@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Во втором обзоре, посвященном анализу исследований неполноценного питания во Вьетнаме, производится систематизация существующих в течение почти тридцатилетнего периода представлений о распространенности, причинах и методах коррекции задержки роста, недоедания, дефицита витаминов, микроэлементов и анемии. Анализ приведенных источников показал, что за 2003–2024 гг. у вьетнамских детей в возрасте 5–19 лет имеет место снижение распространенности низкорослости с 40–60% до 14–25%. Распространенность недоедания за этот же период у детей той же возрастной группы снизилась с 11–25% до 6–9%. Анемия за 2001–2024 гг. также уменьшилась со средних значений 20–45% до 9–20% у детей школьного возраста, 30–35% у младших детей, у новорожденных с 84–90% до 12–20%, у женщин репродуктивного возраста с 40 до 20–25%. Вне зависимости от периода наблюдения до 60% женщин репродуктивного возраста и младших детей и 11–40% школьников и взрослых мужчин страдают от дефицита витамина D. Распространенность дефицита витамина А за 2005–2024 гг. имела у 6–14% детей школьного возраста и у 15–20% новорожденных и женщин репродуктивного возраста. Дефицит микроэлементов (цинка, селена, магния, кальция) зарегистрирован у 50–60% школьников. Недостаточность витамина B₁₂ была диагностирована у 3–15% небеременных женщин и 8–12% детей школьного возраста. Основными факторами недоедания, низкорослости, дефицита микроэлементов и витаминов являются: антропометрический дефицит, вызванный недоеданием у родителей, низкий уровень их культуры и образования, неполноценное грудное вскармливание, экономические причины отказа от употребления достаточного количества мяса и овощей, особенно среди жителей этнических бедных сельских и горных регионов, дефицит продовольствия, а также паразитарные заболевания и кишечные инфекции. Недостаток витамина D связан с традиционными представлениями вьетнамцев о физической привлекательности человека с белой кожей.

Ключевые слова: Вьетнам, низкорослость, недоедание, анемия, дефицит микроэлементов

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2025



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.22.44.002>

Stunning, malnutrition and microelement deficiency in Vietnam. Part 2. (Literature review of research in Vietnam)

Valerii O. Erkudov, Viktoria V. Gaivoronskaya, Nina V. Screbtsova, Sergey S. Rogozin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Erkudov V.O., Gaivoronskaya V.V., Screbtsova N.V., Rogozin S.S. Stunning, malnutrition and microelement deficiency in Vietnam. Part 2. (Literature review of research in Vietnam). *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):18–48. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.22.44.002>.

Received: 25.08.2025

Revised: 06.11.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Valerii O. Erkudov

E-mail:

verkudov@gmail.com

ABSTRACT. The second review devoted to the analysis of malnutrition studies in Vietnam systematizes the existing ideas about the prevalence, causes and methods of correction of stunting, malnutrition, vitamin and micronutrient deficiencies and anemia over a period of almost thirty years. The analysis of the cited sources showed that in 2003–2024, the prevalence of stunting among Vietnamese children aged 5–19 years decreased from 40–60% to 14–25%. The prevalence of malnutrition over the same period among children of the same age group decreased from 11–25% to 6–9%. Anemia for 2001–2024 also decreased from an average of 20–45% to 9–20% in school-age children, 30–35% in younger children, in newborns from 84–90% to 12–20%, in women of reproductive age from 40 to 20–25%. Regardless of the observation period, up to 60% of women of reproductive age and younger children and 11–40% of schoolchildren and adult men suffer from vitamin D deficiency. The prevalence of vitamin A deficiency in 2005–2024 was 6–14% in school-age children and 15–20% in newborns and women of reproductive age. Deficiency of microelements (zinc, selenium, magnesium, calcium) is registered in 50–60% of schoolchildren. Vitamin B₁₂ deficiency has been diagnosed in 3–15% of non-pregnant women and 8–12% of school-age children. The main factors of malnutrition, stunting, micronutrient and vitamin deficiencies are: anthropometric deficiency caused by malnutrition in parents, their low level of culture and education, inadequate breastfeeding, economic reasons for refusing to eat enough meat and vegetables, especially among residents of ethnic poor rural and mountainous regions, food shortages, as well as parasitic diseases and intestinal infections. Vitamin D deficiency is associated with traditional Vietnamese ideas about the physical attractiveness of a person with white skin.

Keywords: Vietnam, stunting, malnutrition, anemia, micronutrient deficiency

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

В предыдущем обзоре¹ сообщалось, что для Вьетнама, как и для многих развивающихся стран, характерно двойное бремя неполноценного питания — сочетание высокой распространенности дефицита питания и ожирения у населения одной территории [1]. Основными причинами подобной ситуации в обществе являются бедность экономически незащищенных регионов и быстрая урбанизация других, а также изменения рациона питания в сторону более калорийных, бедных микроэлементами обработанных пищевых продуктов [2]. Во втором обзоре предполагается обсудить распространенность и причины задержки роста, дефицита массы тела и микроэлементов среди населения Вьетнама, а также представить стратегию профилактики и лечения дефицитных состояний, осуществляемую правительством страны.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Цель — провести систематизацию существующих в течение почти тридцатилетнего периода представлений о распространенности, причинах и методах коррекции задержки роста, недоедания, дефицита витаминов, микроэлементов, анемии во Вьетнаме.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ПРИЧИН ЗАДЕРЖКИ РОСТА ВО ВЬЕТНАМЕ

Как показано в таблице 1, с 1997 до 2003 г. 60% детей и более до 10 лет имели отставание в росте. Затем с 2005 по 2008 г. этот показатель снизился в среднем до 38%. Эти данные соответствуют литературным: L.M. Do и соавт. (2017) отметили снижение распространенности задержки роста с 56,5% в 1990 г. до 30,7% в 2004 г. [3]. N.C. Khan и соавт. (2007) в результате проведения повторного поперечного исследования с 1990 по 2005 г. также сообщили о значительном снижении распространенности задержки роста — с 45% в 1990 г. до 26,6% в 2004 г. [4]. В последующее десятилетие (2008–2017) происходило дальнейшее уменьшение распространенности низкорослости, которая составила в среднем 22% (от 19 до 24%), при этом отмечаются высокие значения этого

показателя у сельских детей. Приведенные в таблице 1 результаты также соответствуют опубликованным: согласно Национальному исследованию питания Вьетнама, проведенному Национальным институтом питания в 2010 г., отставание в росте у детей 5–19 лет соответствовало 23,4%, а в 2015 г. — 25%.

Данные распространенности низкорослости с 2018 по 2024 гг., приведенные в таблице 1, имеют некоторую неоднородность. Большинство исследований сообщают, что анализируемый показатель в этот временной период не превышает 14% и в среднем составляет 8%, что согласуется с результатами Национального исследования питания Вьетнама 2019–2020 гг., проведенного Национальным институтом питания у детей 5–19 лет (14,8%), и данными S.K. Wake и соавт. (от 10 до 15%) [5]. Однако другие авторы не смогли подтвердить снижение распространенности низкорослости после 2019 г. Так, D.V. Chuc и соавт. (2019) зарегистрировали низкорослость у 24% сельских детей [6]. J. Gausman и соавт. (2019) сообщили, что данный показатель имеет место у 20–25% детей в возрасте до 15 лет, и только у подростков он снижается до 12% [7]. Указанные результаты противостоят исследованиям J.A. Robinson и соавт. (2023), которые выявили распространенность задержки роста у 60% годовалых и 12-летних детей [8], и X. Tan и соавт. (2024), обнаруживших низкорослость у 26% детей с 16 до 18 лет [9]. T. Beal и соавт. (2019), T.T. Le и соавт. (2019), P.Y. Tan и соавт. (2024) и C. Mondon и соавт. (2024) указывают распространенность задержки роста у детей до 5 лет от 20 до 44%, особенно в этнически неоднородных группах [2, 10–12]. Необходимо также отметить, что в настоящее время (2023–2024) имеет место 2–3-кратное отставание в росте сельских детей по сравнению с городскими (табл. 1). D.L. Minh и соавт. (2018) сообщили об увеличении распространенности дефицита роста городских девочек (с 23,1% в 2013 г. до 42,3% в 2016 г.) и сельских мальчиков (с 11,4% в 2013 г. до 18,0% в 2016 г.) [13]. Все описанные расхождения, скорее всего, являются следствием неоднородности исследуемой выборки.

Согласно данным таблицы 1, у детей до года распространенность низкорослости не имеет временных изменений и за весь период наблюдений (с 2005 до 2024 г.) составляла в среднем 12–14% (от 3 до 23%). Некоторые вьетнамские исследователи связывают задержку роста в возрасте 6 месяцев с высокими запасами позднего гестационного ферритина — маркера окислительного стресса, риска внутриутробной инфекции и нарушения маточно-плацентарного кровотока [14], а также с низким уровнем витамина D в крови у матери [14]. По мнению других авторов, основной причиной раннего начала манифестации задержки роста плода и новорожденного является

¹ Данная статья — продолжение статьи «Двойное бремя неполноценного питания в развивающихся странах как глобальная проблема. Часть 1. (Литературный обзор исследований во Вьетнаме)». (Российские биомедицинские исследования. 2025;10(3):44–54. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.80.56.005>).



Таблица 1

Распространенность низкорослости во Вьетнаме по данным различных авторов

Table 1

Prevalence of stunting in Vietnam according to various authors

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Распространенность Prevalence
Hop et al., 1997 [24]	14-летнее лонгитюдное наблюдение, 212 детей (1981–1994 гг.) 14-year longitudinal follow-up of 212 children (1981–1994)	0–10 лет 0–10 years	♂ — 59,4% ♀ — 58,3%
Thang et al., 2003 [45]	Смешанная выборка, 4367 детей ¹ Mixed sample of 4367 children ¹	2–5 лет 2–5 years	58,8%
		6–11 лет 6–11 years	64,8%
Smuts et al., 2005 [46]	Смешанная выборка, 257 детей Mixed sample of 257 children	6–11 мес 6–11 months	8%
Watanabe et al., 2005 [47]	Смешанная выборка, 313 детей из провинции Тханьхоа Mixed sample of 313 children from Thanh Hoa province	6,5–8,5 лет 6.5–8.5 years	37,6%
Kulkarni et al., 2012 [48]	Смешанная выборка, 240 детей из сельской местности Mixed sample of 240 children from rural areas	5 мес — 2 года 5 months — 2 years	34,2%
Hien & Kam, 2008 [49]	Смешанная выборка, 650 детей из провинции Нгеан Mixed sample of 650 children from Nghe An province	0–5 лет 0–5 years	44,3%
Nhien et al., 2008 [25]	Смешанная выборка, 243 ребенка Mixed sample of 243 children	1–6 лет 1–6 years	36,2%
van Lierop et al., 2008 [50]	Смешанная выборка, 2613 детей из провинции Биньтхуан A mixed sample of 2613 children from Binh Thuan Province	6–10 лет 6–10 years	Городские — 17,3% City — 17.3% Сельские — 23,8% Rural — 23.8% Общая — 21,4% Total — 21.4%
Petrou & Kupek, 2010 [51]	Смешанная выборка, 2000 детей A mixed sample of 2000 children	6 мес — 1,5 года 6 month — 1.5 years	10–23,6%
Vaktskjold et al., 2010 [33]	237 детей из провинции Ханьхоа ² Mixed sample 237 children from Khanh Hoa province ²	Новорожденные Newborns	18%
Nakamori et al., 2010 [26]	Смешанная выборка, 188 детей из сельских районов Mixed sample of 188 children from rural areas	6 мес — 1,5 года 6 months — 1.5 years	23,4%
Le Nguyen et al., 2013 [52]	Смешанная выборка, 2872 ребенка Mixed sample of 2872 children	0,2–11,9 года 0.2–11.9 years	4% (<5 лет) (<5 years)
Ali et al., 2013 [53]	Смешанная выборка, 3075 детей Mixed sample of 3075 children	6 мес — 5 лет 6 months — 5 years	Легкая — 23,2% Mild — 23.2% Средняя — 27,8% Average — 27.8% Тяжелая — 25,6% Severe — 25.6%
Lundeen et al., 2014 [54]	Лонгитюдное исследование в течение от 1 до 8 лет Longitudinal study over 1 to 8 years	1 год 1 year	21%
		5 лет 5 years	24%
		8 лет 8 years	19,2%



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Распространенность Prevalence
Hanieh et al., 2015 [14]	Смешанная выборка, 1046 детей провинции Ханам Mixed sample of 1046 children from Hanam province	0–12 мес 0–12 months	6,4%
Dearden et al., 2017 [35]	Смешанная выборка, 1905 детей Mixed sample of 1905 children	1 год 1 year	19,7%
		5 лет 5 years	24,3%
		8 лет 8 years	19%
Georgiadis et al., 2017 [30]	Смешанная выборка, 2000 детей, лонгитюдное исследование Mixed sample of 2000 children longitudinal study	1 год 1 year	6%
		5 лет 5 years	4%
		8 лет 8 years	3%
Dat et al., 2018 [55]	Смешанная выборка, 6514 детей из провинции Биньдинь Mixed sample 6514 children from Binh Dinh province	6–10 лет 6–10 years	6,16%
Hoang et al., 2018 [56]	Смешанная выборка, 2334 детей из г. Хайфон Mixed sample of 2334 children from Hai Phong City	6–9 лет 6–9 years	5,1%,
Chuc et al., 2019 [6]	Смешанная выборка, 327 детей из Ким Донга, сельского округа провинции Хынгйен A mixed sample of 327 children from Kimdong, a rural district in Heungyeong Province	1–3 года 1–3 years	23,5%
Gausman et al., 2019 [7]	Смешанная выборка, 1833 ребенка Mixed sample of 1833 children	1 год 1 year	20,8%
		5 лет 5 years	25,4%
		8 лет 8 years	20,2%
		12 лет 12 years	19,4%
		15 лет 15 years	12,3%
Giao et al., 2019 [57]	Смешанная выборка, 768 детей из г. Хошимин Mixed sample of 768 children from Ho Chi Minh City	1–2 года 1–2 years	8,2%
Huynh et al., 2019 [22]	Смешанная выборка, 225 детей из больницы г. Хошимин Mixed sample of 225 children from Ho Chi Minh City Hospital.	6 мес — 5 лет 6 months — 5 years	22%
Beal et al., 2019 [10]	Смешанная выборка, 30 771 ребенок Mixed sample of 30,771 children	6 мес — 2 года 6 months — 2 years	17,5%
Beal et al., 2020 [58]	Смешанная выборка, 55 161 ребенок mixed sample of 55,161 children	2–5 лет 2–5 years	21,4%
Le et al., 2019 [11]	Смешанная выборка, 16 177 детей из горных районов, разные этнические группы Mixed sample of 16,177 children from mountainous areas, different ethnic groups	2–5 лет 1–5 years	29–43,9%
Mai et al., 2020 [1]	Смешанная выборка, 10 949 детей из г. Ханой Mixed sample of 10,949 children from Hanoi	6–18 лет 6–18 years	3,8%



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Распространенность Prevalence
Mai et al., 2020 [59]	Смешанная выборка, 10 949 детей 6–18 лет г. Хошимин Mixed sample of 10,949 children aged 6–18 Ho Chi Minh City	Младшие Juniors	2%
		Старшие Senior	8%
Quyen et al., 2020 [60]	240 детей до 2 лет округа Камкхе провинции Фу Тхо 240 children under 2 years old in Kam Khe district of Phu Tho province	6 мес 6 months	8,2%
		1 год 1 years	11,7%
		1,5 года 1.5 years	14,8%
		2 года 2 years	12,4%
Truong et al., 2022 [61]	Смешанная выборка, 1556 детей Mixed sample of 1556 children	средний возраст 12 лет average age 12 years	14,4%
Nguyen et al., 2023 [18]	340 детей из Национальной больницы акушерства и гинекологии г. Ханой 340 children from the National Hospital of Obstetrics and Gynecology in Hanoi	0–12 мес 0–12 months	14,1%
Robinson et al., 2023 [8]	Смешанная выборка, 1726 детей Mixed sample of 1726 children	1 год 1 years	58%
		8 лет 8 years	18,3%
		12 лет 12 years	56,8%
		15 лет 15 years	38,2%
Wake et al., 2023 [5]	Смешанная выборка, 9710 детей, лонгитюдное исследование Mixed sample of 9710 children, longitudinal study	В 2002 году In 2002	Умеренно — 15,1% Moderat — 15.1% Значительно — 5,7% Significant — 5.7%
		В 2006 году In 2006	Умеренно — 20,4% Moderat — 20.4% Значительно — 4,9% Significant — 4.9%
		В 2009 году In 2009	Умеренно — 16,9% Moderat — 16.9% Значительно — 3,2% Significant — 3.2%
		В 2013 году In 2013	Умеренно — 15,2% Moderat — 15.2% Значительно — 4,4% Significant — 4.4%
		В 2016 году In 2016	Умеренно — 10,2% Moderat — 10.2% Значительно — 2% Significant — 2%
Tan et al., 2024 [9]	Смешанная выборка, 2039 детей Mixed sample of 2039 children	6 мес — 2 года 6 months — 2 years	♂ — 14% ♀ — 7,7% Общее 10,9% Total 10.9%



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Распространенность Prevalence
Mondon et al., 2024 [2]	Смешанная выборка (обзор) Mixed sample (review)	5 лет 5 years	22,4%
Thuy Tran et al., 2024 [34]	Смешанная выборка, 4001 ребенок в возрасте от 0,5 до 11,9 лет из разных регионов Mixed sample of 4001 children aged 0.5 to 11.9 years from different regions	0,5–0,9 года 0.5–0.9 years	Городские — 3% City — 3% Сельские — 10,2% Rural — 10.2%
		1,0–3,9 года 1.0–3.9 years	Городские — 8,2% City — 8.2% Сельские 14,5% Rural 14.5%
		4,0–6,9 года 4.0–6.9 years	Городские 1,8% City — 1.8% сельские 11,3% Rural — 11.3%
		7,0–11,9 года 7.0–11.9 years	Городские — 3,5% City — 3.5% Сельские — 12,1% Rural — 12.1%
Tan et al., 2024 [62]	1471 девочка ³ 1471 girls ³	10–12 лет 10–12 years	12,4%
		13–15 лет 13–15 years	13,1%
		16–18 лет 16–18 years	26,8%
Tan, Chan et al., 2024 [12]	Смешанная выборка ⁴ Mixed sample ⁴	<5 лет <5 years	19,6%
		5–18 лет 5–18 years	3,7%

Примечание: ¹ возраст от 2 до 11 лет в 1992–1993 гг. в рамках Исследования уровня жизни населения Вьетнама; ² родившихся от одной матери в период с мая по июль 2005 года в трех основных родильных клиниках; ³ участницы общенационального репрезентативного исследования Вьетнама по общему питанию 2020 года в возрасте 10–18 лет; ⁴ данные об общей распространенности и распространенности, стратифицированной по полу и региону, были получены из баз данных ВОЗ/ЮНИСЕФ/Группы Всемирного банка и национальных обследований питания (2018–2020 гг.).

Note: ¹ages 2–11 years in 1992–1993 as part of the Vietnam Living Standards Measurement Surveys; ²born from one fetus between May and July 2005 in three main maternity hospitals; ³in 10–18 year old female participants in the 2020 Vietnam Nationally Representative Survey on General Nutrition; ⁴ data on overall prevalence and prevalence stratified by sex and region were obtained from WHO/UNICEF/World Bank Group databases and national nutrition surveys (2018–2020) .

белково-энергетическая недостаточность питания беременных женщин в сельских регионах Вьетнама [15], поскольку остальные факторы (наследственность, факторы среды и прочее) могут объяснить только 2–3% вариации внутриутробной длины тела [16]. Рост матери менее 145 см и/или индекс массы тела (ИМТ) <18,5 кг/м² на ранних сроках беременности является общепринятым критерием высокого риска рождения ребенка с малым весом для своего гестационного возраста [17], что типично для Вьетнама [10, 18]. M.F. Young и соавт. (2018) обнаружили указанные экстремально низкие показатели физического развития у 30% женщин во Вьетнаме [19]. T. Veal и соавт. (2019) сообщили, что рост матери 145–149 см увеличивает риск низкорослости ребенка на 49–62%, менее 145 см — на 82% [10]. Согласно исследованиям M.F. Young и

соавт. (2018) и P.H. Nguyen и соавт. (2021), низкорослость у детей, рожденных от матерей с дефицитом роста и веса, не может быть компенсирована к 2–7 годам [19, 20].

Дополнительными факторами риска рождения низкорослых детей во Вьетнаме, по мнению исследователей, являются возраст матери старше 35 лет, дефицит сывороточного альбумина (показатель недоедания), наличие анемии и преждевременных родов в анамнезе [18], а также вес ребенка при рождении <2500 г, возраст матери <20 лет, наличие >2 детей в семье [10, 21], наличие диареи ребенка, наличие в семье трех детей или более [22] и тяжелая физическая работа во время беременности [23]. Некоторые исследования показали, что рост вьетнамских младенцев начал отставать от западной контрольной



популяции с возраста 4–5 месяцев по причине неадекватного введения прикорма [24, 25].

Традиционные убеждения могут влиять на методы грудного вскармливания. В настоящее время распространенность грудного вскармливания у детей от 0 до 6 месяцев составляет не более 20% [26]. Некоторые вьетнамские матери воспринимают молокозиво как «грязный» и не имеющий пищевой ценности продукт, что приводит к более низким показателям начала практики кормления [27]. Семьи, особенно старшие члены (свекрови и бабушки), друзья и соседи играют значительную роль в формировании убеждений и практик матерей в отношении грудного вскармливания в детском и особенностей питания в юношеском возрасте [27, 28]. Физическая и эмоциональная поддержка со стороны мужа и семьи, образованность матерей повышают уровень знаний, убеждений и уверенности матерей в соблюдении оптимальных практик грудного вскармливания [28]. Кроме того, маркетинг детских молочных смесей может отрицательно влиять на практику кормления детей первого года жизни за счет искажения информации об опасности грудного вскармливания [29]. И поэтому важно учитывать социокультурные традиции в будущих исследованиях, направленные на улучшение питания детей, особенно в условиях ограниченных ресурсов и культурного разнообразия во Вьетнаме.

Общеизвестно, что социоэкономические факторы — уровень образования, этническое разнообразие, уровень бедности, проживание в экономически неблагополучных, сельских регионах, недоступность учреждений здравоохранения увеличивают риск задержки роста [10, 30]. Так, дети матерей без образования или только с начальным образованием имели на 77% больше шансов задержки роста по сравнению с их сверстниками, родившимися от матерей с высшим образованием [10]. По данным R.E. Black и соавт. (2013), около 15% вьетнамских матерей не имеют достаточного уровня образования, что подчеркивает необходимость улучшения доступа к образованию для женщин [17]. Было показано, что родители с достаточным уровнем образованности ответственнее относятся к рекомендациям специалистов относительно практики грудного вскармливания [31]. Тесная связь между низким ростом матери и задержкой роста у ребенка во Вьетнаме указывает на важность коррекции питания до и во время беременности [17].

В исследованиях Тап и соавт. (2024) индекс благосостояния был выше у подростков, не страдающих задержкой роста [12], что согласуется с предыдущими исследованиями, которые связывали благосостояние домохозяйств с отсутствием дефицита роста у детей в развивающихся странах, включая Вьетнам [32].

Показано также, что распространенность низкорослости увеличена у детей представителей меньшинств, проживающих в сельской местности [10, 33, 34]. Риск задержки роста у обследуемых, проживающих на Северо-Востоке страны, был вдвое выше, чем на Юго-Востоке, на 72–83% выше, чем на Северо-Западе, а также на 62–75% выше, чем в Центральном северном регионе и Центральном нагорье [10]. Указанная географическая модель четко отражает различия в социально-экономическом статусе, доле этнических меньшинств и доступе к продовольствию, услугам здравоохранения и чистой воде [35]. Небольшие размеры земельных владений и пропускная способность сельскохозяйственных систем для обеспечения достаточного качества продовольствия, уровень поддержки государства представляют собой проблему для социально-экономического развития в этих регионах [36]. Региональные различия в факторах риска задержки роста предполагают адаптацию региональной политики для решения проблемы задержки роста с приоритетом для этнических меньшинств из Центрального нагорья, а также детей с низким весом при рождении из малообразованных семей на Юго-Востоке и горных коммун на Северо-Западе [10]. Проживание в бедной коммуне было связано с увеличением риска задержки роста из-за низкого социально-экономического статуса, как на уровне общины, так и на уровне конкретных домохозяйств [37]. Исследования показывают, что дети из этнических меньшинств, бедных семей, преимущественно сельских и проживающих в горных районах, не обеспечены высоким содержанием питательных веществ, таких как мясо, молочные продукты, яйца, фрукты и овощи, богатые витамином А [12]. Социальные группы меньшинств во Вьетнаме гораздо чаще живут в условиях умеренной или тяжелой нехватки продовольствия и имеют меньший доступ к услугам здравоохранения, к улучшенным санитарным условиям и водоснабжению, имеющимся в городских регионах [38]. По этой причине они имеют более высокую распространенность паразитарных инфекций и диареи, что приводит к задержке роста в возрасте до 5 лет [39].

Во время войны во Вьетнаме для уничтожения растительного покрова, используемого северо-вьетнамскими войсками для маскировки, армия США инициировала военную кампанию, названную «Операция Ranch Hand», в ходе которой гербициды неоднократно распылялись в Южном Вьетнаме. По оценкам, в период с 1961 по 1971 гг. ~77 миллионов литров гербицидов, включая 49,3 миллиона литров Agent Orange, содержащего более 360 кг дефолиантов, загрязненных диоксином, было распылено несколько раз на площади 2,6 миллиона акров [40]. Во Вьетнаме



число людей, подвергшихся или потенциально подвергшихся воздействию Agent Orange, было оценено в 4,8 миллиона [40]. Исследования с 1966 по 2002 гг., обобщенные в обзорах J.E. Michalek и соавт. (1998) и A.D. Ngo и соавт. (2006), сообщают о результатах воздействия Agent Orange, его диоксина (2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина), применяемого во время войны во Вьетнаме, на организм мужчин и его взаимосвязи с низкорослостью у их детей [41, 42]. Общеизвестно, что хлорорганические пестициды нарушают процессы клеточной дифференцировки, эндокринную регуляцию роста и развития [43], и их эффект передается через поколения [44].

Таким образом, анализ динамики распространенности задержки роста у детей среди всех возрастных групп за более чем 20-летний период показал уменьшение процента низкорослых детей среди популяции во Вьетнаме. Антенатальная и младенческая задержка роста, как правило, является следствием антропометрического дефицита у матери, вызванного нарушением питания и другими факторами ее состояния здоровья, а также ее готовностью соблюдать рекомендации по грудному вскармливанию. Низкорослость у детей школьного и подросткового возраста связана с социально-экономическими причинами: проживание в бедных, сельских горных районах и принадлежность к этническим меньшинствам.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ПРИЧИН ДЕФИЦИТА МАССЫ ТЕЛА ВО ВЬЕТНАМЕ

Основные тенденции изменения распространенности дефицита веса у детей разного возраста показаны в таблице 2. Из приведенных данных следует, что до 2000 г. примерно 60–70% детей школьного возраста были истощены. В дальнейшем происходит снижение показателя — с 2003 по 2013 гг. недостаток питания был зарегистрирован в среднем у 18% (от 11 до 25%) детей в возрасте до 12 лет. Однако авторы двух исследований 2008 г. не отмечают снижения распространенности дефицита массы тела в этот период: N.N. Hien, S. Kam обнаружили недостаток питания у 45–50% младших, а N. van Nhien et al. — старших детей (табл. 2). С 2013–2017 гг. произошло снижение процента недоедающих детей, и в 2018–2024 гг. этот показатель соответствовал в среднем 6% (3–9%) у детей указанного возраста. Эти факты частично согласуются с данными литературы. Повторное поперечное исследование 1992–2002 гг. у детей от 2 до 17 лет показало увеличение недостаточного веса с 32,1% до 33,5% [63].

Различия в процентном соотношении между городскими и сельскими детьми регистрировались в течение всего периода наблюдения. При этом, если в работах 2008–2013 гг. распространенность истощения у сельских детей была выше, чем у их сверстников из крупных городов на 6–15% [13, 45, 50], то в современных исследованиях сообщается, что эта разница составляет примерно 3–5% [1, 9, 34]. Как отмечается, причинами дефицита питания, особенно в сельских районах, являются: низкий экономический статус [2, 45, 49], недостаточный доступ к продовольствию у сельских жителей [64, 65], недостаточный рацион в дошкольных учреждениях [66], дефицит необходимых для роста макро- и микронутриентов (белка, железа, цинка, витамина D) [2, 9, 12], плохая гигиена и загрязнения источников питьевой воды [35], наводнения, засуха или другие стихийные бедствия [2, 49], недостаточное питание матери [2], недостаточно безопасные роды и высокие показатели заболеваемости младенцев [67]. Установлено, что, почти 60% детей в возрасте 0,5–0,9 года и почти 90% детей в возрасте 7–11,9 года не следовали рекомендациям по потреблению энергии, белка, кальция, железа и витаминов A, C и D [34]. Среднее измеренное общее потребление энергии составило у жителей Вьетнама 2196 ккал/сутки [28]. По оценкам 2024 г. примерно 80% детей не потребляли должного для их возраста количества энергии [34]. При этом углеводы составляют 65,6% энергетической потребности, а жиры и белки — 19,5% и 14,8% соответственно [28]. Примерно 55% вьетнамцев имеют бедную жирами диету и столько же — превышают уровень потребления углеводов [28]. Только 5,2% женщин репродуктивного возраста достигли адекватного потребления *n*-3 и *n*-6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот [28]. Основным источником энергии были рис и другие крахмалистые продукты (62,6%), за которыми следовали мясо и мясные продукты (9,2%), а также бобовые/орехи/семена и фрукты (по 5%). Продукты животного происхождения (мясо, рыба, яйца и молочные продукты), за исключением сала, составили 12,7% от общего потребления энергии. Ежедневное потребление белков, жиров и углеводов составило 82 г, 49 г и 356 г соответственно. Рис и другие продукты были основным источником белка (30 г/день), за которыми следовали мясо и мясные продукты (17,7 г/день), а также бобовые, орехи и семена (7,9 г/день). Основными источниками потребления жиров в рационе были мясо и мясные продукты (14,0 г/день); масла, сало и сливочное масло (8,6 г/день); а также бобовые, орехи и семена (6,1 г/день) [68]. Большая часть потребности в белках удовлетворяется за счет использования низкокалорийных продуктов из рыбы, ракообразных



Таблица 2

Распространенность дефицита массы тела во Вьетнаме по данным различных авторов

Table 2

Prevalence of malnutrition in Vietnam according to various authors

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Недостаток веса Underweight	Истощение Starvation
Giay & Khoi, 1994 [96]	Смешанная выборка взрослых Mixed sample of adults	26–40 лет 26–40 years	40%	
Thang et al., 2003 [45]	Смешанная выборка, 4367 детей 2–11 лет в 1992–1993 годах ¹ Mixed sample of 4367 children aged 2–11 years in 1992–1993 ¹	2–5 лет 2–5 years	57%	
		6–11 лет 6–11 years	71,4%	
Smuts et al., 2005 [46]	Смешанная выборка, 257 детей Mixed sample of 257 children	6–11 мес 6–11 month	12,7%	3%
Kulkarni et al., 2012 [48]	240 детей из сельской местности 240 children from rural areas	5 мес — 2 года 5 month — 2 years	15,8%	
Cuong et al., 2007 [97]	Смешанная выборка, 1488 взрослых из г. Хошимин Mixed sample of 1488 adults from Ho Chi Minh City	20–60 лет 20–60 years	20,4%	
Watanabe et al., 2005 [47]	Смешанная выборка, 313 детей из г. Тханьхоа Mixed sample of 313 children from Thanh Hoa city	6,5–8,5 лет 6.5–8.5 years	11,4%	
Tang et al., 2007 [98]	1504 подростка из г. Хошимин (равное количество ♂ и ♀) 1504 adolescents from Ho Chi Minh City (equal of ♂ and ♀)	Средний возраст 13,1 года Average age 13.1 years	13,1%	
Hien & Kam, 2008 [49]	Смешанная выборка, 650 детей из провинции Нгеан Mixed sample of 650 children from Nghe An province	0–5 лет 0–5 years	44,3%	11,9%
van Nhien et al., 2008 [25]	Смешанная выборка, 243 ребенка Mixed sample of 243 children	1–6 лет 1–6 years	50,2%	14,4%
van Lierop et al., 2008 [50]	Смешанная выборка, 2613 детей из провинции Биньтуан Mixed sample of 2613 children from Binh Thuan province	6–10 лет 6–10 years	Городские — 16,7 % City — 16.7% Сельские — 22,6% Rural — 22.6% Общая — 20,4% Total — 20.4%	
Walls et al., 2009 [99]	Смешанная выборка, 4846 взрослых из г. Ханой Mixed sample of 4846 adults from Hanoi	25–74 года 25–74 years	13,3%	
Dieu et al., 2009 [100]	Повторное поперечное исследование 2002–2005 гг., 1162 ребенка Repeated cross-sectional study 2002–2005 1162 children	4–5 лет 4–5 years	7,5%	
Vaktskjold et al., 2010 [33]	237 детей из провинции Кханьхоа 237 children from Khanh Hoa province	Новорожденные Newborns	19,8%	
Dang et al., 2010 [101]	Исследование детей в возрасте 6–15 лет с 1992 по 2000 гг. в городских и сельских регионах с учетом их экономического положения ² A study of children aged 6–15 years from 1992 to 2000 in urban and rural areas, taking into account their economic status ²	Городские City	25,7%	
		Сельские Rural	34,8%	
		Бедные Poor	35,2%	
		Богатые Rich	23,5%	



Продолжение табл. 2 / Continuation of the Table 2

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Недостаток веса Underweight	Истощение Starvation
Petrou & Kupek, 2010 [51]	Смешанная выборка, 2000 детей Mixed sample of 2000 children	6 мес — 1,5 года 6 month — 1.5 years	11,2–16,8%	7,6%
Nakamori et al., 2010 [26]	Смешанная выборка, 188 детей из сельских районов Mixed sample of 188 children from rural areas	6 мес — 1,5 года 6 month — 1.5 years	19,7%	5,3%
Nguyen, Eriksson et al., 2012 [102]	Смешанная выборка, 1495 детей из г. Ханой Mixed sample of 1495 children from Hanoi	Новорожденные Newborns	Городские ♂ — 2,3% City ♂ — 2.3% Сельские ♂ — 4,1% Rural ♂ — 4.1% Городские ♀ — 4,2% City ♀ — 4.2% Сельские ♀ — 4,9% Rural ♀ — 4.9%	
Ali et al., 2013 [53]	Смешанная выборка, 3075 детей Mixed sample of 3075 children	6 мес — 5 лет 6 month — 5 years	19,7%	5,7%
Ly et al., 2013 [103]	Смешанная выборка, 1713 взрослых жителей из г. Дананг ³ Mixed sample of 1713 adults from Da Nang City ³	≥35 лет ≥35 years	12,4%	
Nguyen et al., 2013 [68]	4983 небеременные женщины г. Тхай Нгуен 4983 non-pregnant women in Thai Nguyen City		31,71%	
Le Nguyen et al., 2013 [52]	Смешанная выборка, 2872 ребенка 0,2–11,9 лет ⁴ Mixed sample of 2872 children aged 0.2–11.9 years ⁴	<5 лет <5 years	8,6%	4,4%
		5–11,9 года 5–11.9 years	22,2%	
Dearden et al., 2017 [35]	Смешанная выборка, 1905 детей Mixed sample of 1905 children	1 год 1 year	3,8%	
		5 лет 5 year	3,9%	
		8 лет 8 year	11,7%	
Dat et al., 2018 [55]	Смешанная выборка, 6514 детей из провинции Биньдинь Mixed sample of 6514 children from Binh Dinh Province	6–10 лет 6–10 years	11,19%	10,79%
Hoang et al., 2018 [56]	Смешанная выборка, 2334 ребенка из г. Хайфон Mixed sample of 2334 children from Hai Phong City	6–9 лет 6–9 years	8%	5,3%
Minh et al., 2018 [13]	1955 детей в возрасте 5,5–6,5 года разного пола и возраста, городские и сельские 1955 children aged 5.5–6.5 years of different sexes and ages, urban and rural	В 2013 году In 2013	Общее — 9,2% Total — 9.2% Городские ♂ — 4,4% City ♂ — 4.4% Сельские ♂ — 17,5% Rural ♂ — 17.5% Городские ♀ — 3,4% City ♀ — 3.4% Сельские ♀ — 16,7% Rural ♀ — 16.7%	
		В 2014 году In 2014	Общее — 6,9% Total — 6.9% Городские ♂ — 12,3% City ♂ — 12.3% Сельские — 12,3% Rural ♂ — 12.3%	



Продолжение табл. 2 / Continuation of the Table 2

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Недостаток веса Underweight	Истощение Starvation
			Городские ♀ — 2,5% City ♀ — 2.5% Сельские — 12,3% Rural ♀ — 12.3%	
		В 2016 году In 2016	Общее — 4,9% Total — 4.9% Городские ♂ — 3,0% City ♂ — 3.0% Сельские ♂ — 4,0% Rural ♂ — 4.0 % Городские ♀ — 3,6% City ♀ — 3.6% Сельские ♀ — 9,3% Rural ♀ — 9.3%	
Chuc et al., 2019 [6]	Смешанная выборка, 327 детей г. Хыньен Mixed sample of 327 children from Heungyeong City	1–3 года 1–3 year	7,6%	6,7%
Huynh et al., 2019 [22]	Смешанная выборка, 225 детей из больницы в г. Хошимин A mixed sample of 225 children from a hospital in Ho Chi Minh City	6 мес — 5 лет 6 month — 5 years	19%	10%
Pham et al., 2019 [104]	Смешанная выборка, 821 ребенок из г. Ханоя ⁵ Mixed sample of 821 children from Hanoi ⁵	11–12 лет 11–12 years	4,1%	
Mai et al., 2020 [59]	Смешанная выборка, 10 949 детей 6–18 лет из г. Хошимин Mixed sample of 10,949 children aged 6–18 Ho Chi Minh City	Младшие (город) Junior (city)	2–9%	
		Старшие (город) Senior (city)	6–18%	
		Сельские Rural	4,6%	
Quyen et al., 2020 [60]	240 детей до 2 лет из округа Камкхе провинции Фу Тхо 240 children under 2 years old from Kam Khe district, Phu Tho province	Новорожденные Newborns	15,6%	
		6 мес 6 month	3,9%	3%
		1 год 1 year	3,9%	1,3%
		1,5 года 1.5 years	1,3%	1%
		2 года 2 years	7,3%	2,3%
Truong et al., 2022 [61]	Смешанная выборка, 1556 детей Mixed sample of 1556 children	Средний возраст 12 лет Average age 12 years	5,4%	
Nguyen et al., 2023 [18]	Смешанная выборка, 340 детей ⁶ Mixed sample of 340 children ⁶	0–12 мес 0–12 month	12,4%	
Tan et al., 2024 [9]	1471 девочка 1471 girls	10–12 лет 10–12 years	9,4%	
		13–15 лет 13–15 years	5%	
		16–18 лет 16–18 years	2,7%	



Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Недостаток веса Underweight	Истощение Starvation
Tan et al., 2024b [12]	Смешанная выборка, 2039 детей Mixed sample of 2039 children	6 мес — 2 лет 6 month — 2 years	♂ — 7,2% ♀ — 3,9% Общее — 5,6% Total — 5.6%	♂ — 3,6% ♀ — 3,2% Общее — 3,4% Total — 3.4%
Pham et al., 2024 [95]	108 мужчин и женщин из г. Хошимин ⁷ 108 men and women from Ho Chi Minh City ⁷	Пожилой возраст Old age	72,2%	
Mondon et al., 2024 [2]	Смешанная выборка детей Mixed sample of children	<5 лет <5 years	12,2%	5,2%
Thuy Tran et al., 2024 [34]	Смешанная выборка, 4001 ребенок в возрасте от 0,5 до 11,9 лет Mixed sample of 4001 children aged 0.5 to 11.9 years	0,5–0,9 лет 0.5–0.9 years	Городские — 5,1% City — 5.1% Сельские — 5,1% Rural — 5.1%	
		1,0–3,9 лет 1.0–3.9 years	Городские — 3,2% City — 3.2% Сельские — 2,8% Rural — 2.8%	
		4,0–6,9 лет 4.0–6.9 years	Городские — 6,6% City — 6.6% Сельские — 2,5% Rural — 2.5%	
		7,0–11,9 лет 7.0–11.9 years	Городские — 2,2% City — 2.2% Сельские — 7,5% Rural — 7.5%	

Примечания: ¹ Исследование уровня жизни населения Вьетнама; ² Исследование уровня жизни во Вьетнаме (1992–1993), Общее исследование состояния питания (2000); ³ 900 домохозяйств в 6 из 56 городских, сельских и смешанных городских-сельских общин в Дананге; ⁴ проект Обследования питания в Юго-Восточной Азии (SEANUTS); ⁵ Национальная больница акушерства и гинекологии в г. Ханой; ⁶ Общенациональное репрезентативное исследование Вьетнама по питанию 2020 г. (девочки 10–18 лет); ⁷ стационарные пациенты в Университетском медицинском центре.

Notes: ¹Vietnam Living Standards Measurement Surveys; ² Vietnam Living Standard Survey (1992–1993), General Nutrition Survey (2000); ³ 900 households in 6 of 56 urban, rural and mixed urban-rural communities in Da Nang; ⁴ the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS); ⁵ National Hospital of Obstetrics and Gynecology in Hanoi; ⁶ Vietnam Nationally Representative Nutrition Survey 2020 (girls 10–18 years); ⁷ hospital patients at the University Medical Center.

(креветки, лангусты), моллюсков (мидии), земноводных (лягушки, змеи) и насекомых [69]. Данные показывают значительное увеличение доли потребления пищи животного происхождения — с 12% в 1985 г. до 21% в 2010 г. [70]. Среднее потребление мяса и птицы на душу населения в день увеличивалось с 11 г в 1985 г. до 84 г в 2010 г. [70], масел и жиров увеличилось на 500% в период с 1985 по 2010 г., а овощей снизилось с 214 г на душу населения в день в 1985 г. до 190 г на душу населения в день в 2010 г. [70]. Большое количество овощей являются компонентом диеты в основном для жителей северных районов [71]. Дети во Вьетнаме склонны к низкому потреблению продуктов, богатых питательными веществами [72]. Было обнаружено, что они потребляли только 2,81 из 7 групп жизненно необходимых продуктов питания [72]. Только 39% детей потребляют молочные продукты [73] и они отдают предпочтение ультрапастеризованному (84%) и ароматизированному (34%) молоку, пищевая

ценность которого меньше натурального [74]. Растет также уровень потребления фастфуда [70, 75, 76] и снижается уровень потребления мяса [77]. Сообщается, что цельное зерно, постное мясо, рыба, нежирные молочные продукты и свежие овощи и фрукты больше потребляются группами с высоким социально-экономическим статусом, а очищенное зерно и добавленные жиры связаны с более низким уровнем жизни [78].

Поперечное исследование, проведенное с октября 2018 г. по апрель 2019 г. в округе Три Тон, провинция Анзянг, выявило высокую распространенность низких (21,4%) и средних (70,4%) показателей разнообразия рациона питания [38]. Разнообразие питания было выше в домохозяйствах, возглавляемых мужчинами, с достаточным уровнем образования и доходом, а также подвергавшихся воздействию средств массовой информации по пропаганде правильного питания и здоровья, с высокой частотой приема пищи [38].



Низкое разнообразие питания у вьетнамцев прямо коррелировало с сенсорными предпочтениями в отношении внешнего вида, запаха, текстуры и вкуса пищи [79]. Однообразная диета связана с более медленным линейным ростом набора веса у вьетнамских детей первых двух лет жизни [80].

Группой риска являются также этнические меньшинства, проживающие в горных районах, из-за недостаточного обеспечения продовольствием [2, 4, 45, 81] и крахмалисто-углеводистой диеты [61, 82]. Truong et al. (2022) в исследованиях 2019–2020 гг. обнаружил, что 14% таких детей имеют дефицит массы тела, а 5,4% — крайнее истощение [61]. В результате опроса, проведенного среди детей, принадлежащих к этническим меньшинствам, 12,7–14% участников регулярно пропускали завтрак и не придерживались здорового питания [61].

В этих регионах отмечается нехватка продовольствия в течение нескольких месяцев в году между двумя урожаями [81], а также сезонные колебания доступности пищевых источников белка и железа — мяса, рыбы, яиц, морепродуктов из-за труднодоступности рынков в дождливое время года [83]. Кроме того, дети в горных районах реже потребляли такие продукты, как рыба, креветки, крабы, угри, улитки и мидии, так как их матери просто не знали о пищевой ценности и о способах безопасной кулинарной обработки этих морепродуктов [83].

Дети из бедных этнических регионов не соблюдают требования гигиены: мытье рук перед едой и после посещения туалета, прохождение дегельминтизации раз в 6 месяцев [35, 61]. Плохая санитария является одной из основных причин высокой доли задержки роста в горных районах [11, 84], поскольку она может спровоцировать диарею и другие заболевания, связанные с пищеварением [85]. Меры по утилизации сточных вод [86], улучшающие санитарные условия, уменьшают распространенность диареи [87], заболеваемость гельминтозами [88] и снижают распространенность задержки роста [89].

Женщины из бедных регионов Вьетнама более подвержены психическим заболеваниям, распространенность которых связана с задержкой роста у их детей [90].

В исследовании Uradhuay et al. (2021) сообщается о взаимосвязи использования твердого топлива в экономически незащищенных домохозяйствах Вьетнама и набора массы тела у проживающих там детей [91].

Распространенность недоедания у новорожденных и детей первого года жизни практически не подвергалась существенным изменениям за период наблюдения с 2005 по 2019 гг., составляя в среднем 14% (от 4 до 20%, табл. 2). Лишь после 2020 г. наметилась тенденция к снижению до 4–7%. Является ли это снижение закономерностью, а не случайным ста-

тистическим фактом, позволят установить дальнейшие наблюдения, поскольку в исследовании 2024 г. отмечается, что питание 80,1% детей не соответствовало расчетным энергетическим потребностям [34].

Факторами, связанными с недоеданием, так же как и с дефицитом роста, у новорожденных могут стать: уровень образования матерей [28, 34, 56], отказ от грудного вскармливания [12, 26] и его недостаточное качество [92], инфекционные заболевания [12, 26], низкий вес при рождении [26], многодетность [93], недостаточное участие отца в жизни семьи [94], неполная семья [12].

По данным оценки 13 показателей Оптимальных методов кормления новорожденных и детей первого года жизни, рекомендованных ВОЗ/ЮНИСЕФ, только 36,7% детей достигли минимального разнообразия рациона питания, и только 29% достигли минимально приемлемого рациона питания [62].

Наибольший процент истощения среди взрослого населения был установлен в 1994 г. — 40% и в 2024 году при наблюдении субъектов с патологией. С 2006 по 2013 гг. этот показатель практически не изменялся и удерживался на уровне 13–20% (см. табл. 2). Таким образом, недоедание распространено среди пожилых пациентов и может привести к длительному лечению, инвалидизации и повышенной летальности среди престарелых жителей страны [84, 95]. Вьетнам является одной из стран с быстрыми темпами старения населения. Согласно статистическому прогнозу 2019 г., число пожилых людей составляет 11,41 миллиона человек (что составляет 11,86% общей численности населения), и оно удвоится к 2038 г. [95].

Таким образом, более чем 30-летний опыт мониторинга количественных характеристик нарушения питания во Вьетнаме показывает примерно 5-кратное снижение процента недоедающих детей школьного возраста. При этом распространенность дефицита веса у взрослых и новорожденных практически не изменилась с 2008 г. Главными причинами дефицита веса являются: традиционные пристрастия вьетнамцев к углеводистой пище, низкий уровень образования, отсутствие представлений о здоровом питании, распространение потребления фастфуда, бедность, особенно в этнических горных районах, ограниченная продовольственная безопасность, загрязнения окружающей среды, заболеваемость кишечными инфекциями и паразитарная патология.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ПРИЧИН ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ВО ВЬЕТНАМЕ

Из таблицы 3 следует, что распространенность анемии у детей школьного возраста в 2001–2008 гг.



Таблица 3

Распространенность анемии, дефицита микроэлементов и витаминов во Вьетнаме по данным различных авторов

Table 3

Prevalence of anemia, deficiency of trace elements and vitamins in Vietnam according to various authors

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Анемия Anemia	Дефициты Deficits			
				Железо Iron	Витамин А Vitamin A	Витамин D Vitamin D	Микроэлементы Microelements
Hershman et al., 1983 [127]	161 взрослый из разных районов 161 adults from different areas	23–26 лет 23–26 years	–	–	–	–	Дефицит йода Iodine deficiency — 28–45%
Hall et al., 2001 [105]	588 детей ¹ 588 children ¹	7–11 лет 7–11 years	13%	–	–	–	–
Ta & Nguyen et al., 2003 [128]	284 девочки 284 girls	7–9 лет 7–9 years	–	–	7,1%	–	–
Smuts et al., 2005 [46]	257 детей 257 children	6–11 мес 6–11 month	89,9%	–	20,2%	–	Дефицит цинка — 22,5% Zinc deficiency — 22,5%
Nor & Berger, 2005 [129]	55 детей из г. Ханой 55 children from Hanoi	6 мес — 1 год 6 month — 1 year	84,9%	–	15,9%	–	Дефицит цинка — 22,5% Zinc deficiency — 22,5%
Aikawa et al., 2006 [130]	439 беременных женщин из провинции Нгеан 439 pregnant women from Nghe An province	–	43,2%	–	–	–	–
Nhien et al., 2008 [25]	243 ребенка из сельской местности 243 children from rural areas	1–6 лет 1–6 year	55,6%	–	11,3%	–	Дефицит цинка — 86,9% Zinc deficiency — 86,9% Дефицит селена — 62,3% Selenium deficiency — 62,3% Дефицит магния — 51,9% Magnesium deficiency — 51,9% Дефицит меди — 1,7% Copper deficiency — 1,7%
Khan et al., 2008 [131]	Сводная статистика у детей в возрасте до 5 лет Summary statistics for children under 5 years of age	–	20–40%	–	–	–	–
Pasricha et al., 2008 [117]	51 623 женщины, проживающие в округах Тран Йен и Йен Бинь 51,623 women living in Tran Yen and Yen Binh districts	–	37,53%	23,10%	–	–	–



Nhien N.V. et al., 2008 [25]	292 учащихся начальной школы из сельских районов 292 primary school students from rural areas	—	45%	11,3%	—	—	Дефицит цинка — 91,4% Zinc deficiency — 91,4% Дефицит селена — 75,6% Selenium deficiency — 75,6% Дефицит магния — 59,5% Magnesium deficiency — 59,5% Дефицит меди — 4,1% Copper deficiency — 4,1%
Van Nhien et al., 2009 [132]	245 девочек 245 girls	11–17 лет 11–17 years	20,4%	—	—	—	Дефицит цинка — 26,5% Zinc deficiency — 26,5% Дефицит селена — 15,9% Selenium deficiency — 15,9% Дефицит меди — 4,1% Copper deficiency — 4,1%
Vu et al., 2009 [133]	Небеременные женщины из г. Ханой Non-pregnant women from Hanoi	15–49 лет 15–49 years	19%	—	—	—	—
Casey et al., 2010 [108]	389 небеременных женщин из северных регионов 389 non-pregnant women from northern regions	Средний возраст 30 лет Average age 30 years	38%	19%	—	—	—
Phu et al., 2010 [112]	—	5 мес 5 month	40,8%	10,8%	—	—	—
Ho-Pham et al., 2011 [134]	205 мужчин и 432 женщины из г. Хошимин 205 men and 432 women from Ho Chi Minh City	18–87 лет 18–87 years	—	—	—	♂ — 20% ♀ — 46%	—
Fisher et al., 2011 [135]	413 беременных женщин провинции Ханам 413 pregnant women in Hanam province	—	—	—	—	—	Дефицит йода — 83% Iodine deficiency — 83%
Nguyen et al., 2012b [124]	269 женщин и 222 мужчины 269 women and 222 men	13–83 года 13–83 years	—	—	—	♂ — 16% ♀ — 20%	—
Hien et al., 2012 [136]	Беременные и небеременные женщины г. Ханой Pregnant and non-pregnant women from Hanoi	15–49 лет 15–49 years	—	—	—	48%	—



Продолжение табл. 3 / Continuation of the Table 3

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Анемия Anemia	Дефициты Deficits			
				Железо Iron	Витамин А Vitamin A	Витамин D Vitamin D	Микроэлементы Microelements
Laillou et al., 2012a [125]	694 женщины 694 women	Репродуктивный возраст Reproductive age	–	38,4%	61,1%	–	Дефицит цинка — 91,8% Zinc deficiency — 91,8%
Laillou et al., 2013 [126]	532 ребенка 532 children	0–5 лет 0–5 years	–	–	–	21%	Дефицит кальция — 97% Calcium deficiency — 97%
Laillou et al., 2012b [137]	586 детей 586 children	6 мес — 6 лет 6 month–6 years	9,1%	12,9%	47,3%	–	Дефицит цинка — 51,9% Zinc deficiency — 51,9%
Laillou et al., 2014 [114]	1526 женщин 1526 women	Небеременные, репродуктивный возраст Non-pregnant, reproductive age	11%	13,7%	13,6%	–	Дефицит цинка — 67,2% Zinc deficiency — 67,2%
Le Nguyen et al., 2013 [52]	2872 ребенка 2872 children	0,2–11,9 года 0,2–11,9 years	38,65%	–	–	–	–
Le Nguyen et al., 2013 [52]	2872 ребенка 0,2–11,9 года (SEANUTS) 2872 children aged 0,2–11,9 years (SEANUTS)	2–4,9 года 2–4,9 years	18,25%	–	–	–	–
Siridamrongvattana et al., 2013 [107]	399 беременных женщин со сроком беременности <12 недель из Туа Тьен Хюэ 399 pregnant women <12 weeks of pregnancy from Thua Thien Hue	5–11 лет 5–11 years	12,47%	–	7,75%	–	–
Nguyen et al., 2013 [68]	254 беременные женщины из г. Хошимин 254 pregnant women from Ho Chi Minh City	–	19,3%	–	–	–	–
Tran et al., 2014 [138]	Беременные женщины на сроке от 12 до 20 недель Pregnant women from 12 to 20 weeks	–	–	–	–	–	Дефицит цинка — 25% Zinc deficiency — 25%
			Ранние сроки — 21,5% Поздние сроки — 24,4%	Ранние сроки — 4,1% Поздние сроки — 48,2%	–	–	–



Nguyen et al., 2014 [90]	4983 сельские женщины репродуктивного возраста 4983 rural women of reproductive age	-	Early pregnancy — 21.5% Late pregnancy — 24.4%	Early pregnancy — 4.1% Late pregnancy — 48.2%	-	-	-	-
Laillou A et al., 2014 [114]	1530 женщин репродуктивного возраста 1530 women of reproductive age	-	-	24,8%	27,1%	63,8%	Дефицит цинка Zinc deficiency — 15.6%	-
Poh et al., 2016 [139]	2016 детей 2016 children	2–15 лет 2–15 years	-	11,4%	При недостатке веса — 19% При ожирении — 7% Underweight — 19% / Obesity — 7%	11,1%	Дефицит цинка — 61,1% Zinc deficiency — 61.1%	-
Poh et al., 2016 [139]	SEANUTS, 2010/2011	-	-	-	-	Городские City ♂ — 9,3% ♀ — 14,7% Сельские Rural ♂ — 11,5% ♀ — 10,1%	-	-
Tuyen le D. et al., 2016 [121]	-	-	-	-	-	<5 лет — 58% <5 years — 58% 6–11 лет — 48,1% 6–11 years — 48.1%	-	-
Le Nguyen Bao et al., 2016 [109]	385 детей 385 children	6–11 лет 6–11 years	11,4%	5,6%	-	-	-	-
Nguyen et al., 2016 [15]	5011 беременных женщин 5011 pregnant women	-	1-й триместр — 18% 1st trimester — 18% 2-й триместр — 38% 2st trimester — 38% 3-й триместр — 34% 3st trimester — 34% Послеродовый 3-й мес — 38% Postpartum 3 months — 38%	13%	-	-	-	-



Окончание табл. 3 / Ending of the Table 3

Автор Author	Контингент Contingent	Возраст Age	Анемия Anemia	Дефициты Deficits			
				Железо Iron	Витамин А Vitamin A	Витамин D Vitamin D	Микроэлементы Microelements
			Послеродовая у детей — 42% Postpartum in children — 42%				
Chuc et al., 2019 [6]	327 детей г. Хыньен 327 children of Hung Yen city	1–3 года 1–3 years	33,3%	–	–	47,7%	–
Roos et al., 2019 [120]	Данные проекта SMILING ² SMILING project data ²	Разный возраст Different ages	17%	49%,	14,2%	–	–
Huynh et al., 2019 [22]	225 детей из больницы г. Хошимин 225 children from Ho Chi Minh City hospital	6 мес — 5 лет 6 months — 5 years	30,7%	–	–	–	–
Dat et al., 2019 [140]	1800 детей из провинции Биньдинь 1800 children from Binh Dinh province	8–10 лет 8–10 years	–	–	–	–	Дефицит йода Iodine deficiency Общее — 6,6% Total — 6.6% Городские — 5% City — 5% Сельские — 8% Rural — 8%
Hoang et al., 2019 [115]	893 ребенка сельских районов г. Хайфон 893 children in rural areas of Hai Phong	6–9 лет 6–9 years	Общая — 12,9% Total — 12.9% Микроцитарная — 7,9% Microcytic — 7.9% Нормоцитарная — 5,3% Normocytic — 5.3% Макроцитарная — 0% Macrocytic — 0%	–	–	–	–
Национальное исследование питания Вьетнама 2019–2020 гг. Vietnam National Nutrition Survey 2019–2020	Женщины Women	Трудоспособный возраст Working age	23,3%	–	–	–	Дефицит цинка — 42,6% Zinc deficiency — 42.6% Гиперкальциемия — 10,9% Hypercalcemia — 10.9%

Nguyen et al., 2021 [20]	Небеременные женщины Non-pregnant women	18–49 лет 18–49 years	–	–	–	–	Дефицит цинка — 85% Zinc deficiency — 85% Тяжелый дефицит цинка — 37% Severe zinc deficiency — 37%
Le Tuyen et al. 2022 [110]	Небеременные женщины Non-pregnant women	15–49 лет 15–49 years	25,5%	23,3%	–	–	–
Oktaria et al., 2022 [122]	Систематический обзор Systematic review	0–18 лет 0–18 years	–	–	0,9–96,4%	–	–
Tan & Chan et al., 2024 [12]	Обзор ³ Review ³	<5 лет <5 years	35%	20%	6%	39%	–
		5–18 лет 5–18 years	20%	13%	6%	40%	–
Tan et al., 2024b [9]	2039 детей 2039 children	6 мес — 2 года 6 month — 2 years	♂ — 32,4% ♀ — 29,9%	♂ — 40% ♀ — 28,8%	14,3%	–	Дефицит цинка — 56,7% Zinc deficiency — 56,7%
Thuy Tran et al., 2024 [34]	4001 ребенок из разных регионов 4001 children from different regions	0,5–11,9 года 0,5–11,9 years	12%	–	6,2%	31,1%	Дефицит цинка — 60% Zinc deficiency — 60%

Примечание: ¹здесь и далее подразумевается смешанная выборка, если не указано другое; ²устойчивые вмешательства в микронутриенты для контроля дефицита и улучшения состояния питания и общего состояния здоровья в Азии; ³данные об общей распространенности и распространенности, стратифицированной по полу и региону, были получены из баз данных ВОЗ/ЮНИСЕФ/Группы Всемирного банка и национальных обследований питания (2018–2020 гг.).
Note: ¹here and below, a mixed sample is assumed unless otherwise stated; ²sustainable Micronutrient Interventions to Control Deficiencies and Improve Nutritional Status and General Health in Asia; ³overall prevalence data and prevalence stratified by sex and region were obtained from WHO/UNICEF/World Bank Group databases and national nutrition surveys (2018–2020).



соответствовала 20–45%. Только одно исследование 2001 г. не смогло подтвердить эти данные [105]. С 2010 наблюдалось снижение количества анемичных детей, и в 2013–2024 гг. этот показатель в среднем соответствовал 13% (от 9 до 20%). Исключение составляет оценка анемии у младших детей (от 1 года до 5 лет): по данным некоторых авторов ее распространенность в 2019–2024 гг. составила 30–35% [6, 12].

Согласно данным, приведенным в таблице 3, распространенность анемии у новорожденных также снизилась от 84–90% в 2001–2005 гг. до 38–40% в 2005–2019 гг. и 12–20% в 2019–2024 гг.

Также произошло уменьшение количества анемичных женщин репродуктивного возраста и беременных (табл. 3). Если до 2013 г. эта патология была зарегистрирована более чем у 40% обследуемых, то в 2013–2022 гг. анемия диагностирована уже у 20–25% женщин (по некоторым данным до 35%).

Эти данные частично согласуются с литературными. Национальное исследование факторов риска питания в 1995 г. сообщило о высокой распространенности анемии — около 40–50% у детей младшего возраста и у женщин, которая снизилась после 2000 г. до 34% и 25% соответственно [106]. При этом железодефицитная анемия (ЖДА) была диагностирована всего у 6%, в то время как талассемия составила 7,3% с генетической предрасположенностью 26% обследованных, а 42,9% страдали анемией по неустановленной причине [107]. Подростковый возраст положительно связан с распространенностью анемии [9]. Низкую распространенность ЖДА подтверждают и другие авторы: Casey et al. (2010) — у 14% небеременных женщин, Nguyen & Young et al. (2016) — у 1,5% беременных женщин, Le Nguyen Bao K. et al. (2016) — у 0,4% детей в возрасте от 6 до 11 лет [20, 108, 109]. Однако эти данные не согласуются с результатами Национального исследования по питанию 2010 г. и Общего обследования питания во Вьетнаме в 2020 г. [110], где показано, что около 37% беременных женщин страдают ЖДА [111]. Эти результаты воспроизведены Phu et al. (2010) который показал, что распространенность ЖДА остается достаточно высокой у детей первого года жизни и составляет 21,7% [112].

При этом распространенность дефицита железа не претерпела значительных колебаний и соответствовала 11–13% (в некоторых случаях до 40–50%) у детей школьного возраста, 10–12% у новорожденных и 20–25% (на поздних сроках 38–40%) у беременных и женщин репродуктивного возраста.

Основными причинами недостаточности микроэлементов и витаминов являются: традиционные предпочтения вьетнамцев к углеводно-крахмалистой пище [28, 61, 82], современные тенденции к увеличе-

нию доли фастфуда в их рационе [75, 76], низкое употребление фруктов, овощей и мяса из-за их экономической недоступности для жителей бедных регионов [38, 77]. В исследованиях Bhutta et al. (2013), Hoang et al. (2019), Tan et al. (2024) неудовлетворительный статус питания во время беременности и в новорожденном периоде, анемия у матери, задержка роста в детстве, а также кишечные паразитарные инфекции (лямблиоз или аскаридоз) были значимыми предикторами анемии у детей школьного возраста, в то время как достаточное потребление продуктов, богатых железом (мясо, фрукты и овощи), являлось фактором защиты [9, 12]. Специальные исследования выявили низкие концентрации железа в молоке у женщин Вьетнама [113]. При этом дефицит гемоглобина, ферритина, цинка, витамина А не был диагностирован у лиц с избыточным весом [114, 115]. В некоторых исследованиях сообщалось, что дефицит железа связан с малярией у этнических меньшинств [116]. Анемия, вызванная паразитами, особенно анкилостомами, является следствием хронической потери крови [107]. Инфекция анкилостомидами была самым сильным фактором, связанным с анемией, и объясняла 22% случаев анемии [15]. Анкилостомидозы были значительно связаны с уровнем гемоглобина [15]. В других исследованиях анкилостомоз не был связан с анемией [117]. Самыми распространенными паразитами во Вьетнаме являются *Ascaris lumbricoides* (круглый червь), *Trichuris trichiura* (власоглав) и анкилостомы (*Necator americanus* и *Ancylostoma duodenale*) [118]. На основании данных Отдела паразитологии и борьбы с малярией, Службы здравоохранения Туа Тьен Хюэ, частота заражения анкилостомами и малярией довольно низкая, со средней распространенностью 6,4 и <0,1% соответственно.

В 1985–1988 гг. имела место высокая распространенность клинических осложнений дефицита витамина А. Клиническая оценка дефицита витамина А и ксерофтальмии у более чем 30 тыс. детей младшего возраста показала наличие никталопии у 0,37% (критерий ВОЗ не более 1%), пятен Бито — 0,16% (критерий ВОЗ — не более 0,5%), язв роговицы и кератомалии — 0,07% (критерий ВОЗ — не более 0,01%), рубцов роговицы — 0,12% (критерий ВОЗ — не более 0,05) [119]. Распространенность дефицита витамина А за 2005–2024 гг. наблюдений оставалась относительно стабильной (табл. 3): у детей школьного возраста она была самая низкая и составляла от 6 до 14%; у новорожденных и женщин репродуктивного возраста — от 15 до 20% (в некоторых отдельных случаях до 50% и более). При этом сообщается, что дефицит витамина А среди детей <5 лет, проживающих в Центральном нагорье и Северных горных районах, значительно выше, чем в других регионах



страны (19–20%) [4, 120]. В регионе дельты Красной реки темно-зеленые листовые овощи (среднее потребление 162 г/чел. в сутки) являются основным источником растительных каротиноидов, в то время как потребление фруктов довольно низкое (52 г/чел. в сутки) [4].

Основными факторами риска низкого уровня ретинола в сыворотке являются диета с низким содержанием источников витамина А (яиц, фруктов и овощей), плохое питание и высокий уровень инфекций, в частности кори и диарейных заболеваний [52], что типично для домохозяйств с низким уровнем дохода [4].

Таблица 3 показывает, что вне зависимости от периода наблюдения во Вьетнаме до 60% женщин репродуктивного возраста и младших детей (в некоторых случаях до 90%) и 11–40% школьников и взрослых мужчин страдают от дефицита витамина D. Tuuyen le D et al. (2016) обнаружил, что у взрослых распространенность дефицита витамина D увеличилась с 7% (у беременных — 19%) в 2009 г. до 30% в 2012 г. и до 57% (у беременных — 36%) в 2013 г. у женщин, проживающих в северных районах Вьетнама. Широкие колебания распространенности этого витамина (от 0,9% до 96,4%) представлены в работе Oktaria et al. (2022) и Stevens et al. (2022) — до 58%. При этом, по мнению авторов [121], у мужчин дефицит витамина D встречается примерно в 2 раза реже, чем у женщин, что согласуется с данными, приведенными в таблице 3. Распространенность дефицита витамина D у детей выросла с 22,8% в 2012 г. до 61,3% в 2015 г. среди детей в возрасте до 6 мес и с 66,7% в 2012 г. до 70,5% в 2014 г. у детей с 6 до 11 лет в северных регионах [121]. В исследовании SEANUTSII¹ (2021) [62] показали уменьшение недостаточности витамина D по сравнению с SEANUTS I (2011) [52]: 41,3% против 52,7% для городских и 23,3% против 48,1% для сельских детей соответственно. Процент детей, страдающих от дефицита витамина D, в сельских районах был выше, чем в городских [71, 121]. Несмотря на достаточный уровень инсоляции (количество солнечных дней более 100 дней в году²), дефицит витамина D является проблемой для общественного здоровья Вьетнама [122]. Это явление объясняется культурными традициями — ношением закрытой одежды, использованием солнцезащитных зонтиков и низкой активностью на свежем воздухе, ограничивающей пребывание на солнце [122], в сочетании с низким потреблением продуктов, содержащих этот витамин, особенно у детей от 6 мес до

2 лет [123]. После быстрого экономического роста и усиления культурного влияния западных стран, белая кожа стала частью современной «концепции красоты», особенно привлекательной для молодого поколения женщин [124]. Кроме того, эффективность воздействия солнца может снижаться при загрязнении воздуха, возникновении дымки и на высоте [124]. Необходимо отметить, что значимыми предикторами дефицита витамина D у женщин были городское проживание и возраст менее 30 лет, у мужчин — зимний сезон [124].

Анализ дефицита микроэлементов также представлен в таблице 3. Недостаточность цинка варьировала в зависимости от пола, возраста и места проживания обследуемых: самые высокие ее значения были в группе сельских детей, беременных и женщин репродуктивного возраста (75–90%), у детей первого года жизни и старших детей этот показатель не превышал 60%. Дефицит селена, магния, кальция у всех жителей Вьетнама вне зависимости от типа выборки составлял 50–60%. Дефицит цинка и селена был положительно связан с задержкой роста и недоеданием у детей школьного возраста и подростков [9, 115, 125].

Недостаточность витамина B₁₂ была диагностирована у 3–15% небеременных женщин [114, 126] и 8–12% детей школьного возраста вне зависимости от пола и места жительства [125], из-за недостаточного потребления мяса и яиц [90]. Однако ни одно исследование во Вьетнаме не сообщает о распространении макроцитарной анемии [115].

Имеется лишь ограниченное количество публикаций о распространенности йододефицита во Вьетнаме. В исследовании 1983 г. сообщается, что дефицит йода был обнаружен у 28–45% взрослых, 2011 г. — у 83% беременных и женщин репродуктивного возраста, 2019 г. — у 5–8% школьников (табл. 3).

Таким образом, данные почти 20-летнего наблюдения за заболеваемостью анемией показывают примерно двух-трехкратное снижение ее распространения у детей школьного возраста, беременных, женщин репродуктивного возраста. Примечательно, что железодефицитное состояние не является ведущей причиной анемии у жителей Вьетнама. Авторы исследований связывают ее с общей белково-энергетической недостаточностью и распространением кишечных кровотечений из-за глистных инвазий. Также выделяют алиментарные причины в распространении дефицита витаминов А и D из-за низкого содержания яиц, мяса, овощей и фруктов у жителей бедных сельских районов. Кроме того, культурные традиции жителей Вьетнама предполагают ношение закрытой одежды, что нарушает синтез витамина D в коже. Необходимо отметить также субклинический

¹ Исследования питания в Юго-Восточной Азии (Southeast Asian Nutrition Surveys)

² <https://www.statista.com/statistics/1089265/vietnam-annual-sunshine-duration-in-by-city/>



дефицит витамина В₁₂, цинка, селена, меди и йода как проблему общественного здоровья населения страны.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ВО ВЬЕТНАМЕ

Для достижения цели по искоренению двойного бремени неполноценного питания с 1990-х годов, начиная с Первой международной конференции по питанию в 1992 г., страны Юго-Восточной Азии приняли национальные стратегии и планы действий в области питания (Food and Agriculture Organization of the United Nations (Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН), 1992; World Health Organization (2018a)). ВОЗ провела Глобальные обзоры политики в области питания 2009–2010 и 2016–2017 гг. (World Health Organization (2013); World Health Organization (2018a)). В Докладе о безопасности питания в АСЕАН (Association of Southeast Asian Nations (Ассоциация государств Юго-Восточной Азии), Европейского союза, UNICEF & World Health Organization, 2016 (ЮНИСЕФ и Всемирная организация здравоохранения)) представлены вопросы, связанные с питанием, охватываемые национальной стратегией в странах Юго-Восточной Азии. Национальная стратегия в области питания определяет цели по улучшению качества питания и меры, нацеленные на поддержку уязвимых групп населения — женщин и детей, принадлежащих к этническим меньшинствам и проживающих в бедных районах [141], а также реализует комплекс мер по сокращению бедности, финансовой поддержке населению, кредитованию, развитию сельского хозяйства, совершенствованию здравоохранения [2, 142]. Улучшение состояния питания и рациона питания детей являются приоритетами для правительства Вьетнама с 2000 г. (Национальная стратегия питания на 2001–2010 гг., Национальная стратегия питания на 2011–2020 гг.) [143]. Быстрое экономическое развитие помогло улучшить пищевой статус населения наряду с конкретными усилиями в области питания со стороны вьетнамского правительства [141].

Национальная стратегия в области питания на 2011–2020 гг. с перспективой на период до 2030 г.¹ является многоотраслевым политическим документом, направленным на улучшение рациона питания вьетнамцев с точки зрения количества и качества, сокращение недоедания среди детей и управление

ожирением и избыточным весом. Видение на 2030 г. заключается в снижении недоедания среди детей ниже уровня, значимого для общественного здравоохранения, и в значительном увеличении среднего роста взрослых. Кроме того, следует повысить осведомленность о правильном питании и изменении поведения среди населения в целом для профилактики хронических заболеваний, связанных с питанием, а также обеспечить контроль безопасности пищевых продуктов.

Основными целями настоящей Национальной стратегии по питанию (Решение № 02/QĐ-TTg 2022) на 2021–2030 гг. и Видения на период до 2045 г. являются²: внедрение правильного питания для улучшения состояния питания, подходящего для каждого человека, местности, региона и этнической группы, что будет способствовать снижению заболеваемости и улучшению телосложения, повышению выносливости и интеллекта вьетнамцев.

С 1993 по 2005 гг. правительство Вьетнама учредило национальную целевую программу по контролю дефицита йода путем всеобщего йодирования соли. Было достигнуто увеличение охвата йодированной солью до 95% домохозяйств, что снизило распространенность зоба с 22 до 4% у детей и увеличило содержание йода в моче в среднем с 32 мкг/л до 130 мкг/л у детей в возрасте от 8 до 10 лет [144]. Только 73,6% респондентов сообщили об использовании йодированной соли в любой форме в своих домохозяйствах при нормативе 90% [135]. В последние годы Вьетнам добился значительного сокращения детского недоедания благодаря положительному эффекту программ по охране здоровья матери и ребенка [145].

Клинически значимыми дефицитными состояниями у детей 6–8 месяцев являются недостаток железа и цинка; в 9–11 месяцев — только железа; у беременных женщин — витамина В₂, кальция, железа, фолата; у кормящих женщин и девочек-подростков — витаминов В₂, В₆, кальция, фолата; у небеременных женщин — кальция и железа [146].

Одной из мер борьбы с дефицитами микронутриентов является обогащение продуктов питания витаминами и микроэлементами, к примеру молока, растительного масла, рыбных соусов, порошковых ароматизаторов, соевых соусов и пшеничной муки [137], смесей для искусственного вскармливания и прикормов [71], прикормов с высокой плотностью питательных веществ [147], риса³, лапши быстрого пригото-

¹ <https://www.fao.org/faolex/results/details/en/c/LEX-FAOC142707/>

² <https://www.fao.org/faolex/results/details/en/c/LEX-FAOC213441/>

³ Nguyen T.T.L., 2024 Joseph M., Beesabathuni K., Matthias D. Enhancing the iron content of milled rice with path's ultra-rice® technology. http://www.path.org/publications/files/TS_ur_enh_iron_pos.pdf.



ления [148], печенья [149], арахисовых батончиков местного производства [150]. Рыбный соус был определен как наиболее подходящий пищевой продукт для обогащения железом, поскольку его потребляют более 80% населения [144, 151], и это было эффективно для контроля железодефицитной анемии [144]. В 2011 г. Управление по контролю за продуктами питания Вьетнама разработало и выпустило национальные технические правила по обогащению продуктов питания, что еще больше способствовало созданию благоприятных условий для обогащения продуктов питания [144]. В целях поддержки внедрения обогащения рыбного соуса Глобальный альянс по улучшению питания выделил грант Национальному институту питания на 2006–2009 гг. Эта программа добилась производства обогащенного рыбного соуса на десяти фабриках, охватив более 575 000 человек. Эффективность обогащения рыбного соуса для улучшения статуса железа у женщин репродуктивного возраста во Вьетнаме привела к уменьшению распространенности дефицита железа с 22,3 до 4,0% и анемии с 24,7 до 8,5% [151]. Среднее потребление рыбного соуса в деревнях составило 13–18 мл/чел. в день [151]. При таком уровне потребления, его обогащение на 7 ммоль железа/л приведет к увеличению добавленной стоимости соуса на 8%, что составит 0,11 доллара США на человека в год [151].

Помимо рыбного соуса, растительное масло, ароматизаторы и соевый соус также являются целевыми продуктами для обогащения, поскольку их потребляют 60–90% населения [144]. Другими мерами являются: поощрение грудного вскармливания, развитие программ государственной поддержки школьного питания, дегельминтизация для профилактики дефицита железа [2, 71, 92, 106, 108].

Обогащение железом, цинком, йодом и витамином А молока и печенья, а также увеличение калорийности этих продуктов в среднем на 300 ккал, способствовали ускорению роста и набору веса у детей в возрасте 1,5–2 лет через 5 месяцев — 2 года после начала употребления обогащенных продуктов [2, 149]. Обогащение печенья несколькими микроэлементами является эффективной стратегией для улучшения микроэлементного статуса вьетнамских школьников и повышает эффективность дегельминтизации [148].

Адекватные программы консультирования по вопросам питания, содержащие информацию об опасности дефицита микронутриентов и социальной поддержке, и создание гибкой схемы приема добавок, а также вовлечение лидеров общин в пропаганду и маркетинг биодобавок и бесплатное их предоставление положительно воспринимаются населением [152].

Дополнительный прием биодобавок, содержащих микроэлементы и витамины, является еще одним способом коррекции дефицитных состояний [2]. К примеру, назначение добавок, содержащих железо и фолиевую кислоту, до зачатия улучшило линейный рост и развитие мелкой моторики у детей в возрасте 2 лет [75]. Прием комбинированных добавок, содержащих цинк, железо и витамин А, увеличил плазменный ретинол на 15% и снизил распространенность дефицита цинка на 17,3% [153]. Назначение витамина А в капсулах в 1988 г. позволило снизить распространенность ксерофтальмии [119]. Комбинированные добавки, содержащие цинк, железо и фолиевую кислоту, белки, жиры, витамины группы В, потребляемые беременными и кормящими женщинами, а также детьми, в сочетании с диетическим консультированием способствовали увеличению гемоглобина (снижение распространенности анемии), ферритина, железа, цинка, ретинола плазмы и йода в моче у детей и женщин [18, 60, 129, 138, 149]. Добавление небольшого количества обогащенных продуктов местного производства в рацион вьетнамских женщин репродуктивного возраста увеличило уровень железа, цинка, витамина А и В₁₂ [154].

Недавние национальные рекомендации по питанию беременных женщин предлагают добавлять жирные кислоты с 16-й недели беременности [155] для профилактики врожденных аномалий [156, 157]. В Национальной стратегии Вьетнама по питанию на 2011–2020 гг. не упоминается о поощрении добавления жирных кислот, в результате чего вьетнамские женщины могут не знать об их важности [155]. Врожденные аномалии, которые можно предотвратить с помощью добавок нутриентов, продолжают оставаться одной из трех основных причин неонатальной смертности во Вьетнаме [158]. Распространенность анэнцефалии оценивалась в 3,6 на 10 000 живорождений во Вьетнаме в 2010 г., что выше соответствующих данных в США (1,9–2,3 на 10 000 живорождений в 1995–2011 гг.) и Таиланде (0,8 на 10 000 живорождений в 2001–2012 гг.) [158].

Во Вьетнаме существуют программы развития сельского хозяйства и мелкого животноводства как потенциально перспективных и культурно значимых стратегий для улучшения обеспечения продовольствием населения [120]. Просвещение жителей страны о преимуществах выращивания фруктов и овощей на приусадебных участках и в общественных садах может открыть возможность снижения финансового бремени покупки жизненно необходимых продуктов [159]. Продвижение животноводства на уровне домохозяйств может улучшить снабжение продуктами животного происхождения, которые являются богатыми источниками железа, цинка и витамина В₁₂.



Например, производство куриной печени (источника железа, цинка и витаминов группы В), из-за ее экономической доступности [146], по мнению некоторых авторов, поможет снизить недоедание [146]. Высокое потребление молочных продуктов было связано со значительно более высокой концентрацией витамина В₂, кальция, витаминов D и В₁, А, жира, белка, цинка, йода, бифидобактерий [160]. С целью реализации программ развития сельского хозяйства на семейном уровне, в стране существует Центр обучения и исполнительских методов, который способствует улучшению ветеринарных услуг и разведения животных — Vuon Ao Chuong («Садовый пруд, скотный двор») [159].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги сказанному, необходимо отметить, что за практически 30-летний период правительству Вьетнама, благодаря принятию Национальной стратегии в области питания, удалось снизить количество детей школьного возраста, страдающих задержкой роста и дефицитом массы тела, примерно в 2–3 раза. Вводимые меры по обогащению продуктов питания витаминами и микроэлементами привели также к снижению количества детей и взрослых, страдающих анемией, дефицитом железа и витамина А. При этом недостаток витамина D все еще является проблемой здравоохранения, что связано с традиционными представлениями вьетнамцев о физической привлекательности человека с белой кожей. Отмечается, что основными факторами недоедания, низкоросло-

сти, дефицита микроэлементов и витаминов является: антропометрический дефицит, вызванный недоеданием у родителей, их низкий уровень культуры и образования, неполноценное грудное вскармливание, экономические причины отказа от употребления достаточного количества мяса и овощей, особенно среди жителей бедных сельских и горных регионов, дефицит продовольствия, а также паразитарные заболевания и кишечные инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mai T.M.T., Pham N.O., Tran T.M.H., Baker P., Gallegos D. et al. The double burden of malnutrition in Vietnamese school-aged children and adolescents: a rapid shift over a decade in Ho Chi Minh City. *Eur J Clin Nutr.* 2020b;74(10):1448–1456.
2. Mondon C., Tan P.Y., Chan C.L., Tran T.N., Gong Y.Y. Prevalence, determinants, intervention strategies and current gaps in addressing childhood malnutrition in Vietnam: a systematic review. *BMC Public Health.* 2024;24(1):960.
3. Do L.M., Tran T.K., Eriksson B., Petzold M., Ascher H. Prevalence and incidence of overweight and obesity among Vietnamese preschool children: a longitudinal cohort study. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):150.
4. Khan N.C., Ninh N.X., Van Nhen N., Khoi H.H., West C.E., Hautvast J.G. Sub clinical vitamin A deficiency and anemia among Vietnamese children less than five years of age. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007a;16(1):152–157.
5. Wake S.K., Zewotir T., Lulu K., Fissuh Y.H. Longitudinal trends and determinants of stunting among children aged 1–15 years. *Arch Public Health.* 2023;81(1):60.
6. Chuc D.V., Hung N.X., Trang V.T., Linh D.V., Khue P.M. Nutritional Status of Children Aged 12 to 36 Months in a Rural District of Hungyen Province, Vietnam. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6293184.
7. Gausman J., Kim R., Subramanian S.V. Stunting trajectories from post-infancy to adolescence in Ethiopia, India, Peru, and Vietnam. *Matern Child Nutr.* 2019;15(4):e12835.
8. Robinson J.A., Dinh P.T.T. High doses of a national preschool program are associated with the long-term mitigation of adverse outcomes in cognitive development and life satisfaction among children who experience early stunting: a multi-site longitudinal study in Vietnam. *Front Public Health.* 2023;11:1087349.
9. Tan X., Tan P.Y., Som S.V., Nguyen S.D., Tran D.T., Tran N.T., et al. Micronutrient deficiencies and the double burden of malnutrition in Vietnamese female adolescents: a national



- cross-sectional study in 2020. *Lancet Reg Health West Pac*. 2024;50:101164.
10. Beal T., Le D.T., Trinh T.H., Burra D.D., Huynh T., Duong T.T., et al. Child stunting is associated with child, maternal, and environmental factors in Vietnam. *Matern Child Nutr*. 2019;15(4):e12826.
 11. Le T.T., Le T.T.D., Do N.K., Nadezhda V.S., Andrej M.G. et al. Ethnic Variations in Nutritional Status among Preschool Children in Northern Vietnam: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4060.
 12. Tan P.Y., Chan C.L., Som S.V., Dye L., Moore J.B., Caton S., Gong Y. Prevalence and key determinants of the triple burden of childhood malnutrition in Southeast Asian countries: a systematic review and meta-analysis within an adapted socio-ecological framework. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024b;23:1–15.
 13. Minh Do L., Lissner L., Ascher H. Overweight, stunting, and concurrent overweight and stunting observed over 3 years in Vietnamese children. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1517932.
 14. Hanieh S., Ha T.T., De Livera A.M., Simpson J.A., Thuy T.T., et al. Antenatal and early infant predictors of postnatal growth in rural Vietnam: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):165–173.
 15. Nguyen P.H., Addo O.Y., Young M., Gonzalez-Casanova I., Pham H. et al. Patterns of Fetal Growth Based on Ultrasound Measurement and its Relationship with Small for Gestational Age at Birth in Rural Vietnam. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016a;30(3):256–266.
 16. Villar J., Papageorgiou A.T., Pang R., Ohuma E.O., Cheikh Ismail L. et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):781–792.
 17. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M. et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427–451.
 18. Nguyen L.T.T., Tran C.D., Nguyen H.T.T., Phan H.T., Nguyen L.T., et al. Nutritional status of Vietnamese infants assessed by Fenton growth chart and related factors: A cross-sectional study. *Pediatr Investig*. 2023;7(4):254–262.
 19. Young M.F., Nguyen P.H., Gonzalez Casanova I., Addo O.Y., Tran L.M., Nguyen S., Martorell R., Ramakrishnan U. Role of maternal preconception nutrition on offspring growth and risk of stunting across the first 1000 days in Vietnam: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203201.
 20. Nguyen P.H., Young M.F., Khuong L.Q., Tran L.M., Duong T.H., Nguyen H.C., Martorell R., Ramakrishnan U. Maternal Pre-conception Body Size and Early Childhood Growth during Prenatal and Postnatal Periods Are Positively Associated with Child-Attained Body Size at Age 6-7 Years: Results from a Follow-up of the PRECONCEPT Trial. *J Nutr*. 2021;151(5):1302–1310.
 21. Hanieh S., Braat S., Simpson J.A., Ha T.T.T., Tran T.D., Tuan T., Fisher J., Biggs B.A. The Stunting Tool for Early Prevention: development and external validation of a novel tool to predict risk of stunting in children at 3 years of age. *BMJ Glob Health*. 2019;4(6):e001801.
 22. Huynh G., Huynh Q.H.N., Nguyen N.H.T., Do Q.T., Khanh Tran V. Malnutrition among 6-59-Month-Old Children at District 2 Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam: Prevalence and Associated Factors. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6921312.
 23. Dinh P.H., To T.H., Vuong T.H., Höjer B., Persson L.A. Maternal factors influencing the occurrence of low birthweight in northern Vietnam. *Ann Trop Paediatr*. 1996;16(4):327–333.
 24. Hop L.T., Gross R., Giay T., Schultink W., Thuan B.T., Sas-troamidjojo S. Longitudinal observation of growth of Vietnamese children in Hanoi, Vietnam from birth to 10 years of age. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(3):164–171.
 25. Nhien N.V., Khan N.C., Yabutani T., Ninh N.X., Chung le T.K., Motonaka J., Nakaya Y. Relationship of low serum selenium to anemia among primary school children living in rural Vietnam. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008;54(6):454–459.
 26. Nakamori M., Nguyen X.N., Nguyen C.K., Cao T.H., Nguyen A.T., et al. Nutritional status, feeding practice and incidence of infectious diseases among children aged 6 to 18 months in northern mountainous Vietnam. *J Med Invest*. 2010;57(1-2):45–53.
 27. Lundberg P.C., Ngoc Thu T.T. Breast-feeding attitudes and practices among Vietnamese mothers in Ho Chi Minh City. *Midwifery*. 2012;28(2):252–257.
 28. Nguyen P.H., Avula R., Ruel M.T., Saha K.K., Ali D., Tran L.M., et al. Maternal and child dietary diversity are associated in Bangladesh, Vietnam, and Ethiopia. *J Nutr*. 2013a;143(7):1176–1183.
 29. Almroth S., Arts M., Quang N.D., Hoa P.T., Williams C. Exclusive breastfeeding in Vietnam: an attainable goal. *Acta Paediatr*. 2008;97(8):1066–1069.
 30. Georgiadis A., Benny L., Duc L.T., Galab S., Reddy P., Wolde-hanna T. Growth recovery and faltering through early adolescence in low- and middle-income countries: Determinants and implications for cognitive development. *Soc Sci Med*. 2017;179:81–90.
 31. Stewart C.P., Iannotti L., Dewey K.G., Michaelsen K.F., Ony-ango A.W. Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr*. 2013;9(Suppl 2):27–45.
 32. Krishna A., Oh J., Lee J.K., Lee H.Y., Perkins J.M., Heo J., Ro Y.S., Subramanian S.V. Short-term and long-term associations between household wealth and physical growth: a cross-comparative analysis of children from four low- and middle-income countries. *Glob Health Action*. 2015;8:26523.
 33. Vaktskjold A., Văn Trí D., Phi D.N., Sandanger T. Infant growth disparity in the Khanh Hoa province in Vietnam: a follow-up study. *BMC Pediatr*. 2010;10:62.
 34. Thuy Tran N., Khanh Tran V., Thanh Tran D., Tran Ngoc Ngu-yen T., Nguyen S.D. et al. Triple burden of malnutrition among Vietnamese 0-5-11-year-old children in 2020-2021: results of SEANUTS II Vietnam. *Public Health Nutr*. 2024;28:1–37.
 35. Dearden K.A., Schott W., Crookston B.T., Humphries D.L. et al. Children with access to improved sanitation but not improved water are at lower risk of stunting compared to children without



- access: a cohort study in Ethiopia, India, Peru, and Vietnam. *BMC Public Health*. 2017;17(1):110.
36. Phat N.T. Geographical barriers impacts on the efficiency of poverty alleviation policy in Vietnam. *Journal of Research in International Business Management*. 2012;2(3):073–076
 37. Nguyen P.H., Gonzalez-Casanova I., Young M.F., Truong T.V. et al. Preconception Micronutrient Supplementation with Iron and Folic Acid Compared with Folic Acid Alone Affects Linear Growth and Fine Motor Development at 2 Years of Age: A Randomized Controlled Trial in Vietnam. *J Nutr*. 2017a;147(8):1593–1601.
 38. Le H.N., Nguyen K.V., Phung H., Hoang N.T.D., Tran D.T., Mwanri L. Household Dietary Diversity among the Ethnic Minority Groups in the Mekong Delta: Evidence for the Development of Public Health and Nutrition Policy in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):932.
 39. Harris J., Huynh P., Nguyen H.T. et al. Nobody left behind? Equity and the drivers of stunting reduction in Vietnamese ethnic minority populations. *Food Secur*. 2021;13(4):803–818.
 40. Stellman J.M., Stellman S.D., Christian R., Weber T., Tomasallo C. The extent and patterns of usage of Agent Orange and other herbicides in Vietnam. *Nature*. 2003;422(6933):681–687.
 41. Michalek J.E., Rahe A.J., Boyle C.A. Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. *Epidemiology*. 1998;9(2):161–167.
 42. Ngo A.D., Taylor R., Roberts C.L., Nguyen T.V. Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2006;35(5):1220–1230.
 43. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A., Prins G.S., Toppari J., Zoeller R.T. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1–E150.
 44. Sen A., Heredia N., Senut M.C., Land S., Hollocher K., Lu X., Dereski M.O., Ruden D.M. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Sci Rep*. 2015;5:14466.
 45. Thang N.M., Popkin B. Child malnutrition in Vietnam and its transition in an era of economic growth. *J Hum Nutr Diet*. 2003a;16(4):233–244.
 46. Smuts C.M., Lombard C.J., Benadé A.J., Dhansay M.A., Berger J., Hop le T. et al. Efficacy of a foodlet-based multiple micronutrient supplement for preventing growth faltering, anemia, and micronutrient deficiency of infants: the four country IRIS trial pooled data analysis. *J Nutr*. 2005;135(3):631S–638S.
 47. Watanabe K., Flores R., Fujiwara J., Tran L.T. Early childhood development interventions and cognitive development of young children in rural Vietnam. *J Nutr*. 2005;135(8):1918–1925.
 48. Kulkarni S., Ramakrishnan U., Dearden K.A., Marsh D.R., Ha T.T., Tran T.D., Pachón H. Greater length-for-age increases the odds of attaining motor milestones in Vietnamese children aged 5–18 months. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(2):241–246.
 49. Hien N.N., Kam S. Nutritional status and the characteristics related to malnutrition in children under five years of age in Nghean, Vietnam. *J Prev Med Public Health*. 2008;41(4):232–240.
 50. van Lierop A., Nam N.V., Doak C., Hung le Q., Binh T.Q., Hoekstra J., de Vries P.J. Regional clustering of anthropometric dimensions of primary school children in rural and suburban Vietnam. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(4):603–607.
 51. Petrou S., Kupek E. Poverty and childhood undernutrition in developing countries: a multi-national cohort study. *Soc Sci Med*. 2010;71(7):1366–1373.
 52. Le Nguyen B.K., Le Thi H., Nguyen Do V.A., Tran Thuy N. et al. Double burden of undernutrition and overnutrition in Vietnam in 2011: results of the SEANUTS study in 05-11-year-old children. *Br J Nutr*. 2013;110(Suppl 3):S45–56.
 53. Ali D., Saha K.K., Nguyen P.H., Diressie M.T., Ruel M.T., Menon P., Rawat R. Household food insecurity is associated with higher child undernutrition in Bangladesh, Ethiopia, and Vietnam, but the effect is not mediated by child dietary diversity. *J Nutr*. 2013;143(12):2015–2021.
 54. Lundeen E.A., Behrman J.R., Crookston B.T., Dearden K.A., Engle P. et al. Growth faltering and recovery in children aged 1–8 years in four low- and middle-income countries: Young Lives. *Public Health Nutr*. 2014;17(9):2131–2137.
 55. Dat T.Q., Giang L.N.H., Loan N.T.T., Toan V.V. The prevalence of malnutrition based on anthropometry among primary schoolchildren in Binh Dinh province, Vietnam in 2016. *AIMS Public Health*. 2018;5(3):203–216.
 56. Hoang N.T.D., Orellana L., Le T.D., Gibson R.S., Worsley A.F., Sinclair A.J., Szymlek-Gay E.A. Anthropometric Status among 6–9-Year-Old School Children in Rural Areas in Hai Phong City, Vietnam. *Nutrients*. 2018;10(10):1431.
 57. Giao H., Le An P., Truong Vien N., Van Khanh T., Quang Vinh B. Stunting and Overweight among 12–24-Month-Old Children Receiving Vaccination in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Biomed Res Int*. 2019;1547626.
 58. Beal T., Le T.D., Trinh H.T., Burra D.D., Béné C., Huynh T.T.T. et al. Child Overweight or Obesity Is Associated with Modifiable and Geographic Factors in Vietnam: Implications for Program Design and Targeting. *Nutrients*. 2020;12(5):1286.
 59. Mai T.M.T., Gallegos D., Jones L., Tran Q.C., Tran T.M.H., van der Pols J.C. The utility of anthropometric indicators to identify cardiovascular risk factors in Vietnamese children. *Br J Nutr*. 2020a;123(9):1043–1055.
 60. Quyen P.N., Nga H.T., Chaffee B., Ngu T., King J.C. Effect of maternal prenatal food supplementation, gestational weight gain, and breast-feeding on infant growth during the first 24 months of life in rural Vietnam. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233671.
 61. Truong D.T.T., Tran T.H.T., Nguyen T.T.T., Tran V.H.T. Double burden of malnutrition in ethnic minority school-aged children living in mountainous areas of Vietnam and its association with nutritional behavior. *Nutr Res Pract*. 2022;16(5):658–672.
 62. Tan S.Y., Poh B.K., Sekartini R., Rojroongwasinkul N., Tran T.N., et al. South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS) II — a multi-country evaluation of nutrition and lifestyle indicators in children aged 12 years and below: rationale and design. *Public Health Nutr*. 2024;27(1):e150.



63. Tuan N.T., Tuong P.D., Popkin B.M. Body mass index (BMI) dynamics in Vietnam. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):78–86.
64. Lavin T., Preen D.B., Newnham E.A. Access to Obstetric Care and Children's Health, Growth and Cognitive Development in Vietnam: Evidence from Young Lives. *Matern Child Health J.* 2017;21(6):1277–1287.
65. Nguyen C.M., Nguyen M.P. The roles of social economic status and undernutrition in regional disparities of the under-five mortality rate in Vietnam. *Trop Med Int Health.* 2020;25(11):1362–1372.
66. Nguyen C.V. The effect of preschool attendance on Children's health: Evidence from a lower middle-income country. *Health Econ.* 2022;31(8):1558–1589.
67. Bui Q.T., Le Linh C., Rahman Z. Child health status and maternal and child care in Quangtri Province, Vietnam. *Asia Pac J Public Health.* 2008;20(Suppl):228–235.
68. Nguyen P.H., Keithly S.C., Nguyen N.T., Nguyen T.T., Tran L.M., Hajeebhoy N. Prelacteal feeding practices in Vietnam: challenges and associated factors. *BMC Public Health.* 2013b;13:932.
69. Burlingame B., Charrondiere R., Halwart M. Basic human nutrition requirements and dietary diversity in rice-based aquatic ecosystems. *J Food Compos Anal.* 2006;19(6–7):770
70. Nguyen T.T., Hoang M.V. Non-communicable diseases, food and nutrition in Vietnam from 1975 to 2015: the burden and national response. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(1):19–28.
71. Nguyen T.T., Darnell A., Weissman A., Cashin J., Withers M., et al. National nutrition strategies that focus on maternal, infant, and young child nutrition in Southeast Asia do not consistently align with regional and international recommendations. *Matern Child Nutr.* 2020;16(Suppl 2):e12937.
72. Parikh P., Semba R., Manary M., Swaminathan S., Udomkesmalee E., Bos R., Poh B.K., Rojroongwasinkul N., Geurts J., Sekartini R., Nga T.T. Animal source foods, rich in essential amino acids, are important for linear growth and development of young children in low- and middle-income countries. *Matern Child Nutr.* 2022;18(1):e13264.
73. Choudhury S., Headey D.D., Masters W.A. First foods: Diet quality among infants aged 6–23 months in 42 countries. *Food Policy.* 2019;88:101762.
74. Nguyen Bao K.L., Sandjaja S., Poh B.K., Rojroongwasinkul N., Huu C.N. et al. The Consumption of Dairy and Its Association with Nutritional Status in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Nutrients.* 2018;10(6):759.
75. Nguyen-Viet H., Tuyet-Hanh T.T., Unger F., Dang-Xuan S., Grace D. Food safety in Vietnam: where we are at and what we can learn from international experiences. *Infect Dis Poverty.* 2017;6(1):39.
76. Tran L.M., Nguyen P.H., Hoang N.T., Truong D.T.T., Tran T.H.T., et al. Dietary intake and occupational status among female youths of Thai Nguyen, Vietnam. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1527(1):75–83.
77. Ha T.M., Ngo M.H., Delley M., Götze F., Bui L.T., Le N.T., et al. Socio-behavioural factors influencing meat intake and meat reduction intention in Vietnam and Switzerland. *Meat Sci.* 2024;215:109530.
78. Murayama N. Effects of Socioeconomic Status on Nutrition in Asia and Future Nutrition Policy Studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61(Suppl):S66–68.
79. Trinh H.T., Dao B.T.T., Huynh T.T.T., Nguyen M.T.T., Nguyen T.M. et al. Diet Quality Index and Food Choice Motives in Vietnam: The Roles of Sensory Appeal, Mood, Convenience, and Familiarity. *Foods.* 2023;12(13):2505.
80. Duong C., Young M.F., Nguyen P.H., Tran L., Patel S., Ramakrishnan U. Temporal Dietary Diversity Patterns Are Associated with Linear Growth but Not Ponderal Growth in Young Children in Rural Vietnam. *J Nutr.* 2023;153(10):3083–3091.
81. Boulom S., Essink D.R., Kang M.H., Kounnavong S., Broerse J.E.W. Factors associated with child malnutrition in mountainous ethnic minority communities in Lao PDR. *Glob Health Action.* 2020;13(sup2):1785736.
82. Nguyen B.T., Nguyen T.V., Le T.A.D., Le N.T. Gender Differences in Risk Factors for Dyslipidemia in the Khmer Ethnic People, Vietnam. *Iran J Public Health.* 2022;51(11):2484–2493.
83. Huong le T., Xuan le T.T., Phuong le H., Huyen D.T., Rocklöv J. Diet and nutritional status among children 24–59 months by seasons in a mountainous area of Northern Vietnam in 2012. *Glob Health Action.* 2014;7:23121.
84. Huong L.T.T., Tuyet-Hanh T.T., Minh H.V., Ha B.T.T., Anh N.Q., et al. Access to Improved Water Sources and Sanitation in Minority Ethnic People in Vietnam and Some Sociodemographic Associations: A 2019 National Survey. *Environ Health Insights.* 2020;14:1178630220946342.
85. Mälqvist M., Hoa D.T., Liem N.T., Thorson A., Thomsen S. Ethnic minority health in Vietnam: a review exposing horizontal inequity. *Glob Health Action.* 2013;6:1–19.
86. Norman G., Pedley S., Takkouche B. Effects of sewerage on diarrhoea and enteric infections: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):536–544.
87. Fink G., Günther I., Hill K. The effect of water and sanitation on child health: evidence from the demographic and health surveys 1986–2007. *Int J Epidemiol.* 2011;40(5):1196–1204.
88. Nasr N.A., Al-Mekhlafi H.M., Ahmed A., Roslan M.A., Bulgiba A. Towards an effective control programme of soil-transmitted helminth infections among Orang Asli in rural Malaysia. Part 1: prevalence and associated key factors. *Parasit Vectors.* 2013;6:27.
89. Richard S.A., Black R.E., Gilman R.H., Guerrant R.L., Kang G., et al. Diarrhea in early childhood: short-term association with weight and long-term association with length. *Am J Epidemiol.* 2013;178(7):1129–1138.
90. Nguyen P.H., Nguyen H., Gonzalez-Casanova I., Copeland E., Strizich G. et al. Micronutrient intakes among women of reproductive age in Vietnam. *PLoS One.* 2014a;9(2):e89504.
91. Upadhyay A.K., Srivastava S., Mishra V. Does use of solid fuels for cooking contribute to childhood stunting? A longitudinal data analysis from low- and middle-income countries. *J Biosoc Sci.* 2021;53(1):121–136.
92. Rawat R., Nguyen P.H., Tran L.M., Hajeebhoy N., Nguyen H.V., et al. Social Franchising and a Nationwide Mass Media Campaign



- Increased the Prevalence of Adequate Complementary Feeding in Vietnam: A Cluster-Randomized Program Evaluation. *J Nutr*. 2017;147(4):670–679.
93. Chen Q. Population policy, family size and child malnutrition in Vietnam — Testing the trade-off between child quantity and quality from a child nutrition perspective. *Econ Hum Biol*. 2021;41:100983.
 94. Tran B.H. Relationship between paternal involvement and child malnutrition in a rural area of Vietnam. *Food Nutr Bull*. 2008;29(1):59–66.
 95. Pham T.T.P., Van Do T., Matsushita Y., Hara M., Thi Hoa Tran M., et al. Reducing the incidence of overweight and obesity by a healthy lifestyle intervention program for schoolchildren in Hanoi, Vietnam: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2579.
 96. Giay T., Khoi H.H. Use of body mass index in the assessment of adult nutritional status in Vietnam. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48 (Suppl 3):S124–130.
 97. Cuong T.Q., Dibley M.J., Bowe S., Hanh T.T., Loan T.T. Obesity in adults: an emerging problem in urban areas of Ho Chi Minh City, Vietnam. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(5):673–681.
 98. Tang H.K., Dibley M.J., Sibbritt D., Tran H.M. Gender and socio-economic differences in BMI of secondary high school students in Ho Chi Minh city. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16(1):74–83.
 99. Walls H.L., Peeters A., Son P.T., Quang N.N., Hoai N.T., Loi do D., Viet N.L., Khai P.G., Reid C.M. Prevalence of underweight, overweight and obesity in urban Hanoi, Vietnam. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(2):234–239.
 100. Dieu H.T., Dibley M.J., Sibbritt D.W., Hanh T.T. Trends in overweight and obesity in pre-school children in urban areas of Ho Chi Minh City, Vietnam, from 2002 to 2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(5):702–709.
 101. Dang C.V., Day R.S., Selwyn B., Maldonado Y.M., Nguyen K.C., Le T.D., Le M.B. Initiating BMI prevalence studies in Vietnamese children: changes in a transitional economy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(2):209–216.
 102. Nguyen H.T., Eriksson B., Nguyen L.T., Nguyen C.T., Petzold M., Bondjers G., Ascher H. Physical growth during the first year of life. A longitudinal study in rural and urban areas of Hanoi, Vietnam. *BMC Pediatr*. 2012a;12:26.
 103. Ly K.A., Ton T.G., Ngo Q.V., Vo T.T., Fitzpatrick A.L. Double burden: a cross-sectional survey assessing factors associated with underweight and overweight status in Danang, Vietnam. *BMC Public Health*. 2013;13:35.
 104. Pham T.T.P., Matsushita Y., Dinh L.T.K., Do T.V., Nguyen T.T.T., Bui A.T., Nguyen A.Q., Kajio H. Prevalence and associated factors of overweight and obesity among schoolchildren in Hanoi, Vietnam. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1478.
 105. Hall A., Bobrow E., Brooker S., Jukes M., Nokes K., Lambo J. et al. Anaemia in schoolchildren in eight countries in Africa and Asia. *Public Health Nutr*. 2001;4(3):749–756.
 106. Berger J., Roos N., Greffeuille V., Dijkhuizen M., Wieringa F. Driving Policy Change to Improve Micronutrient Status in Women of Reproductive Age and Children in Southeast Asia: The SMILING Project. *Matern Child Health J*. 2019;23(Suppl 1):79–85.
 107. Siridamrongvattana S., Van Hoa N., Sanchaisuriya K., Dung N., Hoa P.T. et al. Burden of anemia in relation to thalassemia and iron deficiency among Vietnamese pregnant women. *Acta Haematol*. 2013;130(4):281–287.
 108. Casey G.J., Jolley D., Phuc T.Q., Tinh T.T., Tho D.H., Montresor A., Biggs B.A. Long-term weekly iron-folic acid and deworming is associated with stabilised haemoglobin and increasing iron stores in non-pregnant women in Vietnam. *PLoS One*. 2010;5(12):e15691.
 109. Le Nguyen Bao K., Tran Thuy N., Nguyen Huu C., Khouw I., Deurenberg P. Anemia and Iron Deficiency in Vietnamese Children, 6 to 11 Years Old. *Asia Pac J Public Health*. 2016; 28(5 Suppl):94S–102S.
 110. Le Tuyen Danh, Tuan Phuong Thi Mai, Thuy Nga Tran, Van Tran Khanh and Nguyen Son Duy. The National Nutrition Survey in Viet Nam: the shift to individual dietary data collection. In: Food and Agriculture Organization of the United Nations and Intake. Rome 2022. Global report on the state of dietary data. 116 p.
 111. National Institute of Nutrition and UNICEF. Interim Guidelines on the Integrated Management of Acute Malnutrition in Viet Nam. UNICEF; 2011. Available from: http://www.unscn.org/files/Announcements/vacancies/UNICEF_Nutrition_Specialist_Consultancy_Notice_Vietnam_May_2014_CSD_2014-01.pdf.
 112. Phu P.V., Hoan N.V., Salvignol B., Treche S., Wieringa F.T., Khan N.C., Tuong P.D., Berger J. Complementary foods fortified with micronutrients prevent iron deficiency and anemia in Vietnamese infants. *J Nutr*. 2010;140(12):2241–2247.
 113. Van Nhen N., Khan N.C., Yabutani T., Ninh N.X., Kassu A., Huong B.T. et al. Serum levels of trace elements and iron-deficiency anemia in adult Vietnamese. *Biol Trace Elem Res*. 2006;111(1-3):1–9.
 114. Laillou A., Yakes E., Le T.H., Wieringa F.T., Le B.M., Moench-Pfanner R., Berger J. Intra-individual double burden of overweight and micronutrient deficiencies among Vietnamese women. *PLoS One*. 2014;9(10):e110499.
 115. Hoang N.T.D., Orellana L., Le T.D., Gibson R.S., Worsley A., et al. Anaemia and Its Relation to Demographic, Socio-economic and Anthropometric Factors in Rural Primary School Children in Hai Phong City, Vietnam. *Nutrients*. 2019;11(7):1478.
 116. Ngui R., Lim Y.A., Chong Kin L., Sek Chuen C., Jaffar S. Association between anaemia, iron deficiency anaemia, neglected parasitic infections and socioeconomic factors in rural children of West Malaysia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(3):e1550.
 117. Pasricha S.R., Caruana S.R., Phuc T.Q., Casey G.J., Jolley D., Kingsland S., Tien N.T., MacGregor L., Montresor A., Biggs B.A. Anemia, iron deficiency, meat consumption, and hookworm infection in women of reproductive age in northwest Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(3):375–381.
 118. Thi Tran K.A., Cao B.L., Que A.T., LE T.A. Soil-Transmitted Helminth Infection and Its Association with Anemia and Zinc Deficiency among Women in Nghe An Province, Vietnam. *Iran J Parasitol*. 2019;14(1):180–182.



119. Khan N.C., Khoi H.H., Giay T., Nhan N.T., Nhan N.T. et al. Control of vitamin A deficiency in Vietnam: achievements and future orientation. *Food Nutr Bull.* 2002;23(2):133–142.
120. Roos N., Ponce M.C., Doak C.M., Dijkhuizen M., Polman K., Chamnan C. et al. Micronutrient status of populations and preventive nutrition interventions in South East Asia. *Matern Child Health J.* 2019;23(Suppl 1):29–45.
121. Tuyen le D., Hien V.T., Binh P.T., Yamamoto S. Calcium and Vitamin D Deficiency in Vietnamese: Recommendations for an Intervention Strategy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2016;62(1):1–5.
122. Oktaria V., Putri D.A.D., Ihyauddin Z., Julia M., Sulistyoningrum D.C. et al. Vitamin D deficiency in South-East Asian children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2022;107(11):980–987.
123. White J.M., Drummond E., Bijalwan V., Singhkumarwong A., Bettigeri A., Blankenship J. Micronutrient gaps during the complementary feeding period in seven countries in Southeast Asia: A Comprehensive Nutrient Gap Assessment. *Matern Child Nutr.* 2023;19(Suppl 2):e13577.
124. Nguyen H.T., von Schoultz B., Nguyen T.V., Dzung D.N., Duc P.T., Thuy V.T., Hirschberg A.L. Vitamin D deficiency in northern Vietnam: prevalence, risk factors and associations with bone mineral density. *Bone.* 2012b;51(6):1029–1034.
125. Laillou A., Berger J., Le B.M., Pham V.T., Le T.H., Nguyen C.K. et al. Improvement of the Vietnamese diet for women of reproductive age by micronutrient fortification of staples foods and condiments. *PLoS One.* 2012a;7(11):e50538.
126. Laillou A., Wieringa F., Tran T.N., Van P.T., Le B.M., Fortin S., Le T.H., Pfanner R.M., Berger J. Hypovitaminosis D and mild hypocalcaemia are highly prevalent among young Vietnamese children and women and related to low dietary intake. *PLoS One.* 2013;8(5):e63979.
127. Hershman J.M., Due D.T., Sharp B., My L., Kent J.R., Binh L.N., et al. Endemic goiter in Vietnam. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):243–249.
128. Ta tT., Nguyen tK., Kawakami M., Kawase M., Nguyen vC. Micronutrient status of primary school girls in rural and urban areas of South Vietnam. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;12(2):178–185.
129. Hop le T., Berger J. Multiple micronutrient supplementation improves anemia, micronutrient nutrient status, and growth of Vietnamese infants: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr.* 2005;135(3):660S–665S.
130. Aikawa R., Ngyen C.K., Sasaki S., Binns C.W. Risk factors for iron-deficiency anaemia among pregnant women living in rural Vietnam. *Public Health Nutr.* 2006;9(4):443–448.
131. Khan N.C., Khoi H.H. Double burden of malnutrition: the Vietnamese perspective. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008a;17(Suppl 1):116–118.
132. Van Nhien N., Yabutani T., Khan N.C., Khanh le N.B., Ninh N.X., et al. Association of low serum selenium with anemia among adolescent girls living in rural Vietnam. *Nutrition.* 2009;25(1):6–10.
133. Vu T.T., Nguyen T.L., Nguyen C.K., Nguyen T.D., Skeaff C.M., Venn B.J. et al. Folate and vitamin B12 status of women of reproductive age living in Hanoi City and Hai Duong Province of Vietnam. *Public Health Nutr.* 2009;12(7):941–946.
134. Ho-Pham L.T., Nguyen N.D., Lai T.Q., Eisman J.A., Nguyen T.V. Vitamin D status and parathyroid hormone in a urban population in Vietnam. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):241–248.
135. Fisher J., Tran T., Biggs B., Tran T., Dwyer T., Casey G., Tho D.H., Hetzel B. Iodine status in late pregnancy and psychosocial determinants of iodized salt use in rural northern Viet Nam. *Bull World Health Organ.* 2011;89(11):813–820.
136. Hien V.T., Lam N.T., Skeaff C.M., Todd J., McLean J.M., Green T.J. Vitamin D status of pregnant and non-pregnant women of reproductive age living in Hanoi City and the Hai Duong province of Vietnam. *Matern Child Nutr.* 2012;8(4):533–539.
137. Laillou A., Pham T.V., Tran N.T., Le H.T., Wieringa F., Rohner F., et al. Micronutrient deficits are still public health issues among women and young children in Vietnam. *PLoS One.* 2012b;7(4):e34906.
138. Tran T.D., Tran T., Simpson J.A., Tran H.T., Nguyen T.T., Hanieh S. et al. Infant motor development in rural Vietnam and intrauterine exposures to anaemia, iron deficiency and common mental disorders: a prospective community-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:8.
139. Poh B.K., Rojroongwasinkul N., Nguyen B.K., Sandjaja, Ruzita A.T. et al. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(3):538–548.
140. Dat T.Q., Giang L.N.H., Bao P.V., Tuyen N.T.H. Prevalence of goiter among children aged 8-10 in Binh Dinh province, Vietnam in 2016-2017. *AIMS Public Health.* 2019;6(2):184–194.
141. Trinh Thi H., Simioni M., Thomas-Agnan C. Assessing the nonlinearity of the calorie-income relationship: An estimation strategy — With new insights on nutritional transition in Vietnam. *World Development.* 2018a;110:192–204.
142. Nguyen T.T., Huynh N.L., Huynh P.N., Zambrano P., Withers M., Cashin J., Chin S., Mathisen R. Bridging the evidence-to-action gap: enhancing alignment of national nutrition strategies in Cambodia, Laos, and Vietnam with global and regional recommendations. *Front Nutr.* 2024;10:1277804.
143. Prime Minister of Vietnam. Decision on approval of the school milk program to improve nutritional status contributes to improving the stature of preschool and primary school children until 2020. Number: 1340/QĐ-TTg. Hanoi: Vietnamese Government; 2016.
144. Tran V.K., Spohrer R., LE T.D., Poonawala A., Monech-Pfanner R. Micronutrient Deficiency Control in Vietnam from Policy and Research to Implementation: Keys for Success, Challenges and Lessons Learned. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61(Suppl):S198–200.
145. Van Minh H., Mai V.Q., Anh T.T., Duyen N.T., Tuyen L.D., Mai T.T., Phuong H.N. et al. The cost of implementing Vietnam's national plan of action for nutrition for 2017-2020. *AIMS Public Health.* 2019;6(3):276–290.
146. Ferguson E.L., Watson L., Berger J., Chea M., Chittchang U., Fahmida U. et al. Realistic Food-Based Approaches Alone May



- Not Ensure Dietary Adequacy for Women and Young Children in South-East Asia. *Matern Child Health J.* 2019;23(Suppl 1):55–66.
147. Pham V.P., Nguyen V.H., Salvignon B., Treche S., Wieringa F.T., et al. A six-month intervention with two different types of micronutrient-fortified complementary foods had distinct short- and long-term effects on linear and ponderal growth of Vietnamese infants. *J Nutr.* 2012;142(9):1735–1740.
 148. Le H.T., Brouwer I.D., de Wolf C.A., van der Heijden L., Nguyen K.C., Kok F.J. Suitability of instant noodles for iron fortification to combat iron-deficiency anemia among primary schoolchildren in rural Vietnam. *Food Nutr Bull.* 2007a; 28(3):291–298.
 149. Nga T.T., Winichagoon P., Dijkhuizen M.A., Khan N.C., Wasantwisut E., Furr H., Wieringa F.T. Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased prevalence of anemia and improved micronutrient status and effectiveness of deworming in rural Vietnamese school children. *J Nutr.* 2009;139(5):1013–1021.
 150. Nga T.T., Nguyen M., Mathisen R., Hoa do T.B., Minh N.H., Berger J., Wieringa F.T. Acceptability and impact on anthropometry of a locally developed ready-to-use therapeutic food in pre-school children in Vietnam. *Nutr J.* 2013;12:120.
 151. Van Thuy P., Berger J., Nakanishi Y., Khan N.C., Lynch S., Dixon P. The use of NaFeEDTA-fortified fish sauce is an effective tool for controlling iron deficiency in women of childbearing age in rural Vietnam. *J Nutr.* 2005;135(11):2596–2601.
 152. Berger J., Blanchard G., Ponce M.C., Chamnan C., Chea M., Dijkhuizen M. et al. The SMILING project: a North-South-South collaborative action to prevent micronutrient deficiencies in women and young children in Southeast Asia. *Food Nutr Bull.* 2013;34(2 Suppl):S133–139.
 153. Hoang N.T.D., Orellana L., Gibson R.S., Le T.D., Worsley A. et al. Multiple micronutrient supplementation improves micronutrient status in primary school children in Hai Phong City, Vietnam: a randomised controlled trial. *Sci Rep.* 2021;11(1):3728.
 154. Hall A.G., Ngu T., Nga H.T., Quyen P.N., Hong Anh P.T., King J.C. An Animal-Source Food Supplement Increases Micronutrient Intakes and Iron Status among Reproductive-Age Women in Rural Vietnam. *J Nutr.* 2017;147(6):1200–1207.
 155. Ha A.V.V., Zhao Y., Binns C.W., Pham N.M., Nguyen C.L. et al. Low Prevalence of Folic Acid Supplementation during Pregnancy: A Multicenter Study in Vietnam. *Nutrients.* 2019;11(10):2347.
 156. Hoang T., Nguyen D.T., Nguyen P.V., Tran D.A., Gillerot Y., Reding R., Robert A. External birth defects in Southern Vietnam: a population-based study at the grassroots level of health care in Binh Thuan Province. *BMC Pediatr.* 2013;13:67.
 157. Blencowe H., Kancherla V., Moorthie S., Darlison M.W., Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1414(1):31–46.
 158. Zaganjor I., Sekkarie A., Tsang B.L., Williams J., Razzaghi H., Mulinare J. et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151586.
 159. Hop le T. Programs to improve production and consumption of animal source foods and malnutrition in Vietnam. *J Nutr.* 2003;133(11 Suppl 2):4006S–4009S.
 160. Bao Khanh le N., Burgers M.R., Huu Chinh N., Tuoc B.V. et al. Nutrient Intake in Vietnamese Preschool and School-Aged Children is Not Adequate: The Role of Dairy. *Food Nutr Bull.* 2016;37(1):100–111.

Об авторах

* **Валерий Олегович Еркудов** — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. E-mail: verkudov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7351-0405>; SPIN: 5155-2173

Виктория Витальевна Гайворонская — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. E-mail: gaivorv1909@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0001-6462-462X>; SPIN: 1204-1411

Нина Валентиновна Скребцова — д.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии E-mail: niskrebcova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5641-8571>, SPIN: 8472-6915

Сергей Степанович Рогозин — ассистент кафедры нормальной физиологии. SPIN: 2187-2806

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Valerii O. Erkudov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology. E-mail: verkudov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7351-0405>; SPIN: 5155-2173

Viktoria V. Gaivoronskaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology. E-mail: gaivorv1909@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0001-6462-462X>; SPIN:1204-1411

Nina V. Screbtsova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology. E-mail: niskrebcova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5641-8571>; SPIN: 8472-6915

Serfey S. Rogozin — Assistant Professor of the Department of Normal Physiology. SPIN: 2187-2806



Обзор

© CC BY 4.0

УДК 613.632+616-057+57.044+331.436+661.691.1
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.38.86.003>

Применение максимально недействующей концентрации как аналога индекса биологического воздействия для превентивного мониторинга здоровья работников химической отрасли

Екатерина Евгеньевна Нужнова, Юрий Валерианович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Нужнова Е.Е., Васильев Ю.В. Применение максимально недействующей концентрации как аналога индекса биологического воздействия для превентивного мониторинга здоровья работников химической отрасли. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):49–57. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.38.86.003>.

Поступила: 15.08.2025

Одобрена: 22.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

**Автор
для корреспонденции:**
Екатерина Евгеньевна
Нужнова
E-mail:
ees1967@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Введение. В современных условиях деятельности промышленных производств и предприятий остается актуальной проблема обеспечения санитарно-гигиенических требований на рабочих местах сотрудников, отвечающих установленным нормам законодательства Российской Федерации. Проблемы, связанные с вероятностью контакта с химическими веществами, также остаются актуальными и не потеряли своей значимости. При изучении подходов по оценке влияния на организм работников промышленных токсикантов общепринятым в Российской Федерации является расчетный метод «стажевой дозовой нагрузки», который служит для обоснования связи нарушения состояния здоровья работников с накоплением в организме ксенобиотиков. В целях профилактики накоплений токсикантов и организации мер по предупреждению профессиональных заболеваний применяются периодические медико-профилактические обследования работников, которые назначаются на основе результатов проведенной специальной оценки условий труда, для рабочих мест с зафиксированным фактом превышения предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны вредных веществ, характерных для производства. В настоящее время на крупных предприятиях, где присутствует химический фактор, деятельность санитарных лабораторий направлена на фиксацию присутствия в воздухе рабочей зоны химических веществ. В зависимости от класса опасности вещества и особенностей технологического процесса по согласованию с местными органами Роспотребнадзора устанавливается периодичность отбора проб и их анализ. Однако для того, чтобы осуществлять мероприятия, направленные на предупреждение профессиональных заболеваний работников, необходимо пересмотреть подходы к осуществлению превентивного мониторинга. **Целью** работы является превентивное выявление негативного влияния на организм работников токсических веществ и принятие мер по организации системы биомониторинга на предприятиях, имеющих потенциально опасные вредные вещества. **Материалы и методы.** Проведен систематический анализ современных литературных источников, нормативной документации в области гигиены труда. Методом сравнительного анализа сопоставлены отечественные и зарубежные принципы и практика применения подходов по оценке негативного влияния токсикантов на организм работников. **Выводы.** Для организации превентивного контроля состояния организма работников, контактирующих с химическими веществами, необходимо дополнить существующие процедуры контроля состояния производственной среды, такие как специальная оценка условий труда и производственный контроль, системой биомониторинга для получения полного представления о воздействии токсикантов на организм человека и последующей оценки риска его здоровью.

Ключевые слова: рабочие места, предельно допустимая концентрация воздуха рабочей зоны, максимально недействующая концентрация, химический фактор, индекс биологического воздействия, селен, профзаболевания

© Коллектив авторов, 2025

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.38.86.003>

The usage of the maximum inactive concentration as an analogue of the biological impact index for preventive health monitoring of chemical industry workers

Ekaterina E. Nuzhnova, Yuri V. Vasiliev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Nuzhnova E.E., Vasiliev Yu.V. The usage of the maximum inactive concentration as an analogue of the biological impact index for preventive health monitoring of chemical industry workers. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):49–57. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.38.86.003>.

Received: 15.08.2025

Revised: 22.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Ekaterina E. Nuzhnova

E-mail:

ees1967@mail.ru

ABSTRACT. Introduction. In modern conditions of industrial production and enterprises, the problem of ensuring sanitary and hygienic requirements at the workplaces of employees who meet the established requirements of the legislation of the Russian Federation remains urgent. Problems associated with the possibility of contact with chemicals also remain relevant and have not lost their significance. When studying approaches to assessing the impact of industrial toxicants on the body of employees, the current and generally accepted method in the Russian Federation is the calculation method of “stay dose load”, which serves to substantiate the connection between the violation of the health status of workers and the accumulation of xenobiotics in the body. In order to prevent the accumulation of toxicants and organize measures to prevent occupational diseases, periodic medical and preventive examinations of employees are used, which are prescribed based on the results of a special assessment of working conditions, for workplaces with a recorded fact of exceeding the maximum permissible concentration in the air of the working area of harmful substances, typical for production. Today, in large enterprises where there is a chemical factor, the activities of industrial sanitary laboratories are aimed at registering the presence of chemicals in the air of the work area. Depending on the hazard class of the substance and the specifics of the technological process, the frequency of sampling and analysis is established. However, in order to implement measures aimed at preventing occupational diseases of workers, it is necessary to review approaches to the implementation of preventive monitoring. **The purpose** of the work is to prevent the negative effects of toxic substances on the body of workers and to take measures to organize a biomonitoring system at enterprises with potentially dangerous harmful substances. **Materials and methods.** A systematic analysis of modern literary sources and regulatory documentation in the field of occupational hygiene has been carried out. By the method of comparative analysis, domestic and foreign principles and practice of using approaches to assess the negative impact on the body of toxicant workers are compared. **Conclusions.** In order to organize preventive monitoring of the body condition of workers in contact with chemicals, it is necessary to supplement existing procedures for monitoring the working environment, such as special assessment of working conditions and production control, with a biomonitoring system to obtain a complete understanding of the impact of toxicants on the human body and subsequently assess the health risk.

Keywords: workplaces, maximum permissible concentration of air in the working area, maximum inactive concentration, chemical factor, biological exposure indices, selenium, occupational diseases

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, основываясь на общедоступной информации, размещенной в сети Интернет, можно опосредованно судить о развитии новых технологий, направленных на потребности экономики нашей страны в различных сферах деятельности, например приборостроении, IT-индустрии и других смежных направлениях.

Интенсификация развития технологий производства также обусловлена потребностями Российской Федерации в импортозамещении, необходимых для вышеупомянутых отраслей народного хозяйства сырья и материалов, комплектующих, узлов и деталей машин, оборудования. Ввозимое в нашу страну оборудование и производственные технологии не всегда соответствуют требованиям безопасности, в том числе по способности выделять в окружающее пространство вредные вещества.

Множество работников на своих рабочих местах подвергаются воздействию различных поллютантов, например химикатов в виде паров, аэрозолей, пыли, которые при определенных обстоятельствах могут негативно повлиять на их здоровье. Так, при оценке влияния токсикантов, попадающих в воздух рабочей зоны, принято учитывать только пути ингаляционного влияния ксенобиотиков на работника, но некоторые из них способны нанести большой вред здоровью при попадании на кожу. В этой связи будет полезным подход, направленный на комплексное обследование и организацию биологического мониторинга состояния здоровья работников.

Если воздействие поллютантов на работников не контролируется должным образом, это может привести к ухудшению состояния их здоровья. Некоторые заболевания, вызванные воздействием опасных веществ на рабочем месте (профессиональные заболевания), могут проявиться лишь после достаточно длительного периода экспозиции после первого контакта. В дальнейшем никакое самое эффективное лечение профессионального заболевания не сможет привести к прекращению подобных случаев заболеваемости у других работников производства, если не устранить источники вредного воздействия. В этой связи риск повторений будет всегда оставаться достаточно высоким. Именно поэтому важно заранее знать, как защитить здоровье персонала, подверженного контакту с опасными веществами, а также других людей, на которых потенциально могут повлиять выполняемые виды работ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы является разработка подхода к организации системы превентивного биомониторинга

здоровья работников химической отрасли на основе применения максимально недействующей концентрации (МНК) как аналога индекса биологического воздействия (Biological Exposure Indices, BEI).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время для осуществления контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны применяется два подхода: 1) процедура специальной оценки условий труда (далее СОУТ)¹; 2) организация производственного контроля².

На сегодняшний день существующая процедура специальной оценки условий труда направлена на фиксацию на рабочих местах факторов производственной среды и трудового процесса, о которых фактически заявляет потенциальный заказчик этой процедуры. Не секрет, что имеют место нарушения при проведении процедуры специальной оценки условий труда с фиксацией величин всех факторов производственной среды на уровне, не превышающем нормативные значения. В результате таких действий недобросовестные работодатели экономят на доплатах и компенсациях за вредные условия труда, ссылаясь на то, что заботятся о здоровье работников, выдавая им средства индивидуальной защиты. Результатом подобного рода действий работодателей будет являться повышение уровня профессионально обусловленной заболеваемости в Российской Федерации.

Для контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны применяются аттестованные методики измерений, входящие в перечень органа по аккредитации (государственный информационный фонд по обеспечению единства измерений — ОЕИ)³. В связи с этим может возникнуть некая коллизия в возможности проведения оценки уровня содержания химического соединения или вещества, присутствующего в воздухе рабочей зоны, если методика его измерений не существует или еще не аттестована.

¹ Федеральный закон от 28.12.2013 г. № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/ (дата обращения: 08.06.2024).

² Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ecf7d99dfedfce263c69b78e069fa4ac904ab9c0/ (дата обращения: 08.06.2024).

³ Официальный сайт «Государственный информационный фонд по обеспечению единства измерений — ОЕИ». Доступно по: <https://oei.by/mvi/index> (дата обращения 08.06.2024).



Следует отметить еще один важный фактор, влияющий на объективность оценки условий труда по химическому фактору, — это периодичность проведения измерений и временной интервал, выбранный для выполнения оценки. Так, согласно рекомендациям по проведению СОУТ, необходимо осуществлять измерения в максимально загруженную смену, с наибольшей продуктивностью работы оборудования и сопутствующих технологических операций. Как правило, при проведении СОУТ эта рекомендация не учитывается, на основании чего можно говорить об относительной объективности получаемых оценок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таким образом, можно заключить, что результаты проведенной СОУТ могут не отражать реального состояния воздушной среды на рабочих местах. Те сотрудники, которые при выполнении своей работы контактируют с вредными веществами, при направлении их на прохождение периодического медицинского осмотра могут не получить полноценного медицинского исследования, позволяющего выявить ранние признаки профессиональной патологии, из-за указания работодателем отсутствия у них химического фактора.

Решением данной проблемы могли бы стать регулярные скрининговые медицинские осмотры работников с применением подходов, аналогичных индексам биологического воздействия (BEI). Индексы биологического воздействия представляют собой ориентировочные значения для оценки результатов биологического мониторинга, применяются в качестве дополнительной меры по оценке негативного воздействия токсикантов на работников и полезны для подтверждения того, что имеет место воздействие конкретного токсиканта¹.

В нашей стране для индикации содержания ксенобиотиков в организме человека существует достаточно большое количество методов, применяемых в практике доказательной медицины. Для осуществления регулярного контроля содержания промышленных токсикантов и их метаболитов в биосредах, взятых у работников на анализ в течение смены, необходимо создать дополнительную структуру (имеющую отраслевую направленность на существующие предприятия и организации) в рамках действующих специализированных медицинских учреждений по изучению профзаболеваний на основе биомониторинга и разработать алгоритм применения подходов, позволя-

ющих идентифицировать на раннем этапе возникновение отклонений в состоянии здоровья работника, подвергающегося воздействию производственных токсикантов.

Представляет интерес рассмотрение вопроса о возможности применения аналога индексов биологического воздействия для организации превентивного контроля здоровья работников, на рабочих местах которых подтверждено наличие химического фактора.

Один из возможных подходов к реализации мероприятий по индикации содержания ксенобиотиков в организме работающих может быть рассмотрен на примере контакта с соединениями селена.

Во многих отраслях промышленного производства широко применяется селен, как в виде различных солей, так и в виде металлического порошка. Он используется в полупроводниковых технологиях, в производстве высококачественных сплавов, в фармацевтике, в лакокрасочной и стекольной промышленности. Области применения селена представлены на рисунке 1.

По оценкам современного состояния потребления селена в мире наметилась незначительная тенденция роста, в том числе при производстве витаминных препаратов и другой продукции [1].

Крупнейшими мировыми производителями селена являются Япония (30–50% мирового производства), Канада (16–20%), Бельгия (10–14%) и Германия (7%). Россия в мировом производстве селена занимает не более 7% [2, 3].

В настоящее время производителями селена в Российской Федерации являются три металлургические компании: «Норникель», Уральская горно-металлургическая компания и Кыштымский медеплавильный завод [4, 5].

Технологии получения селена до конца XX столетия практически не претерпевали изменений. Основной технологией была обжиговоселенидная, внедренная в 1970-х годах на Норильском и Алмалыкском горно-металлургическом комбинатах и «Уралэлектромеди».

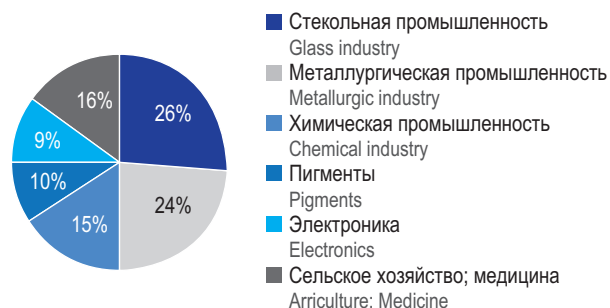


Рис. 1. Распределение областей промышленности по применению селена

Fig. 1. Differentiation of industrial spheres of selenium application

¹ Международная организация труда. Энциклопедия. Доступно по: <https://www.iloencyclopaedia.org/ru/part-iv-66769/biological-monitoring-65407> (дата обращения 16.06.2024).



Медные шламы, образующиеся при электролитической очистке медных анодов, являлись основным промышленным источником селена.

Применяемые на металлургических предприятиях современные технологии выщелачивания меди — SW-EW (Smelting — Water Leaching — Electrowinning; обжиг — выщелачивание — электроэкстракция), разработанные в 1980-х годах фирмами Phelps Dodge Corp. и Placer Dome, исключают образование анодных шламов, из которых извлекался селен [4, 6]. В настоящее время применяются наиболее эффективные технологии извлечения селена из растворов (электролитов) различного генезиса.

В процессе извлечения и очистки селена в воздухе рабочей зоны предприятия могут присутствовать различные химические соединения тяжелых металлов, пары кислот и других веществ. Работники, непосредственно участвующие в технологических операциях по получению селена, могут подвергаться воздействию вредных химических соединений, которые попадают в воздух рабочей зоны из технологического оборудования.

В связи с этим важным этапом осуществления контроля за состоянием производственной среды является систематическое наблюдение уровня загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами, а также организация мониторинга состояния здоровья работников, имеющих контакт с различными химическими соединениями в процессе трудовой деятельности^{1, 2}.

Среднесменная предельно допустимая концентрация (ПДК) аэрозоля селена в воздухе рабочей зоны составляет 2 мг/м³, и он отнесен к 3-му классу опасности, а для аэрозоля селена диоксид максимальная разовая ПДК составляет 0,3 мг/м³, среднесменная — 0,1 мг/м³, он отнесен к 1-му классу опасности веществ³.

Метод индикации гексафторида селена (далее — SeF₆) в воздухе рабочей зоны, а также обоснование

ПДК SeF₆ (в виде паров) в воздухе рабочей зоны на уровне 0,2 мг/м³ и причисление его к 1-му классу опасности веществ, рассматривались в статье О.В. Горбуновой и соавт. [7].

В ходе токсикологических исследований влияния гексафторида селена на состояние организма белых нелинейных крыс также был разработан метод биоиндикации содержания селена в биологических средах, в частности в крови и моче исследуемых животных. Метод разрабатывался для обоснования теста экспозиции и дальнейшего применения в организации производственного контроля (биомониторинга) для работников, контактирующих с опасным химическим соединением — SeF₆ [7].

Согласно исследованиям [8], выделение селена из организма происходит через почки. Это позволило предположить, что поступающий при ингаляционном воздействии гексафторид селена после различных метаболических превращений также частично выводится с мочой в виде различных соединений селена.

Кроме того, известно, что селен присутствует и в крови, в том числе в виде селензависимой глутатионпероксидазы (ГПО). ГПО найдена практически во всех клетках тканей и биологических жидкостях человека и животных. Во много раз большую активность энзим проявляет в плазме крови, чем в эритроцитах [9].

Эти обстоятельства, а также то, что кровь и моча являются наиболее доступными и удобными для анализа биосубстратами, послужили основанием для их выбора в качестве биосред для определения содержания селена в организме [10].

Была получена дозозависимая зависимость эффекта воздействия SeF₆ — зависимости «время-эффект» и «концентрация-эффект». По полученным результатам зависимостей была проведена оценка *общетоксического эффекта*, с помощью показателя S, отражающего отклонение состояния организма подопытных животных от такового у контрольных [11]. На этой основе была получена *максимально неэффективная концентрация* (МНК) гексафторида селена при его хроническом действии, равная 0,12 мг/м³, которая может быть применена для обоснования биологического мониторинга для работников, занятых во вредных условиях труда, как было показано на примере ксенобиотика в диссертационной работе О.В. Горбуновой [10].

Как показывает практика, подобные методы биоиндикации содержания вредных веществ в биосредах применяются лишь как дополнение в случаях доказательной медицины и не связаны с обоснованием профессиональных заболеваний и/или отравлений. Широкого применения методы биоиндикации для скрининга состояния здоровья работников, связанных

¹ Федеральный закон от 28.12.2013 г. № 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/ (дата обращения: 08.06.2024).

² Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ecf7d99dfedfce263c69b78e069fa4ac904ab9c0/ (дата обращения: 08.06.2024).

³ Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 2 «Об утверждении Санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 16.06.2024).



с наличием химического фактора на рабочих местах, в настоящее время не находят. Это обстоятельство можно объяснить необходимостью организации сложной системы взаимодействия специализированных медицинских учреждений, которые должны быть ориентированы на определенную отраслевую специфику поднадзорных им предприятий, и множеством других факторов, которые усложняют схему построения подобного контроля.

Однако существует острая необходимость пересмотра подходов по организации мониторинга. Проблемы организации биомониторинга в Российской Федерации заключаются в:

- необходимости создания и аккредитации большого количества специализированных отраслевых аналитических лабораторий для организации скрининга здоровья персонала;
- разработке современных методик биоконтроля и их обосновании;
- изучении токсикокинетических процессов при попадании токсиканта в организм человека;
- обосновании отбора определенного вида биоматериала на анализ и т.п.

Мероприятия по организации биомониторинга на предприятии состоят в:

- своевременности выявления контакта работника с промышленными токсикантами и принятием мер;
- полноте охвата групп работников для проведения обследования;
- применимости методов для организации текущего контроля, позволяющих в процессе трудовой деятельности работников отслеживать показатели по депонированию вредных веществ в организме, и др.

В то же время, основываясь на мировом опыте применения показателя BEI, можно сделать вывод, что такой подход, ориентированный на раннее выявление отклонений в состоянии здоровья работников, имеющих контакт с вредными веществами, приносит значительные положительные эффекты, влияющие на снижение профессиональной заболеваемости, связанной с химическим фактором [12]. Однако, по результатам исследований авторов [3], показано, что применяемые показатели санитарно-гигиенического нормирования на предприятиях в Российской Федерации носят более жесткий характер, численные значения установленных предельно допустимых концентраций для воздуха рабочей зоны (ПДКр.з.) и ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) [8] существенно отличаются от показателей BEI.

Тем не менее детерминанты BEI являются показателями, характеризующими реакцию человека на химические вещества, поступившие в его организм любыми путями (например, ингаляционно, кожно-

резорбтивно, перорально). В некоторых случаях индексы BEI соответствуют пороговому предельному значению (Threshold Limit Value, TLV) как «безопасному» уровню без отклика о воздействии на здоровье. В других случаях они могут отражать самые высокие — 5% уровней откликов на воздействие токсиканта, наблюдаемых среди населения в целом. Кроме того, некоторые BEI не имеют числового значения и/или дают только качественную оценку воздействия. Эти индексы могут быть полезны для подтверждения того, что имеет место воздействие конкретного химического вещества [13].

По мнению авторов, аналогом BEI может служить максимально неэффективная концентрация (МНК), определяемая при непрерывных исследованиях различных токсикантов [11]. С применением подхода на основе определения МНК различных ксенобиотиков становится возможной реализация на практике риск-ориентированной концепции по оценке профессиональных рисков, направленной на предупреждение профессионально обусловленной заболеваемости, вызванной воздействием токсических веществ [14–16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы рассмотрели вопросы применимости подходов по оценке негативного воздействия на здоровье работников химического фактора при его наличии на рабочих местах. Подход к санитарно-гигиенической оценке воздействия химических веществ на работников, реализуемый в Российской Федерации на основе СОУТ и производственного контроля, показал, что для организации системы предупредительного контроля и профилактики профессионально обусловленной заболеваемости, он недостаточно информативен и применим.

В целях организации предупредительного контроля за состоянием здоровья работников производства с наличием на рабочих местах химического фактора необходимы меры по применению подходов, основанных на ранней индикации химических веществ, контакт с которыми происходил в течение рабочего времени.

В качестве индикаторов, позволяющих оценить влияние на здоровье персонала химических веществ, рассмотрены индекс биологического воздействия (BEI), применяемый в странах Европы и Америки, а также максимально неэффективная концентрация (МНК), используемая в России для обоснования теста экспозиции. Применение МНК может способствовать раннему выявлению отклонений в состоянии здоровья работников и снижению уровня профессио-



нального риска, связанного с воздействием химического фактора.

Сравнение подходов, реализуемых в применении ВЕИ и МНК, показало, что индекс биологического воздействия недостаточно применим к существующей системе санитарно-гигиенического контроля, действующего в нашей стране. В свою очередь, максимально неэффективная концентрация может служить тем маркером, который может найти применение в превентивной диагностике отклонений состояния здоровья работников, подвергшихся воздействию химических веществ, на ранних этапах контакта.

В современных условиях в Российской Федерации проведение оценки негативного воздействия на организм работающих с применением подходов, основанных на аналогах индексов биологического воздействия (ВЕИ), например максимально недействующей концентрации (МНК), может быть эффективно реализовано.

В настоящее время оценка вредного воздействия химических веществ на организм работников основана на применении результатов СОУТ и производственного контроля, оценке профессиональных рисков и результатах проведенных периодических медицинских осмотров.

В связи с этим обстоятельством необходимо отметить важность проблемы обеспечения безопасных и безвредных условий труда работников, которые будут осуществлять деятельность на вновь организованных или переоснащенных рабочих местах. В современных условиях развития производств также необходимо пересмотреть подходы, связанные с оценкой факторов производственной среды, оказывающих влияние на здоровье работников.

ВЫВОДЫ

В данной взаимосвязи предусмотренных законодательством процедур необходимо организовать превентивный контроль состояния здоровья работников предприятий, на рабочих местах которых присутствует химический фактор. Становится очевидной перспективность изучения направления, связанного с организацией превентивного контроля и оценкой состояния здоровья работников, контактирующих с различного рода токсикантами [17–21].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арешина Н.С., Касиков А.Г. Использование продуктов и отходов производства Кольской ГМК для получения технического селена [Электронный ресурс]. Издательский дом Гелион. Доступно по: <https://helion-ltd.ru/reception-technical-selenium/> (дата обращения: 08.06.2024).
2. Лебедь А.Б., Набойченко С.С., Шунин В.А., общ. ред. Производство селена и теллура на ОАО «Уралэлектромедь». Екатеринбург: изд-во Урал. ун-та; 2015: 112.
3. Скрипаль Б.А., Чашин В.П., Гудков А.Б. и др. Профессиональный риск в горнохимической промышленности в Арктике. Апатиты: Кольский научный центр РАН; 2020: 129. <https://doi.org/10.37614/978.5.91137.444.0>. EDN: WEAANP.
4. Каршибоев Ш.Б., Мирзавалиев Д.Б. Методы очистки и промышленное применение селена. *Universum: технические науки*: электрон. научн. журн. 2023;4(109). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/15338> (дата обращения: 08.06.2024).
5. Кульчицкий Н.А., Наумов А.В. Современное состояние рынков селена и соединений на его основе. *Известия вузов. Цветная металлургия*. 2015;(3):40–48. <https://doi.org/10.17073/0021-3438-2015-3-40-48>.
6. Мирзанова З.А., Муносибов Ш.М.У., Рахимжонов З.Б.У. Технология переработки техногенных отходов содержащие цветные металлы. *Universum: технические науки*: электрон. научн. журн. 2021;6(87). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/11950>. EDN: WHRESU.
7. Горбунова О.В., Юшков Г.Г., Бун М.М. Гигиеническое нормирование гексафторида селена в воздухе рабочей зоны. *Гигиена и санитария*. 2005;(1):65. EDN: OJNQAR.
8. Аникина Л.В. Роль селена в патогенезе и коррекции эндемического зоба. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Чита; 1998: 37.



9. Иванов В.Н., Никитина Л.П., Аникина Л.В. Селен в жизни человека и животных. Никитина Л.П., Иванов В.Н., ред.; Читин. гос. мед. ин-т. М.: ТОО «Росуниверсал»: МП «Калина»; 1995: 241.
10. Горбунова О.В. Научное обоснование методов определения гексафторида селена в воздухе рабочей зоны и биосредах в целях гигиенического нормирования и контроля среды. Дис. ... канд. биол. наук. Ангарск; 2004. EDN: NJRTVP.
11. Катульский Ю.Н. Методология токсиколого-гигиенического изучения и регламентирования совместно действующих ксенобиотиков. Дис. ... д-ра биол. наук. Ангарск; 1997: 224.
12. Georgopoulos P.G., Sasso A.F., Isukapalli S.S. et al. Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: Challenges and opportunities. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009;19(2):149–171. <https://doi.org/10.1038/jes.2008.9>. EDN: MJNNUR.
13. Рожков С.С., Смирнов А.В. Сопоставление российских и зарубежных показателей предельного вредного воздействия лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016;(2):222–231.
14. Красовский В.О. Алгоритмы количественной оценки профессиональных рисков в гигиене труда. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2020;(38):28–32. EDN: JFAJVL.
15. Мельцер А.В., Ерастова Н.В., Киселев А.В. Гигиеническое обоснование моделей количественной оценки априорного профессионального риска. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2020;3(76):12–20. EDN: SDSDDM.
16. Мещак Н.М., Шахметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работающих при воздействии химического фактора. *Гигиена и санитария.* 2017;96(3):270–274. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274>.
17. Зайцев В.А., Ивашкевич Л.С., Амеленченко Е.В. Влияние содержания химических неорганических ксенобиотиков в воздухе рабочей зоны на изменение элементного статуса работающих. *Здоровье и окружающая среда.* 2012;(20):47–52. EDN: ZAUALX.
18. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Чашин В.П., Гудков А.В. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы). *Экология человека.* 2019;(9):4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14>. EDN: WSWNQJ.
19. Клебанов Р.Д. Гигиеническая диагностика производственно-обусловленной заболеваемости при оценке профессиональных рисков. В кн.: Здоровье и окружающая среда: Сборник материалов международной научно-практической конференции. В 2 т. Минск, 15–16 ноября 2018 года. Т. 1. Минск: Республиканская научная медицинская библиотека; 2018: 151–154. EDN: YUTMTJ.
20. Ревич Б.А. Биомониторинг металлов в организме человека. *Микроэлементы в медицине.* 2005;6(4):11–16. EDN: NPTDSB.
21. Федорович Г.В. Зависимость «доза-эффект» риск-ориентированный подход для тяжелого труда. *Безопасность и охрана труда.* 2017;(3):52–61. EDN: ZOWCIN.

REFERENCES

1. Areshina N.S., Kasikov A.G. Use of products and waste from the Kola Mining and Metallurgical Company to obtain technical selenium [Electronic resource]. Helion Publishing House. Available at: <https://helion-ltd.ru/reception-technical-selenium/> (accessed: 08.06.2024). (In Russian)
2. Lebed' A.B., Naboichenko S.S., Shunin V.A, general editor. Production of selenium and tellurium at Uralelectromed public corporation. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta; 2015: 112. (In Russian).
3. Skripal' B.A., Chashchin V.P., A. B. Gudkov A.B. et al. Occupational risks in the Arctic mining and chemical industry. Apatity: Kola Science Center of the Russian Academy of Sciences; 2020: 129. <https://doi.org/10.37614/978.5.91137.444.0>. (In Russian). EDN: WEAANP.
4. Karshiboev SH.B., Mirzavaliyev D.B. Purification methods and industrial applications of selenium. *Universum: technical sciences: electronic scientific journal.* 2023;4(109). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/15338> (accessed: 08.06.2024). (In Russian).
5. Kul'chitskii N.A., Naumov A.V. Modern state of markets of selenium and selenium-based compounds. *Izvestiya vyzov. Non-Ferrous Metallurgy.* 2015;(3):40–48. (In Russian). <https://doi.org/10.17073/0021-3438-2015-3-40-48>.
6. Mirzanova Z.A., Munosibov Sh.M.U., Rakhimzhonov Z.B.U. Technology for processing industrial waste containing non-ferrous metals. *Universum: технические науки: electronic scientific journal.* 2021;6(87). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/11950>. (accessed: 08.06.2024). (In Russian). EDN: WHRESU.
7. Gorbunova O.V., Yushkov G.G., Bun M.M. Hygienic standards for selenium hexafluoride in the air of the working area. *Gigiena i sanitariya.* 2005;(1):65. EDN: OJNQAR. (In Russian).
8. Anikina L.V. The role of selenium in the pathogenesis and correction of endemic goiter. MD thesis. Chita; 1998: 37. (In Russian).
9. Ivanov V.N., Nikitina L.P., Anikina L.V. Selenium in the lives of humans and animals. Nikitina L.P., Ivanov V.N., eds.; Chita State Medical Institute. Moscow: TOO "Rosuniversal": MP "KalinA"; 1995: 241. (In Russian).
10. Gorbunova O.V. Scientific substantiation of methods for determining selenium hexafluoride in the air of the working area and biological environments for the purposes of hygienic standardization and environmental control. PhD dissertation. Angarsk; 2004. EDN: NJRTVP. (In Russian).
11. Katul'skiy Yu.N. Methodology of toxicological and hygienic study and regulation of co-acting xenobiotics. MD dissertation. Angarsk; 1997: 224. (In Russian).
12. Georgopoulos P.G., Sasso A.F., Isukapalli S.S. et al. Reconstructing population exposures to environmental chemicals from biomarkers: Challenges and opportunities. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2009;19(2):149–171. <https://doi.org/10.1038/jes.2008.9>. EDN: MJNNUR.



13. Rozhkov S.S., Smirnov A.V. Comparison of Russian and foreign hygienic parameters of medicines permissible exposure limit. *Drug development and registration*. 2016;(2):222–231. (In Russian).
14. Krasovsky V.O. Algorithms of quantitative assessment of professional risks in occupational health. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;(38):28–32. EDN: JFAJVL. (In Russian).
15. Mel'tser A.V., Erastova N.V., Kiselev A.V. Hygienic justification of models for quantitative assessment of a priori professional risk. *Preventive and Clinical Medicine*. 2020;3(76):12–20. EDN: SDSDDM. (In Russian)
16. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., Dyakovich M.P. The improvement of methodical approaches to the health risk assessment in workers exposed to the chemical factor. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2017;96(3):270–274. (In Russian). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274>.
17. Zaitsev V.A., Ivashkevich L.S., Amel'chenko E.V. The influence of the content of chemical inorganic xenobiotics in the air of the working area on the change in the elemental status of workers. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2012;(20):47–52. EDN: ZAUALX. (In Russian).
18. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Human Ecology*. 2019;26(9):4–14. (In Russian). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14>. EDN: WSWNQJ.
19. Klebanov R.D. Hygienic diagnostics of work-related diseases in the assessment of occupational risks. In: Health and the Environment: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. In 2 vol. Minsk, November 15–16, 2018. Vol. 1. Minsk: Respublikanskaya nauchnaya meditsinskaya biblioteka. 2018: 151–154. EDN: YUTMTJ. (In Russian).
20. Revich B.A. Biological monitoring of metals in human organism. *Mikroelementy v Meditsine*. 2005;6(4):11–16. (In Russian). EDN: NPTDSB.
21. Fedorovitch G.V. The dose-effect relationship for heavy work. Risk-oriented approach. *Bezopasnost' i okhrana truda*. 2017;(3):52–61. (In Russian). EDN: ZOWCIN.

Об авторах

* **Екатерина Евгеньевна Нужнова** — к.м.н., доцент кафедры общей гигиены. E-mail: ees1967@mail.ru; <https://orcid.org/0007-0009-2812-1006>; SPIN: 3388-1206

Юрий Валерианович Васильев — к.м.н., доцент кафедры общей гигиены. E-mail: yvw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5102-1774>; SPIN: 2532-2885

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Ekaterina E. Nuzhnova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Hygiene. E-mail: ees1967@mail.ru; <https://orcid.org/0007-0009-2812-1006>; SPIN: 3388-1206

Yuri V. Vasiliev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Hygiene. E-mail: yvw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5102-1774>; SPIN: 2532-2885



Обзор

© CC BY 4.0

УДК 159.944.4+612.4+599.32/.324+615.357
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>

Трансляционные модели на животных в исследовании регуляции стрессового ответа и сложных механизмов действия глюкокортикоидов

Сарнг Саналович Пюрвеев^{1,2}, Алеся Сергеевна Оськина¹, София Владимировна Уланова¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация² Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Оськина А.С., Уланова С.В. Трансляционные модели на животных в исследовании регуляции стрессового ответа и сложных механизмов действия глюкокортикоидов. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):58–83. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>.

Поступила: 29.08.2025

Одобрена: 20.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

**Автор
для корреспонденции:**Сарнг Саналович
Пюрвеев
E-mail:
dr.purveev@gmail.com

РЕЗЮМЕ. На основании анализа литературы в данном обзоре авторы систематизировали сведения о реакции организма на стресс, основных структурах, участвующих в этом процессе, их поэтапном формировании, развитии и взаимосвязях, обеспечивающих регуляцию ответа на стрессовое воздействие. Отдельно раскрыта роль применения трансляционных моделей животных в изучении развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, преимущества и возможные ограничения, которые необходимо учитывать при планировании исследования для выбора подходящей модели. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — сложная нейроэндокринная система, участвующая в реализации ответа на воздействие стрессора посредством многоуровневых взаимодействий. Организму необходимо пройти через несколько критических периодов развития, чтобы обеспечить правильное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и соответствующие поведенческие и физиологические реакции на стресс во взрослом возрасте. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси колеблется в течение суток, эти изменения обеспечиваются водителем циркадного ритма и супрахиазматическим ядром, регулирующим суточные ритмы выработки глюкокортикоидов. Гетеродимерные гены *CLOCK/BMAL1* в совокупности с другими транскрипционными факторами отвечают за циркадные колебания экспрессии генов под контролем системы биологических часов. Ультрадианное изменение секреции зависит от пульсирующего высвобождения кортикостерона и адренокортикотропного гормона в ответ на различное время действия стимула и сигналов обратной связи в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Глюкокортикоиды воздействуют на клетки посредством геномных и негеномных механизмов. Негеномный путь обеспечивается взаимодействием с ассоциированными с плазматической мембраной изоформами глюкокортикоидного и минералкортикоидного рецепторов. Наличие этих изоформ подтверждается в лимбической системе, гиппокампе, дендритных шипиках, пре- и постсинаптических мембранах. В качестве наиболее доступных и часто используемых моделей для изучения стрессового ответа подробно рассмотрены следующие модели: рыбы Данио-рерио, крысы и мыши. В данной статье впервые проведен сравнительный анализ рыб Данио-рерио, крыс и мышей с точки зрения трансляционной нейробиологии, рассмотрены аспекты формирования их гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (строение глюкокортикоидного рецептора, течение стресс-гипореактивного периода, особенности основной стрессовой сигнальной молекулы), доступность, специфичность и другие характеристики, которые необходимо учитывать при выборе экспериментальной модели.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, трансляционные модели, Данио-рерио, норные грызуны, стресс, глюкокортикоиды

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2025



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>

Translational animal models in the study of stress response regulation and complex mechanisms of glucocorticoid action

Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Alesia S. Oskina¹, Sofia V. Ulanova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Pyurveev S.S., Oskina A.S., Ulanova S.V. Translational animal models in the study of stress response regulation and complex mechanisms of glucocorticoid action. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):58–83. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>.

Received: 29.08.2025

Revised: 20.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Sarng S. Pyurveev

E-mail:

dr.pyurveev@gmail.com

ABSTRACT. In the literature analysis, the authors systematized information about the stress response, the main structures involved in this process, their gradual formation, development, and interrelationships that regulate the response to stress. The authors disclosed the role of using translational animal models in studying the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the advantages and possible limitations that must be taken into account when planning a study to select a suitable model. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is a complex neuroendocrine system involved in responding to a stressor through multilevel interactions. The body needs to go through several critical periods of development in order to ensure the proper functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and appropriate behavioral and physiological responses to stress in adulthood. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis fluctuates throughout the day, these changes are ensured by the driver of the circadian rhythm and the suprachiasmatic nucleus, which regulate the circadian rhythms of glucocorticoids production. The heterodimeric *CLOCK/BMAL1* genes together with other transcription factors are responsible for circadian fluctuations in gene expression under the control of the biological clock system. The ultradian change in secretion depends on the pulsating release of corticosterone and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in response to different duration of stimulus and feedback signals within the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Glucocorticoids affect cells through genomic and non-genomic mechanisms. The non-genomic pathway is provided by interaction with plasma membrane-associated isoforms of glucocorticoid and mineralcorticoid receptors. The presence of these isoforms is confirmed in the limbic system, hippocampus, dendritic spines, pre- and postsynaptic membranes. The following models are considered as the most accessible and frequently used models for studying the stress response: zebrafish, rats and mice. The key points of the evolutionary development of these species, the features of the glucocorticoid axis formation (the structure of the glucocorticoid receptor, the course of the stress-hyporeactive period, the features of the main stress signaling molecule), which must be taken into account when choosing a model, as well as the possible limitations of each model, are formulated.

Keywords: hypothalamic-pituitary-adrenal axis, translational models, zebrafish, burrowing rodents, stress, glucocorticoids

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

Реакция на стресс — это реакция организма на воздействия внутренних или внешних факторов. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось — сложная нейроэндокринная система путей прямых и обратных связей, функционирующая с целью поддержания гомеостаза. ГГН ось участвует в реализации ответа на воздействие стрессора посредством многоуровневых взаимодействий [1]. Аномальное развитие ГГН оси в долгосрочной перспективе может приводить к изменениям синтеза нейропептидов и нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, а также синтеза глюкокортикоидных гормонов на периферии [2]. В совокупности это может приводить к нарушениям в работе нейроэндокринной, поведенческой, вегетативной и метаболической функций во взрослом возрасте [2, 3].

Организму необходимо пройти через несколько критических периодов развития, чтобы обеспечить правильное функционирование ГГН оси и соответствующие поведенческие и физиологические реакции на стресс во взрослом возрасте. ГГН ось начинает свое формирование уже в период внутриутробного развития и под влиянием гормонов в период полового созревания приобретает половой диморфизм [4, 5].

При стрессе в организме нейросекреторные нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса выделяют кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), который индуцирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза в общую систему кровообращения [6].

В паравентрикулярном ядре гипоталамуса находятся три типа функциональных нейронов, которые выступают центральными регуляторами стресс-реакции: крупноклеточные, мелкоклеточные и длительно-проецирующие нейроны [7].

Мелкоклеточные нейроны способны регулировать секрецию рилизинг-гормонов в гипоталамо-гипофизарную сосудистую сеть, связываясь своими аксонами с зоной срединного возвышения и обеспечивая контроль секреции соответствующих гормонов передней доли гипофиза. Крупноклеточные нейроны проецируются в нейрогипофиз, где участвуют в регуляции выброса окситоцина и вазопрессина в общий кровоток. Длинно-проецирующие нейроны аксонами проецируются в область ствола головного и спинного мозга, где контролируют вегетативную и соматосенсорную функции [8, 9].

Гипофиз реагирует в основном в ответ на высвобождение рилизинг-факторов из гипоталамуса. Аденогипофиз составляет 80% гипофиза и содержит специализированные гормонпродуцирующие клетки, способные к синтезу и секреции: соматотропного,

тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, адренокортикотропного гормонов и пролактин [10, 11].

В надпочечниках выделяют корковое и мозговое вещество. Мозговое вещество составляют хромоафинные клетки, секретирующие адреналин и норадреналин. Под влиянием симпатической нервной системы клетки мозгового вещества очень быстро реагируют на стрессоры, высвобождая адреналин и норадреналин. В результате наблюдаются изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, обмена веществ [12]. Кора надпочечников гистологически состоит из трех зон. Наружная клубочковая зона вырабатывает альдостерон, который участвует в водном и минеральном балансе. Промежуточная пучковая зона — самая толстая область коры надпочечников, синтезирует глюкокортикоиды (ГК) (кортизол у человека, кортикостерон у большинства грызунов) и андрогены [13, 14]. Сетчатая зона также синтезирует андрогены надпочечников. Следует отметить, что дегидроэпандростерон (ДГЭА) является наиболее распространенным циркулирующим надпочечниковым андрогеном у взрослых людей, тогда как у взрослых крыс и мышей его уровень очень низок.

Данная работа направлена на изучение строения и процесса формирования ГГН оси, а также ее роли в регуляции ответа на стресс. Также представлены и проанализированы трансляционные модели животных, используемых для изучения развития ГГН оси и воздействия стресса на организм, их преимущества и недостатки, которые важно учитывать при планировании исследования.

ИЗМЕНЕНИЯ РИТМА АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ

Уровень кортизола, основного глюкокортикоида у человека, и его предшественников изменяется предсказуемым образом, в зависимости от времени, циркадных и ультрадианных режимов секреции и выведения [15–17].

Суточный ритм активности ГГН оси определяется водителем циркадного (циркадианного) ритма, супрахиазматическим ядром, которое играет важную роль для паравентрикулярного ядра гипоталамуса, регулируя суточные ритмы выработки ГК [18, 19]. Ультрадианное изменение секреции ГК зависит от пульсирующего высвобождения кортикостерона и АКТГ, которое происходит в ответ на различное время действия стимула и сигналов обратной связи в пределах ГГН оси. В отличие от циркадного ритма ультрадианный ритм не находится под центральной регуляцией супрахиаз-

матического ядра, но, вероятно, генерируется путем прямой связи гипофиз–надпочечники при постоянном введении кортиколиберина [16, 20, 21]. Более того, было показано, что введение высоких уровней кортиколиберина ведет к нарушению ультрадианного паттерна, колебания уровня кортикостерона уменьшаются. Это еще раз указывает на дозозависимое влияние кортиколиберина на паттерны секреции ГК [17, 22, 23].

Ось ГГН системы состоит из стимулирующих сигналов и механизмов отрицательной обратной связи. Под воздействием стресса активируется ГГН ось. Выброс КРГ в гипоталамусе вызывает выброс АКТГ в гипофизе и, наконец, кортизола надпочечников. Кортизол, помимо опосредования последующих физиологических эффектов, также обеспечивает отрицательную обратную связь с ГГН осью, подавляя высвобождение кортиколиберина и АКТГ, а затем и свою собственную активность [24, 25]. Этот механизм отрицательной обратной связи важен для поддержания нормального физиологического уровня циркулирующего кортизола, позволяющего организму сохранять гомеостаз в ответ на стресс или заболевание.

ГЕНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАБОТУ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ (СИСТЕМА ГЕТЕРОДИМЕРОВ CLOCK/BMAL1)

Гетеродимеры CLOCK/BMAL1, наряду с набором других факторов транскрипции, отвечают за циркадные колебания экспрессии генов под контролем системы биологических часов [17, 26, 27].

Система биологических часов состоит из центральных часов и множества периферических. В то время как центральные часы расположены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, периферические часы повсеместно экспрессируются во всех тканях [16, 28]. Центральные часы получают сигналы света или темноты от глаз через ретиногипоталамический тракт и взаимодействуют с периферическими часами, синхронизируя свою активность. При этом центральные и периферические часы используют один и тот же набор факторов транскрипции, включая CLOCK и BMAL1, для генерации циркадного ритма экспрессии генов [29, 30].

Глюкокортикоиды, являясь соединением, проникающим через клеточную мембрану, влияют на клетки путем взаимодействия с двумя типами цитоплазматических

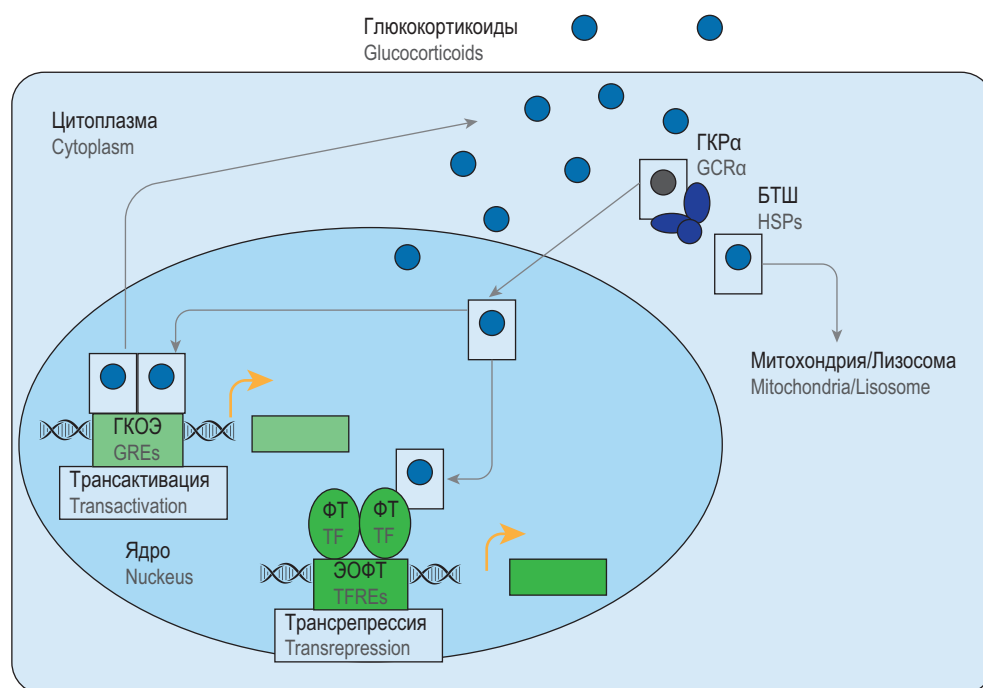


Рис. 1. Внутриклеточная циркуляция глюкокортикоидного рецептора. Циркуляция глюкокортикоидного рецептора между цитоплазмой и ядром и регуляция транскрипции генов, чувствительных к глюкокортикоидам. Глюкокортикоидный рецептор далее транслоцируется в митохондрии или лизосомы [36]. БТШ — белки теплового шока; ГКР α — глюкокортикоидный рецептор альфа; ГКОЭ — глюкокортикоид-отвечающие элементы; ФТ — фактор транскрипции; ЭОФТ/ФТОЭ — элементы ответа (отклика) факторов транскрипции / фактор транскрипции-отвечающие элементы (адаптировано из [162])

Fig. 1. Intracellular circulation of glucocorticoid receptors. The circulation of glucocorticoid receptors between the cytoplasm and the nucleus and the regulation of transcription of genes sensitive to glucocorticoids. Glucocorticoid receptors are further translocated into mitochondria or lysosomes [36]. HSPs — heat shock proteins; GCR α — glucocorticoid receptor α ; GREs — glucocorticoid response elements, TF — transcription factor, TFREs — transcription factor response elements (adapted from [162])



рецепторов: низкоаффинный глюкокортикоидный рецептор (ГР) NR3C1 и высокоаффинный рецептор минералкортикоидов (МКР) NR3C2 [30, 31]. МКР также способны связываться с другим лигандом, альдостероном. ГР и МКР существуют в цитоплазме клеток в виде белковых комплексов с дополнительными шаперонными белками. Высвобожденные комплексы транслоцируются в ядро клетки, где они подавляют или усиливают экспрессию генов посредством связывания с элементами отклика ГК в ДНК [24, 32, 33].

Элементы отклика — короткие последовательности ДНК в пределах промоторной области гена, способные связывать конкретные факторы транскрипции и регулирующие, таким образом, генную транскрипцию. В условиях стресса белок активатора транскрипции связывается с элементом отклика и стимулирует транскрипцию (рис. 1) [26, 34, 35].

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА УРОВНЕ ЭПИГЕНОМА

Глюкокортикоидные гормоны являются основными эффекторами в реакциях стресса, а aberrантная передача сигналов ГК связана с повышенным риском психических и аффективных расстройств, включая шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство и депрессию [1, 31, 37].

Новые данные свидетельствуют о том, что хронический стресс может модулировать эпигенетический «ландшафт» и влиять на функцию генов, участвующих в регуляции реакции на стресс. Эпигенетические изменения, вызванные стрессорами, сохраняются с течением времени, что приводит к повышенной восприимчивости к ряду расстройств, связанных с хроническим или сверхсильным стрессом [38, 39]. Взаимодействие ГК с их рецепторами также может оказывать эпигенетическое воздействие путем изменения состояния метилирования в определенных участках геномной ДНК. Этот способ действия ГК, по-видимому, лежит в основе длительных последствий стресса или способствует кумулятивному стрессу [11, 40].

Показано, что ГК могут формировать эпигеном с помощью четырех основных механизмов, в первую очередь включающих в себя передачу сигналов глюкокортикоидными рецепторами: ГК могут способствовать быстрому деметилированию цитозин-гуанидиндинуклеотидов в элементы ГК-ответа [9, 41, 42].

В исследовании Н. Thomassin и соавт. было выяснено, что ГК регулируют деметилирование ДНК посредством ключевого энхансера гена тирозинаминотрансферазы (*Tat*), специфичного для печени крысы [42]. Деметилирование происходит в течение 2–3 дней после быстрого (<1 ч) ремоделирования

хроматина и набора первого фактора транскрипции, HNF-3. Поскольку наблюдается более сильный последующий ответ ГК, деметилирование, по-видимому, обеспечивает память о первой стимуляции. Деметилирование происходит в пренатальном периоде, на стадии, когда ген *Tat* еще не может быть индуцирован, что позволяет подготовить энхансер для последующей стимуляции гипогликемией при рождении [42].

Механизм, лежащий в основе этого действия, связан с ГК-зависимой активацией транскрипции ферментов, которые катализируют активное деметилирование (например, ТЕТ-семейство 5-метилцитозиндиоксигеназ), а также снижение активности ДНК-метилтрансфераз (например, ДНК-метилтрансфераза 1, DNMT1) [9, 43, 44]. Хотя передача сигналов ГР во время стресса обычно ассоциируется с процессами деметилирования, действие ГР также связано с метилированием ряда генов, ГК способны индуцировать процесс модификации гистонов, например метилирование и ацетилирование гистоновых белков, посредством прямого связывания ГР или их взаимодействия с другими факторами транскрипции, рекрутирующими гистонацетилтрансферазы [1, 45, 46]. ГК могут регулировать паттерны экспрессии нескольких микроРНК, таких как miR-218, miR-124, miR-29a, возможно, через взаимодействие с ГР, учитывая, что гены, кодирующие измененные микроРНК, обогащены сайтами, определяемыми предположительно как сайты элементов ГК-ответа [38, 47].

ГК также могут приводить к ремоделированию хроматина посредством активации ГР, изменяя доступность областей генома для трансфераз. Эпигенетические изменения, вызванные ГК, могут проявляться как в определенных локусах, так и на уровне всего генома. Например, пренатальное воздействие материнской депрессии было связано с более низким уровнем деметилирования ДНК всего генома [1, 48].

В контексте стрессовых реакций или расстройств, связанных со стрессом, наиболее широко изучены эпигенетические изменения для генов *FKBP5* (506-связывающий протеин 5), *NR3C1* (ген глюкокортикоидного рецептора, nuclear receptor subfamily 3 group C member 1), *BDNF* (нейротрофический фактор мозга, Brain-derived neurotrophic factor), *SLC6A4* (также известный как *SERT*; *5-HTT*; *5-HTTLPR*, кодирует натрийзависимый трансмембранный транспортер, белок обратного захвата нейротрансмиттера серотонина) и *OXTR* (Oxytocin receptor, ген, кодирующий рецептор окситоцина) [49].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА УРОВНЕ ГЕНОМА

Фаза 1 — базальная: вне стрессового периода внутриклеточные МКР содержат низкие, «нестрессо-



вые» концентрации ГК из-за их высокой аффинности к связыванию. В период стрессового воздействия секреция ГК способствует увеличению связей ГК с их рецепторами, имеющими более низкое сродство. Таким образом, рост концентрации ГК ведет к стремительному росту числа активных рецепторов. В результате порог запуска реакции на стресс регулируется связью ГК с МКР, а кратковременная активация ГР обеспечивает быструю адаптируемость для реагирования на резкие изменения уровня ГК [50].

Фаза 2 — начальная: при запуске стрессовой реакции, угрожающей гомеостазу, кортиколиберин, выделяемый гипоталамусом, активирует секрецию ГК из коры надпочечников. Для быстрого повышения уровня внимания и распознавания угрозы мембраносвязанные минералокортикоидные рецепторы (мМКР) проходят через ряд негеномных изменений.

мМКР-индуцированная возбудимость нейронов обеспечивает восстановление памяти о предыдущих стратегиях преодоления стресса, в то время как в области миндалины активируется реакция «борьбы и бегства».

Выбор стратегии для борьбы со стрессом определяет именно лимбическая МКР-активация: незначительные стрессовые воздействия запускают стратегию «мышления» вместо стратегии «действия», которая усиливает активность миндалевидного тела [38, 51].

Фаза 3 — терминация: с последующим ростом концентрации ГК рецепторы с низкой чувствительностью к ГК в результате активации ведут к торможению реакции на стресс за счет механизма отрицательной обратной связи.

Транскрипционно-независимые и транскрипционно-зависимые механизмы ГР последовательно опосредуют отрицательную обратную связь:

- 1) быструю, на уровне гипоталамуса через ингибирование хризина (Chrysin, CHR) и гипофиза через ингибирование АКТГ (<10 мин);
- 2) промежуточную, благодаря воздействию на паравентрикулярное ядро (30 мин — 2 ч);
- 3) медленную и длительную, которая осуществляется через подавление экспрессии проопиомеланокортина (>3 ч).

Одновременно с этим ГР, благодаря механизмам регуляции транскрипции, способствуют мобилизации энергетических ресурсов организма для возвращения к базальному состоянию.

Фаза 4 — прайминг: ГР опосредуют сохранение памяти в гиппокампе об опыте полученного стресса и стратегии его преодоления, а в случае возникновения повторных стрессовых воздействий благодаря МКР полученный опыт прочно закреплен в памяти [52].

На стадии прайминга ГР индуцируют активацию пути инфламмосомы NF-κB NLRP3, который может

потенцировать нейровоспалительный ответ на следующий провоспалительный стимул. Этот механизм был предложен для объяснения парадоксального провоспалительного действия ГК, традиционно рассматриваемых как противовоспалительные агенты [38].

Было показано, что подъем концентрации ГК в сыворотке крови, индуцированный иммобилизационным стрессом, не меняет плотность рецепторов IL-1 в гиппокампе мыши в покое или после периферической инъекции липополисахаридов [34, 53]. Важно, что IL-1 и IL-6 также не влияли на экспрессию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов. В то же время экспрессия гиппокампальных ГР была значительно снижена после инъекции TNFα. То есть уровни рецептора IL-1 в гиппокампе относительно резистентны к модулированию циркулирующими ГК, в то время как TNFα значительно влияет на активность ГН оси в ходе иммунных или воспалительных процессов [30, 54, 55].

Кроме того, ГК проявляют негеномное действие на клеточные функции, не зависящее от транскрипции генов и синтеза белков посредством взаимодействия с ассоциированными с плазматической мембраной изоформами ГР и МКР. Наличие этих изоформ ГР и МКР было подтверждено в лимбической системе, в особенности в гиппокампе, дендритных шипиках, пре- и постсинаптических мембранах. Такая локализация изоформ ГР и МКР позволяет предположить, что существует прямое воздействие ГК на синаптическую передачу и формирование дендритных шипиков [50, 56, 57].

Таким образом, в физиологических условиях ГК служит главным регулятором стрессовых реакций, способствуя адаптации организма. Однако повторяющиеся или сильные стрессы могут нарушать механизм ответной реакции, регулируемой глюкокортикоидами, приводя к потере организмом способности противостоять внутренним и внешним стрессорам, тем самым повышая уязвимость к заболеваниям и отягощая существующие патологии.

ФИЗИОЛОГИЯ И ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ У РАЗНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Особенности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у Данио-рерио

Считается, что на эволюцию позвоночных большое влияние оказали дупликации всего генома, причем первые две из них произошли за период эволюции позвоночных — 530 и 560 миллионов лет



назад, а третья произошла конкретно у древних рыб 320–350 миллионов лет назад [58]. Третья дупликация всего генома привела к появлению ряда дублирующих генов, которые сегодня существуют исключительно у костистых особей — это значит, что геном данных рыб содержит два гена, кодирующих ГР [59]. Полученные изоформы называются ГР1 и ГР2. Оба ГР являются функциональными рецепторами, тем не менее предполагается, что они активны при разных концентрациях кортизола *in vivo* [58, 60].

После полной дупликации генома большинство дублирующих генов возвращаются в отдельные генные системы в результате нефункциональных мутаций, приводящих к образованию псевдогенов. Однако в некоторых случаях дублирующие гены сохраняются и подвергаются субфункционализации, когда оба гена берут на себя функции исходного гена, или неофункционализации, то есть берут на себя новую функцию [61]. Дублирующие гены также могут быть сохранены для обеспечения генетической устойчивости [62].

Однако рыбы Данио-рерио в отличие от большинства костных рыб обладают лишь одной копией гена ГР, у этого вида были обнаружены два варианта сплайсинга гена, ГР α и ГР β [61]. ГР α связывает кортизол с высокой аффинностью и является транскрипционно активным, в то время как ГР β не связывает кортизол и не обладает теми же трансактивационными свойствами. Было также показано, что ГР β ингибирует активность ГР α рыбок Данио, отличающий их от других костистых рыб, что делает этот вид отличной моделью для исследования ГК в исследовании регуляции стрессового ответа [63].

Рыбки Данио-рерио являются единственными известными костистыми рыбами, обладающими одним геном ГР. На основании этого можно предположить, что передача сигналов ГР имеет решающее значение для активации ГГН оси после вылупления. Геномная передача сигналов кортизола может играть также ключевую роль в организации обмена веществ и перераспределении энергии на критическом этапе первого кормления и роста рыбок Данио-рерио, а также в преодолении стресса. Это предположение подтверждается более высокой способностью тканей к метаболизму и метаболизму глюкозы в ответ на геномную передачу сигналов кортизола у костистых, а также отсутствием реакции на кортизоловый стресс до вылупления [64].

У рыб секреция кортизола регулируется осью стресса, аналогичной таковой у млекопитающих (рис. 2). Однако существуют анатомические различия между рыбами и млекопитающими. Надпочечник у млекопитающих гомологичен интерренальной железе у рыб — структуре, встроенной в переднюю часть

почки. Гипоталамус и гипофиз на личиночных стадиях сформированы вдоль передней/задней оси в отличие от аналогичных структур у млекопитающих, которые сформированы вдоль дорсальной/вентральной оси.

Более того, гипофиз Данио-рерио расположен ближе к гипоталамусу по сравнению с гипофизом млекопитающих.

При возникновении стрессового воздействия гипоталамус инициирует реакцию на стресс, секретируя КРГ. У эмбрионов Данио-рерио при использовании тотальной гибридизации *in situ* КРГ-положительные клетки впервые были обнаружены через 24 часа после оплодотворения в преоптической области (Данио-рерио вылупляются примерно через 48 часов после оплодотворения). Существуют ограниченные доказательства касательно увеличения содержания мРНК КРГ между 1-м и 5-м днями после оплодотворения с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, что предполагает развитие механизмов восприятия стресса, приводящих к активации ГГН оси в этот период у Данио-рерио [65].

Однако еще предстоит определить, отражает ли эта возможная регуляция транскриптов КРГ повышенную чувствительность к воздействию стрессора в этот период развития.

У рыб нейроны гипоталамуса, секретирующие КРГ, заканчиваются в передней доле гипофиза, в частности в областях кортикотропных и меланотропных клеток. В ответ на стимуляцию КРГ кортикотрофы выделяют АКТГ в кровоток (рис. 2).

АКТГ образуется путем посттрансляционного расщепления белка, кодируемого геном проопиомеланокортина (ПОМК) [66]. ПОМК впервые обнаруживается в зачатке гипофиза на 24-м часу после оплодотворения и достигает пика своей концентрации между передним и задним доменами между 48-м и 64-м часами после оплодотворения [63, 67]. В настоящее время неизвестно, зависит ли развитие кортикотропных клеток от сигнализации гипоталамуса и КРГ. Поскольку транскрипты КРГ, ПОМК и АКТГ присутствуют на 48-м часу после оплодотворения, гипоталамус и гипофиз, по-видимому, готовы контролировать интерренальную продукцию кортизола сразу после вылупления и даже инициировать реакцию на стресс, если это необходимо [68].

Одним из самых ранних маркеров развития интерренальной ткани у эмбрионов зебровых рыб является экспрессия *ff1b* на 22-м часу после оплодотворения. Этот ген является ядерным фактором транскрипции и гомологом стероидогенного фактора млекопитающих 1 (*SF1*), лиганды которого включают сфинголипиды и фосфолипиды. Для интерренальной дифференциации требуется *ff1b*, и этот фактор транскрипции напрямую стимулирует экспрессию расщепления

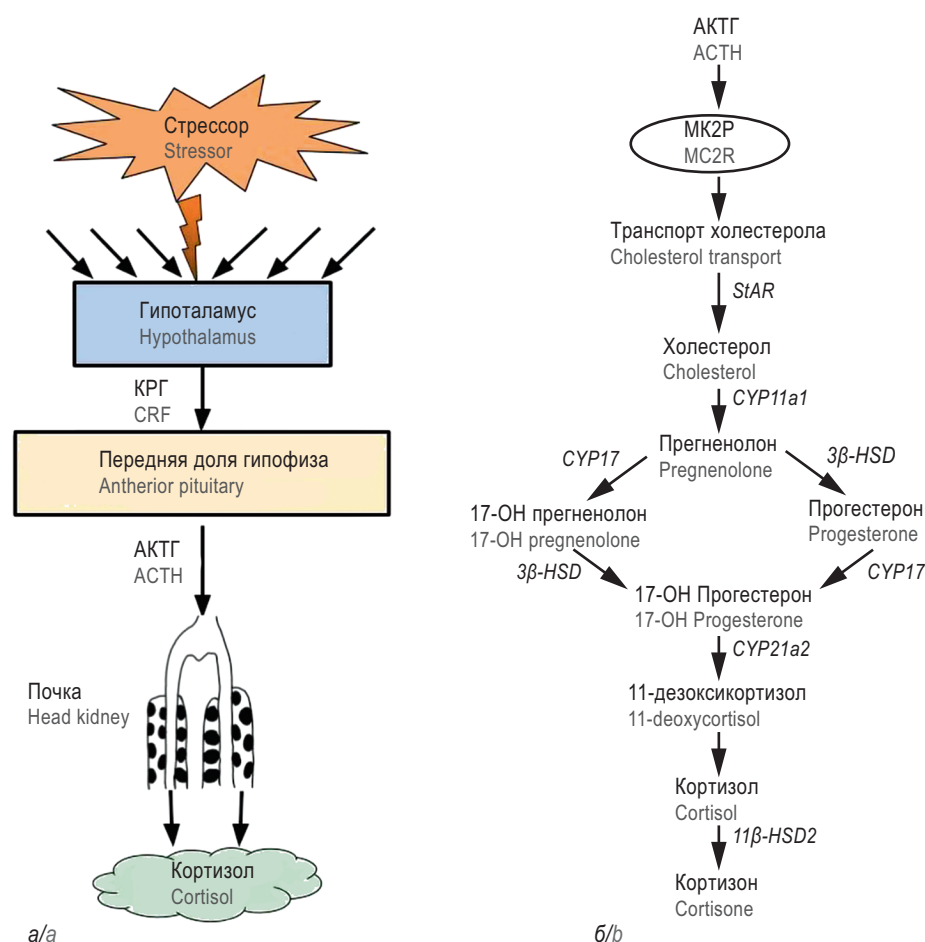


Рис. 2. Схема строения ГГН-оси и синтеза кортизола: а — схематичное строение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и сигнального каскада; б — синтез кортизола в интерренальных клетках стимулируется связыванием АКТГ с MC2R. MC2R — рецепторы меланокортина-2; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) (адаптировано из [64])

Fig. 2. Scheme of the HPA axis and cortisol synthesis: a — schematic representation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and signaling cascade; b — cortisol synthesis in the interrenal cells is stimulated by the binding of ACTH to MC2R. MC2R — melanocortin-2 receptors; StAR — steroidogenic acute regulatory protein (adapted from [64])

боковой цепи цитохрома P450 (P450_{scc}), что является ограничивающим фактором скорости этапов в стероидогенезе [65, 69].

Яйцеклетки рыбок Данио-рерио содержат кортизол материнского происхождения. Такой же вид кортизола был обнаружен у нескольких других видов костистых рыб. Считается, что определенный уровень кортизола необходим для развития эмбриона, поскольку его синтез *de novo* начинается примерно в период вылупления [70]. Однако точные функции кортизола в эмбриональном и раннем развитии ни у одного позвоночного до конца не изучены. Несмотря на то что личинки способны синтезировать кортизол сразу после вылупления, острое воздействие стресса не вызовет повышения уровня кортизола в этот период [64, 69, 71]. Поскольку КРГ экспрессируется в преоптической области уже через 24 часа после рож-

дения, гипоталамус способен реагировать на стрессовые сигналы на ранних стадиях развития [70, 71].

До конца не изучено, является ли период гипореактивности к стрессу во время эмбриогенеза и после вылупления критическим для развития, особенно с учетом того, что было показано, что кортизол влияет на развитие черепа и сомитогенез у рыбок Данио-рерио [70, 72].

Процесс биосинтеза глюкокортикоидов у рыбок Данио-рерио полностью функционирует во время вылупления [73]. Более конкретно: уровень кортизола не увеличивается после воздействия стрессора на 25, 49 или 73 часа после оплодотворения. Реакция кортизола на стресс была впервые обнаружена на 97-м часу после оплодотворения, через 2 дня после вылупления. Отсутствие реакции, опосредованной стрессором, может быть связано не с отсутствием



MC2R, поскольку транскрипты этого рецептора были повышены между 25-м и 49-м часами после оплодотворения [65, 69, 74]. Из этого можно заключить, что отсутствие сигнала от высших центров (гипофиз/гипоталамус) может быть ограничивающим фактором, ведущим к отсроченной активации кортизоловой стрессовой оси во время развития у костистых рыб. Присутствие АКТГ в гипофизе сразу после вылупления предполагает, что ограничивающие факторы могут находиться на уровне гипоталамуса.

Поскольку КРГ также экспрессируется в преоптической области уже на 24-м часу после оплодотворения, то гипоталамус может иметь способность реагировать на стрессовые сигналы на ранних стадиях развития. Это приводит нас к предположению, что развитие сенсорных ворот для гипоталамуса, критических для восприятия стресса и выделения КРГ, также является временно ограничивающим этапом для отсроченной активации стрессовой реакции кортизола во время развития у Данио-рерио. Однако еще предстоит выяснить, является ли этот период гипочувствительным к стрессу во время эмбриогенеза и критическим для дальнейшего развития после вылупления [64, 74].

Подводя итоги, путь биосинтеза кортикостероидов начинает полноценно функционировать примерно с момента вылупления у Данио-рерио. Кроме того, передающие информацию о стрессовом воздействии сигналы гипоталамуса и гипофиза (КРГ и АКТГ) обнаруживаются на 48-м часу после оплодотворения [75, 76].

Нельзя заключить, что ГГН ось является функционально зрелой к моменту вылупления, так как стрессовая ось кортизола, опосредованная стрессовым воздействием, не активируется *in vivo* в течение еще двух дней (в течение 97 часов после оплодотворения) [70, 77].

В течение периода эмбрионального развития транскрипты ГР снижались (с 1,5 до 25 часов после оплодотворения), что позволяет предположить, что сигнализация ГР не имеет решающего значения в этот период [72, 78]. Однако с 49-го часа после оплодотворения и далее количество транскриптов ГР восстановилось и стабилизировалось. Рост ГР коррелирует с более высокой способностью синтеза кортизола в этот период, что привело к предположению о том, что сигнализация ГР имеет решающее значение для активации ГГН оси после вылупления [72, 73, 79].

Итак, геномная сигнализация кортизола играет ключевую роль в метаболической организации и перераспределении энергии в течение критического периода первого кормления и роста во время развития Данио-рерио, а также в преодолении стресса [74, 80]. Это представление подтверждается более высокой

метаболической емкостью тканей и метаболизмом глюкозы в ответ на геномную сигнализацию кортизола у костистых рыб и отсутствием реакции на стресс кортизола до вылупления [76, 77, 81].

В отличие от ГР, транскрипты МКР быстро увеличивались с 1,5 до 25 часов после оплодотворения и продолжали увеличиваться до 97 часов после оплодотворения, что позволяет предположить, что сигнализация МКР важна для эмбриогенеза [78, 82]. Кортизол является лигандом с высоким сродством к МКР, и для того чтобы МКР мог связываться с другими лигандами, он ко-экспрессируется с 11 β -HSD2, который метаболизирует кортизол в кортизон. Однако в период с 1,5 по 25-й час после оплодотворения в эмбрионе присутствует очень мало транскриптов 11 β HSD2, что указывает на отсутствие способности эмбрионов инактивировать кортизол. Итак, связывание материнского кортизола с МКР может обеспечить ключевую сигнализацию для развития Данио-рерио, включая регуляцию ГР после вылупления [64, 74, 80, 83].

Особенности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у норных грызунов

У людей основным ГК является кортизол, а у норных грызунов, таких как крысы и мыши, — кортикостерон, при этом в организме человека кортикостерон вырабатывается минорно, и человеческие рецепторы ГК имеют низкую аффинность к нему (рис. 3). Аналогичная ситуация для кортизола наблюдается у мелких млекопитающих, у которых основным глюкокортикоидом является кортикостерон, а кортизол минорен [89, 90].

В соответствии с циркадными ритмами повышение ГК происходит перед началом активного периода у млекопитающих. Для человека подъем ГК характерен утром, до пробуждения, в отличие от них у ночных животных подъем уровня ГК происходит вечером, непосредственно перед началом их периода ночной активности. Такой подъем ГК способствует мобилизации энергетических ресурсов организма, важных для поддержания активности [91, 92].

В организме ГК секретируются отдельными пиками, формируя ультрадианный ритм. Активация и ингибирование ГГН оси у крыс регулирует приблизительно часовой цикл выброса кортикостерона. Сигнальная трансдукция в ответ на пики выброса кортикостерона зависит от динамического взаимодействия с ГР и МКР. Принято считать, что эффекты низких базальных концентраций эндогенных ГК опосредованы МКР из-за их более высокой аффинности. Низкоаффинные глюкокортикоидные рецепторы играют ключевую роль при высоких концентрациях

эндогенных ГКС (при стрессе или дневных пиках выброса) [28, 91]. Вероятно, оптимальная функция ГК реализуется при их средних концентрациях, в то время как гипер- и гипосекреция приводит к негативным последствиям [30, 92, 93].

ГГН ось у крыс осуществляется посредством регуляторных взаимодействий с обратной связью между гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками (рис. 4). Благодаря взаимодействию КРГ и аргинин-вазопрессина (АВП) гипоталамуса, действию КРГ на рецептор КРГ (РКРГ1), происходит стимуляция выработки АКТГ гипофиза. АКТГ, в свою очередь, расщепляется из проопиомеланокортина (ПОМК) и стимулирует надпочечники к продукции кортикостерона. Кортикостерон связывается с глюкокортикоидным рецептором (NR3C1) в головном мозге и подавляет

высвобождение КРГ благодаря механизму отрицательной обратной связи.

FK506-связывающий белок 5 (FKBP5), изменяя конформацию рецептора, способен снижать чувствительность NR3C1 к кортикостерону и к отрицательной обратной связи по ГГН оси. Окситоцин (ОТЦ) замедляет высвобождение АКТГ и кортикостерона [94, 95].

Стресс-гипореактивный период (СГП) является отличительной чертой онтогенеза стрессовой реакции у крыс и мышей. Он характеризуется нечувствительностью надпочечников к своему трофическому гормону, АКТГ и более низкой реакцией на стрессовые раздражители, что приводит к низкому и стабильному уровню кортикостерона. У мышей этот период охватывает от 1 до 12 дней, а у крыс — от 4 до 14 дней [96, 97].

Эту относительную бездеятельность адренокортикальной оси можно рассматривать как адаптивную, поскольку эта особенность нейрогенеза ограничивает катаболические процессы, инициируемые циркулирующими глюкокортикоидами, и способствует преобладанию анаболических. Мать начинает отлучать своих крысят от груди примерно в 3 недели, когда детеныш полностью вышел из СГП. В это время он демонстрирует новую уникальную реакцию на стресс: его организм не способен быстро прекратить секрецию глюкокортикоидов, демонстрируя высокие и устойчивые уровни циркулирующих ГК и АКТГ [40, 91, 98].

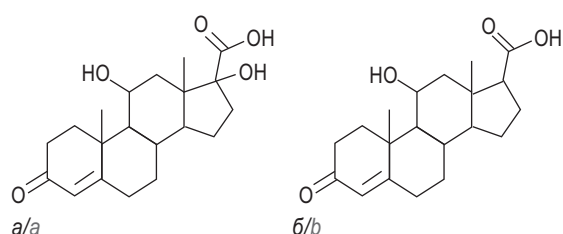


Рис. 3. Биохимическая схема кортизола (а) и кортикостерона (б) (рисунок авторов)

Fig. 3. Biochemical structure of cortisol (a) and corticosterone (b) (drawing by the authors)

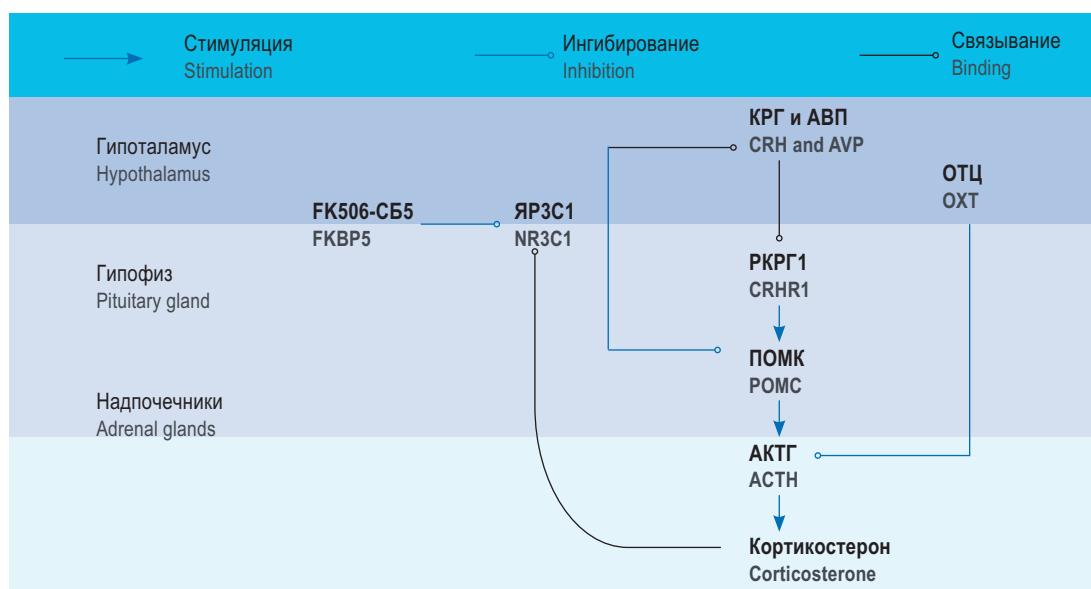


Рис. 4. Схема регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у крыс. АВП — аргинин-вазопрессин; АКТГ — адренокортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон; ОТЦ — окситоцин; ПОМК — проопиомеланокортин; РКРГ1 — рецептор к кортикотропин-рилизинг гормону 1; ЯР3С1 — ядерный рецептор 3 группы С1; FK506-СБ5 — FK506-связывающий белок 5 (адаптировано из [96])

Fig. 4. Scheme of hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in rats. AVP — corticotropin releasing hormone and arginine vasopressin; ACTH — adrenocorticotropin hormone; CRH — corticotropin releasing hormone; OXT — oxytocin; POMC — proopiomelanocortin; CRHR1 — CRH receptor; NR3C1 — nuclear glucocorticoid receptor; FKBP5-FK506 Binding Protein 5 (adapted from [96])



События, происходящие в период СГП, могут быть либо адаптивными, приводящими к быстрой реакции и торможению системы, или дезадаптивными, то есть приводящими к физическим последствиям или долгосрочным изменениям, повышающим чувствительность организма к стрессу и препятствующим его эффективному и быстрому прекращению стрессовой реакции в организме [96, 99].

Специфическое материнское поведение регулирует реакцию на стресс, например, кормление грудью подавляет уровень кортикостерона, а аногенитальное лизание подавляет стрессовую реакцию АКТГ. Следовательно, как у крыс, так и у мышей материнская депривация в СГП усиливает реакцию на стресс [44, 100, 101]. Повышение базального и стресс-индуцированного уровней кортикостерона наблюдается начиная с 8 часов разлуки, достигая самых высоких уровней к 24 часам и у крыс, и у мышей [102]. Так, например, три 8-часовых разлуки не оказывают аккумулятивного эффекта на уровень кортикостерона, поскольку воссоединение с матерью обнуляет полученный эффект до контрольного уровня. После материнской депривации уровни кортикостерона и адренкортикотропина на инъекцию физиологического раствора остаются повышенными в течение как минимум 2 часов [8, 102, 103].

Важно понимать, что у крыс и мышей необходимость материнского присутствия выходит за рамки питания и терморегуляции, поскольку определенное поведение может стимулировать у крысят такие физиологические процессы, как частота сердечных сокращений, двигательная активность, цикл сна-бодрствования и высвобождение гормона роста, или ингибировать другие, например реакцию адренкортикального стресса [102, 104].

Понимание механизмов, лежащих в основе формирования нормальной постнатальной (лимбико-) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, является ключевым для дальнейшего изучения процессов, связанных со стрессом, наблюдаемых в периоде раннего детства, например таких состояний, как отсутствие прибавки в весе, потеря массы тела или депрессия [31, 105, 106].

При выборе трансляционной модели следует также учитывать пол крыс или мышей. Различия в действии ГК в зависимости от пола исследовались при оценке влияния ГК на гены, экспрессируемые в печени крыс [107]. В результате обнаруживались уникальные наборы генов, регулируемых ГК, при этом отмечалась специфичность для самок и самцов — одни гены были в большей степени индуцированы у самцов, чем у самок, и наоборот. После того, как были проанализированы пути, регулирующие экспрессию данных генов, выяснилось, что противовоспалитель-

ное действие, опосредованное ГК, было более эффективным у самцов, что связывали с подавлением гормонами яичников противовоспалительной фракции, опосредованной ГК. Хотя эти данные касались различий в регуляции генов печени, опосредованных ГК, вполне возможно, что лежащая в их основе концепция может быть выявлена и для других тканей и органов [108, 109].

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДЕЛИ НА ЖИВОТНЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ РЕГУЛЯЦИИ СТРЕССОВОГО ОТВЕТА

Данио-рерио как трансляционная модель для исследования воздействия стресса

Рыбка Данио-рерио стала широко популярным видом в исследовательских лабораториях по ряду причин. Эти рыбы являются асинхронными нерестниками, поэтому данный вид рыбы можно разводить в течение всего года, чтобы обеспечить постоянный запас оплодотворенных яиц. Геном рыбы Данио-рерио секвенирован и легкодоступен, кроме того, ряд прямых и обратных генетических методологий хорошо зарекомендовали себя в отношении рыбы Данио-рерио, включая трансгенез, подавление генов и химически индуцированный мутагенез.

Для изучения глюкокортикоидной оси стресса рыба Данио-рерио также обладает рядом преимуществ. В результате одного масштабного исследования описаны мутанты Данио-рерио, у которых отсутствуют гипофизарные кортикотропные клетки и, следовательно, они не способны синтезировать АКТГ [73, 77, 83, 84]. Эти мутанты предоставляют прекрасную возможность для изучения роли АКТГ в реакции на стресс и в способности рыб справляться со стрессором.

Хотя специфичная для костистых рыб дупликация генома позволяет изучать эволюцию рыб и сравнивать разные виды, дублированные гены создают трудности для других направлений исследования. Например, при проведении исследований на подавление генов при помощи инъекций морфолиновых олигонуклеотидов важно учитывать, что необходимо отключить функцию сразу двух копий гена, а значит, важно помнить и о функциях, за которые будут отвечать обе копии гена [79, 85].

Использование Данио-рерио для изучения влияния кортикоидов обходит эту проблему; Данио-рерио — единственная в настоящее время известная рыба, обладающая одним геном для всех трех компонентов ГГН оси — КРГ, АКТГ, ГР [64, 78, 84, 86].

Эволюция дублирующих компонентов ГГН оси у Данио-рерио (возврат к одногенным системам) на-



деляет Данио-рерио аналогичным каскадом стресс-сигнализации, как и у других позвоночных, включая людей [74]. Данио-рерио используются в качестве модели для многочисленных человеческих заболеваний и для исследований лекарственных средств [75, 87]. Например, в исследовании R. Barrett и соавт. (2006) использовали Данио-рерио в качестве модели, исследуя остеопороз, вызванный глюкокортикоидами [76, 84].

Кроме того, M.J. Schaaf и соавт. (2008) описывают еще одно поразительное сходство между кортикоидными системами людей и Данио-рерио; у людей есть два варианта сплайсинга, ГР α и ГР β [77, 85, 88]. ГР β не связывается с традиционными агонистами, такими как кортизол, дексаметасона, действует как отрицательный ингибитор ГР α и участвует в различных реакциях при иммунных заболеваниях. Вариант ГР β не был обнаружен ни у одного вида животных моделей на сегодняшний день (например, крыс и мышей). Однако у Данио-рерио был выявлен вариант ГР β , который имеет схожую структуру, функцию и паттерн экспрессии во взрослых тканях и в ходе развития [77, 80, 88]. Это можно назвать примером конвергентной эволюции.

Это открытие еще раз подтверждает преимущество рыбы Данио-рерио в качестве модели для понимания роли сигнализации кортизола при человеческих заболеваниях и расстройствах, связанных со стрессом.

Норные грызуны как трансляционная модель для исследования воздействия стресса

Различные характеристики стресса, такие как продолжительность его воздействия, интенсивность, способ воздействия и предсказуемость, объясняют спектр различных реакций на стресс, но, в конечном счете, порог, при котором реакция на стресс переключается с физиологической на патологическую, также зависит от нейроэндокринных, нейрохимических и генетических факторов, которые ответственны за индивидуальные различия в восприятии стресса и реакции на него. Учитывая это, представляется логичным, что для использования моделей на животных протоколы для моделирования стресса необходимо адаптировать к виду животных и даже используемому штамму [108, 110].

Хотя крысы широко используются для моделирования депрессии и множества других расстройств, связанных со стрессом, мыши обладают такими преимуществами, как доступность многочисленных генетически модифицированных штаммов, таких как трансгенные и нокаутные мыши, отмечается также, что для них требуются более низкие затраты на со-

держание по сравнению с крысами. Кроме того, что в зависимости от штамма, вида генетически модифицированных мышей, отличается их восприимчивость к стрессовым воздействиям, что стоит учитывать при использовании крыс и мышей в качестве трансляционных моделей [110, 111].

Так, например, в моделировании стресса в периоде раннего онтогенеза было показано различное влияние материнской депривации на тревожное и депрессивное поведение у разных штаммов мышей; штамм C57Bl/6, по-видимому, наиболее устойчив к стрессу по сравнению с другими штаммами, такими как штамм Balb/c [112, 113].

Таким образом, крысы и мыши в качестве экспериментальных животных широко используются при моделировании стресса и для дальнейшего понимания биохимических, генетических причин многих психических расстройств: тревоги, депрессии, расстройств настроения, зависимостей [114, 115]. Эти исследования позволяют внести большой вклад в дальнейшее изучение методов лечения заболеваний. Однако при выборе крыс и мышей в качестве модели следует учитывать ряд особенностей. Например, особенности часового цикла выброса кортикостерона, время подъема уровня ГК, понимание необходимости роли материнского присутствия и его влияния на формирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При выборе вида/штамма необходимо также учитывать его чувствительность, восприимчивость к конкретному виду стрессора, важен и выбор пола особи [116].

Принципы валидации трансляционных моделей Данио-рерио и норных грызунов для исследования воздействия стресса

Биохимический критерий

Для исследования уровня кортизола под воздействием стресса у Данио-рерио и норных грызунов в эксперименте используются различные варианты моделей.

Уровень кортизола у Данио-рерио исследуется в случаях моделирования острого стресса как физическими методами, так и с помощью химических стрессоров, где в обоих случаях отмечают повышение уровня кортизола, дальнейший вклад в физиологические изменения между физическим и психологическим стрессом для Данио-рерио остается не до конца понятным [117, 118].

В одной из моделей острого стресса у Данио-рерио в 1-й группе использовался физический стресс — преследование с сетью в течение 2 минут с выжиданием 15 минут до забора материала, во 2-й группе —



ограничение пространства в специальной трубе в течение 15 минут, 3-я группа — контрольная. После 15-минутного воздействия каждого стрессора рыбу подвергали декапитации с удалением мозгового вещества и немедленно замораживали в жидком азоте для хранения при температуре -80°C до извлечения кортизола [119, 120].

Для модели с химическим стрессором в качестве эффектора в 1-й группе использовали кровь конспецификов (5 мл на аквариум объемом 10 л с экспозицией в течение 15 минут), во 2-й группе — феромон тревоги конспецификов (1 мл на аквариум объемом 10 л в течение 15 минут). Далее рыб также подвергали декапитации и заморозке до извлечения кортизола [118, 121–123].

При сравнении групп физического и химического стресса выявлено, что физический стресс (тест преследования с сетью, тест ограничения пространства) вызвал повышение уровня кортизола более значимое, чем в случае с химическим стрессом. После теста преследования с сетью, в сравнении с химическим тестом, уровень кортизола увеличился в 4 раза [118].

Для исследования уровня кортизола сыворотки крови у норных грызунов прибегают к использованию следующих моделей [124].

Самцов крыс Wistar в исследовании разделили на группы по 6 особей: 1-я группа — тест вынужденного плавания Порсолта (ТВП); 2-я группа — тест удерживания (ТУ); 3-я группа — контрольная. Все особи приблизительно одного веса, исследовались различия в уровне кортизола в зависимости от модели стресса, эксперимент длился 2 месяца с проведением тестов в интервале с 13:00 до 16:00 в будние дни.

В ТВП использовался плексигласовый цилиндр высотой 15 см с водой 25°C , куда помещалась особь. Имобильностью считалось, если животное плавало в воде в слегка вертикальном положении, не совершая никаких движений, за исключением попыток держать голову над поверхностью воды. В ТУ животное изолировали на 3 часа в удерживающей прозрачной трубе размером 21×7 см [125]. До и после исследования у животных в фиксированный промежуток времени осуществляли забор крови на уровень кортизола. В результате после ТВП уровень кортизола от нормального $76,22 \pm 21,05$ нг/мл вырос до $121,64 \pm 25,85$ нг/мл, после ТУ уровень кортизола в сыворотке составлял $133,85 \pm 20,83$ нг/мл. Наблюдался значительный рост уровня кортизола после обоих тестов, сходные результаты наблюдали в случаях, когда ТВП проводился до полного истощения с целью установить, когда стресс является стимулятором, а когда наоборот приведет к снижению физической выносливости [124, 126, 127].

В случае ТУ в других исследованиях также получены сходные результаты, например, в исследовании, где удержание продолжалось в течение 90 минут [128].

Однако в случае изучения уровня кортизола также следует помнить об ограничении во времени забора крови и проведения теста — в вечерний и ночной период начинается период активности норных грызунов, во время которого базальный уровень кортизола выше.

Физиологический критерий

Реакция на стресс также будет различаться в зависимости от типа применяемых стрессоров (физических или психологических). У млекопитающих психологический стресс (например, вызывающие отвращение стимулы окружающей среды или сигналы, связанные с хищниками) и физический стресс (например, кровотечение или инфекция) задействуют различные нейронные и клеточные структуры в головном мозге, где под воздействием стрессоров симпатoadренальная система обеспечивает быструю адаптацию поведения, вызывая настороженность, бдительность и поведение, направленное на оценку ситуации [129–134]. ГГН ось активируется позже, через ствол головного мозга, при этом паравентрикулярное ядро (PVN) гипоталамуса активирует или подавляет эту ось [133].

Физические стрессоры также активируют другие структуры мозга, которые регулируют вегетативные реакции на стресс, включая ядро одиночного тракта (NTS) и дорсомедиальный гипоталамус (DMH) [135].

Как и другие позвоночные, различные виды рыб демонстрируют устойчивые физиологические и поведенческие реакции на стресс, нейрохимические и нейроэндокринные механизмы которых сходны с таковыми у млекопитающих [136, 137].

В то время как рыбки Данио-рерио, подвергшиеся сильному стрессовому воздействию (например, минутному воздействию воздуха), демонстрируют неизмененную экспрессию генов интерлейкинов (IL) в мозге (IL-1 β и IL-6), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), гамма-интерферон (IFN- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), более сильный острый стресс (например, 90-минутное воздействие холодной воды, яркого света, вихря, мелководья и сдержанности) усиливает экспрессию мРНК всех этих генов в мозге [138]. Таким образом, эти результаты показывают, что реакции на стресс у рыб и млекопитающих физиологически схожи, особенно потому, что на них напрямую (и схожим образом) влияют тип, интенсивность, частота и продолжительность стрессового воздействия.

В дополнение к выработке глюкокортикоидов стресс также вызывает высвобождение катехолами-



нов из хромаффинных клеток рыб, что приводит к быстрому повышению уровня глюкозы в крови, а также адреналина и норадреналина [137].

Стрессоры также могут косвенно влиять на нейромедиаторы головного мозга, такие как серотонин, дофамин и их метаболиты, поскольку у рыбок Данио-рерио, подвергнутых острой изоляции в течение 24 часов, наблюдается повышение уровня серотонина и снижение уровня его метаболита, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а также дофамина и его метаболита, 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты [137, 138].

В дополнение к изменениям в моноаминергической системе, хромаффинные клетки рыб также в меньшей степени реагируют на холинергическую стимуляцию после длительного физического стресса [139].

Помимо этого к физиологическим сходствам, рассмотренным выше, существуют также некоторые интересные различия в нейробиологических реакциях рыбок Данио-рерио на стресс и млекопитающих. Например, воздействие хронического стресса на рыбок Данио-рерио приводит к повышению уровня нейротрофического фактора головного мозга, который обычно снижается (в большинстве, но не во всех областях мозга) при хроническом стрессе у грызунов и людей, а также у пациентов с аффективными расстройствами, такими как посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство и депрессия [140–144]. Напротив, сверхэкспрессия BDNF в мозге вызывает анксиолитический и антидепрессивный эффекты у грызунов, при этом аналогичный терапевтический эффект наблюдается после увеличения дозы BDNF клинически [145].

Последнее различие может быть результатом более высокого нейропротекторного потенциала центральной нервной системы (ЦНС) рыб (по сравнению с потенциально более «хрупкой» ЦНС млекопитающих), что также может играть роль во время стресса.

У рыбок Данио-рерио и человека кортизол вырабатывается в надпочечниках во время стресса с помощью 17- α гидроксилазы, CYP17, фермента, отсутствующего у грызунов [146]. Некоторые видовые различия в нейроэндокринологии стресса могут играть определенную роль в том, как рыбы и грызуны реагируют на острые и хронические стрессоры.

Анатомический критерий

Определенные анатомические различия в морфологии мозга, особенно в лимбической системе млекопитающих и рыб, также могут способствовать некоторым различиям в физиологических и поведенческих реакциях на стресс у этих видов [147].

Например, острый стресс удерживания, распространенный стресс-протокол, используемый для

стимулирования поведения, связанного со стрессом, по-разному влияет на лимбическую систему: у крыс увеличивается, а у рыбок Данио-рерио снижается экспрессия мРНК КРГ в паравентрикулярном ядре [148, 149]. Аналогичным образом, повреждения у грызунов передней поясной извилины и медиальной префронтальной коры головного мозга, отсутствующих у рыбок Данио, усиливают секрецию АКТГ и кортикостерона после ограничительного стресса, что невозможно у рыбок Данио-рерио из-за отсутствия префронтальной коры [150].

В совокупности это говорит о том, что нейроморфологические различия между рыбами и млекопитающими способствуют возникновению некоторых отличных физиологических и поведенческих реакций на стресс.

Поведенческий критерий

Некоторые физиологические и поведенческие реакции на стресс у рыб и млекопитающих также различаются, например, в моделях, основанных на раннем отлучении от матери [151]. В то время как у грызунов стресс раннего отлучения от матери увеличивает тревожное поведение, уровни мРНК, КРГ в гипоталамусе и кортикостерона у взрослых особей, ранняя социальная депривация, по-видимому, не влияет на исходный уровень кортизола в организме взрослых рыбок Данио-рерио [152, 153]. Кроме того, стресс у матери (голодание матери в течение 4 дней) снижает пролиферацию клеток в переднем мозге личиночного потомства через 5 дней после оплодотворения (ДПО), в то время как у эмбрионов с 10-го ДПО, рожденных от голодающей матери, уровень кортизола повышен, что указывает на то, что стресс от голодания у матери вызывает изменения в развитии нервной системы у рыбок Данио-рерио.

У рыбок Данио-рерио при остром воздействии как физических, так и химических стрессоров повышается уровень кортизола в организме, вызывая тревожное поведение. Предполагаемые физиологические различия между физическими и психологическими стрессорами остаются малоизученными. Поскольку эти два типа стрессоров могут активировать разные области мозга и различные группы ГР/МР рецепторов, это может вызывать потенциально различные поведенческие и физиологические реакции в зависимости от типа стрессора [118, 154]. У млекопитающих поведенческие реакции на острое стрессовое воздействие часто описываются как триада 3-F (fight, freeze or flee, «сражайся, замри или беги»), регулируемая стрессовым каскадом реакций, включающих области лимбической оси ГГН.

Было изложено предположение, что стрессовая реакция у грызунов может также вызывать характерное

поведение по уходу за собой как часть поведенческой тетрады «сражайся, замри, беги или груминг» [155]. В то время как важная роль груминга у грызунов и его формирование в стрессовых ситуациях широко признана и, вероятно, представляет собой эволюционно сохраняющуюся черту у многих видов, у рыб, по-видимому, отсутствует четкое аналогичное поведение [156].

Фенотипы мимики у грызунов связывают с социальной активностью, агрессией, болью, состоянием благополучия и стрессом, то есть мимика грызунов также является потенциально полезным и чувствительным биомаркером стресса у млекопитающих [157–159]. Однако, в то время как млекопитающие обладают сложными лицевыми мышцами, мало что известно о мимических реакциях рыб на стресс, что нуждается в дальнейших трансляционных исследованиях [160].

Генетический критерий

Поскольку рыбы имеют высокую генетическую гомологию генов, связанных со стрессом, с их аналогами у человека и грызунов (по оценкам, гомоло-

гия генетических последовательностей составляет 62–64% у рыбок Данио-рерио, людей и мышей), несколько других общих аспектов реакций на стресс будут проанализированы далее и сопоставлены у трех видов (рис. 5) [161].

Основные гены рыбок Данио-рерио, связанные с реакцией на стресс, и их человеческие и мышиные ортологи, изложены Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information, NCBI) на базе генетического тестирования с указанием процента гомологии, рассчитанного на основе идентификации белка.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДЕЛЕЙ РЫБ ДАНИО-РЕРИО И НОРНЫХ ГРЫЗУНОВ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

В таблице 1 представлен сравнительный анализ параметров рыб Данио-рерио и норных грызунов, которые стоит учитывать при выборе оптимальной трансляционной модели в исследовании реакций

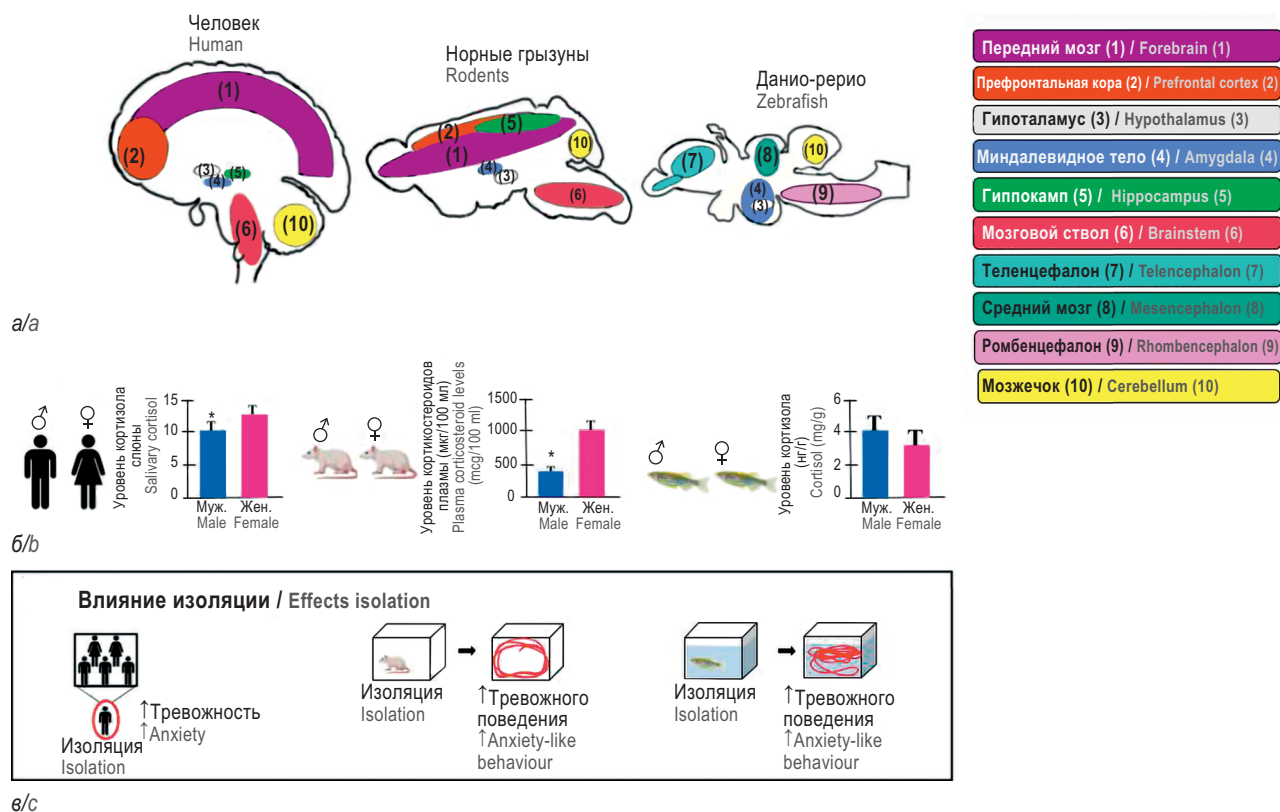


Рис. 5. Сравнение реакции на стресс у человека, норных грызунов и Данио-рерио: а — сравнение расположения основных структур головного мозга; б — изменение уровня кортизола в ответ на стресс в зависимости от пола; в — влияние изоляции на поведение (адаптировано из [163])

Fig. 5. Comparison of stress status in humans, burrowing rodents and zebrafish: а — comparison of the location of the main structures of the brain; б — changes in cortisol levels in response to stress depending on gender; в — evaluation of behavioral effectiveness (adapted from [163])



на стресс. В частности, рассмотрены особенности онтогенеза, формирования ГГН оси, доступность, анатомо-функциональные и генетические аспекты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ответной реакции на стрессовое воздействие, а также механизмов их регуляции остается актуальным направлением для дальнейших исследований. Воспроизведение таких сложных биохимических реакций и патофизиологических процессов невозможно без использования живых организмов.

Подход к выбору модели зависит от цели исследования и от процесса, который необходимо вос-

создать в эксперименте. Таким образом, выбранный организм должен обладать параметрами и свойствами, максимально сходными с теми, которые требуется изучить у человека.

При построении трансляционной модели необходимо учитывать биологические, физиологические, поведенческие и эволюционные особенности живого организма, избранного в качестве трансляционной модели. Необоснованный выбор модели без учета вышеуказанных особенностей приводит к искаженным результатам и дальнейшим сложностям с интерпретацией полученных данных. Подобный подход к проведению исследования влечет за собой нерациональные финансовые, временные затраты, а также неоправданное использование живого ресурса.

Таблица 1

Основные различия в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и реакции на стресс у Данио-рерио, крыс и мышей (составлено авторами)

Table 1

Key differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress response in zebrafish, rats, and mice (compiled by the authors)

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
Особенности онтогенеза Features of ontogenesis	- В отличие от других рыб обладают лишь одной копией гена глюкокортикоидного рецептора, что позволяет изолированно изучать его функцию и реакцию на стрессор. - Unlike other fish, zebrafish possess only a single copy of the glucocorticoid receptor gene, allowing for the isolated study of its function and response to stressors. - Данио-рерио — единственная модель животных, обладающая вариантом сплайсинга глюкокортикоидного рецептора β со схожими структурой и паттерном экспрессии, присущими человеческому организму. - Zebrafish are the only animal model possessing a glucocorticoid receptor β splice variant with a similar structure and expression pattern to the human body	- Различия в действии глюкокортикоидов в зависимости от пола: обнаружены уникальные наборы генов, регулируемых глюкокортикоидами, при этом отмечалась специфичность для самок и самцов — одни гены были в большей степени индуцированы у самцов, чем у самок, и наоборот. - Sex-specific differences in glucocorticoid action: unique sets of glucocorticoid-regulated genes were identified, with specificity observed for females and males, with some genes being more induced in males than in females and vice versa
Первичный стрессовый гормон Primary stress hormone	Кортизол Cortisol	Кортикостерон Corticosterone
Особенности формирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси Features of the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis	- Секреция кортизола регулируется осью стресса, аналогичной таковой у млекопитающих. - Cortisol secretion is regulated by a stress axis similar to that found in mammals. - Связывание материнского кортизола с минералокортикоидным рецептором обеспечивает сигнализацию для развития Данио-рерио, включая регуляцию глюкокортикоидного рецептора после вылупления. - Maternal cortisol binding to the mineralocorticoid receptor provides signaling for zebrafish development, including regulation of the glucocorticoid receptor after hatching	- В организме глюкокортикоиды секретируются отдельными пиками, формируя ультрадианный ритм. Активация и ингибирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у крыс регулирует приблизительно часовой цикл выброса кортикостерона. - In the body, glucocorticoids are secreted in discrete peaks, forming an ultradian rhythm. Activation and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats regulates a roughly hourly cycle of corticosterone release. - Сигнальная трансдукция в ответ на пики выброса кортикостерона зависит от динамического взаимодействия глюкокортикоидного рецептора и минералокортикоидного рецептора [114]



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
Ген глюкокортикоидного рецептора Features of the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis	Наличие единственной копии гена глюкокортикоидного рецептора имеет решающее значение для активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси после вылупления. The presence of a single copy of the glucocorticoid receptor gene is critical for the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after hatching.	В геноме млекопитающих присутствует один ген глюкокортикоидного рецептора. Однако альтернативный сплайсинг дает изоформы глюкокортикоидного рецептора GR α (классический) и GR β , GR γ . The mammalian genome contains a single glucocorticoid receptor gene. However, alternative splicing produces glucocorticoid receptor isoforms GR α (classical) and GR β , GR γ .
Время развития функционально зрелой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси Time of development of a functionally mature hypothalamic-pituitary-adrenal axis	Развитие механизмов восприятия стресса с дальнейшей активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит между 1-м и 5-м днями после оплодотворения. The development of stress perception mechanisms with further activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis occurs between the 1st and 5th days after fertilization	- Экспрессия ГР начинается с раннего эмбриогенеза. У крыс экспрессия ГР начинается с раннего эмбриогенеза (с 12-го дня эмбриогенеза) во многих областях мозга. Минералокортикоидные рецепторы начинают экспрессироваться в конце беременности — за 3 дня до родов в области гиппокампа, гипоталамуса, четверохолмия, боковой перегородки, ствола, гипофиза. - GH expression begins early in embryogenesis. In rats, GH expression begins early in embryogenesis (from day 12 of embryogenesis) in many brain regions. Mineralocorticoid receptors expression begins at the end of pregnancy — 3 days before parturition — in the hippocampus, hypothalamus, corpora quadrigemina, lateral septum, brainstem, and pituitary gland. - У крыс КРГ достигает взрослого уровня экспрессии к концу постнатального дня 7. В гипоталамусе мыши экспрессия КРГ первоначально обнаруживается на 13-й день эмбриона и, аналогично крысам, снижается перед моментом рождения (эмбриональный день 17–18 у мышей), после чего следует увеличение экспрессии гормона до взрослого уровня. - In rats, CRH reaches adult levels of expression by the end of postnatal day 7. In the mouse hypothalamus, CRH expression is initially detected on embryonic day 13 and, similarly to rats, declines just before birth (embryonic days 17–18 in mice), followed by an increase in hormone expression to adult levels
Особенности формирования стресс-гипореактивного периода Features of the formation of the stress-hyporeactive period	Личинки способны синтезировать кортизол сразу после вылупления, но острое воздействие стресса не вызовет повышение уровня кортизола в этот период и, по некоторым данным, активируется <i>in vivo</i> в течение двух дней. Larvae are capable of synthesizing cortisol immediately after hatching, but acute stress exposure will not cause an increase in cortisol levels during this period and, according to some data, is activated <i>in vivo</i> within two days	- Характеризуется нечувствительностью надпочечников к АКТГ и более низкой реакцией на стрессовые раздражители, что приводит к низкому и стабильному уровню кортикостерона. - Characterized by adrenal insensitivity to ACTH and a reduced response to stressful stimuli, resulting in low and stable corticosterone levels. - У мышей этот период охватывает от 1 до 12 дней, а у крыс — от 4 до 14 дней. - In mice, this period lasts from 1 to 12 days, and in rats, from 4 to 14 days. - После окончания стресс-гипореактивного периода (момент начала отлучения от груди) демонстрируется уникальная реакция на стресс:



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
		организм не способен быстро прекратить секрецию ГК, наблюдаются высокие и устойчивые уровни циркулирующих ГК и АКТГ. After the end of the stress-hyporesponsive period (the onset of weaning), a unique stress response is demonstrated: the body is unable to quickly cease glucocorticosteroid secretion, and high and stable levels of circulating corticosteroids and ACTH are observed.
Анатомо-функциональные особенности модели Anatomical and functional features of the model	- Надпочечник у млекопитающих гомологичен интерренальной железе у рыб - The adrenal gland in mammals is homologous to the interrenal gland in fish. - Гипоталамус и гипофиз на личиночных стадиях сформированы вдоль передней/задней оси в отличие от аналогичных структур у млекопитающих, которые сформированы вдоль дорсальной/вентральной оси. - The hypothalamus and pituitary gland in the larval stages are formed along an anterior/posterior axis, unlike their mammalian counterparts, which are formed along a dorsal/ventral axis. - Гипофиз Данио-рерио расположен ближе к гипоталамусу по сравнению с гипофизом млекопитающих. - The zebrafish pituitary gland is located closer to the hypothalamus than the mammalian pituitary gland. - Нейроны гипоталамуса, секретирующие кортикотропин-рилизинг-гормон, заканчиваются в передней доле гипофиза, в частности в областях кортикотропных и меланотропных клеток. - The hypothalamic neurons that secrete corticotropin-releasing hormone terminate in the anterior pituitary gland, specifically in the corticotropin and melanotropin cell regions	- Паравентрикулярные ядра у большинства млекопитающих трудно дифференцируются на отдельные цитоархитектонические компартменты. Однако у крыс возможно выделить приблизительно 10 отдельных групп перивентрикулярных ядер. Из них дорсальная часть медиальной парвицеллюлярной части содержит КРГ нейроэндокринные нейроны. - In most mammals, the paraventricular nuclei are difficult to differentiate into distinct cytoarchitectonic compartments. However, in rats, approximately 10 distinct groups of periventricular nuclei can be identified. Of these, the dorsal portion of the medial parvicellular portion contains CRH neuroendocrine neurons.
Доступность Availability	- Асинхронные нерестники (вид разводят в течение всего года с поддержанием постоянного числа оплодотворенных яиц). - Asynchronous spawners (the species breeds year-round, maintaining a constant number of fertilized eggs). - Геном секвенирован, хорошо изучен, доступен для генетических модификаций. - The genome has been sequenced, is well-studied, and is accessible for genetic modification	- Существует множество генетически модифицированных штаммов, таких как трансгенные и нокаутные мыши. - There are many genetically modified strains, such as transgenic mice and knockout mice. - Более низкие затраты на содержание мышей по сравнению с крысами. - Mice are less expensive to maintain than rats. - В зависимости от штамма/вида мышей, отличается их восприимчивость к стрессовым воздействиям. - Depending on the strain/species of mice, their susceptibility to stress varies
Специфичность Specificity	Возможно получение мутантов для изучения механизмов работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (рыбы-мутанты, у которых отсутствуют гипофизарные кортикотропные клетки, следовательно, отсутствует АКТГ)	Подъем уровня глюкокортикоидов происходит вечером, непосредственно перед началом периода ночной активности (для человека подъем глюкокортикоидов характерен утром, до пробуждения)



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
	- It is possible to create mutants to study the mechanisms of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (mutant fish that lack pituitary corticotropic cells and therefore lack ACTH). - Единственная в настоящее время известная рыба, обладающая одним геном для всех трех компонентов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси — кортикотропин-рилизинг-гормона, АКГГ, глюкокортикоидного рецептора. - The only currently known fish possessing a single gene for all three components of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis — corticotropin-releasing hormone, ACTH, and the glucocorticoid receptor	- Glucocorticoid levels rise in the evening, immediately before the onset of nocturnal activity (in humans, glucocorticoid levels typically rise in the morning, before waking). - Специфическое материнское поведение регулирует реакцию на стресс (например, кормление грудью подавляет уровень кортикостерона). - Specific maternal behaviors regulate the stress response (for example, breastfeeding suppresses corticosterone levels)

Примечание: АКГГ — аденокортикотропный гормон; ГР — глюкокортикоидный рецептор; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон.

Note: ACTH — adrenocorticotrophic hormone; GR — glucocorticoid receptor; CRH — corticotropin-releasing hormone.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural Regen Res.* 2017;12(7):1028–1035. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.211174>.
- Gulyaeva N.V. Glucocorticoids orchestrate adult hippocampal plasticity: growth points and translational aspects. *Biochemistry (Moscow).* 2023;88:565–589. <https://doi.org/10.1134/S0006297923050012>. EDN: CMIINV.
- Batchelor V., Pang T.Y. HPA axis regulation and stress response is subject to intergenerational modification by paternal trauma and stress. *Gen Comp Endocrinol.* 2019;280:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2019.04.010>.
- Bassil K., Krontira A.C., Leroy T. et al. In vitro modeling of the neurobiological effects of glucocorticoids: A review. *Neurobiol stress.* 2023;23:100530. <https://doi.org/10.1016/j.yjnstr.2023.100530>. EDN: XSCZFT.
- Loi M., Mossink J.C., Meerhoff G.F. et al. Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neuroscience.* 2017;342:101–119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.024>.
- Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. *Российские биомедицинские исследования.* 2021;6(2):27–37. EDN: ABECPH.
- Balakina M.E., Degtyareva E.V., Nekrasov M.S., Brus T.V., Purveev S.S. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian Biomedical Research.* 2021;6(2):27–37. (In Russian). EDN: ABECPH.
- Podgorny O.V., Gulyaeva N.V. Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis. *J Neurochem.* 2021;157(3):370–392. <https://doi.org/10.1111/jnc.15265>. EDN: JVEVPZ.
- Vazquez D.M. Stress and the developing limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinol.* 1998;23(7):663–700. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(98\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(98)00029-8).



9. Wang Q., Verweij E.W.E., Krugers H.J., et al. Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct Funct.* 2014;219(5):1615–1626. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0589-4>. EDN: UUABSF.
10. Numakawa T., Odaka H., Adachi N. Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2312. <https://doi.org/10.3390/ijms18112312>.
11. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>.
12. Miller W.L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212–223. <https://doi.org/10.1159/000487755>.
13. Spiga F., Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1273–1298. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140003>.
14. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:55–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7>.
15. Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci.* 2021;14:601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>.
16. Nicolaides N.C., Charmandari E., Chrousos G.P., Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1318(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/nyas.12464>. EDN: UVYHXJ.
17. Kinlein S.A., Karatsoreos I.N. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Front Neuroendocrinol.* 2020;56:100819. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100819>. EDN: KOUZZH.
18. Busada J.T., Cidlowski J.A. Mechanisms of glucocorticoid action during development. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:147–170. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004>.
19. Chetty S., Friedman A.R., Taravosh-Lahn K. et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry.* 2014;19(12):1275–1283. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.190>.
20. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
21. Choi G.E., Chae C.W., Park M.R. et al. Prenatal glucocorticoid exposure selectively impairs neuropilin 1-dependent neurogenesis by suppressing astrocytic FGF2-neuronal FGFR1 axis. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(6):294. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04313-2>. EDN: FTKVO.
22. Lehmann M.L., Brachman R.A., Martinowich K., Schloesser R.J., Herkenham M. Glucocorticoids orchestrate divergent effects on mood through adult neurogenesis. *J Neurosci.* 2013;33(7):2961–2972. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3878-12.2013>.
23. Van Looveren K., Van Boxelaere M., Callaerts-Vegh Z., Libert C. Cognitive dysfunction in mice lacking proper glucocorticoid receptor dimerization. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226753>. EDN: QUICKLF.
24. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и nigrostriальной системах головного мозга крыс. *Педиатр.* 2021;12(6):35–42. <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>. EDN: VFATQN.
- Bychkov E.R., Karpova I.V., Tsikunov S.G., Krytskaya D.V., Lebedev A.A., Tissen I.Y., Pyuruev S.S., Shabanov P.D. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):35–42. 2021;12(6):35–42. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>. EDN: VFATQN.
25. Scherholz M.L., Schlesinger N., Androulakis I.P. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;151–152:245–261. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004>.
26. Hörberg J., Moreau K., Tamas M.J., Reymer A. Sequence-specific dynamics of DNA response elements and their flanking sites regulate the recognition by AP-1 transcription factors. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(16):9280–9293. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab691>. EDN: JGUWWD.
27. Amaya J.M., Viho E.M.G., Sips H.C.M. et al. Gene expression changes in the brain of a Cushing's syndrome mouse model. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(4):e13125. <https://doi.org/10.1111/jne.13125>.
28. Pariante C.M., Lightman S.L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008;31(9):464–468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>.
29. Planchez B., Surget A., Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm.* 2019;126(11):1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>. EDN: RFKNQL.
30. Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В. Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд. *Биохимия.* 2021;86(2):186–199. <https://doi.org/10.31857/S0320972521020044>. EDN: KAKHFC.
- Bolshakov A.P., Tretyakova L.V., Kvichansky A.A., Gulyaeva N.V. Glucocorticoids in hippocampal neuroinflammation: Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(2):186–199. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0320972521020044>. EDN: KAKHFC.
31. Makara G.B., Haller J. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications. *Progr Neurobiol.* 2001;65(4):367–390. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(01\)00012-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(01)00012-0).
32. Perry R.J., Resch J.M., Douglass A.M. et al. Leptin's hunger-suppressing effects are mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(27):13670–13679. EDN: ZFDZAE <https://doi.org/10.1073/pnas.1901795116>.
33. Oomen C.A., Girardi C.E., Cahyadi R. et al. Opposite effects of early maternal deprivation on neurogenesis in male versus female rats. *PLoS One.* 2009;4(1):e3675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003675>.



34. Betancur C., Borrell J., Guaza C. Cytokine regulation of corticosteroid receptors in the rat hippocampus: effects of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide. *Neuroendocrinology*. 1995;62(1):47–54. <https://doi.org/10.1159/000126987>.
35. Viho E.M.G, Buurstedde J.C., Berkhout J.B. et al. Cell type specificity of glucocorticoid signaling in the adult mouse hippocampus. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(2):e13072. <https://doi.org/10.1111/jne.13072>. EDN: UXZDMS.
36. Juszczak G.R., Stankiewicz A.M. Glucocorticoids, genes and brain function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:136–168. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.020>. EDN: YEAXID.
37. Sanguino-Gómez J., Krugers H.J. Early-life stress impairs acquisition and retrieval of fear memories: sex-effects, corticosterone modulation, and partial prevention by targeting glucocorticoid receptors at adolescent age. *Neurobiol Stress*. 2024;31:100636. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100636>. EDN: SQPTJU.
38. Mourtzi N., Sertedaki A., Charmandari E. Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5964. <https://doi.org/10.3390/ijms22115964>. EDN: GLZQQT.
39. Churilov A.N., Milton J.G. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep*. 2022;12(1):8480. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12513-w>. EDN: TGOJIC.
40. Grillo C.A., Piroli G.G., Wood G.E. et al. Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2005;136(2):477–486. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.019>.
41. Wiechmann T., Röh S., Sauer S. et al. Identification of dynamic glucocorticoid-induced methylation changes at the FKBP5 locus. *Clinical Epigenetics*. 2019;11(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0682-5>. EDN: XAPBNE.
42. Thomassin H., Flavin M., Espinás M.L. et al. Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *EMBO J*. 2001;20(8):1974–1983. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.8.1974>.
43. Zanta N.C., Assad N., Suchecki D. Neurobiological mechanisms involved in maternal deprivation-induced behaviours relevant to psychiatric disorders. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1099284. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1099284>. EDN: IHKULP.
44. Snyder J.S., Soumier A., Brewer M. et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011;476(7361):458–461. <https://doi.org/10.1038/nature10287>.
45. Erdmann G., Berger S., Schütz G. Genetic dissection of glucocorticoid receptor function in the mouse brain. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):655–659. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01717.x>.
46. Rentesi G., Antoniou K., Marselos M. et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav Brain Res*. 2013;244:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.040>.
47. Masana M., Westerholz S., Kretschmar A. et al. Expression and glucocorticoid-dependent regulation of the stress-inducible protein DRR1 in the mouse adult brain. *Brain Struct Funct*. 2018;223(9):4039–4052. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1737-7>. EDN: GGVGBE.
48. Noorlander C.W., Tijsseling D., Hessel E.V. et al. Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice. *PLoS One*. 2014;9(1):e85671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085671>.
49. Morais M., Santos P.A., Mateus-Pinheiro A. et al. The effects of chronic stress on hippocampal adult neurogenesis and dendritic plasticity are reversed by selective MAO-A inhibition. *J Psychopharmacol*. 2014;28(12):1178–1183. <https://doi.org/10.1177/0269881114553646>.
50. Nishi M., Horii-Hayashi N., Sasagawa T., Matsunaga W. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents. *Gen Comp Endocrinol*. 2013;181:306–309. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.09.024>.
51. Hernandez M., Ghislin S., Lalonde R., Strazielle C. Corticosterone effects on postnatal cerebellar development in mice. *Neurochem Int*. 2023;171:105611. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105611>. EDN: VHOYJK.
52. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки*. 2017;12(1):27–33. <https://doi.org/10.23868/201703003>.
Todosenko N.M., Yu.A. Koroleva, Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A., Litvinova L.S. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes and Cells*. 2017;12(1):27–33. (In Russian). <https://doi.org/10.23868/201703003>.
53. Ferreira A.C., Marques F. The Effects of stress on hippocampal neurogenesis and behavior in the absence of lipocalin-2. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15537. <https://doi.org/10.3390/ijms242115537>. EDN: PNBIFA.
54. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс. *Вопросы наркологии*. 2020;4(187):24–44. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24. EDN: JBUQJN.
Shabanov P.D., Yakushina N.D., Lebedev A.A. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of Addiction Problems*. 2020;4(187):24–44. (In Russian). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24. EDN: JBUQJN.
55. Spencer R.L., Deak T. A users guide to HPA axis research. *Physiol Behav*. 2017;178:43–65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>.
56. Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Гуляева Н.В. Моделирование гиперкортикостеронемии у крыс с помощью осмотических насосов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(11):1542–1550. <https://doi.org/10.31857/S0869813922110085>. EDN: ABNXYC.
Onufriev M.V., Moiseeva Yu.V., Gulyaeva N.V. Modeling hypercorticotestosterone in rats using osmotic pumps.



- Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2022;108(11):1542–1550. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813922110085>. EDN: ABNXYC.
57. Silverman M.N., Sternberg E.M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1261:55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x>.
58. Merkulov V.M., Merkulova T.I., Bondar N.P. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochemistry (Moscow).* 2017;82(3):351–365. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030142>. EDN: YVDPIX.
59. Joëls M., de Kloet E.R. 30 years of the mineralocorticoid receptor: The brain mineralocorticoid receptor: A saga in three episodes. *J Endocrinol.* 2017;234(1):49–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0660>.
60. Peles G., Swaminathan A., Levkowitz G. Glucocorticoid-sensitive period of corticotroph development—Implications for mechanisms of early life stress. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(11):e13229. <https://doi.org/10.1111/jne.13229>. EDN: IUXTUQ.
61. Chatzopoulou Chatzi A. Unraveling the glucocorticoid receptor pathway in zebrafish [dissertation]. Institute of Biology, Faculty of Science, Leiden University; 2012.
62. Dinarello A., Licciardello G., Fontana C.M., et al. Glucocorticoid receptor activities in the zebrafish model: a review. *J Endocrinol.* 2020;247(3):63–82. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0173>. EDN: QUGIEI.
63. Faught E., Schaaf M.J.M. Molecular mechanisms of the stress-induced regulation of the inflammatory response in fish. *Gen Comp Endocrinol.* 2024;345:114387. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2023.114387>. EDN: HSOZMV.
64. Reyes-Contreras M., Glauser G., Rennison D.J., Taborsky B. Early-life manipulation of cortisol and its receptor alters stress axis programming and social competence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374(1770):20180119. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0119>.
65. Alsop D., Vijayan M. The zebrafish stress axis: molecular fallout from the teleost-specific genome duplication event. *Gen Comp Endocrinol.* 2009;161(1):62–66. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2008.09.011>.
66. Alsop D., Vijayan M.M. Molecular programming of the corticosteroid stress axis during zebrafish development. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2009;153(1):49–54. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.12.008>.
67. Eachus H., Ryu S., Placzek M., Wood J. Zebrafish as a model to investigate the CRH axis and interactions with DISC1. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2022;26:100383. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2022.100383>. EDN: AQATXV.
68. Eachus H., Choi M.K., Ryu S. The effects of early life stress on the brain and behaviour: insights from zebrafish models. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:657591. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.657591>. EDN: CUPFLD.
69. Lee H.B., Shams S., Dang Thi V.H. et al. Key HPI axis receptors facilitate light adaptive behavior in larval zebrafish. *Sci Rep.* 2024;14(1):7759. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57707-6>. EDN: ISMOKI.
70. Buenhombre J., Daza-Cardona E.A., Sousa P., Gouveia A. Jr. Different influences of anxiety models, environmental enrichment, standard conditions and intraspecies variation (sex, personality and strain) on stress and quality of life in adult and juvenile zebrafish: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:765–791. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.047>. EDN: EMYEDZ.
71. Alsop D., Vijayan M.M. Development of the corticosteroid stress axis and receptor expression in zebrafish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):711–719. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2007>. EDN: MLLNKR.
72. Blanco I., Conant K. Extracellular matrix remodeling with stress and depression: Studies in human, rodent and zebrafish models. *Eur J Neurosci.* 2021;53(12):3879–3888. <https://doi.org/10.1111/ejn.14910>. EDN: NKCCNU.
73. Andersen-Civil A.I.S., Sawal R.A., Vanwalleghem G.C. Zebrafish (*Danio rerio*) as a translational model for neuro-immune interactions in the enteric nervous system in autism spectrum disorders. *Brain Beh Immun.* 2023;112:254–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.06.001>. EDN: MZSRWX.
74. Gallas-Lopes M., Bastos L.M., Benvenuti R. et al. Systematic review and meta-analysis of 10 years of unpredictable chronic stress in zebrafish. *Lab Animal.* 2023;52(10):229–246. <https://doi.org/10.1038/s41684-023-01239-5>. EDN: JNCLDX.
75. Kwong R.W., Kumai Y., Perry S.F. The physiology of fish at low pH: the zebrafish as a model system. *J Exp Biol.* 2014;217(5):651–662. <https://doi.org/10.1242/jeb.091603>.
76. Fonseka T.M., Wen X.Y., Foster J.A., Kennedy S.H. Zebrafish models of major depressive disorders. *J Neurosci Res.* 2016;94(1):3–14. <https://doi.org/10.1002/jnr.23639>. EDN: XPFXYT.
77. Al-Zoubi R.M., Abu-Hijleh H., Zarour A. et al. Zebrafish model in illuminating the complexities of post-traumatic stress disorders: a unique research tool. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4895. <https://doi.org/10.3390/ijms25094895>. EDN: DOLQGY.
78. Gilmour K.M., Bard B. Social buffering of the stress response: insights from fishes. *Biol Lett.* 2022;18(10):20220332. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2022.0332>. EDN: GJZNNT.
79. Schaaf M.J., Chatzopoulou A., Spink H.P. The zebrafish as a model system for glucocorticoid receptor research. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2009;153(1):75–82. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.12.014>.
80. Hilleagass J.M., Villano C.M., Cooper K.R., White L.A. Matrix metalloproteinase-13 is required for zebrafish (*Danio rerio*) development and is a target for glucocorticoids. *Toxicol Sci.* 2007;100(1):168–179. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm192>.
81. Mommsen T.P., Vijayan M.M., Moon T.W. Cortisol in teleosts: dynamics, mechanisms of action, and metabolic regulation. *Reviews in Fish Biology and Fisheries.* 1999;9(3):211–268. <https://doi.org/10.1023/A:1008924418720>. EDN: YCTXGX.
82. Aluru N., Vijayan M.M. Hepatic transcriptome response to glucocorticoid receptor activation in rainbow trout. *Physiol Genomics.* 2007;31(3):483–491. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00118.2007>. EDN: MKINMJ.



83. Nica G., Herzog W., Sonntag C., Hammerschmidt M. Zebrafish pit1 mutants lack three pituitary cell types and develop severe dwarfism. *Mol Endocrinol.* 2004;18(5):1196–1209. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0377>.
84. Keller P.J., Schmidt A.D., Wittbrodt J., Stelzer E.H. Reconstruction of zebrafish early embryonic development by scanned light sheet microscopy. *Science.* 2008;322(5904):1065–1069. <https://doi.org/10.1126/science.1162493>.
85. Lieschke G.J., Currie P.D. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet.* 2007;8(5):353–367. <https://doi.org/10.1038/nrg2091>. EDN: MMAWCV.
86. Barrett R., Chappell C., Quick M. et al. A rapid, high content, in vivo model of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biotechnol J.* 2006;1(6):651–655. <https://doi.org/10.1002/biot.200600043>.
87. Schaaf M.J., Champagne D., van Laanen I.H. et al. Discovery of a functional glucocorticoid receptor beta-isoform in zebrafish. *Endocrinology.* 2008;149(4):1591–1599. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1364>.
88. Kachanov D., Elistratov L., Guseinov H. et al. A comparative review of the use of danio rerio (zebrafish) as a model object in preclinical studies. *Georgian Med News.* 2023;(337):21–24.
89. Steenbergen P.J., Richardson M.K., Champagne D.L. The use of the zebrafish model in stress research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;35(6):1432–1451. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.010>. EDN: PHMLEP.
90. Shen C., Zuo Z. Zebrafish (Danio rerio) as an excellent vertebrate model for the development, reproductive, cardiovascular, and neural and ocular development toxicity study of hazardous chemicals. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(35):43599–43614. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10800-5>. EDN: GSWWRN.
91. Joëls M., Karst H., Sarabdjitsingh R.A. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiol.* 2018;223(2):e13066. <https://doi.org/10.1111/apha.13066>.
92. Brummelte S., Galea L.A. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience.* 2010;168(3):680–690. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.023>.
93. Laryea G., Muglia L., Arnett M., et al. Dissection of glucocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by gene targeting in mice. *Front Neuroendocrinol.* 2015;36:150–164. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.09.002>. EDN: UWKKTd.
94. Du Preez A., Eum J., Eiben I. et al. Do different types of stress differentially alter behavioural and neurobiological outcomes associated with depression in rodent models? A systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2021;61:100896. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100896>. EDN: QGBJQL.
95. Kokras N., Krokida S., Varoudaki T.Z. et al. Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents? *J Neurosci Res.* 2021;99(1):324–331. <https://doi.org/10.1002/jnr.24686>. EDN: KRKSJG.
96. Todkar A., Granholm L., Aljumah M. et al. HPA axis gene expression and dna methylation profiles in rats exposed to early life stress, adult voluntary ethanol drinking and single housing. *Front Molecular Neurosci.* 2016;8:90. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00090>.
97. Armario A., Belda X., Gagliano H. et al. Differential hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress among rat strains: methodological considerations and relevance for neuropsychiatric research. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2023;21(9):1906–1923. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666221129102852>. EDN: BVIBNF.
98. Atkinson L., Jamieson B., Khoury J. et al. Stress physiology in infancy and early childhood: cortisol flexibility, attunement and coordination. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(8). <https://doi.org/10.1111/jne.12408>.
99. Atrooz F., Alkadhi K.A., Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Curr Res Neurobiol.* 2021;2:100013. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2021.100013>.
100. Kirby E.D., Muroy S.E., Sun W.G. et al. Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2. *Elife.* 2013;2:e00362. <https://doi.org/10.7554/eLife.00362>.
101. Harada H., Mori M., Murata Y. et al. Dynamic changes of behavioral despair, HPA axis activity, and hippocampal neurogenesis in male rats induced by social defeat stress. *J Integr Neurosci.* 2023;22(2):43. <https://doi.org/10.31083/j.jin2202043>. EDN: LLFQVG.
102. Eskandari F., Salimi M., Binayi F. et al. Investigating the effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis under chronic social defeat stress in young adult male rat offspring. *Neuroendocrinology.* 2023;113(3):361–380. <https://doi.org/10.1159/000526989>. EDN: IYOONP.
103. van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>. EDN: YGOSUG.
104. Suchecki D. Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(7):e12610. <https://doi.org/10.1111/jne.12610>.
105. Suchecki D., Nelson D.Y., Van Oers H., Levine S. Activation and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the neonatal rat: effects of maternal deprivation. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20(6):169–182. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00051-b](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00051-b).
106. Halladay L.R., Herron S.M. Lasting impact of postnatal maternal separation on the developing BNST: Lifelong socioemotional consequences. *Neuropharmacology.* 2023;225:109404. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109404>. EDN: JOXFYQ.
107. Huang H., Wang Q., Guan X. et al. Effects of enriched environment on depression and anxiety-like behavior induced by early life stress: A comparison between different periods. *Behav Brain Res.* 2021;411:113389. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113389>. EDN: NVVYER.
108. Mohammadi S., Bashghareh A., Karimi-Zandi L., Mokhtari T. Understanding role of maternal separation in depression, anxiety, and pain behaviour: a mini review of preclinical research



- with focus on neuroinflammatory pathways. *Int J Dev Neurosci.* 2025;85(1):e70002. <https://doi.org/10.1002/jdn.70002>.
109. Pawluski J.L., Brummelte S., Barha C.K. et al. Effects of steroid hormones on neurogenesis in the hippocampus of the adult female rodent during the estrous cycle, pregnancy, lactation and aging. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(3):343–357. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.007>.
110. Gobinath A.R., Workman J.L., Chow C. et al. Sex-dependent effects of maternal corticosterone and SSRI treatment on hippocampal neurogenesis across development. *Biol Sex Differ.* 2017;8:20. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0142-x>.
111. Chu S.F., Zhang Z., Zhou X. et al. Low corticosterone levels attenuate late life depression and enhance glutamatergic neurotransmission in female rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2021; 42(6):848–860. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00536-w>. EDN: CQOIVR.
112. D'Souza Urban J.A., Shamsur R. Animal stress models in the study of stress and stress related physiological and psychological derangements. *Matrix Science Pharma.* 2018;2(1):03–05. <https://doi.org/10.26480/msp.01.2018.03.05>.
113. Monteiro S., Roque S., de Sá-Calçada D. et al. An efficient chronic unpredictable stress protocol to induce stress-related responses in C57BL/6 mice. *Front Psychiatry.* 2015;6:6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00006>.
114. Millstein R.A., Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(1):3–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.05.003>.
115. Murthy S., Gould E. Early Life Stress in rodents: animal models of illness or resilience? *Front Behav Neurosci.* 2018;12:157. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00157>.
116. Калинина Т.С., Сухарева Е.В., Дыгало Н.Н. Канонический и неканонический механизмы действия глюкокортикоидных гормонов стресса. *Успехи физиологических наук.* 2016;47(3):59–69. EDN: WMAPTV.
- Kalinina T.S., Sukhareva E.V., Dygalo N.N. Canonical and non-canonical mechanisms of glucocorticoid stress hormones action. *Progress in Physiological Science.* 2016;47(3):59–69. (In Russian). EDN: WMAPTV.
117. Ramsay J.M., Feist G.W., Varga, Z.M. et al. Whole-body cortisol response of zebrafish to acute net handling stress. *Aquaculture.* 2009;297(1–4):157–162. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.08.035>.
118. Abreu M.S., Giacomini A.C.V.V., Koakoski G. et al. Divergent effect of fluoxetine on the response to physical or chemical stressors in zebrafish. *PeerJ.* 2017;5:e3330. <https://doi.org/10.7717/peerj.3330>.
119. Idalencio R., Kalichak F., Rosa J.G.S. et al. Waterborne risperidone decreases stress response in zebrafish. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0140800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140800>.
120. Abreu M.S., Koakoski G., Ferreira D. et al. Diazepam and fluoxetine decrease the stress response in zebrafish. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e10322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103232>.
121. Barreto R.E., Miyai C.A., Sanches F.H.C. et al. Blood cues induce antipredator behavior in Nile tilapia conspecifics. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e54642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054642>.
122. Barreto R.E., Barbosa A., Giassi A.C.C. et al. The 'club' cell and behavioural and physiological responses to chemical alarm cues in the Nile tilapia. *Mar Freshw Behav Physiol.* 2010;43(1):75–81. <https://doi.org/10.1080/10236241003654139>. EDN: NZQAXH.
123. Speedie N., Gerlai R. Alarm substance induced behavioural responses in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res.* 2008;188(1):168–177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.10.031>.
124. Jameel M.K., Joshi A.R., Dawane J. et al. Effect of various physical stress models on serum cortisol level in Wistar rats. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(3):181–183. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7210.4116>.
125. Jaggi A.S., Bhatia N., Kumar N. et al. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurol Sci.* 2011;32(6):993–1005. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0770-6>. EDN: PKOKSR.
126. Jiang Y.Q., Kawashima H., Iwasaki Y. et al. Differential effects of forced swim-stress on the corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene transcription in the parvocellular division of the paraventricular nucleus of rat hypothalamus. *Neurosci Lett.* 2004;358(3):201–204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.01.041>.
127. Kothiyal P., Ratan P. Antistress effect of *Fagopyrum esculentum* in rats subjected to forced swimming endurance test. *Pharmacol Online.* 2011;3:290–296.
128. Cho Y.J., Kim J.H., Yim H.E. et al. Role of corticotrophin-releasing factor in the stress-induced dilation of esophageal intercellular spaces. *J Korean Med Sci.* 2011;26(2):279–283. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.279>.
129. Dayas C.V., Buller K.M., Crane J.W. et al. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci.* 2001;14(7):1143–1152. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x>.
130. Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P. et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>. EDN: YILCKD.
131. de Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>. EDN: MGRRMZ.
132. Reeb B.C., Akers K.G. Is neuroplasticity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis maternally mediated? *J Neurosci.* 2006;26(21):5589–5590. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1275-06.2006>.
133. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
134. Joëls M., Baram T.Z. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):459–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>.
135. Geerling J.C., Shin J.-W., Chimenti P.C. et al. Paraventricular hypothalamic nucleus: Axonal projections to the brainstem. *J Neurophysiol.* 2010;103(9):1460–1499. <https://doi.org/10.1002/cne.22283>.



136. Schreck C.B., Tort L. The concept of stress in fish. *Fish Physiology*. 2016;35:1–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802728-8.00001-1>.
137. Wendelaar Bonga S.E. The stress response in fish. *Physiol Rev*. 1997;77(3):591–625. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.3.591>.
138. Pietsch C., Konrad J., Wernicke von Siebenthal E., Pawlak P. Multiple faces of stress in the zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Front Physiol*. 2024;15:1373234. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1373234>. EDN: EPQDUF.
139. Reid S.G., Perry S.F. Storage and differential release of catecholamines in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and American eel (*Anguilla rostrata*). *Physiological Zoology*. 1994;67(1):216–237. <https://doi.org/10.1086/physzool.67.1.30163844>.
140. Karege F., Perret G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry research*. 2002;109(2):143–148. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00005-7).
141. Licinio J., Wong M.L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in stress and affective disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(6):519. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001211>.
142. Radahmadi M., Alaei H., Sharifi M.R., Hosseini N. Effects of different timing of stress on corticosterone, BDNF and memory in male rats. *Physiol Behav*. 2015;139:459–467. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.004>.
143. Chen Z.-Y., Jing D., Bath K.G. et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 2006;314(5796):140–143. <https://doi.org/10.1126/science.1129663>.
144. Mervaala E., Fohr J., Kononen M. et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*. 2000;30(1):117–125. <https://doi.org/10.1017/S0033291799001567>. EDN: FOPFFZ.
145. Zhou C., Zhong J., Zou B. et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>.
146. Gallo-Payet N., Battista M.C. Steroidogenesis — adrenal cell signal transduction. *Compr Physiol*. 2011;4(3):889–964. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130050>.
147. Price J.S. An evolutionary perspective on anxiety and anxiety disorders. New insights into anxiety disorders. In Tech; 2013: 3–20. <https://doi.org/10.5772/52902>.
148. Ghisleni G., Capiotti K.M., Da Silva R.S. et al. The role of CRH in behavioral responses to acute restraint stress in zebrafish. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):176–182. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.016>.
149. Liu J., Hu P., Qi X.R. et al. Acute restraint stress increases intrahypothalamic oestradiol concentrations in conjunction with increased hypothalamic oestrogen receptor β and aromatase mRNA expression in female rats. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(5):435–443. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02123.x>.
150. Parker M.O., Brock A.J., Walton R.T., Brennan C.H. The role of zebrafish (*Danio rerio*) in dissecting the genetics and neural circuits of executive function. *Front Neural Circuits*. 2013;7:63. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00063>.
151. Andersen S.L., Lyss P.J., Dumont N.L., Teicher M.H. Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877(1):756–759. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09317.x>.
152. Bondar N.P., Lepeshko A.A., Reshetnikov V.V. Effects of early-life stress on social and anxiety-like behaviors in adult mice: sex-specific effects. *Behav Neurol*. 2018;2018:1538931. <https://doi.org/10.1155/2018/1538931>. EDN: VDMICH.
153. Shams S., Khan A., Gerlai R. Early social deprivation does not affect cortisol response to acute and chronic stress in zebrafish. *Stress*. 2021;24(3):273–281. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1807511>.
154. Ramsay J.M., Feist G.W., Varga Z.M. et al. Whole-body cortisol response of zebrafish to acute net handling stress. *Aquaculture*. 2009;297(1-4):157–162. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.08.035>.
155. Song C., Berridge K.C., Kalueff A.V. "Stressing" rodent self-grooming for neuroscience research. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(9):591. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.103>. EDN: WVMNFB.
156. Kalueff A.V., Stewart A.M., Song C. et al. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(1):45–59. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>. EDN: WOMWGN.
157. Sperry M.M., Yu Y.-H., Welch R.L. et al. Grading facial expression is a sensitive means to detect grimace differences in orofacial pain in a rat model. *Scientific reports*. 2018;8(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32297-2>. EDN: KYPDNA.
158. Andresen N., Wollhaf M., Hohlbaum K. et al. Towards a fully automated surveillance of well-being status in laboratory mice using deep learning: starting with facial expression analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0228059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228059>. EDN: ASNMBX.
159. Mayo L.M., Heilig M. In the face of stress: interpreting individual differences in stress-induced facial expressions. *Neurobiol Stress*. 2019;10:100166. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100166>.
160. Brecht M., Freiwald W.A. The many facets of facial interactions in mammals. Current opinion in neurobiology. 2012;22(2):259–266. EDN: PKTKZF. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.12.003>.
161. Song C., Liu B.-P., Zhang Y.-P. et al. Modeling consequences of prolonged strong unpredictable stress in zebrafish: complex effects on behavior and physiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:384–394. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.021>. EDN: XNOZPE.
162. Nicolaides N.C., Chrousos G., Kino T. et al. Glucocorticoid Receptor. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279171/> (accessed: 15.10.2025).
163. DeAbreu M.S., Demin K.A., Giacomini A.C.V., Amstislavskaya T.G., Strekalova T., Maslov G.O., Kositsin Y., Petersen E.V., Kalueff A.V. Understanding how stress responses and stress-related behaviors have evolved in zebrafish and mammals. *Neurobiology of Stress*. 2021;15:100405. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100405>.



Об авторах

* **Сарнг Саналович Пюрвеев** — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767
Алеся Сергеевна Оськина — студентка 5-го курса, педиатрический факультет. E-mail: alesiaoskina4@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-8164-2504>; SPIN: 3925-1601
София Владимировна Уланова — студентка 5-го курса, педиатрический факультет. E-mail: sonya.ulanovaulanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-3809-058X>; SPIN: 5825-9157

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Sarng S. Purveev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767
Alesia S. Oskina — 5th year student, Pediatric Faculty. E-mail: alesiaoskina4@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-8164-2504>; SPIN: 3925-1601
Sofiia V. Ulanova — 5th year student, Pediatric Faculty. E-mail: sonya.ulanovaulanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-3809-058X>; SPIN: 5825-9157



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 615.212+616-085+547.785.51+615.015+57.087.1
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>

Сравнительная характеристика новых производных бензимидазола с потенциальными анальгетическими свойствами

Глеб Васильевич Придворов^{1,2}, Вячеслав Павлович Ганапольский^{2,3}, Александр Алексеевич Спасов¹¹ Волгоградский государственный медицинский университет, 400066, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж, Российская Федерация³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Для цитирования: Придворов Г.В., Ганапольский В.П., Спасов А.А. Сравнительная характеристика новых производных бензимидазола с потенциальными анальгетическими свойствами. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):84–92.
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>.

Поступила: 18.08.2025

Одобрена: 21.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Глеб Васильевич

Придворов

E-mail:

gleb.pridvorov@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Введение. Создание новых высокоэффективных анальгетиков представляется важной задачей в связи с распространенностью болевого синдрома как компонента различных патологий, значительно ухудшающего качество жизни пациентов. **Цель.** Изучить длительность действия двух новых опиоидных анальгетиков, определить значения их полулетальной (LD_{50}) и полуэффективной (ED_{50}), доз а также установить условный терапевтический индекс. **Материалы и методы.** Исследования анальгетической активности проводились на установке Tail Flick. Определение значения полуэффективной дозы проводилось на основании результатов дополнительного теста Tail Flick. Для расчета полулетальной дозы исследуемые вещества вводились в дозах, превышающих рассчитанную на предыдущем шаге полуэффективную более чем в 100 раз. На основании данных показателей рассчитывался интегральный терапевтический индекс. **Результаты.** Для соединения BIF-70 полуэффективная доза составила 0,7854 мг/кг, полулетальная — 304,3 мг/кг, условный терапевтический индекс — 387,45. Для BIF-72 полуэффективная доза составила 0,5852 мг/кг, полулетальная — 331,4 мг/кг, условный терапевтический индекс — 566,3. Длительность действия изученных соединений составляет не менее 150 минут при дозировках от 1 до 10 мг/кг. **Обсуждение.** Длительность действия незначительно отличается от классических опиоидных анальгетиков. Величина полулетальной дозы обоих соединений в целом соответствует классическим анальгетикам. Значение терапевтического индекса как BIF-70, так и BIF-72 заметно превосходит аналогичный параметр морфина, но уступает буторфанолу. **Выводы.** Оба соединения можно рассматривать в качестве перспективных кандидатов опиоидных анальгетиков и рекомендовать их к дальнейшему доклиническому изучению.

Ключевые слова: производные бензимидазола, опиоидные анальгетики, поведенческие тесты, анальгетическая активность, фармакокинетические показатели, терапевтический индекс

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования

© Коллектив авторов, 2025



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>

Comparative characteristics of new benzimidazole derivatives with potential analgesic properties

Gleb V. Pridvorov^{1,2}, Vyacheslav P. Ganapolsky^{2,3}, Aleksandr A. Spasov¹

¹ Volgograd State Medical University, 1 Ploshchad' Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400066, Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6Zh, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

For citation: Pridvorov G.V., Ganapolsky V.P., Spasov A.A. Comparative characteristics of new benzimidazole derivatives with potential analgesic properties. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):84–92. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.15.11.005>.

Received: 18.08.2025

Revised: 21.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Gleb V. Pridvorov

E-mail:

gleb.pridvorov@gmail.com

ABSTRACT. Introduction. The development of novel highly effective analgesics represents a critical objective due to the high prevalence of pain syndrome as a component of various pathological conditions, which significantly impairs patients' quality of life. **Aim.** The study aimed to investigate the duration of action of two novel opioid analgesics, determine their median lethal (LD_{50}) and median effective (ED_{50}) doses, and calculate their therapeutic indices. **Materials and methods.** The analgesic activity was assessed using the Tail Flick test. The ED_{50} was determined based on the results of an additional Tail Flick assay. To estimate the LD_{50} , the test compounds were administered at doses exceeding the previously determined ED_{50} by more than 100-fold. The therapeutic index was calculated as the ratio of LD_{50} to ED_{50} . **Results.** For compound BIF-70, the ED_{50} was 0.7854 mg/kg, the LD_{50} was 304.3 mg/kg, and the therapeutic index was 387.45. For BIF-72, the ED_{50} was 0.5852 mg/kg, the LD_{50} was 331.4 mg/kg, and the therapeutic index was 566.3. The duration of analgesic action for both compounds was at least 150 minutes at doses ranging from 1 to 10 mg/kg. **Discussion.** The duration of action of the studied compounds was comparable to that of classical opioid analgesics. The LD_{50} values for both substances were consistent with those of conventional opioids. Notably, the therapeutic indices of BIF-70 and BIF-72 significantly exceeded that of morphine, though they remained lower than that of butorphanol. **Conclusions.** Both compounds demonstrate promising pharmacological profiles as potential opioid analgesics and warrant further preclinical investigation.

Keywords: benzimidazole derivatives, opioid analgesics, behavioral tests, analgesic activity, pharmacokinetic parameters, therapeutic index

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых безопасных и эффективных обезболивающих средств — приоритетная задача для экспериментальной фармакологии [1] в связи с большим количеством патологий, сопровождающихся болевым синдромом, а также резким ростом злоупотребления опиоидами и увеличением числа связанных с ними смертей от передозировки, которые привели к опиоидному кризису [2]. Именно угроза продолжения и развития опиоидной эпидемии делает актуальным изменение стратегии и существенный пересмотр структуры медицинского потребления сильнодействующих опиоидных анальгетиков, таких как морфин, которые обладают неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами, низким терапевтическим индексом, что требует значительно более высоких терапевтических доз (относительно их высокой аффинности к опиатным рецепторам центральной нервной системы (ЦНС)), наркотическим потенциалом и приводит к выраженным побочным эффектам, включая угрожающие жизни и здоровью пациента [3].

Для преодоления проблемы наркотичности новых анальгетиков актуальным представляется поиск их среди селективных агонистов опиоидных рецепторов, в частности среди каппа-агонистов, которые давно признаны анальгетиками с низким потенциалом злоупотребления [4]. Однако их применение может быть связано с развитием серьезных каппа-опосредованных психотропных побочных эффектов, включая дисфорию, ангедонию и галлюцинации, механизм формирования которых обеспечивается передачей сигнала по β -аррестин-2 внутриклеточному сигнальному каскаду с активацией митогенактивируемой протеинкиназы — p38-MAPK, в противовес анальгезии при активации $G_{i/o}$ белка [5]. Данный факт позволяет рассматривать терапевтический потенциал лигандов каппа-опиоидных рецепторов, смещенных на G-белок, в качестве анальгетиков без дисфорических побочных эффектов.

В ходе предыдущих исследований, проведенных на кафедре фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ), и целенаправленного скрининга *in vitro* производных полициклических систем на основе бензимидазола, синтезированных в Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального университета (НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону) [6], был выявлен ряд соединений с высокой селективностью по отношению к каппа-опиоидным рецепторам [7]. Анализ базовых структур экспериментально протестированных субстанций показал, что 2,9-дизамещенные имидазо[1,2-*pi*]бензимидазолы являются перспек-

тивным классом химических соединений для поиска структурно новых каппа-агонистов с потенциально высоким уровнем каппа-рецепторной селективности. При этом проявление каппа-агонистических свойств у производных этого класса в значительной мере зависит от природы заместителя у ключевого атома азота в положении 9 и строения радикала во втором положении гетероциклического ядра. В последнем случае определяющим является наличие фенильного радикала в положении C² трициклической системы, а введение атомов галогена, особенно фтора, в фенильный радикал статистически значительно повышает эффективность исследуемых веществ [8]. Наиболее перспективное соединение — фторфенилпроизводное [1,2- α]-имидазобензимидазола [9] обладает выраженной анальгетической активностью (превосходящей буторфанол и морфин в экспериментах *in vivo*), а в докинг-анализе было установлено, что энергия взаимодействия данного вещества с каталитическим доменом p38-MAPK-киназы является высокой и соответствует референтному препарату, ингибитору p38-MAPK-киназы — SB203580, а способность изучаемого вещества ингибировать p38-MAPK-киназу была исследована в тесте выработки условно-рефлекторной реакции избегания места при системном введении [10].

Принадлежность избирательных ингибиторов p38-MAPK к фторфенилпроизводным имидазольных систем [11, 12] может служить предпосылкой для включения указанных фрагментов в состав новых молекул с целью создания структурно новых каппа-рецепторных агонистов со свойствами ингибиторов p38-MAPK. Данные факты стали основанием для дальнейшего поиска веществ с заданным профилем фармакологической активности, в результате которого были обнаружены [13] два соединения-лидера с наиболее выраженными анальгетическими свойствами, для которых было предложено оценить некоторые фармакокинетические и токсикологические параметры.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить длительность действия новых опиоидных анальгетиков под лабораторными шифрами BIF-70 и BIF-72, определить значения их полужизни (LD_{50}) и полуэффективной (ED_{50}) доз, а также установить условный терапевтический индекс (ТИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на половозрелых и инбредных мышах-самцах массой 23–28 г, получен-



ных из питомника лабораторных животных «Рапполово» ПАМН (Санкт-Петербург, Россия). В период проведения экспериментальных работ мышей содержали группами по 10 особей при неограниченном доступе к воде и пище, при регулируемом световом режиме (12/12 часов, включение света в 8 часов утра) и температуре 20–22 °С. Манипуляции над животными проводили с соблюдением правовых и этических норм (Постановление от 29.08.2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”»; директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

Соединения BIF-70 и BIF-72 представляют собой 2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-9Н-бензо[d]имидазо[1,2-а]имидазол и 4-(2-(2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3-метил-9Н-бензо[d]имидазо[1,2-а]имидазол-9-ил)этил)морфолин соответственно. Использованы в виде субстанции, синтезированной в НИИ ФОХ «Южный федеральный университет» г. Ростова-на-Дону.

Исследования анальгетической активности проводились на установке Tail Flick (Ugo Basile S.r.l., Varese, Италия) при мощности излучения 55% на мышам-самцах, количество и разделение на группы которых определялось в соответствии с условиями эксперимента. Распределение проводилось рандомизированно, контрольные значения регистрировались до введения веществ для каждого животного.

Оценка уровня активности веществ осуществлялась на основании увеличения продолжительности латентного периода ноцицептивного ответа на болевой раздражитель (инфракрасное излучение) [14]. Животные помещались в фиксирующую клетку для привыкания к новой обстановке за 5 минут до тестирования. Ноцицептивной реакцией считалось отдергивание хвоста от источника раздражения. Для каждого животного болевое воздействие повторялось четыре раза. Регистрация времени отдергивания осуществлялась встроенным программным обеспечением установки. Максимальное время экспозиции инфракрасного излучения составляло 15 с [15].

Вещества растворялись в дистиллированной воде и вводились внутривенно.

Для изучения продолжительности действия соединения эксперимент проводился на 40 животных, разделенных на 4 группы, в соответствии с дозировкой

исследуемого соединения. Измерения проводились через 30 минут после введения вещества, после чего повторялись в течение 3 часов каждые 30 минут на каждом животном. Затем для каждого животного рассчитывалось среднее значение продолжительности латентного периода $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Для построения графиков, отражающих изменение эффекта во времени, рассчитывалось относительное изменение скорости реакции ($\Delta\%$). Для изучения степени выраженности эффекта сравнивалось абсолютное время реакции животных до введения веществ и на стадии «плато», которая определялась на основании предыдущих расчетов.

Для определения ED_{50} был проведен дополнительный тест Tail flick по аналогичной методике на группе из 40 мышей-самцов, разделенной на 4 подгруппы в соответствии с дозой вводимого вещества. Степень выраженности эффекта также определялась на стадии «плато», определенной ранее.

Для расчета LD_{50} каждого соединения были задействованы 40 животных, рандомизированных на четыре группы, которым вводились исследуемые соединения в дозах 100, 250, 350 и 500 мг/кг. Смертность измерялась через 24 часа от момента введения.

На основании данных показателей рассчитывался терапевтический индекс по формуле:

$$\text{Терапевтический индекс} = \frac{LD_{50}}{EC_{50}}.$$

Для оценки полученных результатов проводился анализ методом two-way ANOVA с оценкой наименьшей значимой разницы Фишера. Построение графиков и математические расчеты, в том числе расчеты ED_{50} и LD_{50} , были выполнены в комплексе ПО GraphPad Prism 8 с использованием встроенного инструментария.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе изучения продолжительности эффекта было установлено, что выраженный эффект наступает через 30 минут, формируя плато, длящееся в среднем с 60-й до 90-й минуты, после чего наступает устойчивое снижение выраженности анальгетического эффекта. На рисунках 1 и 2 представлены индивидуальные кривые изменения эффекта исследуемых соединений в зависимости от времени. На рисунке 3 представлены совокупности индивидуальных значений эффекта веществ в фазе «плато».

Стоит отметить, что статистически значимое отличие от группы контроля сохранялось:

- для BIF-70 в дозе 1 мг/кг — вплоть до окончания наблюдений;

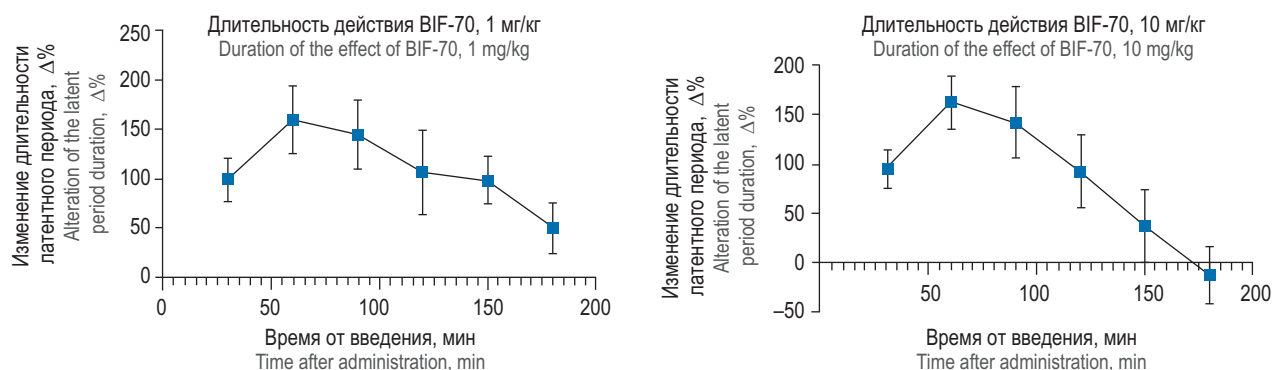


Рис. 1. Изменение выраженности эффекта соединения BIF-70 (1 и 10 мг/кг, внутривенно) во времени (рисунок авторов)

Fig. 1. Time-dependent changes in the effect intensity of BIF-70 (1 and 10 mg/kg, intraperitoneal) (drawing by the authors)

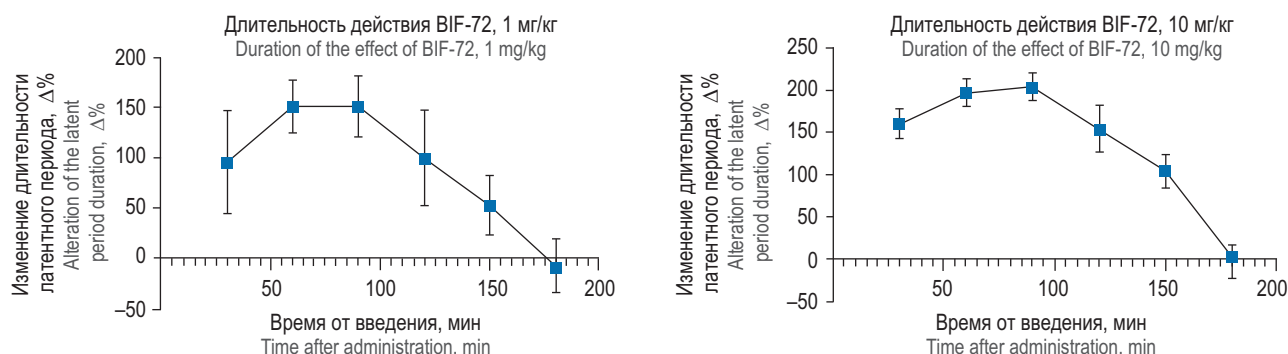


Рис. 2. Изменение выраженности эффекта соединения BIF-72 (1 и 10 мг/кг, внутривенно) во времени (рисунок авторов)

Fig. 2. Time-dependent changes in the effect intensity of BIF-72 (1 and 10 mg/kg, intraperitoneal) (drawing by the authors)

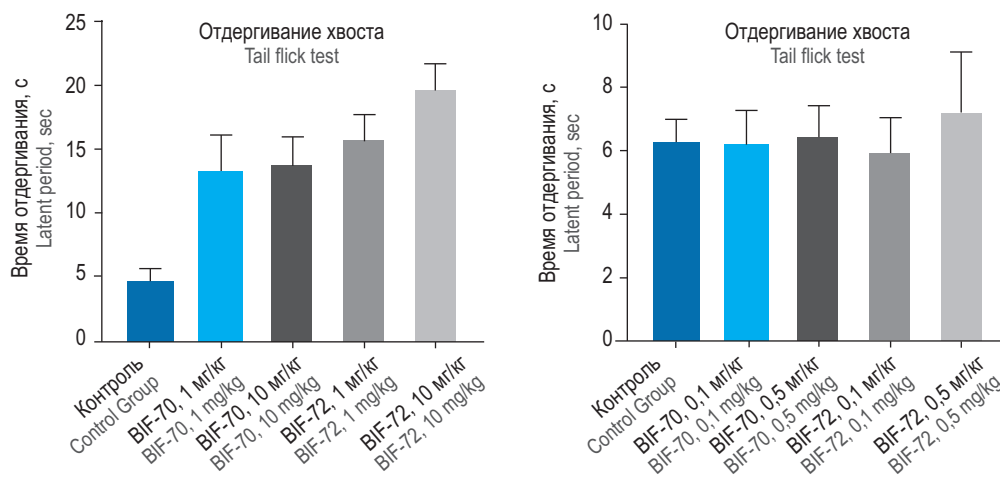


Рис. 3. Сравнение выраженности эффекта изучаемых соединений в различных концентрациях в фазе «плато» (60–90 минут от введения) (рисунок авторов)

Fig. 3. Comparison of the effect magnitude of the studied compounds at different concentrations during the plateau phase (60–90 min post-administration) (drawing by the authors)

- для BIF-70 в дозе 10 мг/кг — до 150-й минуты;
- для BIF-72 в дозе 1 мг/кг — до 150-й минуты;
- для BIF-72 в дозе 10 мг/кг — до 150-й минуты.

Далее была проведена оценка анальгетической активности исследуемых соединений в фазе «плато» в различных дозировках. Полученные результаты отражены на графиках, представленных на рисунке 3 (слева).

Отметим, что различия между BIF-70 (дозы 1 и 10 мг/кг) и BIF-72 (доза 1 мг/кг) статистически незначимы. В то же время BIF-72 (доза 10 мг/кг) незначительно, но статистически значимо превосходит остальные группы.

Таким образом, продление времени реакции в фазе «плато» для данных дозировок составило:

- для BIF-70 в дозе 1 мг/кг — $162 \pm 38,58\%$;
- для BIF-70 в дозе 10 мг/кг — $153,75 \pm 27,69\%$;

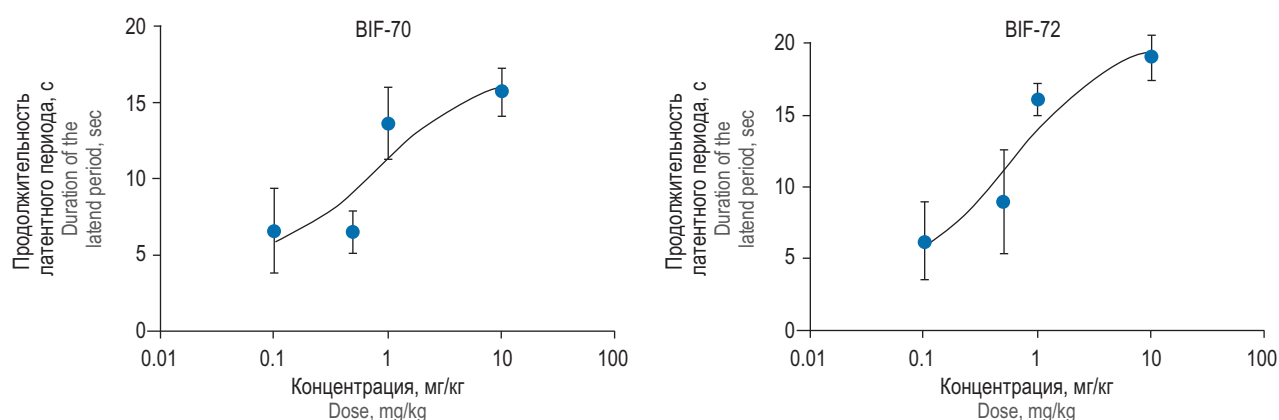


Рис. 4. График эффективности соединений BIF-70 (слева; $ED_{50}=0,7854$ (95% ДИ 0,4544–1,383) мг/кг, $R^2=0,64$) и BIF-72 (справа; $ED_{50}=0,5852$ (95% ДИ 0,3793–0,8878) мг/кг, $R^2=0,77$): ДИ — доверительный интервал; ED_{50} — полуэффективная доза, R^2 — коэффициент детерминации (рисунок авторов)

Fig. 4. Dose-response curves for compounds BIF-70 (left; $ED_{50}=0.7854$ mg/kg, 95% CI 0.4544–1.383, $R^2=0.64$) and BIF-72 (right; $ED_{50}=0.5852$ mg/kg, 95% CI 0.3793–0.8878, $R^2=0.77$): CI — Confidence interval; ED_{50} — median effective dose; R^2 — coefficient of determination (drawing by the authors)

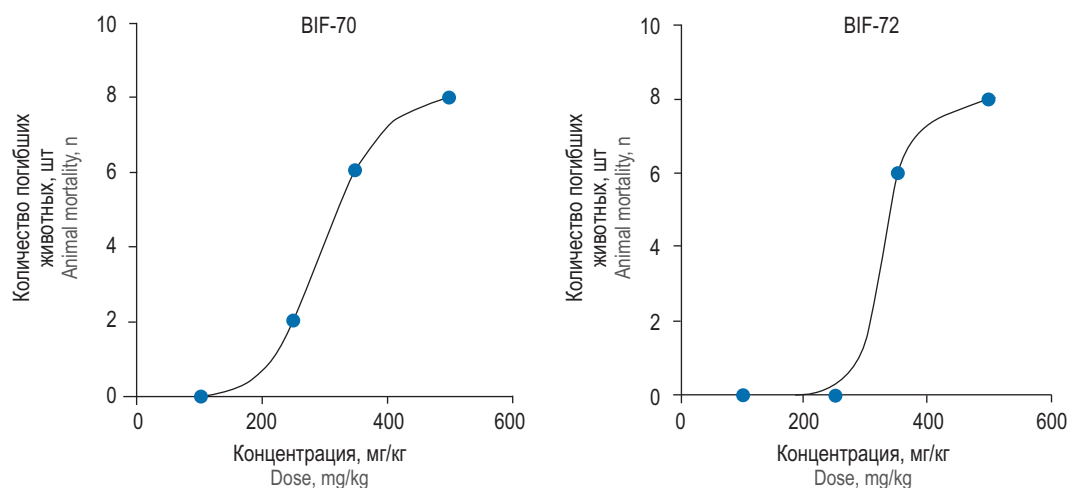


Рис. 5. Токсичность соединений BIF-70 ($LD_{50}=304,3$ мг/кг, $R^2=0,86$, ТИ=387,45) и BIF-72 ($LD_{50}=331,4$ мг/кг, $R^2=0,76$, ТИ=566,3): ТИ — терапевтический индекс, LD_{50} — полулетальная доза; R^2 — коэффициент детерминации (рисунок авторов)

Fig. 5. Dose-response toxicity curves for compounds BIF-70 ($LD_{50}=304.3$ mg/kg, $R^2=0.86$, TI=387.45) and BIF-72 ($LD_{50}=331.4$ mg/kg, $R^2=0.76$, TI=566.3): TI — therapeutic index; LD_{50} — median lethal dose; R^2 — coefficient of determination (drawing by the authors)

- для BIF-72 в дозе 1 мг/кг — $159,45 \pm 23,8\%$;
- для BIF-72 в дозе 10 мг/кг — $206,02 \pm 16,67\%$.

Что касается активности BIF-70 и BIF-72 в меньших концентрациях (0,1 и 0,5 мг/кг), то статистически значимых различий между группами, в том числе группой контроля, обнаружено не было (рис. 3, справа).

На основании полученных данных были построены графики, представленные на рисунке 4, отражающие зависимость выраженности активности от концентрации веществ, а также проведен расчет ED_{50} .

Затем для соединений был произведен расчет LD_{50} и терапевтического индекса. Были получены результаты, представленные на рисунке 5. Используемые дозировки ни в одной группе не вызвали гибель всех подопытных животных, однако была до-

стигнута LD_{80} , что было интерпретировано как удовлетворительный уровень летальности.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенных исследований было установлено, что длительность действия изученных соединений составляет порядка 150 минут при дозировках от 1 до 10 мг/кг, при том что буторфанол в схожих дозировках проявляет наиболее выраженный эффект в диапазоне от 60 до 120 минут [16], что примерно соответствует временным границам фазы «плато» для BIF-70 и BIF-72. Степень выраженности анальгетического эффекта в данном обсуждении



целенаправленно не упоминается, поскольку являлась предметом отдельной публикации [13].

Что касается полуэффektivной и полулетальной дозировок, то по данным предыдущих исследований LD₅₀ для классических анальгетиков у мышей при внутривентральном введении составляет 192 мг/кг (терапевтический индекс 192 000 в тесте «Отдергивание хвоста») для буторфанола [17] и 400 мг/кг [18] (терапевтический индекс 100) [19] для морфина.

Таким образом, можно заключить, что величина полулетальной дозы обоих соединений в целом соответствует классическим анальгетикам. Однако значение терапевтического индекса как BIF-70, так и BIF-72 заметно уступает аналогичному показателю буторфанола, что может вызвать сомнения относительно дальнейших перспектив их клинического применения. Тем не менее представляется необходимым отметить, что терапевтический индекс исследованных веществ в 4–5 раз превосходит ТИ морфина — препарата, сохраняющего свое практическое значение.

Кроме того, стоит учитывать полученные ранее результаты [13], согласно которым анальгетическая активность BIF-70 и BIF-72 в различных экспериментальных моделях сравнима с буторфанолом, причем BIF-72 не проявил ни подкрепляющего, ни дисфорического действия. Более того, данное вещество выражено подавляло болевые реакции, связанные с воспалением в специфических тестах.

В свою очередь, различия в свойствах исследованных соединений, равно как и их отличия в уровне анальгетической активности, могут быть следствием отличающейся степени сродства к каппа-опиоидным рецепторам и возможным отличием во влиянии на пострецепторные сигнальные пути. Так, ранее было показано [20], что BIF-72 проявляет более выраженную агонистическую активность в отношении каппа-опиоидных рецепторов, которая устранялась специфическим антагонистом. Данный механизм действия, предположительно, может быть связан с наличием в структуре соединения гидрированного шестичленного гетерокольца, связанного с атомом N⁹. В рамках процитированной выше публикации специалистами НИИ Физической и органической химии Южного федерального университета с целью создания более эффективных анальгетиков предлагается дальнейшее изучение свойств 2-арилимидазо[1,2-а]бензимидазолов.

ВЫВОДЫ

Подводя итог, можно отметить, что совокупность полученных данных позволяет рассматривать BIF-70 и BIF-72 в качестве перспективных опиоидных анальгетиков и рекомендовать их к дальнейшему доклини-

ческому изучению, в рамках которого предлагается проведение докинг-анализа с целью уточнения механизма действия, изучение метаболизма и хронической (в том числе органоспецифической) токсичности для более тонкой оценки безопасности соединений.

Что касается дальнейшего изучения собственно анальгетических свойств, то в этом случае наиболее перспективными представляются исследования, направленные на оценку влияния соединений на выраженность соматической боли, эффективное устранение которой характерно для опиоидергических соединений. Кроме того, как было отмечено в ранее опубликованной работе [13], BIF-72 оказывал выраженное воздействие во второй фазе модели формалиновой боли, что может быть интерпретировано как наличие противовоспалительной активности, однако нуждается в более детальном изучении и дополнительном подтверждении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Манипуляции над животными проводили с соблюдением правовых и этических норм (Постановление от 29.08.2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”»; директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Animal manipulations were carried out in compliance with legal and ethical standards (Resolution of 29.08.2014 No. 51 “On approval of SP 2.2.1.3218-14



“Sanitary and epidemiological requirements for the design, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)”); Directive of the European

Parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EU of 22 September 2010 “On the protection of animals used for scientific purposes”).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Supportive Palliat Care*. 2020;14(2):112–117. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000495>.
2. Gardner E.A., McGrath S.A., Dowling D., Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev*. 2022;34(1):43–70.
3. Соснов А.В., Семченко Ф.М., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А., Власов М.И., Радиллов А.С., Криворотов Д.В. Критерии выбора соединений для разработки сильнодействующих анальгетиков и других лекарств центрального действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(3):114–128.
4. Matthew F. Lazenka antinociceptive effects of kappa-opioid receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:293–313. https://doi.org/10.1007/164_2020_430.
5. Tarsis F. Brust biased ligands at the kappa opioid receptor: fine-tuning receptor pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:115–135. https://doi.org/10.1007/164_2020_395.
6. Жуковская О.Н., Спасов А.А., Кузьменко Т.А. и др. Синтез и фармакологическая активность трифторметилсодержащих имидазо[1,2-а]бензимидазолов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(5):3–9. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-5-3-9>.
7. Спасов А.А., Жуковская О.Н., Гурова Н.А. и др. Фармакологические свойства галогенидов 2-аминобензимидазолия и производных имидазо[1,2-а]бензимидазола. *Биоорганическая химия*. 2022;48(3):328–339. <https://doi.org/10.31857/S0132342322020233>.
8. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В., Анисимова В.А. Фторфенилпроизводные конденсированных бензимидазолов, селективные каппа-агонисты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(S):83.
9. Калитин К.Ю., Придворов Г.В., Спасов А.А., Муха О.Ю. Влияние каппа-опиоидных агонистов буторфанол и соединения РУ-1205 на биоэлектрическую активность мозга при глобальной ишемии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):128–133. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-128-133>.
10. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu., Eliseeva N.V., Semenova Yu.V., Dravolina O.A., Vasiliev P.M., Anisimova V.A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity — compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.54558>.
11. Seerden J.-P.G., Leusink-Ionescu G., Woudenberg-Vrenken T., Dros B., Molema G., Kamps J.A.M., Kellogg R.M. Synthesis and structure-activity relationships of 4-fluorophenyl-imidazole p38 α MAPK, CK1 δ and JAK2 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(15):3412–3418. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.080>.
12. Kong T.-T., Zhang C.-M., Liu Z.-P. Recent Developments of p38 α MAP kinase inhibitors as antiinflammatory agents based on the imidazole scaffolds. *Curr Med Chem*. 2013;20(15):1997–2016. <https://doi.org/10.2174/0929867311320150006>.
13. Придворов Г.В., Спасов А.А., Гананольский В.П., Дулимова А.Д., Муха О.Ю. Различные виды обезболивающей активности новых производных бензимидазола. *Педиатр*. 2025;16(1):59–68. <https://doi.org/10.17816/PED16159-68>.
14. Milind P., Yadav M. Laboratory methods for screening analgesics. *Int Res J Pharmacy*. 2013;4(1):15–19.
15. Allen J.W., Yaksh T.L. Assessment of acute thermal nociception in laboratory animals. *Methods Mol Med*. 2004;99:11–23. <https://doi.org/10.1385/1-59259-770-x:139>.
16. Gades N.M., Danneman P.J., Wixson S.K., Tolley E.A. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2000;39(2):8–13.
17. Штарёва Д.М. Обезболивающие свойства конденсированного производного бензимидазола. Дис. ... канд. фарм. наук. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет; 2014.
18. Grant G.J., Vermeulen K., Zakowski M.I., Stenner M., Turnford H., Langerman L. Prolonged analgesia and decreased toxicity with liposomal morphine in a mouse model. *Anesth Analg*. 1994;79(4):706–709. <https://doi.org/10.1213/0000539-199410000-00015>.
19. Pantouli F., Grim T.W., Schmid C.L. et al. Comparison of morphine, oxycodone and the biased MOR agonist SR-17018 for tolerance and efficacy in mouse models of pain. *Neuropharmacology*. 2021;185:108439. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108439>.
20. Жуковская О.Н., Морковник А.С., Елисеева Н.В. и др. Синтез, каппа-опиоидная и анальгетическая активность in vivo новых бифенилзамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазолов. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2025;(6):1804–1814.

REFERENCES

1. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Supportive Palliat Care*. 2020;14(2):112–117. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000495>.
2. Gardner E.A., McGrath S.A., Dowling D., Bai D. The opioid crisis: prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev*. 2022;34(1):43–70.
3. Sosnov A.V., Semchenko F.M., Tohmahchi V.N., Sosnova A.A., Vlasov M.I., Radilov A.S., Krivorotov D.V. Selection criteria of



- compounds for development of high-potent analgesics and other CNS drugs. *Drug development & registration*. 2018;(3):114–128. (In Russian).
4. Matthew F. Lazenka antinociceptive effects of kappa-opioid receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:293–313. https://doi.org/10.1007/164_2020_430.
 5. Tarsis F. Brust biased ligands at the kappa opioid receptor: fine-tuning receptor pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:115–135. https://doi.org/10.1007/164_2020_395.
 6. Zhukovskaya O.N., Spasov A.A., Kuzmenko T.A. et al. Synthesis and pharmacological activity of trifluoromethyl-containing imidazo[1, 2-a] benzimidazoles. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(5):3–9. (In Russian). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-5-3-9>.
 7. Spasov A.A., Zhukovskaya O.N., Gurova N.A. et al. Pharmacological properties of 2-aminobenzimidazolium halides and imidazo[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2022;4(3):328–339. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0132342322020233>.
 8. Spasov A.A., Grechko O.Yu., Eliseeva N.V., Anisimova V.A. Fluorophenyl derivatives of condensed benzimidazoles, selective kappa agonists. *Experimental and clinical pharmacology*. 2010;73(S):83. (In Russian).
 9. Kalitin K.Y., Pridvorov G.V., Spasov A.A., Mukha O.Y. Neuroprotective action of butorphanol and ru-1205 with evaluation of their effect on the bioelectrical activity of the brain in the global ischemia model. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):128–133. (In Russian). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-128-133>.
 10. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu., Eliseeva N.V., Semenova Yu.V., Dravolina O.A., Vasiliev P.M., Anisimova V.A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity — compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.6.54558>.
 11. Seerden J.-P.G., Leusink-Ionescu G., Woudenberg-Vrenken T., Dros B., Molema G., Kamps J.A.M., Kellogg R.M. Synthesis and structure-activity relationships of 4-fluorophenyl-imidazole p38α MAPK, CK1δ and JAK2 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(15):3412–3418. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.080>.
 12. Kong T.-T., Zhang C.-M., Liu Z.-P. Recent Developments of p38α MAP kinase inhibitors as antiinflammatory agents based on the imidazole scaffolds. *Curr Med Chem*. 2013;20(15):1997–2016. <https://doi.org/10.2174/0929867311320150006>.
 13. Pridvorov G.V., Spasov A.A., Ganapolsky V.P., Dulimova A.D., Mukha O.Y. Diverse analgesic effects of novel benzimidazole derivatives. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(1):59–68. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED16159-68>.
 14. Milind P., Yadav M. Laboratory methods for screening analgesics. *Int Res J Pharmacy*. 2013;4(1):15–19.
 15. Allen J.W., Yaksh T.L. Assessment of acute thermal nociception in laboratory animals. *Methods Mol Med*. 2004;99:11–23. <https://doi.org/10.1385/1-59259-770-x:139>.
 16. Gades N.M., Danneman P.J., Wixson S.K., Tolley E.A. The magnitude and duration of the analgesic effect of morphine, butorphanol, and buprenorphine in rats and mice. *Contemp Top Lab Anim Sci*. 2000;39(2):8–13.
 17. Shtareva D.M. Analgesic properties of a condensed benzimidazole derivative. PhD dissertation. Volgograd: Volgograd State Medical University; 2014.
 18. Grant G.J., Vermeulen K., Zakowski M.I., Stenner M., Turndorf H., Langerman L. Prolonged analgesia and decreased toxicity with liposomal morphine in a mouse model. *Anesth Analg*. 1994;79(4):706–709. <https://doi.org/10.1213/00000539-199410000-00015>.
 19. Pantouli F., Grim T.W., Schmid C.L. et al. Comparison of morphine, oxycodone and the biased MOR agonist SR-17018 for tolerance and efficacy in mouse models of pain. *Neuropharmacology*. 2021;185:108439. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108439>.
 20. Zhukovskaya O.N., Morkovnik A.S., Eliseeva N.V. et al. Synthesis, kappa-opioid and analgesic activity in vivo of new biphenyl-substituted imidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Russian Chemical Bulletin*. 2025;(6):1804–1814. (In Russian).

Об авторах

* **Глеб Васильевич Придворов** — преподаватель кафедры фармакологии. E-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>; SPIN: 7998-0743

Вячеслав Павлович Ганапольский — д.м.н., доцент, ВРИО заведующего кафедрой фармакологии. E-mail: ganvp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; SPIN: 9872-8841

Александр Алексеевич Спасов — д.м.н., профессор, академик РАН; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики. E-mail: aspasov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; SPIN: 8777-1303

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Gleb V. Pridvorov** — Lecturer of the Department of Pharmacology. E-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>; SPIN: 7998-0743

Vyacheslav P. Ganapolsky — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Acting Head of the Department of Pharmacology. E-mail: ganvp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; SPIN: 9872-8841

Alexander A. Spasov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics. E-mail: aspasov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; SPIN: 8777-1303



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 612.018+615.357+615.282+547.272
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>

Агрелакс снижает условную реакцию предпочтения места этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены

Сарнг Саналович Пюрвеев^{1, 2}, Михаил Сергеевич Некрасов², Галина Павловна Косякова^{1, 2}, Виктор Андреевич Лебедев^{1, 3, 4}, Андрей Юрьевич Юров^{1, 2}, Татьяна Евгеньевна Лебедева², Владимир Васильевич Русановский², Андрей Андреевич Лебедев^{1, 3, 4}

¹ Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178, г. Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, 190020, г. Санкт-Петербург, Лермонтовский пр, д. 44, лит. А, а/я 85, Российская Федерация

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Косякова Г.П., Лебедев В.А., Юров А.Ю., Лебедева Т.Е., Русановский В.В., Лебедев А.А. Агрелакс снижает условную реакцию предпочтения места этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):93–101. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>.

Поступила: 25.08.2025

Одобрена: 30.09.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор

для корреспонденции:

Сарнг Саналович
Пюрвеев
E-mail:
dr.purveev@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Введение. Среди орексигенных пептидов, опосредующих эмоциональные эффекты психоактивных веществ, привлекает внимание пептидный гормон грелин. Показано, что антагонист рецептора грелина агрелакс, синтезированный в ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», снижал проявления компульсивного переедания и импульсивности в модели игровой зависимости. **Цель.** Изучить влияние агрелакса на условную реакцию предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение на фоне его отмены у самцов крыс. **Материалы и методы.** У самцов крыс вырабатывали условную реакцию предпочтения места введения этанола в двухкамерной установке. В течение 8 дней вводили физиологический раствор и помещали животное в отсек установки на 1 ч. Через 2 ч вводили этанол (0,5 г/кг внутривентрально) и производили посадку в другой отсек установки на 1 ч. На 9-й день открывали дверцы между отсеками, вводили вещество (агрелакс 10 мкг в 20 мкл интраназально или вещество сравнения налоксон 1 мг/кг внутривентрально) или физиологический раствор и помещали животное в установку на 10 мин. Затем производили угашение предпочтения места в течение 7 дней, которое заключалось в ежедневном его тестировании без введения алкоголя и иных препаратов. На 11-й день эксперимента регистрировали компульсивное поведение по закапыванию шариков после введения веществ. На 18-й день эксперимента производили введение этанола и регистрировали возобновление условной реакции предпочтения места. Части животных вводили агрелакс или налоксон за 5 мин до введения этанола для определения влияния на возобновление условной реакции предпочтения места. **Результаты.** После введения физиологического раствора в 8-й день эксперимента животные проводили в ассоциированной с введением этанола камере 71% времени. У крыс, получавших агрелакс или налоксон, наблюдали снижение времени пребывания в камере, ассоциированной с этанолом, до 45% ($p < 0,05$) и 39% ($p < 0,01$) соответственно. Налоксон вызывал блокаду возобновления предпочтения места введения этанола, что проявлялось уменьшением на 26% времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола. Антагонист рецепторов грелина агрелакс (10 мкг в 20 мкл, интраназально) не вызывал снижения воспроизведения условной реакции предпочтения места введения этанола. На 10-й день эксперимента после введения физиологического раствора животные закапывали $17,2 \pm 2,3$ шарика в marble-тесте. Агрелакс и налоксон снижали число закопанных шариков на фоне отмены этанола до $13 \pm 3,5$ ($p < 0,05$) и $11 \pm 2,4$ ($p < 0,05$) соответственно. **Заключение.** Агрелакс снижает проявление условной

© Коллектив авторов, 2025



реакции предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены, что сравнимо с действием налоксона. В то же время в отличие от налоксона агрелакс не вызывает снижения возобновления предпочтения места введения этанола. Таким образом, показана важная роль системы грелина в механизмах подкрепляющего действия алкоголя и перспектива использования новых антагонистов грелина в коррекции патологического влечения.

Ключевые слова: грелин, агрелакс, условная реакция предпочтения места, алкоголь, компульсивность

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>

Agrelax reduces conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior in rats during its withdrawal

Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Mikhail S. Nekrasov², Galina P. Kosyakova^{1,2}, Viktor A. Lebedev^{1,3,4}, Andrey Yu. Yurov^{1,2}, Tatyana E. Lebedeva², Vladimir V. Rusanovsky², Andrey A. Lebedev^{1,3,4}

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13A 12th Line, V.O., Saint Petersburg, 199178, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics, 44A Lermontovsky ave., P.O. Box 85, Saint Petersburg, 190020, Russian Federation

For citation: Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Kosyakova G.P., Lebedev V.A., Yurov A.Yu., Lebedeva T.E., Rusanovsky V.V., Lebedev A.A.

Agrelax reduces conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior in rats during its withdrawal. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):93–101. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.87.30.006>.

Received: 25.08.2025

Revised: 30.09.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Sarng S. Pyurveev

E-mail:

dr.purveev@gmail.com

ABSTRACT. Introduction. Among the orexigenic peptides that mediate the emotional effects of psychoactive substances, the peptide hormone ghrelin attracts attention. It was shown that the ghrelin receptor antagonist agrelax, synthesized at the Institute of Experimental Medicine, reduced the manifestations of compulsive overeating and impulsivity in a model of gambling addiction. Aim. To study the effect of agrelax on the conditioned place preference of ethanol and compulsive behavior against the background of its withdrawal in male rats. **Materials and methods.** A conditioned place preference of ethanol was developed in male rats in a two-chamber setup, over a period of eight days, for two hours per day. In the first hour, the rats were placed in the first chamber and administered saline solution. Then, ethanol (0.5 g/kg) was administered intraperitoneally and the rats were placed in the second compartment of the setup for 1 hour. On the 9th day, the doors between the compartments were opened, and the rat test groups were administered either agrelax (10 µg in 20 µL) intranasally, naloxone (1 mg/kg) intraperitoneally, or simple saline, and the animal was placed in the setup for 10 min. Then, place preference extinction was carried out for seven days, which consisted of daily testing without the introduction of alcohol and other drugs. On the 11th day of the experiment, compulsive behavior was recorded by burying marbles in the marble test after the introduction of each of the substances. On the 18th day of the experiment, ethanol was administered and the resumption of the conditioned place preference reaction was recorded. Some animals were administered agrelax or naloxone 5 minutes before the introduction of ethanol to determine the effect on the resumption of the conditioned place preference reaction. **Results.** After the introduction of saline on the 8th day of the experiment, the animals spent 71% of the time in the chamber associated with the introduction of ethanol. In rats given agrelax or naloxone, a decrease in staying in the chamber associated with ethanol was observed, respectively, to 45% ($p < 0.05$) and 39% ($p < 0.01$). Naloxone caused a blockade of the renewal of preference for the ethanol chamber, which was manifested by a 26% decrease in the time spent in the preferred chamber associated with the introduction of ethanol. The ghrelin receptor antagonist agrelax (10 µg in 20 µL, intranasally) did not cause a decrease in the reproduction of the conditioned reaction of preference for the ethanol chamber. On the 10th day of the experiment, after the introduction of saline, the animals buried 17.2 ± 2.3 marbles in the marble test. Agrelax and naloxone reduced the number of buried marbles against the background of ethanol withdrawal to 13 ± 3.5 ($p < 0.05$) and 11 ± 2.4 ($p < 0.05$), respectively. **Conclusion.** Agrelax reduces the manifestation of the conditioned reaction of ethanol place preference and compulsive behavior in rats against the background of its withdrawal, which is comparable to the effect of naloxone. At the same time, unlike naloxone, agrelax did not cause a decrease in the resumption of ethanol place preference. Thus, we demonstrate the important role of the ghrelin system in the mechanisms of the reinforcing effect of alcohol, which invites further investigation into the use of new ghrelin antagonists in the correction of pathological craving.

Keywords: ghrelin, agrelax, conditioned reaction of place preference, alcohol, compulsivity

Funding. This study was part of the state assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine (FGWG-2025-0020), "Search for Molecular Targets for Pharmacological Intervention in Addictive and Neuroendocrine Disorders to Develop New Pharmacologically Active Compounds Acting on CNS Receptors".

© 2025 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Среди нейропептидов, опосредующих эмоциональные эффекты психоактивных веществ [1], привлекает внимание пептидный гормон грелин, открытый в конце XX в. [2]. Гормон вырабатывается в слизистой оболочке желудка, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацил-грелин) и обестатин [3, 4]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: при этом биологическую активность связывают только с первой формой — GHSR1A. Рецептор грелина локализуется в поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [5]. Показано, что грелин способствует увеличению объема принимаемой пищи, действуя на гипоталамус. В связи с этим грелин считают гормоном голода [6]. В то же время грелин вызывает аппетит, то есть включается в реализацию пищевой мотивации [7, 8].

В последние годы показано участие грелина и в механизмах подкрепления при формировании алкогольной и наркотической зависимости [7]. Так, на фоне введения грелина принятие этанола у алкоголизированных крыс вызывало повышение экстраклеточного дофамина в вентральной области покрышки [9]. Ограничение потребления пищи, вызывающее повышение уровня грелина [10], также увеличивало и вызванную амфетамином и кокаином локомоторную активность, усиливало поведение поиска кокаина и повышало самовведение кокаина и амфетамина у крыс [11]. Внутрижелудочковое и внутриструктурное (в вентральную область покрышки) введение грелина повышало потребление алкоголя у мышей [12, 13].

Грелин участвует в механизмах стресса, поскольку одной из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции рассматривается кортиколиберин (CRH). Показано, что грелин активирует нейроны CRH у мышей [14]. К экстрагипоталамическим мишеням, на которые непосредственно действует грелин, относится и система структур расширенной миндалины, стрессзависимая система головного мозга, опосредующая механизмы подкрепления и зависимости [15]. Показано, что введение грелина активирует нейроны CRH и, как следствие, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [16]. Ее включение необходимо в случае, когда грелин выполняет защитную роль от развития депрессивных симптомов при хроническом стрессе [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение участия грелина и антагониста его рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 в механизмах условного подкрепления у крыс, в течение длительного времени потреблявших этанол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. В работе были использованы 46 крыс самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 8–10 особей при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света с 8.00 до 20.00 при температуре 22 ± 2 °C. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Тест «условная реакция предпочтения места». Для выработки условной реакции предпочтения места введения этанола у крыс использовали двухкамерную установку, различающуюся гладким и решетчатым полами. Во время выработки предпочтения места животных последовательно помещали в две камеры, разделенные между собой перегородкой, на 30 мин с интервалом между посадками 2 ч в течение 8 дней. В течение 1 ч между посадками крыс содержали в домашней клетке. Перед посадкой в 1-ю камеру крысы получали внутрибрюшинную инъекцию 0,9% раствора натрия хлорида (физиологического раствора), перед посадкой во 2-ю камеру животным внутрибрюшинно вводили этанол в дозе 0,5 г/кг. Контрольной группе во 2-й камере внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Для исключения влияния текстуры пола на выработку условной реакции предпочтения места (УРПМ) введения этанола животных экспериментальной группы разделяли на две подгруппы. Крыс 1-й подгруппы первоначально помещали в отсек с решетчатым полом, 2-й подгруппы — с гладким полом. Для оценки выработки УРПМ введения этанола у крыс на 9-й день эксперимента регистрировали время нахождения в отсеках с различной текстурой пола в течение 15 мин в условиях беспрепятственного перемещения крыс в двухкамерной установке. Полученные данные представляли в процентах по времени пребывания в отсеке, ассоциированном с введением этанола, к общему времени исследования. В последующих экспериментах использовали только животных, которые проводили более 60% времени в отсеке, ассоциированном с алкоголем (критерий предпочтения камеры). Такие животные составили около половины всех крыс, у которых пытались выработать УРПМ. Данные животные



на 9-й день эксперимента однократно получали антагонист рецепторов грелина агрелакс в дозе 10 мкг в 20 мкл интраназально или налоксон 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно, без введения этанола с оценкой влияния веществ на воспроизведение (экспрессию) УРПМ. Контрольные животные в тех же условиях эксперимента получали эквивалентную дозу физиологического раствора интраназально или внутривнутрибрюшинно. Затем производили угашение предпочтения места в течение 7 дней, которое заключалось в ежедневном тестировании без введения алкоголя и иных препаратов. На 11-й день эксперимента регистрировали компульсивное поведение по закапыванию шариков в marble-тесте после введения веществ. На 7-й день угашения УРПМ не выявлялась, т.е. животные проводили в обоих отсеках приблизительно равное время. На 18-й день эксперимента производили введение этанола и регистрировали возобновление условной реакции предпочтения места. Производили внутривнутрибрюшинное введение этанола (0,5 г/кг), помещали животное в установку на 10 мин и регистрировали реакцию возобновления УРПМ (нахождение в отсеке, ассоциированном с введением этанола, более 60% времени). Части животных вводили агрелакс или налоксон за 5 мин до введения этанола для определения влияния на возобновление условной реакции предпочтения места. Части животных (9 крыс) повторно однократно вводили антагонист рецепторов грелина агрелакс 10 мкг интраназально за 5 мин до введения этанола, части (10 крыс) — налоксон 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно, а части (9 крыс) — физиологический раствор 20 мкл для определения их влияния на возобновление УРПМ.

Фармакологические вещества. В работе были использованы антагонист грелиновых рецепторов агрелакс, синтезированный в ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины», разведенный в дистиллированной воде 0,5 мг/мл, раствор вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю), и налоксон 1 мг/кг (Tocris, England), разведенный в дистиллированной воде, который вводили внутривнутрибрюшинно. В качестве контроля вводили 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме 20 мкл.

Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Sigma Stat 3.0, GraphPad Prism 6 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднеарифметическое значение и ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опыт были включены 52 крысы одного привоза, 8 животных составили контрольную группу, которая получала во время выработки УРПМ вместо этанола 0,9% раствор натрия хлорида. Животные с выработанной УРПМ на этанол были разделены на три группы: 8 животных получали во время тестирования интраназально 20 мкл 0,9% раствора натрия хлорида, 8 животных получали налоксон как препарат сравнения, в дозе 0,1 мг/кг, и 8 животных получали интраназально раствор агрелакс в дозе 20 мкг в 20 мкл. Ниже приведены данные по животным, на которых основана оценка антиалкогольного действия пептидов грелина и вещества сравнения налоксона. Контрольные животные, получившие интраназально 20 мкл физиологического раствора, проводили в камере УРПМ $81,5 \pm 5,7\%$ времени эксперимента, $p < 0,05$ по отношению к контролю. Антагонист опиоидных рецепторов налоксон снизил время пребывания в камере УРПМ (до $55,8 \pm 6,9\%$ времени эксперимента), в то время как антагонист рецепторов грелина агрелакс снижал время пребывания в камере УРПМ (до $63,8 \pm 4,7\%$ времени эксперимента) (рис. 1). Таким образом, налоксон существенно влиял на экспрессию УРПМ, а антагонист грелина агрелакс блокировал экспрессию реакции, что проявлялось уменьшением времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола.

Тест угашения УРПМ этанола показал, что в камере, ассоциированной с введением этанола, животные

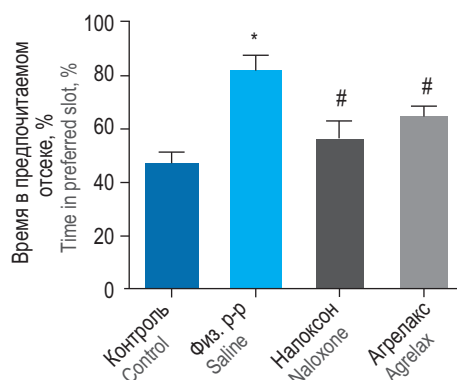


Рис. 1. Экспрессия условной реакции предпочтения места (УРПМ) введения этанола. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к группе с выработкой УРПМ введения этанола (рисунок авторов)

Fig. 1. Expression of conditioned place preference (CPPR) of ethanol. * — $p < 0.05$ in relation to the control; # — $p < 0.05$ in relation to the group with the production of CPPR with ethanol (drawing by the authors)

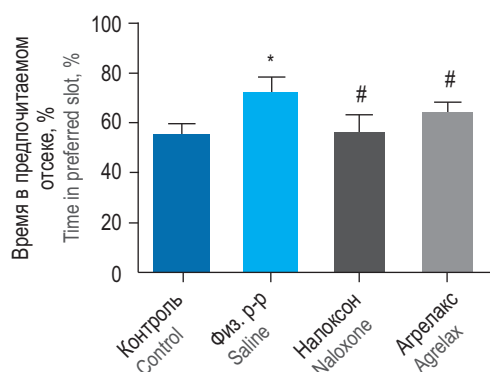


Рис. 2. Возобновление условной реакции предпочтения места (УРПМ) введения этанола. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к группе с выработкой УРПМ введения этанола (рисунок авторов)

Fig. 2. Reinstatement conditioned place preference response (CPPR) with ethanol. * — $p < 0.05$ in relation to the control; # — $p < 0.05$ in relation to the group with the production of CPPR with ethanol (drawing by the authors)

проводили $55,1 \pm 4,2\%$ времени эксперимента, то есть УРПМ не воспроизводилась и не достигала уровня 60% критерия предпочтения. После введения этанола (priming-напоминания) крысы демонстрировали возобновление УРПМ (проводили в ассоциированной с введением алкоголя камере в среднем $72,1 \pm 5,7\%$ времени эксперимента, $p < 0,05$). Антагонист рецепторов грелина агрелакс (10 мкг в 20 мкл, интраназально) на фоне введения этанола не вызывал снижения воспроизведения УРПМ введения этанола. Налоксон вызывал блокаду возобновления предпочтения места введения этанола, что проявлялось уменьшением времени нахождения в предпочитаемой камере, ассоциированной с введением этанола, до $52,9 \pm 11,2\%$ (рис. 2).

В marble-тесте на 10-й день эксперимента после введения физиологического раствора животные закапывали $16,6 \pm 1,3$ шарика. Налоксон и агрелакс снижали число закопанных шариков на фоне отмены этанола до $12,2 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) и $12,7 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) соответственно (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе показано, что интраназальное введение пептидного антагониста грелина агрелакса замедляло у них выработку УРПМ введения этанола. Экспрессия УРПМ введения этанола после ее угашения в то же время не снижалась после применения агрелакса. Аналогичное действие было нами продемонстрировано ранее после введения антаго-

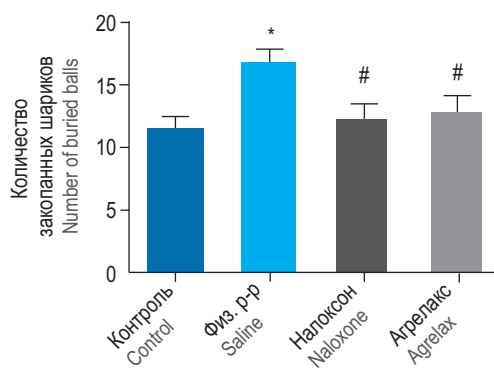


Рис. 3. Число закопанных шариков в marble-тесте на фоне отмены этанола. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю; # — $p < 0,05$ по отношению к группе с выработкой условной реакции предпочтения места введения этанола (рисунок авторов)

Fig. 3. Number of buried marbles in marble test after ethanol withdrawal. * — $p < 0.05$ in relation to the control; # — $p < 0.05$ in relation to the group with the production of conditioned place preference response with ethanol (drawing by the authors)

ниста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 на предпочтение места введения этанола у интактных крыс. Вместе с этим [D-Lys3]-GHRP-6 снижал проявления УРПМ и возобновление ее после угашения УРПМ в отличие от агрелакса [17]. Агрелакс снижал проявление условной реакции предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены, что сравнимо с действием налоксона. В то же время в отличие от налоксона агрелакс не вызывал снижения возобновления предпочтения места введения этанола. Это в целом согласуется с литературными данными, касающимися возможного участия системы грелина в механизмах подкрепления [18]. В частности, в ряде работ было показано, что грелиновая система в головном мозге важна для процессов внутримозгового подкрепления, активируемого наркотическими веществами [19, 20]. Так, введение антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 значительно снижало подкрепляющие свойства амфетамина, а также психомоторного стимулятора кокаина. Интерес представляют полученные нами данные [17], что внутрибрюшинное введение этанола в дозах 0,5–0,75–1,5 г/кг может обладать как подкрепляющими, так и аверсивными свойствами, причем с увеличением дозы этанола подкрепляющие свойства его не всегда увеличиваются. Низкие дозы этанола (0,5–0,75 г/кг), как правило, демонстрируют типичный эффект подкрепления, в данном случае ассоциированный с предпочитаемой камерой УРПМ. Это, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями животных в исследуемой неоднородной популяции.



В настоящей работе нами показано вовлечение грелиновой системы мозга в механизмы патологического влечения к алкоголю и возможность использования антагонистов грелина с целью снижения уровня подкрепления, им активированного. Исследования по грелиновой системе, приведенные в научной литературе, касались, главным образом, регуляции пищевого поведения [21]. В частности, было установлено, что ограничение потребления пищи, вызывающее повышение уровня грелина [22], также увеличивает и вызванную амфетамином или кокаином локомоторную активность, усиливает поведение поиска кокаина и повышает самовведение кокаина и амфетамина у крыс [13].

Полученные нами данные вполне согласуются и с другими экспериментами, в которых использовался антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6, по своей структуре представляющий фрагмент субстанции P, основного представителя нейрокининов, участвующих в регуляции потребления алкоголя и психоактивных веществ.

Было показано значительное снижение подкрепляющих свойств этанола, которые измеряли по уровню дофамина в прилежащем ядре и особенностям поведения (локомоторная активность и условная реакция предпочтения места). Изучение физиологической роли грелина и его рецепторов в реализации механизмов подкрепления и зависимости от психоактивных веществ, а также влияние лигандов грелина на эмоционально-исследовательскую и двигательную активность при алкоголизации и стрессорных воздействиях является актуальной проблемой как для физиологии, так и нейрофармакологии, рассматривающей систему грелина в качестве мишени для воздействия лекарственных средств [13]. При этом работ, свидетельствующих о регуляции грелином или компонентами его системы (дезацил-грелином, обестатином) эмоционально-исследовательской и двигательной активности при хронической алкоголизации, не проводилось.

Введение грелина (внутрижелудочковое или локальное в вентральную область покрышки), напротив, повышало потребление алкоголя у мышей [13]. Кроме того, было показано, что действие грелина наиболее выражено у грызунов, которые ранее уже потребляли алкоголь, так как периферическое введение грелина крысам, не потреблявшим ранее алкоголь, незначительно повышает его потребление [13, 23]. Таким образом, грелин и его GHS-R1A-рецепторы могут регулировать уровень потребления и поиск аддитивных веществ. Это позволяет сделать допущение, что лечение пациентов с алкогольной зависимостью с помощью фармакологических веществ, действующих на грелиновую систе-

му, может оказаться перспективным направлением современной психофармакологии и биологической наркологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новый антагонист рецепторов грелина агрелакс снижал проявление условной реакции предпочтения места введения этанола и компульсивное поведение крыс на фоне его отмены, что сравнимо с действием налоксона. В то же время в отличие от налоксона агрелакс не вызывал снижения возобновления предпочтения места введения этанола. В статье показана важная роль системы грелина в механизмах подкрепляющего действия алкоголя и перспектива использования новых антагонистов грелина в коррекции патологического влечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А. и др. Психофармакологический профиль ноотроподообразных пептидов. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2009;9(1–2):2517–2523.
Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. et al. Psychopharmacological profile of nootropic-like peptides. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2009;9(1–2):2517–2523. (In Russian).
2. Kaur S., Ryabinin A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of periaqueductal urocortin-containing neurons. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2010;34(9):1525–1534. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x>.
3. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A. Food-deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science*. 1979;205(4403):319–321. <https://doi.org/10.1126/science.36665>.
4. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M. et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev*. 2009;61(4):430–481. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001958>.
5. Egecioglu E., Jerlhag E., Salome N. et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol*. 2010;15(3):304–311. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00216.x>.
6. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neurosci*. 1993;53(2):303–306. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90197-n](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90197-n).
7. Abizaid A., Liu Z.W., Andrews Z.B. et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3229–3239. <https://doi.org/10.1172/JCI29867>.
8. Gualillo O., Caminos J.E., Nogueiras R. et al. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. *Obesity Res*. 2002;10(7):682–687. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.92>.
9. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L. et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol*. 2011;16(1):82–91. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x>.
10. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2002;87(6):2988. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8739>.
11. Bayer L., Mairet-Coello G., Risold P.Y. et al. Orexin/hypocretin neurons: chemical phenotype and possible interactions with melanin-concentrating hormone neurons. *Regul Pept*. 2002;104(1–3):33–39. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(01\)00320-2](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(01)00320-2).
12. Holsen L.M., Lawson E.A., Christensen K. et al. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2014;223(2):94–103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.015>.
13. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273(5277):974–977. <https://doi.org/10.1126/science.273.5277.974>.
14. Lyons A.M., Lowery E.G., Sparta D.R. et al. Effects of food availability and administration of orexigenic and anorectic agents on elevated ethanol drinking associated with drinking in the dark procedures. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2008;32(11):1962–1968. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00784.x>.
15. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010;67(9):880–886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.10.030>.
16. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M. et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2):e31462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031462>.
17. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. и др. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015;13(2):27–33.
Vinogradov P.M., Tissen I.Yu., Lebedev A.A. et al. The ghrelin receptor antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 reduces the expression of the conditioned ethanol preference response in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):27–33. (In Russian).
18. Druce M.R., Wren A.M., Park A.J. et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obesity (London)*. 2005;29(9):1130–1136. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803001>.
19. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2010;32(4):632–639. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x>.
20. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E. et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528–548. <https://doi.org/10.1002/cne.20823>.
21. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656–660. <https://doi.org/10.1038/45230>.
22. Cummings D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol. Behav*. 2006;89(1):71–84. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.022>.
23. Kroemer N.B., Krebs L., Kobiella A. et al. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addict Biol*. 2013;18(5):855–862. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00489.x>.



Об авторах

* **Сарнг Саналович Пюрвеев** — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Михаил Сергеевич Некрасов — ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1433>; SPIN: 8980-1073

Галина Павловна Косякова — к.б.н., доцент кафедры физиологии Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: kosikova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1234>; SPIN: 9987-7041

Виктор Андреевич Лебедев — к.б.н., научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы; научный сотрудник, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики. E-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>; SPIN: 1878-8392

Андрей Юрьевич Юров — к.б.н., доцент кафедры физиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: andrey@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2344-1434>; SPIN: 9987-7023

Татьяна Евгеньевна Лебедева — ассистент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0007-5494-6095>; SPIN: 6137-1475

Владимир Васильевич Русановский — д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. E-mail: russvv2058@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0432-7646>; SPIN: 7010-4530

Андрей Андреевич Лебедев — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы; научный сотрудник, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Sarng S. Pyurveev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Mikhail S. Nekrasov — Assistant, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1433>; SPIN: 8980-1073

Galina P. Kosyakova — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Physiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kosikova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9434-1234>; SPIN: 9987-7041

Viktor A. Lebedev — Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Research Scientist, Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work; Research Scientist, Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics. E-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>; SPIN: 1878-8392

Andrey Yu. Yurov — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Physiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: andrey@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2344-1434>; SPIN: 9987-7023

Tatyana E. Lebedeva — Assistant, Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0007-5494-6095>; SPIN: 6137-1475

Vladimir V. Rusanovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics. E-mail: russvv2058@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0432-7646>; SPIN: 7010-4530

Andrey A. Lebedev — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Research Fellow, Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work; Research Fellow, Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 615.011+616.8-004-082

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>

Метформин как препарат для адъювантной терапии заболеваний центральной нервной системы

Замира Магомедовна Муружева^{1, 2, 3}, Анна Валерьевна Васильева², Дарья Алексеевна Обухова¹,
Олег Николаевич Эргашев¹, Марина Николаевна Карпенко¹, Татьяна Михайловна Алексеева⁴

¹ Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

² Ленинградская областная клиническая больница, 188663, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, ул. Заозерная, д. 2, Российская Федерация

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Муружева З.М., Васильева А.В., Обухова Д.А., Эргашев О.Н., Карпенко М.Н., Алексеева Т.М. Метформин как препарат для адъювантной терапии заболеваний центральной нервной системы. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):102–115. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>.

Поступила: 09.07.2025

Одобрена: 24.09.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор**для корреспонденции:**

Замира Магомедовна
Муружева

E-mail:

zamira.muruzheva@
mail.ru

РЕЗЮМЕ. В статье обобщены современные данные о нейропротекторных свойствах метформина при заболеваниях центральной нервной системы. Основное внимание уделено механизмам действия через активацию 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), модулирующей энергетический метаболизм, аутофагию, нейровоспаление и окислительный стресс. Рассмотрены доклинические исследования, демонстрирующие снижение патологии α-синуклеина при болезни Паркинсона, уменьшение накопления β-амилоида при болезни Альцгеймера и иммуномодуляцию при рассеянном склерозе. Клинические данные демонстрируют противоречивые результаты — часть работ указывает на улучшение когнитивных/двигательных функций, другие не подтверждают значимых эффектов. Подчеркивается необходимость масштабных рандомизированных исследований для оценки роли метформина как адъювантной терапии, учитывая зависимость эффектов от дозы, длительности лечения и популяционных особенностей.

Ключевые слова: метформин, когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз

© Коллектив авторов, 2025

Источник финансирования. Исследование поддержано Государственным заданием ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», шифр FGWG-2025-0016.



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>

Metformin as an adjuvant therapeutic agent in central nervous system disorders

Zamira M. Muruzheva^{1,2,3}, Anna V. Vasilieva², Daria A. Obukhova¹, Oleg N. Ergashev¹, Marina N. Karpenko¹, Tatiana M. Alekseeva⁴

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Hospital, 2 Zaozernaya str., urban settlement Kuzmolovsky, Leningrad Region, 188663, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

For citation: Muruzheva Z.M., Vasilieva A.V., Obukhova D.A., Ergashev O.N., Karpenko M.N., Alekseeva T.M. Metformin as an adjuvant therapeutic agent in central nervous system disorders. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):102–115. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.94.84.007>.

Received: 09.07.2025

Revised: 24.09.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Zamira M. Muruzheva

E-mail:

zamira.muruzheva@mail.ru

ABSTRACT. The article reviews current evidence on the neuroprotective properties of metformin in central nervous system disorders, focusing on its mechanisms of action mediated by 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) activation, which regulates energy metabolism, autophagy, neuroinflammation, and oxidative stress. Preclinical studies demonstrate reduced α -synuclein pathology in Parkinson's disease, decreased β -amyloid accumulation in Alzheimer's disease, and immunomodulatory effects in multiple sclerosis. Clinical data reveal conflicting evidence: some studies report improvements in cognitive/motor functions, while others show no significant benefits. The authors emphasize the necessity of large-scale randomized trials to evaluate metformin's efficacy as an adjuvant therapy, given dose-dependent effects, treatment duration variability, and population-specific responses.

Keywords: metformin, cognitive impairment, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis

© 2025 by the authors

Funding. The study was supported by the State Assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine", code FGWG-2025-0016.



ВВЕДЕНИЕ

Метформин — бигуанид, ставший одним из наиболее часто используемых гипогликемических средств в связи с его экономической доступностью, высокой безопасностью и эффективностью. Механизмы противодиабетического действия метформина связаны, в первую очередь, с торможением глюконеогенеза в печени, усилением утилизации глюкозы мышцами, повышением чувствительности тканей к инсулину и снижением его инактивирования [1, 2]. Новую волну интереса к препарату вызвали полученные за последнее время данные о том, что метформин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, следовательно, может напрямую влиять на клетки центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4]. Этот тезис подтверждают результаты ряда исследований на животных моделях различных заболеваний нервной системы, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсию, инсульт и т.д. [5–8].

ЦЕЛЬ

Целью настоящего обзора было обобщить результаты исследований механизма действия и эффективности метформина в лечении заболеваний ЦНС.

МЕТФОРМИН ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, развивающееся вследствие гибели дофаминергических нейронов в черной субстанции и полосатом теле и характеризующееся развитием ригидности, брадикинезии, тремора покоя, постуральной неустойчивости и широкого спектра немоторных проявлений [9, 10]. БП является неизлечимым заболеванием, все доступные в настоящее время терапевтические подходы направлены на симптоматическую коррекцию и не препятствуют прогрессированию болезни, вследствие чего поиск новых методов лечения, изменяющих течение заболевания, является одной из основных задач. Имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают прямую связь между сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и повышенной вероятностью развития БП, что предполагает общие молекулярные механизмы, лежащие в основе данных заболеваний [11–13]. В связи с этим метформин был предложен в качестве перспективного препарата для терапии БП. В исследованиях на животных моделях БП было показано, что

нейропротективное действие метформина реализуется через комплексное воздействие на энергетический метаболизм, окислительный стресс, воспаление и аутофагию. При этом наиболее изученными являются механизмы действия метформина, опосредованные активацией 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK), которая является повсеместно экспрессируемой киназой, которая считается «датчиком» клеточного метаболического статуса. Показано, что AMPK координирует ключевые клеточные процессы, такие как аутофагия, рост клеток и контроль качества митохондрий [14]. В исследовании на модели БП (введение крысам ротенона) было показано, что курсовое 18-дневное введение метформина активирует путь AMPK-FOXO3 (транскрипционный фактор), снижает продукцию фактора роста эндотелия сосудов, степень активации каспазы-3/9 и уровень цитоплазматического цитохрома C [15]. Young-Kyoung Ryu и соавт. (2020) изучали влияние метформина на двигательные функции в мышечной модели БП, индуцированной 6-гидроксидофамином (6-OHDA). Авторы показали, что пероральное введение метформина в дозе 100–200 мг/кг в течение 4 недель активирует сигнальные пути AMPK, стимулирует продукцию нейротрофического фактора BDNF, подавляет активацию микроглии и значительно улучшает двигательные функции у мышей с БП, индуцированной 6-OHDA [16]. В другой работе, где изучался нейропротекторный потенциал и основные механизмы действия метформина на ротенон-индуцированной мышечной модели БП, было показано, что 10-дневное введение метформина (300 мг/кг в день, внутривенно) ослабило потерю дофаминергических нейронов за счет подавления перекисного окисления липидов и значительно снизило вызванное ротеноном повышение содержания расщепленной каспазы-3 и накопление α -синуклеина в черной субстанции [17]. Также N. Katila и соавт. (2017) продемонстрировали, что введение метформина приводило к снижению уровня фосфорилированного по серину 129 α -синуклеина (α -синуклеин pSer129) через активацию протеинфосфатазы 2A (PP2A), которая, как известно, опосредует дефосфорилирование α -синуклеина. По мнению авторов, активация PP2A метформином может происходить как через AMPK-зависимые, так и через AMPK-независимые пути [18]. Аналогичные результаты были получены при введении метформина (в дозе 200 мг/кг в день) мышам в 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП)-модели БП: наблюдалось значительное снижение уровня α -синуклеина pSer129, обусловленное активацией PP2A. В этом исследовании опосредованное метформином снижение уровня патологического α -синуклеина совместно с активацией аутофагии, повышением продукции нейро-



трофических факторов (BDNF, GDNF) и регуляцией нисходящих сигнальных путей (Akt, Erk1/2) способствовало восстановлению содержания дофамина в стриатуме и улучшению двигательных функций мышей [19]. Кроме того, метформин ослабляет нейровоспаление, вызванное липополисахаридом (ЛПС), что может быть связано с ингибирующим действием препарата на транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B (усилитель ядерной цепи каппа активированных В-клеток) в ядро и подавлением продукции провоспалительных цитокинов в различных типах клеток [20, 21]. Это немаловажный факт, поскольку существует модель БП, в которой ряд звеньев патогенеза БП моделируется путем введения высоких доз ЛПС лабораторным животным [22]. Однако, несмотря на наличие внушительного количества исследований, демонстрирующих позитивные эффекты метформина при БП, существуют работы, демонстрирующие обратные результаты. Так, в исследовании 2016 года было показано, что метформин усугублял повреждение дофаминергических нейронов у мышей с МФТП-моделью БП [23]. Также неоднозначны и имеющиеся на сегодняшний день клинические данные по влиянию метформина на течение БП. Согласно исследованию M.L. Wahlqvist и соавт. (2012), у пациентов с СД2 риск развития БП удваивался, а при применении гипогликемических препаратов снижался до 1,3; доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ) составил 0,77–2,19. При этом применение метформина в качестве монотерапии не снижало риск развития БП, в то время как при совместном применении метформина и сульфонилмочевины риск развития БП снижался до 0,78 (0,61–1,01) [13]. Проведенный в США в 2019 году анализ 5-летнего наблюдения за 5528 пациентами с СД2 (средний возраст $63,2 \pm 10,9$ года) показал, что длительная терапия метформин (более 4 лет) значительно снижала риск развития БП среди пациентов с СД2 (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,12–0,31) [24]. Напротив, согласно систематическому обзору, опубликованному в 2020 году, в котором анализировались 19 исследований с участием более 250 000 человек, положительных эффектов, связанных с использованием метформина для лечения БП, выявлено не было. Более того, обзор показал, что использование метформина может даже повышать риск развития БП [25]. В то же время в 2023 году был опубликован метаанализ, охватывающий 15 исследований с участием в общей сложности 2 910 405 пациентов с СД2, который не выявил значимой связи гипогликемических препаратов, включая метформин, сульфонилмочевину, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и глитазоны с риском развития БП [26].

Примечательно, что недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование показало, что эксенатид, агонист рецепторов ГПП-1, улучшает двигательные функции у пациентов с БП [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение ГПП-1 метформином может быть еще одним потенциальным молекулярным механизмом, способствующим его нейропротекторному действию при БП [28]. Кроме того, интересен тот факт, что метформин не влияет на фармакотерапевтические эффекты леводопы, что позволяет предположить, что сочетание обоих препаратов может быть полезным при лечении леводопы-индуцированных дискинезий при БП без ущерба для эффективности леводопы [29]. Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшего изучения метформина как препарата, потенцирующего действие противопаркинсонических средств.

МЕТФОРМИН ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков. Основной гистопатологической особенностью БА является отложение β -амилоида (A β) в паренхиме головного мозга и в стенках сосудов (с формированием сенильных бляшек), который обладает нейротоксическими свойствами, что приводит к повреждению и гибели нейронов. Существует множество доказательств того, что молекулярные механизмы развития СД2 и БА имеют точки соприкосновения и одной из общих черт, связывающих оба заболевания, является резистентность к инсулину. В частности, показано, что инсулиновая резистентность клеток головного мозга (особенно в гиппокампе и коре) ассоциирована с накоплением A β и тау-патологией [30]. Сигнализация инсулина в мозге, имеющая решающее значение для нейронной функции, включает активацию инсулиновых рецепторов (IR) и IGF-1R, что приводит к фосфорилированию белка IRS и последующей активации путей PI3K/Akt и MAPK, влияющих на метаболизм глюкозы, синаптическую пластичность и выживаемость клеток. При резистентности к инсулину этот каскад нарушается из-за повышенного фосфорилирования серина/треонина белков IRS, сниженного фосфорилирования тирозина и сниженной активации данного пути [31, 32]. В этой



связи одним из основных направлений изучения механизмов действия метформина при БА является анализ влияния на инсулиновую резистентность и сигнализацию инсулина в головном мозге.

Было показано, что метформин повышает чувствительность к инсулину в ЦНС, активируя AMPK и усиливая сигнальный путь инсулина/IGF-1 [33]. В исследовании K.A. DiTacchio (2015) на трансгенных мышцах AβPP было показано, что введение метформина (в дозе 350 мг/кг в день) на протяжении 14–16 месяцев повышает чувствительность к инсулину у самцов, увеличивает продолжительность жизни и замедляет деградацию эстрального цикла у самок [34]. Метформин улучшал также когнитивные функции у трансгенных мышей APP/PS1 (животная модель БА) и способствовал уменьшению отложения патологических белков Aβ и тау в гиппокампе и коре головного мозга [35]. S.A. Farg и соавт. показали, что метформин снижает экспрессию белков APPc99 и p-tau у мышей SAMP8 (животные, характеризующиеся ускоренным старением; они спонтанно развивают признаки старения уже к 6–8 месяцам вместо 18–24 месяцев у обычных мышей, что делает их удобной моделью для исследований). Таким образом, применение метформина у мышей SAMP8 значительно снизило гиперфосфорилирование белков тау и APPc99, что привело к улучшению процессов обучения и памяти [36].

Механизмы влияния метформина на снижение накопления Aβ и тау-белка связывают с активацией AMPK, которая в свою очередь активирует киназу MARK1, регулирующую процессинг амилоидного предшественника (APP), кроме того, AMPK усиливает аутофагию через ингибирование mTOR, способствуя клиренсу Aβ [37]. Однако в некоторых работах длительное применение метформина повышало уровень Aβ в связи с подавлением инсулиновой деградации (IDE), участвующей в разрушении Aβ [38].

Еще один механизм нейропротекторного действия метформина при БА опосредован его противовоспалительными эффектами. Известно, что при БА, как и при БП, активированная микроглия, выделяя провоспалительные цитокины, интенсифицирует процесс нейровоспаления. Метформин ингибирует активацию NF-κB через AMPK, снижая выработку цитокинов. Так, в моделях на грызунах метформин уменьшал активацию микроглии и астроглиоз, улучшая нейрональную выживаемость [37]. Кроме того, показано, что метформин активирует AMPK/PGC-1α-зависимый биогенез митохондрий, повышая энергетический метаболизм [39]. Однако в высоких дозах метформин может ингибировать комплекс I дыхательной цепи, усиливая окислительный стресс (парадоксальный эффект) [40].

Помимо доклинических исследований в настоящее время существует множество работ, демонстрирующих эффективность метформина при БА в клинической практике. В исследовании Tseng Chin-Hsiao (2019) было показано, что метформин останавливает или замедляет начало деменции у взрослых пациентов с СД2 [41]. В Колумбийском университете (Нью-Йорк) с 2008 по 2012 год проводилось пилотное исследование на 80 пациентах с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами. Участники имели избыточный вес, однако ни у кого из них не было СД. Пациенты получали либо метформин в суточной дозе 2000 мг, либо плацебо в течение года. Для оценки когнитивных функций использовали тест на системное мышление (SRT), а также когнитивную субшкалу шкалы оценки БА (ADAS-Cog). Вторичной конечной точкой была абсорбция глюкозы позитронно-эмиссионной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (18ФДГ-ПЭТ) в задней поясной извилине, а также плазменные уровни Aβ42, наиболее токсичной формы пептида Aβ. Группа метформина показала немного более высокие результаты по SRT, чем группа плацебо ($9,7 \pm 8,5$ против $5,3 \pm 8,5$; $p=0,02$). Различий по шкале ADAS-Cog, поглощению глюкозы и уровню плазменных Aβ42 между группами выявлено не было [42]. A.M. Koenig и соавт. (2017) провели аналогичное исследование, однако помимо оценки когнитивных функций и нейровизуализации у пациентов измерялась концентрация метформина в спинномозговой жидкости (СМЖ). По результатам исследования было показано, что применение метформина способствует улучшению исполнительных функций, обучения и внимания. Исследователи отметили также, что метформин оказался безопасным, хорошо переносимым и измеримым в СМЖ при средней стационарной концентрации $95,6$ нг/мл [43]. Любопытное исследование было проведено по данным Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера (ADNI¹) в 2022 году. Помимо когнитивных функций в оценку были включены уровни Aβ, тау и фосфорилированного тау в СМЖ, а также данные нейровизуализации (оценивались объем гиппокампа и толщина коры). Оказалось, что у пациентов с СД2, получавших лечение метформином на ранних стадиях БА, наблюдались лучшие когнитивные показатели и более низкие уровни тау и фосфорилированного тау в СМЖ, чем у пациентов, не получавших метформин. Также у пациентов, получавших метформин, были менее выражены явления атрофии в гиппокампе и коре по данным нейровизуализации [44]. Однако, несмотря на множество исследований, демонстрирующих положительные эффекты метформина на когнитивные

¹ <https://adni.loni.usc.edu/> (дата обращения: 10.09.2025).



функции, существуют работы, ставящие под сомнение имеющиеся результаты. Так, недавно проведенный метаанализ не выявил значимой связи между применением метформина и риском развития БА (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,88–1,56; $p=0,291$). Более того, анализ подгрупп показал, что среди азиатов риск развития БА был значительно выше у пациентов, принимавших метформин, чем среди тех, кто его не принимал (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,24–2,37; $p=0,001$) [45].

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование MET-FINGER (фаза IIb), которое оценивает новый мультимодальный подход к профилактике когнитивных нарушений и инвалидизации, сочетающий модификацию образа жизни (диета, физическая активность, когнитивная тренировка, мониторинг сердечно-сосудистых/метаболических факторов риска, социальное взаимодействие) с применением метформина у пожилых людей с повышенным риском деменции, не страдающих диабетом. Планируется, что по результатам исследования будут представлены решающие доказательства для внедрения инновационных комбинированных стратегий для профилактики БА [46].

С 2021 года ведется многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование метформина в профилактике деменции при БА, фазы 2/3 (MAP). В этом исследовании участвуют 326 человек в возрасте от 55 до 90 лет, с избыточным весом или ожирением, без диабета и с ранними или поздними легкими когнитивными нарушениями. Участники исследования применяют 2000 мг метформина пролонгированного действия в день или плацебо (1:1). Помимо нейropsychологического обследования проводится оценка изменения объемов гиппокампа и гиперинтенсивности белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации, изменения стандартизированного коэффициента поглощения (SUVR) $A\beta$, изменения SUVR тау в медиальной и нижнелатеральной височной коре, а также изменения в плазме биомаркеров БА. Предполагается, что исследование продлится до 2027 года [47].

Таким образом, метформин демонстрирует потенциал для модуляции ключевых механизмов БА ($A\beta$ - и тау-патология, нейровоспаление, инсулиновая резистентность), однако его эффекты зависят от дозы, возраста, длительности применения и времени начала терапии. Требуется дальнейшие доклинические исследования для оптимизации режимов применения и уточнения рисков.

МЕТФОРМИН ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит

комплекс аутоиммуновоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни.

Роль иммунной системы и нейровоспаления в развитии данного заболевания в настоящее время не вызывает сомнений и подтверждается высокой эффективностью применяемых для лечения РС современных иммуномодулирующих препаратов. Однако, несмотря на эффективность применяемых лекарственных средств, заболевание неуклонно прогрессирует, переходя во вторично-прогрессирующую форму, развивающуюся вследствие неизбежной дегенерации нейронов, что требует поиска новых фармакологических агентов, воздействующих не только на воспалительные, но также и на нейродегенеративный процесс при РС. Метформин стал перспективным кандидатом для лечения РС благодаря разнообразным механизмам действия и хорошо зарекомендовавшему себя профилю безопасности. В исследованиях последних лет показано, что метформин оказывает влияние на важнейшие иммунопатологические механизмы, лежащие в основе развития системных аутоиммунных заболеваний, такие как баланс Т-хелперов 17 (Th17) и регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), продукция аутоантител, поляризация макрофагов и синтез цитокинов [48]. Так, W. Duan и соавт. (2019) показали, что метформин путем активации AMPK подавляет пролиферацию Т-клеток и дифференцировку клеток Th17, одновременно способствуя развитию Tregs *in vitro*. Авторы продемонстрировали, что введение метформина мышам NOD (мыши со спонтанно развивающимся аутоиммунным сахарным диабетом 1-го типа) в дозе 200 мг/кг облегчает течение аутоиммунного инсулинового синдрома и существенно снижает количество интерферона- γ (IFN- γ) и CD4 (+) интерлейкин-17 (IL-17) (+) Т-клеток [49]. N. Nath и соавт. (2010) показали, что метформин (20–100 мг/кг) успешно замедлил прогрессирование заболевания, уменьшил инфильтрацию иммунных клеток и снизил экспрессию провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-17) и провоспалительных медиаторов, таких как матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) и хемокин RANTES/CCL5, в ЦНС животных с экспериментальным аутоиммунным энцефалитом (ЭАЭ). Авторы продемонстрировали, что метформин активировал AMPK в макрофагах и тем самым ингибировал биосинтез фосфолипидов и нейтральных липидов, а также подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов, индуцированных эндотоксином (ЛПС), и их медиаторов (iNOS и циклооксигеназа) [50].

Эффекты метформина на В-клетки включают модуляцию процессов активации и дифференци-



ровки, снижение продукции антител и влияние на воспаление, опосредованное В-клетками, играющее ключевую роль в патогенезе РС [51]. Влияние метформина на пути mTOR способствует снижению пролиферации воспалительных клеток и регулируемой дифференцировке иммунных клеток. Кроме того, эта модуляция влияет на процессы регенерации миелина и на механизмы выживания нейронов. В недавнем исследовании N. Sanadgol и соавт. (2020) было показано, что метформин (50 мг/кг массы тела в день) индуцирует ремиелинизацию у мышей с купризон-индуцированной демиелинизацией посредством прямой активации AMPK и опосредованной регуляции пути AMPK/Nrf2/mTOR в олигодендроцитах. Метформин также снизил содержание маркеров апоптоза мозга (соотношения расщепленной каспазы-3/ α -тубулина и Bax/Bcl-2) и улучшил двигательную активность мышей в тесте «Открытое поле» [52]. В другом исследовании изучалось влияние метформина на ремиелинизацию в «остром» и «отсроченном» периоде ЭАЭ. Метформин способствовал снижению демиелинизации и улучшению двигательных функций у мышей с ЭАЭ в «остром» периоде, однако не показал своей эффективности в «отсроченном» периоде [53].

В отличие от множества многообещающих фундаментальных исследований действия метформина на животной модели РС–ЭАЭ, количество работ, направленных на изучение влияния метформина на пациентах с РС, ограничено. Когортное исследование, проведенное L. Negrotto и соавт. на пациентах с РС, получающих метформин (850–1500 мг/день), продемонстрировало значительное снижение общего количества новых Т2-очагов и очагов, накапливающих контраст, в головном и спинном мозге по данным нейровизуализации. Эффект наблюдался после 6 месяцев терапии и продолжался до 24 месяцев. Кроме того, исследование показало повышенную экспрессию AMPK, сниженную выработку ИФН- γ и ИЛ-17 и повышенный процент Tregs у пациентов с РС, получавших метформин [54]. В 2024 году опубликованы результаты поискового проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования, целью которого было изучить эффективность и безопасность метформина в качестве адъювантной терапии к интерферону бета 1а (ИФН β -1а) у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС). У пациентов оценивались ИЛ-17, ИЛ-22, малоновый диальдегид (МДА), Т2-очаги на магнитно-резонансной томографии (МРТ) и расширенная шкала статуса инвалидизации (EDSS) на исходном уровне и через 6 месяцев. По результатам исследования было показано, что добавление метформина к ИФН β -1а способствовало снижению маркера

окислительного стресса — малоновому диальдегиду, однако статистически значимого эффекта на иммунологические, нейровизуализационные и клинические показатели обнаружено не было [55].

В настоящее время проводится несколько клинических исследований (I и IIa фаза), направленных на изучение эффективности метформина при РС. Эти исследования изучают воздействие метформина на процессы ремиелинизации, модулирование иммунных реакций и влияние на нейродегенерацию при различных подтипах РС. Результаты исследований еще не опубликованы, что не позволяет сделать выводы об успешности клинических исследований.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метформина при РС, однако необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы окончательно установить терапевтическую ценность метформина, в частности его потенциал для улучшения существующих методов лечения РС и обеспечения нейропротекторного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В неврологии программы перепрофилирования лекарственных средств включают поиск препаратов, обладающих нейропротективной активностью или потенцирующих действие нейропротекторов, среди известных и широко применяемых лекарственных средств. Основанием для поиска нейропротективных свойств у препаратов иного назначения является тот факт, что сигнальные пути в клетке характеризуются большим количеством перекрестных взаимодействий, и некоторые из них могут вовлекаться в процесс стимулирования/интенсификации выживаемости нейронов. Найти такие пересечения возможно благодаря достижениям геномики, протеомики, биоинформатики, появлению мощных аналитических систем. Анализ современной литературы показал, что высоким нейропротекторным потенциалом обладают гипогликемические средства, в частности метформин. В настоящее время профилактическая и терапевтическая значимость метформина при заболеваниях нервной системы широко изучена. Согласно литературным данным, метформин может модифицировать процесс аутофагии, предотвращать митохондриальную дисфункцию, уменьшать нейровоспаление, оказывать нейропротективный эффект. Однако есть исследования, в которых не выявлены нейропротективные эффекты метформина. Это может быть связано с различиями в моделях животных и различными дозами препарата. Клинические исследования метформина в терапии заболеваний нервной системы продвигаются



Таблица 1

Эффекты метформина при заболеваниях центральной нервной системы (составлено авторами)

Table 1

Effects of metformin in diseases of the central nervous system (compiled by the authors)

Заболевание Disease	Животная модель или клинические испытания Animal model or clinical trials	Доза препарата / способ введения Dosage of the drug / route of administration	Механизмы, эффекты Mechanisms, effects	Ссылки на литературу References to literature
Болезнь Паркинсона Parkinson's disease	Мыши, МФТП-модель Mice, MPTP model	200 мг/кг, внутрибрюшинно 200 mg/kg, intraperitoneally	• улучшение двигательных функций; • improvement of motor functions; • повышение уровня дофамина в полосатом теле; • increased dopamine levels in the striatum; • снижение каспазы-3 и ингибирование апоптоза; • decreased levels of caspase-3 and inhibition of apoptosis; • снижение активации астроглии; • attenuation of astroglial activation; • активация AMPK и ингибирование mTOR; • AMPK activation and mTOR inhibition; • активация PP2A и снижение α-син pSer129; • activation of PP2A and reduction of pS129-α-syn; • повышение уровня нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) и активация нисходящих сигнальных путей (Akt, Erk1/2); • increased levels of neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and activation of downstream signaling pathways (Akt, Erk1/2)	[19]
	Мыши, ротеноновая модель Mice, rotenone model	300 мг/кг, внутрибрюшинно 300 mg/kg, intraperitoneally	• предотвращение дегенерации дофаминергических нейронов в черной субстанции; • prevention of degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra; • снижение апоптоза, опосредованного каспазой-3; • attenuation of caspase-3-mediated apoptosis; • снижение накопления α-синуклеина; • decreased α-synuclein accumulation; • снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов (4-HNE, MDA); • decreased levels of lipid peroxidation products (4-HNE, MDA)	[17]
	Мыши, модель 6-гидроксидоamina (6-OHDA) Mice, 6-hydroxydo- tamine (6-OHDA) model	100–200 мг/кг, перорально 100–200 mg/kg, orally	• улучшение двигательных функций; • improvement of motor functions; • активация сигнальных путей AMPK, стимуляция продукции нейротрофического фактора BDNF; • activation of AMPK signaling pathway, stimulation of BDNF production; • подавление активации микроглии; • suppression of microglial activation	[16]
	Крысы, ЛПС- индуцированная модель Rats, LPS-induced model	150 мг/кг 2 раза в день, перорально 150 mg/kg 2 times a day, orally	• уменьшение количества активированных микроглиальных клеток; • decreased number of activated microglial cells; • снижение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6) и микроглиальных провоспалительных фенотипов; • decreased levels of proinflammatory cytokines (TNF, IL-1β, IL-6) and microglial proinflammatory phenotypes; • снижение выработки активных форм кислорода; • decreased production of reactive oxygen species	[56]



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Заболевание Disease	Животная модель или клинические испытания Animal model or clinical trials	Доза препарата / способ введения Dosage of the drug / route of administration	Механизмы, эффекты Mechanisms, effects	Ссылки на литературу References to literature
Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease	Трансгенные мыши A β PP A β PP transgenic mice	350 мг/кг, перорально 350 mg/kg, orally	- повышение чувствительности к инсулину у самцов; - increased insulin sensitivity in males; - увеличение продолжительности жизни у самок; - extended lifespan in females	[34]
	Мыши SAMP8 SAMP8 mice	20–200 мг/кг, подкожно 20–200 mg/kg, subcutaneously	- улучшение обучения и памяти; - improvement of learning and memory; - снижение гиперфосфорилирования белков tau и APPc99; - reduction of hyperphosphorylation of tau and APPc99 proteins	[36]
	Крысы, скополамин- индуцированные когнитивные нарушения Rats, scopolamine- induced cognitive impairment	50, 100–200 мг/кг, через зонд 50, 100–200 mg/kg, via tube	- улучшение обучения и памяти; - improvement of learning and memory; - повышение уровня фосфорилированной AMPK; - increased levels of phosphorylated AMPK; - снижение уровня малонового диальдегида (MDA); - decreased levels of malondialdehyde (MDA); - повышение активности супероксиддисмутазы (SOD) в гиппокампе; - increased superoxide dismutase (SOD) activity in the hippocampus	[39]
	Трансгенные мыши APP/PS1 APP/PS1 transgenic mice	4 мг/мл в питьевой воде 4 mg/ml in drinking water	- способствование фагоцитозу белков Aβ и tau за счет усиления способности микроглиальной аутофагии - promotion of the phagocytosis of Aβ and tau proteins due to enhanced microglial autophagy capability	[35]
	Клинические данные Clinical data	2000 мг/день 2000 mg/day	- снижение риска развития деменции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа; - reduced risk of developing dementia in patients with type 2 diabetes mellitus; - улучшение результатов селективного теста на память у пациентов с легкими когнитивными нарушениями без диабета; - improved selective reminding test performance in patients with mild cognitive impairment without diabetes; - снижение уровней tau и фосфорилированного tau в СМЖ; - decreased levels of tau and phosphorylated tau in CSF	[42–44]
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	Мыши C57BL/6 и SJL, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит C57BL/6 and SJL mice, experimental autoimmune encephalomyelitis	20–100 мг/кг, через зонд 20–100 mg/kg, via tube	- замедление прогрессирования заболевания; - attenuation of the disease progression; - ограничение инфильтрации мононуклеарных клеток в ЦНС; - restriction of mononuclear cell infiltration into the central nervous system; - снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН-γ и ФНО-α) в ЦНС; - down-regulation of the expression of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-17, IFN-γ and TNF-α) in the central nervous system; - подавление экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 и хемокина (RANTES); - suppression of matrix metalloproteinase 9 and chemokine (RANTES) expression	[50]



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Заболевание Disease	Животная модель или клинические испытания Animal model or clinical trials	Доза препарата / способ введения Dosage of the drug / route of administration	Механизмы, эффекты Mechanisms, effects	Ссылки на литературу References to literature
	Мыши C57BL/6, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит C57BL/6 mice, experimental autoimmune encephalomyelitis	100 мг/кг, через зонд 100 mg/kg, via tube	• снижение уровня Th17 и способствование пролиферации Tregs; • decreased Th17 levels and promotion of Tregs proliferation; • повышение уровней противовоспалительных цитокинов, трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и ИЛ-10; • increased levels of anti-inflammatory cytokines, transforming growth factor-β (TGF-β) and IL-10; • подавление активации пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR); • suppression of activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway	[48]
	Крысы, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит Rats, experimental autoimmune encephalomyelitis	150 мг/кг, через зонд 150 mg/kg, via tube	• ослабление клинических симптомов; • alleviation of clinical symptoms; • повышение уровней Tregs и снижение уровней Th1 и Th17 в периферической нервной системе (ПНС) и ЦНС; • increased levels of Tregs and decreased levels of Th1 and Th17 in the peripheral nervous system (PNS) and CNS; • снижение демиелинизации и потери аксонов; • attenuation of demyelination and axonal loss; • ослабление воспалительных реакций и повышение экспрессии нейротрофических факторов, посредством активации AMPK; • attenuation of inflammatory responses and increased expression of neurotrophic factors via AMPK activation; • подавление окислительного стресса; • suppression of oxidative stress	[57, 58]
	Пациенты с ремиттирующим РС, когортное исследование Patients with relapsing-remitting MS, cohort study	850–1500 мг/день 850–1500 mg/day	• снижение общего количества новых T2-очагов и очагов, накапливающих контраст, в головном и спинном мозге; • decrease in the total number of new T2 lesions and contrast-enhancing lesions in the brain and spinal cord; • повышение экспрессии мРНК AMPK; • increased AMPK mRNA expression; • снижение выработки ИФН-γ и ИЛ-17 и повышение процента Tregs; • decreased production of IFN-γ and IL-17 and an increase in the percentage of Tregs	[54]
	Пациенты с ремиттирующим РС, клиническое исследование Patients with relapsing-remitting MS, clinical trial	2000 мг/день 2000 mg/day	• снижение уровня малонового диальдегида (MDA) • decreased levels of malondialdehyde (MDA)	[55]



медленно, большинство из них представляют собой проспективные или ретроспективные клинические исследования, крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по-прежнему не хватает. Данные обобщены в таблице 1.

Таким образом, настоящий обзор литературы подтверждает, что метформин может рассматриваться как потенциальный препарат для профилактики и терапии заболеваний ЦНС, однако для обеспечения более адекватной клинической доказательной поддержки необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение ис-

следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Y.W., He S.J., Feng X., Cheng J., Luo Y.T., Tian L., Huang Q. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:2421–2429. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141675>.
- Tan M.H., Alquraini H., Mizokami-Stout K., MacEachern M. Metformin: From research to clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):819–843. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.008>.
- Labuzek K., Liber S., Gabryel B., Adamczyk J., Okopień B. Metformin increases phagocytosis and acidifies lysosomal/endosomal compartments in AMPK-dependent manner in rat primary microglia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010;381(2):171–186. <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0477-x>.
- Demaré S., Kothari A., Calcutt N.A., Fernyhough P. Metformin as a potential therapeutic for neurological disease: mobilizing AMPK to repair the nervous system. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(1):45–63. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1847645>.
- Dziedzic A., Saluk-Bijak J., Miller E., Bijak M. Metformin as a potential agent in the treatment of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):5957. <https://doi.org/10.3390/ijms21175957>.
- Tahmi M., Benitez R., Luchsinger J.A. metformin as a potential prevention strategy for Alzheimer's disease and Alzheimer's disease related dementias. *J Alzheimer's Dis*. 2024;101(s1):S345–S356. <https://doi.org/10.3233/JAD-240495>.
- Agostini F., Masato A., Bubacco L., Bisaglia M. Metformin repurposing for parkinson disease therapy: opportunities and challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):398. <https://doi.org/10.3390/ijms23010398>.
- Li H., Liu R., Liu J., Qu Y. The role and mechanism of metformin in the treatment of nervous system diseases. *Biomolecules*. 2024;14(12):1579. <https://doi.org/10.3390/biom14121579>.
- Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9996):896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;13(Suppl 1):318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>.
- Liu T., Wu H., Wei J. Molecular insights into Parkinson's disease and type 2 diabetes mellitus: Metformin's role and genetic pathways explored. *Exp Neurol*. 2025;385:115137. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115137>.
- Biosa A., Outeiro T. F., Bubacco L., Bisaglia M. Diabetes mellitus as a risk factor for parkinson's disease: a molecular point of view. *Mol Neurobiol*. 2018;55(11):8754–8763. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1025-9>.
- Wahlqvist M.L., Lee M.S., Hsu C.C., Chuang S.Y., Lee J.T., Tsai H.N. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with Type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(6):753–758. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.010>.
- Mihaylova M.M., Shaw R J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*. 2011;13(9):1016–1023. <https://doi.org/10.1038/ncb2329>.
- Wang M., Pan W., Xu Y., Zhang J., Wan J., Jiang, H. Microglia-mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases. *J Inflamm Res*. 2022;15:3083–3094. <https://doi.org/10.2147/JIR.S350109>.
- Ryu Y.K., Go J., Park H.Y., Choi Y. K., Seo Y.J., Choi J.H., Rhee M., Lee T.G., Lee C.H., Kim K.S. Metformin regulates astrocyte reactivity in Parkinson's disease and normal



- aging. *Neuropharmacology*. 2020;175:108173. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108173>.
17. Ozbey G., Nemutlu-Samur D., Parlak H., Yildirim S., Aslan M., Tanriover G., Agar A. Metformin protects rotenone-induced dopaminergic neurodegeneration by reducing lipid peroxidation. *Pharmacol Rep*. 2020;72(5):1397–1406. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00095-1>.
18. Pérez-Revuelta B.I., Hettich M.M., Ciociaro A., Rothermund C., Kahle P.J., Krauss S., Di Monte D.A. Metformin lowers Ser-129 phosphorylated α -synuclein levels via mTOR-dependent protein phosphatase 2A activation. *Cell Death Dis*. 2014;5(5):e1209. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.175>.
19. Katila N., Bhurtel S., Shadfar S., Srivastav S., Neupane S., Ojha U., Jeong G.S., Choi D.Y. Metformin lowers α -synuclein phosphorylation and upregulates neurotrophic factor in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2017;125:396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.015>.
20. Du M.R., Gao Q.Y., Liu C.L., Bai L.Y., Li T., Wei F.L. Exploring the pharmacological potential of metformin for neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020;14:838173. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.838173>.
21. Zhou C., Peng B., Qin Z., Zhu W., Guo C. Metformin attenuates LPS-induced neuronal injury and cognitive impairments by blocking NF- κ B pathway. *BMC neuroscience*. 2021;22(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00678-5>.
22. Maystrenko V., Ivleva I., Krytskaya D., Zubov A., Ivlev A., Karpenko M. Changes in activity of μ - and m-calpains and signs of neuroinflammation in the hippocampus and striatum of rats after single intraperitoneal injection of subseptic dose of endotoxin. *Metab Brain Dis*. 2021;36(7):1917–1928. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00755-y>.
23. Ismael A.A., Espinosa-Oliva A.M., Santiago M., García-Quintanilla A., Oliva-Martín M.J., Herrera A.J., Venero J.L., de Pablos R.M. Metformin, besides exhibiting strong in vivo anti-inflammatory properties, increases mptp-induced damage to the nigrostriatal dopaminergic system. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2016;298:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.03.004>.
24. Shi Q., Liu S., Fonseca V.A., Thethi T.K., Shi L. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ open*. 2019;9(7):e024954. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024954>.
25. Ping F., Jiang N., Li Y. Association between metformin and neurodegenerative diseases of observational studies: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001370. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001370>.
26. Xie Y., Wang J., Jiang J., Liu F., Zhang Y. Do oral antidiabetic medications alter the risk of Parkinson's disease? An updated systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023;44(12):4193–4203. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06965-9>.
27. Athauda D., MacLagan K., Skene S. S., Bajwa-Joseph M., Letchford D., Chowdhury K., Hibbert S., Budnik N., Zampedri L., Dickson J., Li Y., Aviles-Olmos I., Warner T.T., Limousin P., Lees A.J., Greig N.H., Tebbs S., Foltynie T. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10103):1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4).
28. Isop L.M., Neculau A.E., Necula R.D., Kakucs C., Moga M.A., Dima L. Metformin: the winding path from understanding its molecular mechanisms to proving therapeutic benefits in neurodegenerative disorders. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2023;16(12):1714. <https://doi.org/10.3390/ph16121714>.
29. Ryu Y.K., Park H.Y., Go J., Choi D.H., Kim Y.H., Hwang J.H., Noh J.R., Lee T.G., Lee C.H., Kim K.S. Metformin inhibits the development of L-DOPA-Induced dyskinesia in a murine model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5715–5726. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0752-7>.
30. Burillo J., Marqués P., Jiménez B., González-Blanco C., Benito M., Guillén C. insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10(5):1236. <https://doi.org/10.3390/cells10051236>.
31. Ansari M.A., Al-Jarallah A., Babiker F.A. Impaired insulin signaling alters mediators of hippocampal synaptic dynamics/plasticity: a possible mechanism of hyperglycemia-induced cognitive impairment. *Cells*. 2023;12(13):1728. <https://doi.org/10.3390/cells12131728>.
32. Kruczkowska W., Gałęziowska J., Buczek P., Pluciennik E., Kciuk M., Śliwińska A. Overview of metformin and neurodegeneration: a comprehensive review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2025;18(4):486. <https://doi.org/10.3390/ph18040486>.
33. Poor S.R., Ettcheto M., Cano A., Sanchez-Lopez E., Manzine P.R., Olloquequi J., Camins A., Javan M. Metformin a potential pharmacological strategy in late onset Alzheimer's disease treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2021;14(9):890. <https://doi.org/10.3390/ph14090890>.
34. DiTacchio K.A., Heinemann S.F., Dziewczapolski G. Metformin treatment alters memory function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015;44(1):43–48. <https://doi.org/10.3233/JAD-141332>.
35. Chen Y., Zhao S., Fan Z., Li Z., Zhu Y., Shen T., Li K., Yan Y., Tian J., Liu Z., Zhang B. Metformin attenuates plaque-associated tau pathology and reduces amyloid- β burden in APP/PS1 mice. *Alzheimer's Res Ther*. 2021;13(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00761-9>.
36. Farr S.A., Roesler E., Niehoff M.L., Roby D.A., McKee A., Morley J.E. Metformin improves learning and memory in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2019;68(4):1699–1710. <https://doi.org/10.3233/JAD-181240>.
37. Ou Z., Kong X., Sun X., He X., Zhang L., Gong Z., Huang J., Xu B., Long D., Li J., Li Q., Xu L., Xuan A. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun*. 2018;69:351–363. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.009>.
38. Liu D., Cao H., Baranova A., Xu C., Zhang F. Opposite causal effects of type 2 diabetes and metformin on Alzheimer's



- disease. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2025;12(6):100129. <https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100129>.
39. Aksoz E., Gocmez S.S., Sahin T.D., Aksit D., Aksit H., Utkan T. The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacol Rep.* 2019;71(5):818–825. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.015>.
 40. Foretz M., Guigas B., Bertrand L., Pollak M., Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953–966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.
 41. Chin-Hsiao T. Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging Dis.* 2019;10(1):37–48. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1202>.
 42. Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., Ichise M., Manly J., Devanand D.P., Bagiella E. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimer's Dis.* 2016;51(2):501–514. <https://doi.org/10.3233/JAD-150493>.
 43. Koenig A.M., Mechanic-Hamilton D., Xie S.X., Combs M.F., Cappola A.R., Xie L., Detre J.A., Wolk D.A., Arnold S.E. Effects of the insulin sensitizer metformin in alzheimer disease: pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(2):107–113. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000202>.
 44. Pomilio C., Pérez N.G., Calandri I., Crivelli L., Allegri R., ADNI Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Sevlever G., Saravia F. Diabetic patients treated with metformin during early stages of Alzheimer's disease show a better integral performance: data from ADNI study. *GeroScience.* 2022;44(3):1791–1805. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00568-6>.
 45. Luo A., Ning P., Lu H., Huang H., Shen Q., Zhang D., Xu F., Yang L., Xu Y. Association between metformin and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of clinical observational studies. *J Alzheimer's Dis.* 2022;88(4):1311–1323. <https://doi.org/10.3233/JAD-220180>.
 46. Barbera M., Lehtisalo J., Perera D., Aspö M., Cross M., De Jager Looft C.A., Falaschetti E., Friel N., Luchsinger J.A., Gavelin H.M., Peltonen M., Price G., Neely A.S., Thunborg C., Tuomilehto J., Mangialasche F., Middleton L., Ngandu T., Solomon A., Kivipelto M., ... MET-FINGER study team. A multimodal precision-prevention approach combining lifestyle intervention with metformin repurposing to prevent cognitive impairment and disability: the MET-FINGER randomised controlled trial protocol. *Alzheimer's Res Ther.* 2024;16(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01355-x>.
 47. Luchsinger J.A. Metformin in Alzheimer's Dementia Prevention (MAP). Columbia University; 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04098666> (accessed: 08.04.2025).
 48. Sun Y., Tian T., Gao J., Liu X., Hou H., Cao R., Li B., Quan M., Guo L. Metformin ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating T helper 17 and regulatory T cells in mice. *J Neuroimmunol.* 2016;292:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.014>.
 49. Duan W., Ding Y., Yu X., Ma D., Yang B., Li Y., Huang L., Chen Z., Zheng J., Yang C. Metformin mitigates autoimmune insulinitis by inhibiting Th1 and Th17 responses while promoting Treg production. *Am J Transl Res.* 2019;11(4):2393–2402.
 50. Nath N., Khan M., Paintlia M.K., Singh I., Hoda M.N., Giri S. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis. *J Immunol.* 2009;182(12):8005–8014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803563>.
 51. Frasca D., Diaz A., Romero M., Blomberg B.B. Metformin enhances B cell function and antibody responses of elderly individuals with type-2 diabetes mellitus. *Front Aging.* 2021;2:715981. <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.715981>.
 52. Sanadgol N., Barati M., Houshmand F., Hassani S., Clarner T., Shahlaei M., Golab F. Metformin accelerates myelin recovery and ameliorates behavioral deficits in the animal model of multiple sclerosis via adjustment of AMPK/Nrf2/mTOR signaling and maintenance of endogenous oligodendrogenesis during brain self-repairing period. *Pharmacol Rep.* 2020;72(3):641–658. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00019-8>.
 53. Gilbert E.A.B., Livingston J., Flores E.G., Khan M., Kandavel H., Morshead C.M. Metformin treatment reduces inflammation, dysmyelination and disease severity in a mouse model of multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res.* 2024;1822:148648. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148648>.
 54. Negrotto L., Farez M.F., Correale J. Immunologic effects of metformin and pioglitazone treatment on metabolic syndrome and multiple sclerosis. *JAMA Neurology.* 2016;73(5):520–528. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4807>.
 55. Abdelgaied M.Y., Rashad M.H., El-Tayebi H.M., Solayman M.H. The impact of metformin use on the outcomes of relapse-remitting multiple sclerosis patients receiving interferon beta 1a: an exploratory prospective phase II open-label randomized controlled trial. *J Neurol.* 2024;271(3):1124–1132. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12113-2>.
 56. Tayara K., Espinosa-Oliva A.M., García-Domínguez I., Ismaiel A.A., Boza-Serrano A., Deierborg T., Machado A., Herrera A.J., Venero J.L., de Pablos R.M. Divergent effects of metformin on an inflammatory model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:440. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00440>.
 57. Paintlia A.S., Mohan S., Singh, I. Combinatorial effect of metformin and lovastatin impedes t-cell autoimmunity and neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4:10.4172/2155-9899.1000149. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000149>.
 58. Paintlia A.S., Paintlia M.K., Mohan S., Singh A.K., Singh I. AMP-activated protein kinase signaling protects oligodendrocytes that restore central nervous system functions in an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Am J Pathol.* 2013;183(2):526–541. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.030>.



Об авторах

* **Замира Магомедовна Муружева** — к.м.н., заведующая неврологическим отделением ЛОКБ; научный сотрудник лаборатории нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ ИЭМ; доцент кафедры нормальной физиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.
E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-2789-8431>; SPIN: 9248-3689

Анна Валерьевна Васильева — врач-невролог неврологического отделения ГБУЗ ЛОКБ, аспирант ИМЧ РАН.
E-mail: ann.valeryevna@mail.ru;
<https://orcid.org/0009-0008-6187-623X>

Дарья Алексеевна Обухова — младший научный сотрудник лаборатории нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ ИЭМ. E-mail: obuhowadaria@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-4287-0808>; SPIN: 3164-3927

Олег Николаевич Эргашев — д.м.н., профессор, ИО директора ФГБНУ ИЭМ. E-mail: ergashew@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5188-8900>; SPIN: 2970-2672

Марина Николаевна Карпенко — д.б.н., заведующая лабораторией нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ ИЭМ.
E-mail: mnkarpenko@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>; SPIN: 6098-2715

Татьяна Михайловна Алексеева — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии с клиникой ИМО.
E-mail: atmspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; SPIN: 3219-2846

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Zamira M. Muruzheva** — Cand. Sci. (Med.), Head of the neurological department of the Leningrad Clinical Hospital; researcher at the Laboratory of Neurochemistry of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor of the Department of Normal Physiology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2789-8431>; SPIN: 9248-3689

Anna V. Vasilieva — Neurologist of the Neurological Department of the State Budgetary Institution of Healthcare of the Leningrad Regional Clinical Hospital; graduate student N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS. E-mail: ann.valeryevna@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-6187-623X>

Daria A. Obukhova — Junior Researcher, Laboratory of Neurochemistry of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine.
E-mail: obuhowadaria@gmail.com;
<https://orcid.org/0009-0002-4287-0808>; SPIN: 3164-3927

Oleg N. Ergashev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting Director, Institute of Experimental Medicine. E-mail: ergashew@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5188-8900>; SPIN: 2970-2672

Marina N. Karpenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurochemistry of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine.
E-mail: mnkarpenko@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>; SPIN: 6098-2715

Tatiana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with the Clinic of the IMO.
E-mail: atmspb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; SPIN: 3219-2846



Оригинальная статья

© CC BY 4.0

УДК 616.7+617.586-007.5-07+004.89
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.13.008>

Методы исследования стопы: традиционные и цифровые технологии (обзор литературы)

Константин Юрьевич Череповский

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, 291045, г.о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия
Обороны Луганска, д. 1г, Луганская Народная Республика, Российская Федерация**Для цитирования:** Череповский К.Ю. Методы исследования стопы: традиционные и цифровые технологии (обзор литературы).
Российские биомедицинские исследования. 2025;10(4):116–124. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.13.008>.

Поступила: 03.09.2025

Одобрена: 03.11.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор**для корреспонденции:**Константин Юрьевич
ЧереповскийE-mail:
cherepovskiy.konstantin@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. Диагностика состояния стопы требует интеграции традиционных и цифровых методов, обеспечивающих комплексную оценку анатомо-функционального состояния. Классические подходы (клинический осмотр, морфометрия, плантография, рентгенография) сохраняют значение для первичной диагностики, однако их точность ограничена субъективностью и статичностью. Цифровые технологии — компьютерная плантография, нагрузочная компьютерная томография (weight-bearing computed tomography, WBCT) и 3D-сканирование — обеспечивают высокую точность, объективность и возможность динамического анализа. Их сочетание повышает диагностическую информативность, позволяет выявлять нарушения биомеханики, проектировать индивидуальные ортопедические изделия и формировать стандартизированные базы данных. Анализ литературы подтверждает, что синергия методов, дополненная ультразвуковыми исследованиями и магнитно-резонансной томографией для оценки мягких тканей, является оптимальной стратегией диагностики. Интеграция цифровых технологий с инструментами искусственного интеллекта открывает перспективы прогнозирования деформаций и персонализации лечения.

Ключевые слова: стопа, подиатрия, плантография, рентгенография, компьютерная плантография, 3D-сканирование, морфометрия

© Череповский К.Ю., 2025

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.13.008>

Foot examination methods: traditional and digital technologies (literature review)

Konstantin Yu. Cherepovsky

St. Luke Luhansk State Medical University, 1g 50th Anniversary of the Defense of Luhansk, Luhansk Region, Luhansk People's Republic, 291045, Russian Federation

For citation: Cherepovsky K.Yu. Foot examination methods: traditional and digital technologies (literature review). *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):116–124. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.92.13.008>.

Received: 03.09.2025

Revised: 03.11.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Konstantin Yu.

Cherepovsky

E-mail:

cherepovskiy.konstantin@yandex.ru

ABSTRACT. Diagnosis of foot conditions requires integration of traditional and digital methods to ensure a comprehensive assessment of anatomical and functional parameters. Classical techniques (clinical examination, morphometry, plantography, radiography) remain relevant for initial evaluation but are limited by subjectivity and static nature. Digital technologies — computerized plantography, weight-bearing computed tomography (WBCT) and 3D scanning — provide high accuracy, objectivity, and the capacity for dynamic assessment. Their combination enhances diagnostic precision, reveals biomechanical dysfunctions, supports the design of personalized orthotic devices, and enables the creation of standardized databases. Literature analysis confirms that synergistic integration of methods, supplemented by ultrasound and magnetic resonance imaging for tissue assessment, represents the optimal diagnostic strategy. The incorporation of digital technologies with artificial intelligence tools opens new prospects for deformation prediction and treatment personalization.

Keywords: foot, podiatry, plantography, radiography, computerized plantography, 3D scanning, morphometry

© Cherepovsky K.Yu., 2025

Funding. The author claims no external funding for the study.



Исследование морфофункциональных характеристик стопы как в норме, так и при патологии остается одной из ключевых задач современной медицины [1]. Подиатрия, специализирующаяся на врожденных, приобретенных и посттравматических изменениях стопы и голеностопного сустава, охватывает широкий спектр клинических вопросов — от профилактики и подбора ортопедической обуви до разработки алгоритмов хирургического лечения [2]. При всем разнообразии существующих методов (визуальный осмотр, подометрия, плантография, рентгенография и др.) ни один из них не способен обеспечить комплексное представление об анатомо-функциональном состоянии стопы [3, 4]. Это обстоятельство обуславливает необходимость критического анализа возможностей отдельных подходов и их рационального сочетания.

Клинический осмотр используется на этапе первичной диагностики и позволяет получить общее представление о морфологии и функции стопы. Он включает анкетирование (жалобы, анамнез, особенности обуви/нагрузки) и непосредственное обследование пациента [5, 6]. Осмотр проводится как без нагрузки в положении сидя, так и при функциональной физиологической нагрузке; оцениваются форма стопы, состояние кожных покровов, ось конечности, выявляются локальные изменения отделов стопы [2, 6, 7]. Для функциональной оценки сводов стопы применяются пробы (рычажный тест I пальца, тест активного подошвенного сгибания пальцев, проба Шриттера, симптом «подглядывающих пальцев» и др.) [8, 9].

Несмотря на важность клинической оценки, ее результаты во многом зависят от субъективных факторов — ощущений пациента и интерпретации врача [4, 6]. С целью повышения воспроизводимости данных предложены структурированные протоколы осмотра (Papaliadis D.N. et al., 2014), включающие последовательную оценку кожных покровов, структурных аномалий и деформаций, чувствительности стопы, объема активных и пассивных движений в суставах стопы, а также комплексный пальпаторный анализ [10]. Однако даже стандартизированные схемы не позволяют объективно количественно оценить нагрузочные параметры и динамику функций, что делает необходимым инструментальное подтверждение клинических наблюдений.

Одним из наиболее распространенных традиционных подходов остается морфометрический метод, основанный на прямых измерениях (длина, ширина, высота стопы, расчет индексов) с использованием сантиметровой ленты, стопомера и циркуля. Простота, доступность и быстрота делают его удобным в клинической практике, однако метод отражает

преимущественно статические анатомические параметры и подвержен погрешностям измерения [11].

Подометрия, предполагающая использование стопомера или толстотного циркуля для определения линейных, угловых и объемных характеристик, расширяет возможности морфометрического анализа. Она позволяет выявлять начальные степени плоскостопия, оценивать симметрию и форму стоп [2]. Тем не менее, как и морфометрия, подометрия не дает представления о функциональном состоянии стопы и остается зависимой от субъективной интерпретации измерений.

Плантография — метод регистрации отпечатков подошвенной поверхности стопы — стала важным шагом в направлении объективизации и эффективности оценки состояния стопы. Анализ плантограмм (визуальный и расчетный) с использованием угла Кларка, индекса Вейсфлога, Chipraux–Smirak и других показателей позволяет дать комплексную характеристику состояния сводов стопы и является признанным методом выявления плоскостопия [2, 11–13]. Преимуществами метода остаются доступность и простота измерения. Однако качество получаемых отпечатков зависит от множества факторов (техника выполнения, материал, положение стопы), а низкое разрешение и ручная обработка данных снижают точность и воспроизводимость результатов [14, 15]. Попытки автоматизации, такие как устройства типа Foot Imprinter (Orlin M.N., 2000), упрощали процесс, но не устраняли методологических ограничений [16].

Переход к цифровым технологиям привел к формированию нового направления — компьютерной плантографии, представляющей собой автоматизированную систему регистрации, анализа и хранения данных о подошвенной поверхности стопы [17]. В отличие от традиционной методики, компьютерная плантография обеспечивает высокую точность измерений, исключая влияние субъективных факторов [3, 7, 18, 19]. Ключевое преимущество — возможность количественной оценки распределения нагрузки на стопы, что имеет особое значение при диагностике патологий опорно-двигательного аппарата (например, при плоскостопии) и подборе индивидуальных ортопедических средств. Дополнительным достоинством является возможность многократного повторения измерений, что позволяет отслеживать динамику изменений, например, в ходе реабилитации или коррекции плоскостопия у детей [20, 21].

Развитие метода сопровождается созданием специализированных аппаратно-программных комплексов. Так, разработанный в Волгограде в 2005 году компьютерный плантографический комплекс на базе планшетного сканера и специализированного программного обеспечения автоматизировал расчет



морфометрических параметров (длина, ширина, углы отклонения I и V пальцев, индекс Вейсфлога и др.) и обеспечил качественную оценку опорной поверхности стопы, включая динамические функциональные пробы [22].

Комплекс «ДиаСлед» позволяет проводить как статический, так и динамический анализ стопы, оценивая длительность и силу давления на разные отделы стопы, параметры шага и визуализируя результаты в виде подограмм, что делает его востребованным инструментом клинической оценки [23].

Современные автоматизированные системы подометрии и плантографии охватывают широкий спектр устройств — от отечественных плантоскопов (GREENFOOT, «ПОДОСКАН-МБН») [24], регистрирующих исключительно подошвенную поверхность, до многофункциональных комплексов, таких как BODYTRONIC 600 (Германия) [25] и отечественные «ДиаСлед-Скан» и «Скан» [26], которые позволяют дополнительно визуализировать заднюю и боковые поверхности стопы. Такое расширение диагностического поля повышает точность оценки деформаций и асимметрий. Важным практическим преимуществом всех цифровых систем является высокая скорость обследования, что делает их особенно полезными при массовых скринингах и в условиях интенсивного клинического потока.

Таким образом, компьютерная плантография, несмотря на сравнительно высокую стоимость оборудования и программного обеспечения, заняла устойчивое место в современной диагностике состояния стопы. Ее основные преимущества — объективность, высокая точность и возможность динамического анализа распределения нагрузки — делают метод оптимальным для специализированных центров, а в перспективе — основой интегрированных цифровых систем оценки состояния опорно-двигательного аппарата [3, 12].

Верификация патологий стопы и выбор тактики лечения во многих случаях опираются на методы лучевой диагностики. Среди них наиболее распространена плоскостная рентгенография, которая по-прежнему сохраняет статус «золотого стандарта» визуализации костных структур. Она позволяет детально оценить анатомические структуры стопы как без нагрузки, так и под физиологической нагрузкой, что особенно важно при анализе биомеханики и планировании коррекции деформаций [26, 27].

Стандартное рентгенологическое исследование стопы выполняется в нескольких проекциях. Прямая и боковая рентгенограммы в положении стоя (с нагрузкой и без нее) применяются для оценки конфигурации костей плюсны и предплюсны, поперечного сустава плюсны (шопаров сустав), предплюснеплюс-

невых суставов (сустав Лисфранка), фаланг пальцев [28]. Прямая подошвенная проекция используется при определении угловых характеристик и межкостных соотношений [29, 30]. Боковая проекция дает возможность измерить ладьевидный угол свода, пяточный угол, высоту продольного свода и угол наклона переднего отдела стопы, отображая кости предплюсны, пяточную кость и суставы первого пальца [29, 30]. Косая внутренняя проекция дополняет данные, детализируя анатомию предплюсны и плюсны [29, 30]. Таким образом, рентгенография остается основным методом морфометрического анализа костного скелета стопы, необходимым для диагностики деформаций и оценки эффективности хирургического лечения [31, 32].

Вместе с тем методологические ограничения рентгенографии — двумерность и статичность изображения — не позволяют в полной мере анализировать пространственные и функциональные характеристики. Частично эти недостатки компенсирует рентгеновская компьютерная томография (РКТ), в том числе с нагрузкой (weight-bearing computed tomography, WBCT), внедренная в практику с 2012 года [27, 33]. РКТ обеспечивает трехмерную реконструкцию и послойное изображение костных структур в условиях физиологической нагрузки, что значительно повышает точность пространственных измерений. Метод незаменим при оценке сложных многоплоскостных деформаций, однако, как и рентгенография, остается статическим и сопровождается воздействием ионизирующего излучения, что ограничивает его применение, особенно при динамическом наблюдении [33].

Для изучения мягкотканых компонентов предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ). Она обеспечивает высокое пространственное разрешение при визуализации сухожилий, связок, фасций, сосудов и нервов, позволяет диагностировать воспалительные и дегенеративные изменения без лучевой нагрузки. МРТ особенно ценна при сочетанных повреждениях и хронических болевых синдромах. Основные ограничения метода — высокая стоимость, продолжительность исследования и наличие противопоказаний (металлические имплантаты, клаустрофобия и др.) [34, 35].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает важное место в функциональной диагностике стопы благодаря неинвазивности, возможности динамического сканирования в реальном времени и проведения интервенционных процедур. Метод информативен при оценке состояния мягкотканых структур — сухожилий, фасций, связочного аппарата. Его ключевой недостаток — высокая операторозависимость, то есть субъективность интерпретации, напрямую зависящая от квалификации специалиста,



снижающая воспроизводимость и объективность результатов. Именно этот фактор стимулирует развитие автоматизированных систем визуализации и поиск более стандартизированных альтернатив [36–38].

На этом фоне активно развиваются бесконтактные цифровые технологии, в частности 3D-сканирование, рассматриваемое как точный и воспроизводимый метод получения морфометрических данных о стопе. В отличие от традиционных контактных методик, 3D-сканирование позволяет исследовать стопу как в статике, так и в динамике, обеспечивая трехмерное представление формы, объема и распределения нагрузки [39, 40]. Дискуссия в научном сообществе о его преимуществе над классическими методами стимулировала множество сравнительных исследований.

Работа С.Р. Witana и соавт. (2006) продемонстрировала статистически значимые расхождения между результатами ручных измерений и 3D-сканирования: различия по 8 из 18 пространственных параметров стопы указывали на большую точность цифровых технологий [41].

Исследование J. Zhao и S. Xiong (2008), ориентированное на прикладные задачи обувного проектирования, выявило минимальные расхождения (<5 мм) между 3D-сканированием и традиционными методами, что стало важным доказательством практической применимости технологии при серийном производстве обуви [42].

К 2010 году накопившийся массив данных позволил группе зарубежных исследователей провести обзор, оценивающий возможности 3D-сканирования стопы для применения в ортопедии, обувной промышленности и других эргономических целях. На основе метаанализа 38 научных статей было установлено, что 3D-сканирование обеспечивает более точное и быстрое получение морфометрических данных стопы по сравнению с традиционными методами, а также позволяет изучать динамические изменения формы стопы при нагрузке. Исследователи также отметили практическую эффективность для персонализированного изготовления обуви и ортопедических изделий, сокращающую сроки производства [43]. Дальнейшие работы укрепили эти выводы.

Так, L.K. Noldner и H.J.H. Edgar. (2013), сравнив 2D-сканирование, 3D-сканирование и ручные замеры, однозначно определили 3D-сканирование как метод, минимизирующий погрешность измерений и обеспечивающий наивысшую точность в изучении морфологии стопы [44]. Работа Yu-Chi Lee и соавт. (2014) расширила этот вывод, доказав, что 3D-сканирование обеспечивает наиболее полный и информативный набор морфометрических данных стопы не только по сравнению с методом, использующим

цифровой штангенциркуль, но и с методами цифрового и чернильного отпечатка стопы [45]. Современные исследования продолжают демонстрировать надежность технологии даже в сложных случаях. Исследование J. Mueller и соавт. (2023), сфокусированное на педиатрической практике (277 детей), подтвердило более высокую точность 3D-сканирования для оценки анатомических параметров стопы по сравнению с 2D-сканированием и ручными замерами, подчеркнув его валидность для клинического применения [46].

Проведенный анализ современных методов исследования стопы позволяет сделать следующие выводы, имеющие существенное значение для науки и клинической практики.

1. *Синергия методов.* Ни один метод не предоставляет исчерпывающей диагностической информации. Будущее диагностики связано со стратегической комбинацией традиционных и цифровых технологий. Клинический осмотр остается отправной точкой, но требует дальнейшей структуризации для снижения субъективности. Рентгенография сохраняет ключевую роль в оценке костной патологии, но должна дополняться РКТ для сложных случаев и 3D-реконструкцией. Функциональная оценка немыслима без компьютерной плантографии и 3D-сканирования. МРТ и УЗИ являются методами выбора для патологии мягких тканей.

2. *Преимущества цифровизации.* Компьютерная плантография и 3D-сканирование обеспечивают беспрецедентную точность, объективность и скорость получения морфометрических и функциональных данных, минимизируя человеческий фактор. Они формируют основу для создания обширных стандартизированных баз данных, необходимых для научных исследований и разработки нормативов.

3. *Персонализация 3D-технологии* открывает новые горизонты в персонализированной медицине, делая экономически и технически оправданным изготовление индивидуальных ортезов, стелек и обуви, точно соответствующих анатомии и биомеханике конкретного пациента. Это напрямую повышает эффективность консервативного лечения и реабилитации.

4. *Перспективы.* Интеграция данных различных методов (например, совмещение данных о нагрузке с компьютерной плантографии с 3D-сканированием или WBCT) с применением технологий искусственного интеллекта для анализа представляет наиболее перспективное направление. Это позволит не только улучшить диагностику, но и прогнозировать развитие патологий и оптимизировать лечебные стратегии. Снижение стоимости и повышение доступности цифровых комплексов — ключевая задача для их широкого внедрения в рутинную клиническую практику.



Таким образом, будущее диагностики состояния стопы определяется не заменой, а синергией традиционных и цифровых методов в рамках единой диагностической экосистемы. Такой подход обеспечивает комплексную, объективную и персонализированную оценку состояния стопы, способствуя повышению эффективности профилактики, лечения и реабилитации пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краюшкин А.И., Перепелкин А.И., Царапкин Л.В., Елисева О.Г., Сивик В.В. Исследование морфофункциональных показателей стопы в возрастном аспекте. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;15(1):92–94.
2. Лашковский В.В., Мармыш А.Г. Детская и подростковая подиатрия — современные подходы к диагностике и лечению заболеваний стоп. *Новости хирургии*. 2011;19(2):94–100.
3. Гавриков К.В., Мандриков В.Б., Клаучек С.В., Воробьев А.А., Перепелкин А.И., Шкляр А.Л. Технология компьютерной плантографии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007;14(4):144–145.
4. Конарева Ю.С. О распространенных методах диагностики деформаций стоп человека. Технологии, дизайн, наука, образование в контексте инклюзии: Сборник научных трудов. ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)». Т. 2. М.; 2018; 54–63.
5. Коновалова Н.Г., Масленникова В.Г. Всегда ли плоскостопие — анатомо-функциональный дефект стопы? *Политравма*. 2014;2:58–64.
6. Недопекин А.Е., Жилин В.В. Метод определения плоскостопия деформации стопы на основе анализа изображения. *Научный результат. Информационные технологии*. 2024;9(4):65–73. <https://doi.org/10.18413/2518-1092-2024-9-4-0-8>.
7. Калинина М.Л., Шехтман А.Г., Железнов Л.М. Функциональные методы исследования стопы в современной медицинской практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3):212.
8. Sukprasert O., Jongrak T., Seelaprom J., Taesawat N., Kormolkul A., Sonthavil S., Boonyarom O. Effects of foot muscle exercise on hard and elastic surfaces in persons with low-arched feet. *Suranaree Journal of Science & Technology*. 2022;29(3):1–7.
9. Grujic L., Stephens A. Arthroereisis and pes planovalgus. Tool of the devil or novel implant? *Fuß & Sprunggelenk*. 2020;18(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.fuspru.2020.01.003>.
10. Papaliadis D.N., Vanushkina M.A., Richardson N.G., DiPreta J.A. The foot and ankle examination. *Med Clin North Am*. 2014; 98(2):181–204. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.10.001>.
11. Мартыросов Э.Г. Методы исследования в спортивной антропологии. М.: Физкультура и спорт; 1982.
12. Салихов Р.З., Плаксейчук Ю.А., Панков И.О., Соловьев В.В., Кузнецова Р.Г. Цифровая фотометрическая плантография в комплексном лечении пациентов с тяжелыми последствиями повреждений голеностопного сустава. *Практическая медицина*. 2013;1-2(69):130–132.
13. Forriol F., Pascual J. Footprint analysis between three and seventeen years of age. *Foot Ankle*. 1990;11(2):101–104. <https://doi.org/10.1177/107110079001100208>.
14. Angelova M., Marinova D., Zhekova V., Pavlov S. Association between foot arch index and other morphometric indices. *Acta Morphologica et Anthropologica*. 2023;30(3-4):61–66. <https://doi.org/10.7546/ama.30.3-4.2023.08>.
15. Gonzalez-Martin C., Pita-Fernandez S., Seoane-Pillado T., Lopez-Calviño B., Pertega-Diaz S., Gil-Guillen V. Variability between Clarke's angle and Chippaux-Smirak index for the diagnosis of flat feet. *Colomb Med (Cali)*. 2017;48(1):25–31.
16. Orlin M.N. Plantar pressure assessment. *Phys Ther*. 2000; 80(4):399–409. <https://doi.org/10.1093/ptj/80.4.399>.
17. Никитюк И.Е., Виссарионов С.В. Нарушение функции стоп у детей с тяжелыми формами спондилолистеза L5 позвонка. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(2):71–80. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-71-80>.
18. Гарбуз И.Ф., Леонтьев В.Ф. Компьютерная плантография как метод диагностики заболеваний стопы. *Успехи современного естествознания*. 2010;(12):54.
19. Saveko A., Amirova L., Ermakov I., Smirnov Y., Tomilovskaya E., Kozlovskaya I. Effect of 5-day dry immersion on the human foot morphology evaluated by computer plantography and soft tissues stiffness measuring. *Scientific reports*. 2021;11(1):6232. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85771-9>.
20. Никитюк И.Е., Никитин М.С., Кононова Е.Л., Афоничев К.А. Восстановление опорной функции нижних конечностей у детей с послеожоговыми рубцовыми деформациями тыла



- стопы после хирургического лечения. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2018;(4):23–27.
21. Эранов Н.Ф., Эранов Ш.Н. Диагностика и лечения плоскостопия у детей. *Re-health journal*. 2020;2-2(6):60–62.
 22. Перепелкин А.И. Компьютерная плантография в оценке анатомических параметров стопы. В кн.: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы в научной работе и образовательной деятельности». Т. 1. Тамбов; 2015: 107–109.
 23. Смирнова Л.М. Технология и системы для комплексной оценки состояния опорно-двигательного аппарата и контроля эффективности коррекции его нарушений. *Биотехносфера*. 2015;41(5):46–54.
 24. Корягина Ю.В., Абуталимова С.М., Рогалева Л.Г., Нопин С.В., Копанев А.Н. Функциональное состояние опорно-двигательного аппарата детей 6–10 лет, не занимающихся спортом. *Современные вопросы биомедицины*. 2019;3(4): 75–88.
 25. Tischer T., Oye S., Wolf A., Feldhege F., Jacksteit R., Mittelmeier W., Bader R., Mau-Moeller A. Measuring lower limb circumference and volume — introduction of a novel optical 3D volumetric measurement system. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*. 2020;65(2):237–241. <https://doi.org/10.1515/bmt-2018-0100>.
 26. Banwell H.A., Paris M.E., Mackintosh S., Williams C.M. Paediatric flexible flat foot: how are we measuring it and are we getting it right? A systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2018;11(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13047-018-0264-3>.
 27. Abousayed M.M., Alley M.C., Shakked R., Rosenbaum A.J. Adult-acquired flatfoot deformity: etiology, diagnosis, and management. *JBJS Reviews*. 2017;5(8):e7. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.16.00116>.
 28. Christman R.A. Radiographic anatomy foot and ankle-part 5. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2015; 105(2):141–149. <https://doi.org/10.7547/0003-0538-105.2.141>.
 29. Кишковский А.Н., Тютин Л.А., Есиновская Г.Н. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях. Л.: Медицина; 1987.
 30. Меллер Т.Б., Райф Э. Атлас рентгенологических укладок. Л.: Медицинская литература; 2005.
 31. Серова Н.С., Беляев А.С., Бобров Д.С., Терновой К.С. Современная рентгенологическая диагностика приобретенного плоскостопия взрослых. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017;98(5):275–280. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-5-275-280>.
 32. Berkeley R., Tennant S., Saifuddin A. Multimodality imaging of the paediatric flatfoot. *Skeletal radiology*. 2021;50(11):2133–2149. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03806-8>.
 33. Tuominen E.K., Kankare J., Koskinen S.K., Mattila K.T. Weight-bearing CT imaging of the lower extremity. *Am J Roentgenol*. 2013;200(1):146–148. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8481>.
 34. Cesar de Netto C., Saito G.H., Roney A., Day J., Greditzer H., Sofka C., Ellis S.J., Deland J. Combined weightbearing CT and MRI assessment of flexible progressive collapsing foot deformity. *Foot Ankle Surg*. 2021;27(8):884–891. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.12.003>.
 35. Rosenberg Z.S., Beltran J., Bencardino, J.T. From the RSNA Refresher Courses. Radiological Society of North America. MR imaging of the ankle and foot. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2000;20(Suppl 1):153–179. https://doi.org/10.1148/radiographics.20.suppl_1.g00oc26s153.
 36. Jiang Z., Zhang Q., Ren L., Qian Z. Non-invasive and quantitative analysis of flatfoot based on ultrasound. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:961462. <https://doi.org/10.1148/10.3389/fbioe.2022.961462>.
 37. Парфенов В.О., Борисов О.В. Информативность лучевых методов диагностики при визуализации стопы. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018;8(11):550–553.
 38. Tamborini G., Bianchi, S. Ultraschall des Fusses (adaptiert nach SGUM-Richtlinien). *Praxis*. 2020;109(13):1074–1084. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003541>.
 39. Княгичева Н.В., Голованов С.А., Киселев С.Ю., Шевченко А.В. Применение 3D-сканирования при проведении антропометрических исследований стоп. *Дизайн и технология*. 2016;53(95):31–39.
 40. De Mits S., Coorevits P., De Clercq D., Elewaut D., Woodburn J., Roosen P. Reliability and validity of the INFOOT 3D foot digitizer for normal healthy adults. *Footwear Science*. 2010;2(2):65–75.
 41. Witana C.P., Xiong S., Zhao J., Goonetilleke R.S. Foot measurements from three-dimensional scans: a comparison and evaluation of different methods. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2006;36(9):789–807. <https://doi.org/10.1016/J.ERGON.2006.06.004>.
 42. Zhao J., Xiong S., Bu Y., Goonetilleke R.S. Computerized girth determination for custom footwear manufacture. *Computers & Industrial Engineering*. 2008;54(3):359–373.
 43. Telfer S., Woodburn J. The use of 3D surface scanning for the measurement and assessment of the human foot. *J Foot Ankle Res*. 2010;3(1):19. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-3-19>.
 44. Noldner L.K., Edgar H.J. Technical note: 3D representation and analysis of enthesis morphology. *Am J Phys Anthropol*. 2013;152(3):417–424. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22367>.
 45. Lee Y.C., Lin G., Wang M.J. Comparing 3D foot scanning with conventional measurement methods. *J Foot Ankle Res*. 2014;7(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13047-014-0044-7>.
 46. Mueller J., Richter M., Schaefer K., Ganz J., Lohscheller J., Mueller S. How to measure children's feet: 3D foot scanning compared with established 2D manual or digital methods. *J Foot Ankle Res*. 2023;16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13047-023-00618-y>.

REFERENCES

1. Krayushkin A.I., Perepelkin A.I., Tsarapkin L.V., Elisseyeva O.G., Sivik V.V. The investigation of morphofunctional data of the foot



- in age-associated aspect. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(1):92–94. (In Russian).
2. Lashkovskiy V.V., Marmysh A.G. Pediatric and adolescent podiatry — modern approaches to the diagnosis and treatment of foot diseases. *Novosti Khirurgii*. 2011;19(2):94–100. (In Russian).
 3. Gavrikov K.V., Mandrikov V.B., Klauchek S.V., Vorobiev A.A., Perepelkin A.I. Shklyar A.L. The technology of computer-aided plantography. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2007;14(4):144–145. (In Russian).
 4. Konareva Yu.S. O rasprostranennykh metodah diagnostiki deformatsiy stop cheloveka. *Tehnologii, dizajn, nauka, obrazovanie v kontekste inkluzii: Sbornik nauchnykh trudov. FGBOU VO "Rossijskij gosudarstvennyj universitet imeni A.N. Kosygina (Tehnologii. Dizajn. Iskusstvo)". Vol. 2. Moscow; 2018; 54–63. (In Russian).*
 5. Konovalova N.G., Maslennikova V.G. Is platypodia always an anatomic and functional defect of the foot? *Politravma*. 2014;2:58–64. (In Russian).
 6. Nedopekin A.E., Zhilin V.V. Method for determining flat-valgus deformity of the foot based on image analysis. *Research result. Information Technologies*. 2024;9(4):65–73. (In Russian). <https://doi.org/10.18413/2518-1092-2024-9-4-0-8>.
 7. Kalinina M.L., Shekhtman A.G., Zheleznov L.M. Functional methods of research of the foot in modern medical practice. *Modern problems of science and education*. 2015;3:212. (In Russian).
 8. Sukprasert O., Jongrak T., Seelaprom J., Taesawat N., Komolkul A., Somthavil S., Boonyarom O. Effects of foot muscle exercise on hard and elastic surfaces in persons with low-arched feet. *Suranaree Journal of Science & Technology*. 2022;29(3):1–7.
 9. Grujic L., Stephens A. Arthroereisis and pes planovalgus. Tool of the devil or novel implant? *Fuß & Sprunggelenk*. 2020;18(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.fuspru.2020.01.003>.
 10. Papaliadis D.N., Vanushkina M.A., Richardson N.G., DiPreta J.A. The foot and ankle examination. *Med Clin North Am*. 2014;98(2):181–204. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.10.001>.
 11. Martirosov E.G. Research methods in sports anthropology. Moscow: Fizkultura i sport; 1982: 199. (In Russian).
 12. Salikhov R.Z., Plakseychuk Yu.A., Pankov I.O., Solovov V.V., Kuzhetsova R.G. Digital photometric plantography in comprehensive treatment of patients with drastic damage results of ankle joint. *Practical Medicine*. 2013;1-2(69):130–132. (In Russian).
 13. Forriol F., Pascual J. Footprint analysis between three and seventeen years of age. *Foot Ankle*. 1990;11(2):101–104. <https://doi.org/10.1177/107110079001100208>.
 14. Angelova M., Marinova D., Zhekova V., Pavlov S. Association between foot arch index and other morphometric indices. *Acta Morphologica et Anthropologica*. 2023;30(3-4):61–66. <https://doi.org/10.7546/ama.30.3-4.2023.08>.
 15. Gonzalez-Martin C., Pita-Fernandez S., Seoane-Pillado T., Lopez-Calviño B., Pertega-Diaz S., Gil-Guillen V. Variability between Clarke's angle and Chippaux-Smirak index for the diagnosis of flat feet. *Colomb Med (Cali)*. 2017;48(1):25–31.
 16. Orlin M.N. Plantar pressure assessment. *Phys Ther*. 2000;80(4):399–409. <https://doi.org/10.1093/ptj/80.4.399>.
 17. Nikityuk I.E., Vissarionov S.V. Foot function Disorders in children with Severe Spondylolisthesis of L5 Vertebra. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(2):71–80. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-71-80>.
 18. Garbuz I.F., Leontyev V.F. Computerized plantography as a method for diagnosing foot diseases. *Advances in Current Natural Sciences*. 2010;(12):54. (In Russian).
 19. Saveko A., Amirova L., Ermakov I., Smirnov Y., Tomilovskaya E., Kozlovskaya I. Effect of 5-day dry immersion on the human foot morphology evaluated by computer plantography and soft tissues stiffness measuring. *Scientific reports*. 2021;11(1):6232. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85771-9>.
 20. Nikityuk I.E., Nikitin M.S., Kononova E.L., Afonichev K.A. Restoration of the support function of lower limbs in children with postburn scar deformities of dorsal foot after surgical treatment. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2018;(4):23–27. (In Russian).
 21. Jeranov N.F., Jeranov Sh.N. Diagnosis and treatment of flatness in children. *Re-health journal*. 2020;2-2(6):60–62. (In Russian).
 22. Perepyelkin A.I. Kompjuternaja plantografija v ocenke anatomicheskikh parametrov stopy. In: *Sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Aktualnye voprosy v nauchnoj rabote i obrazovatelnoj dejatelnosti"*. Vol. 1. Tambov. 2015; 107–109. (In Russian).
 23. Smirnova L.M. Technology and systems for the complex estimation of the musculoskeletal system and the its correction. *Biotehnosfera*. 2015;5(41):46–54. (In Russian).
 24. Koryagina Yu.V., Abutalimova S.M., Roguleva L.G., Nopin S.V., Kopanov A.N. The functional state of the musculoskeletal system of children 6–10 years old not involved in sports. *Modern Issues of Biomedicine*. 2019;3(4):75–88. (In Russian).
 25. Tischer T., Oye S., Wolf A., Feldhege F., Jacksteit R., Mittelmeier W., Bader R., Mau-Moeller A. Measuring lower limb circumference and volume — introduction of a novel optical 3D volumetric measurement system. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*. 2020;65(2):237–241. <https://doi.org/10.1515/bmt-2018-0100>.
 26. Banwell H.A., Paris M.E., Mackintosh S., Williams C.M. Paediatric flexible flat foot: how are we measuring it and are we getting it right? A systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2018;11(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13047-018-0264-3>.
 27. Abousayed M.M., Alley M.C., Shakked R., Rosenbaum A.J. Adult-acquired flatfoot deformity: etiology, diagnosis, and management. *JBJS Reviews*. 2017;5(8):e7. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.16.00116>.
 28. Christman R.A. Radiographic anatomy foot and ankle-part 5. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2015; 105(2):141–149. <https://doi.org/10.7547/0003-0538-105.2.141>.
 29. Kishkovskij A.N., Tjutin L.A., Esinovskaja G.N. Atlas of positions for radiographic examinations. Leningrad: Meditsina; 1987.



30. Moller T.B., Reif E. Pocket Atlas of Radiographic Positioning. Moscow: Meditsinskaya literature; 2005. (In Russian).
31. Serova N.S., Belyaev A.S., Bobrov D.S., Ternovoy K.S. Modern X-ray diagnosis of adult acquired flatfoot deformity. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2017;98(5):275–280. (In Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-5-275-280>.
32. Berkeley R., Tennant S., Saifuddin A. Multimodality imaging of the paediatric flatfoot. *Skeletal radiology*. 2021;50(11):2133–2149. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03806-8>.
33. Tuominen E.K., Kankare J., Koskinen S.K., Mattila K.T. Weight-bearing CT imaging of the lower extremity. *Am J Roentgenol*. 2013;200(1):146–148. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8481>.
34. Cesar de Netto C., Saito G.H., Roney A., Day J., Greditzer H., Sofka C., Ellis S.J., Deland J. Combined weightbearing CT and MRI assessment of flexible progressive collapsing foot deformity. *Foot Ankle Surg*. 2021;27(8):884–891. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.12.003>.
35. Rosenberg Z.S., Beltran J., Bencardino, J.T. From the RSNA Refresher Courses. Radiological Society of North America. MR imaging of the ankle and foot. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2000;20(Suppl 1):153–179. https://doi.org/10.1148/radiographics.20.suppl_1.g00oc26s153.
36. Jiang Z., Zhang Q., Ren L., Qian Z. Non-invasive and quantitative analysis of flatfoot based on ultrasound. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:961462. <https://doi.org/10.1148/10.3389/fbioe.2022.961462>.
37. Parfenov V.O., Borisov O.V. Informativeness of radiological diagnostic methods in visualization of the foot. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2018;8(11):550–553. (In Russian).
38. Tamborrini G., Bianchi, S. Ultraschall des Fusses (adaptiert nach SGUM-Richtlinien). *Praxis*. 2020;109(13):1074–1084. (In German). <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003541>.
39. Kniagicheva N.V., Golovanov S.A., Kiselev S.Yu., Shevchenko A.V. The use of 3D-scanning during anthropometric research of the foets. *Dizajn i tehnologii*. 2016;53(95):31–39. (In Russian).
40. De Mits S., Coorevits P., De Clercq D., Elewaut D., Woodburn J., Roosen P. Reliability and validity of the INFOOT 3D foot digitizer for normal healthy adults. *Footwear Science*. 2010;2(2):65–75.
41. Witana C.P., Xiong S., Zhao J., Goonetilleke R.S. Foot measurements from three-dimensional scans: a comparison and evaluation of different methods. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2006;36(9):789–807. <https://doi.org/10.1016/J.ERGON.2006.06.004>.
42. Zhao J., Xiong S., Bu Y., Goonetilleke R.S. Computerized girth determination for custom footwear manufacture. *Computers & Industrial Engineering*. 2008;54(3):359–373.
43. Telfer S., Woodburn J. The use of 3D surface scanning for the measurement and assessment of the human foot. *J Foot Ankle Res*. 2010;3(1):19. <https://doi.org/10.1186/1757-1146-3-19>.
44. Noldner L.K., Edgar H.J. Technical note: 3D representation and analysis of entheses morphology. *Am J Phys Anthropol*. 2013;152(3):417–424. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22367>.
45. Lee Y.C., Lin G., Wang M.J. Comparing 3D foot scanning with conventional measurement methods. *J Foot Ankle Res*. 2014;7(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13047-014-0044-7>.
46. Mueller J., Richter M., Schaefer K., Ganz J., Lohscheller J., Mueller S. How to measure children's feet: 3D foot scanning compared with established 2D manual or digital methods. *J Foot Ankle Res*. 2023;16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13047-023-00618-y>.

Об авторах

* **Константин Юрьевич Череповский** — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии имени А.Н. Шкондина. E-mail: cherepovskiy.konstantin@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5558-0698>; SPIN: 3536-3406

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Konstantin Yu. Cherepovsky** — Assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy named after A.N. Shkondin. E-mail: cherepovskiy.konstantin@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-5558-0698>; SPIN: 3536-3406



Original article



UDC 616.137-085-089-005.4+616.13-004.6
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.29.66.009>

The importance and principles of endovascular technologies and "hybrid approaches" in the treatment of occlusive lesions of lower extremity arteries

Arshed A. Kuchay^{1,4}, Alexander N. Lipin^{1,2}, Kirill L. Kozlov^{3,8}, Nikita N. Gruzdev⁶, Ivan D. Dimov⁵, Aleksei G. Borisov⁷

¹ Limb Salvage Center, City Hospital No. 14, 19 Kosinov str., Saint Petersburg, 198099, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁴ Multidisciplinary medical center "Medika", 42/1 Svetlanovskiy ave., Saint Petersburg, 194064, Russian Federation

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

⁶ Saint George City Hospital, 1 Severny ave., Saint Petersburg, 194354, Russian Federation

⁷ Konakovo Central District Hospital, 3 Energetikov str., Konakovo, Tver Region, 171252, Russian Federation

⁸ Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo ave., Saint Petersburg, 197100, Russian Federation

For citation: Kuchay A.A., Lipin A.N., Kozlov K.L., Gruzdev N.N., Dimov I.D., Borisov A.G. The importance and principles of endovascular technologies and "hybrid approaches" in the treatment of occlusive lesions of lower extremity arteries. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):125–139. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.29.66.009>.

Received: 20.06.2025

Revised: 13.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Arshed A. Kuchay

E-mail:

drarshedcvs@gmail.com

ABSTRACT. The clinician must first understand the natural history of obliterative atherosclerosis and chronic limb threatening ischemia before making a decision regarding therapeutic or surgical treatment options. Clearly, mild ischemia as evidenced by claudication does not place the patient at significant risk for limb loss. The analysis of the literature shows that at the present time hybrid and endovascular approaches are applied more often, being an alternative to traditional surgeries. Most researchers have proved that while performing 'hybrid' and endovascular surgeries there is a very low incidence of cardiovascular issues and infectious complications, and in most cases, it is possible to save the limb. However, the principle and importance of the effectiveness of a particular method or approach of treatment of multilevel obliterative atherosclerotic lesions of lower limb arteries depends on the degree of limb ischemia as well as on the anatomical level of the lesion where revascularization is performed. We have already published many articles regarding the concept, advantages, comparisons of hybrid approach in Russian Highly Attested Commission Journals. This review article analyses and summarizes the possibilities of "hybrid" and endovascular approaches in the treatment of patients with multilevel obliterative atherosclerotic lesions, stenosis and chronic limb threatening ischemia.

Keywords: atherosclerosis, chronic limb threatening ischemia, hybrid operations, endovascular approach, limb salvage

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



Оригинальная статья

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.29.66.009>

Значение и принципы применения эндоваскулярных технологий и «гибридных подходов» в лечении окклюзионных поражений артерий нижних конечностей

Аршед Ахмад Кучай^{1, 4}, Александр Николаевич Липин^{1, 2}, Кирилл Ленарович Козлов^{3, 8},
Никита Николаевич Груздев⁶, Иван Добромиров Димов⁵, Алексей Геннадьевич Борисов⁷

¹ Центр спасения конечностей, Городская больница № 14, 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

⁴ Многопрофильный медицинский центр «Медика», 194064, г. Санкт-Петербург, Светлановский пр., д. 42/1, Российская Федерация

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

⁶ Городская больница Святого Великомученика Георгия, 194354, г. Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, Российская Федерация

⁷ Конаковская центральная районная больница, 171252, г. Конаково, ул. Энергетиков, д. 32, Тверская область, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197100, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Кучай А.А., Липин А.Н., Козлов К.Л., Груздев Н.Н., Димов И.Д., Борисов А.Г. Значение и принципы применения эндоваскулярных технологий и «гибридных подходов» в лечении окклюзионных поражений артерий нижних конечностей. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):125–139. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.29.66.009>.

Поступила: 20.06.2025

Одобрена: 13.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор**для корреспонденции:**

Аршед Ахмад Кучай

E-mail:

drarshedcvs@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Прежде чем принять решение о терапевтическом или хирургическом лечении, врач должен понять естественную историю облитерирующего атеросклероза и хронической угрожающей конечности ишемии. Очевидно, что легкая ишемия, проявляющаяся хромотой, не подвергает пациента значительному риску потери конечности. Анализ литературы показывает, что в настоящее время все чаще применяются гибридные и эндоваскулярные подходы, являющиеся альтернативой традиционным операциям. Большинство исследователей доказали, что при выполнении «гибридных» и эндоваскулярных операций очень низка частота сердечно-сосудистых проблем и инфекционных осложнений, а в большинстве случаев удается сохранить конечность. Однако принцип и значение эффективности того или иного метода либо подхода к лечению многоуровневых облитерирующих атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей зависит от степени ишемии конечности, а также от анатомического уровня поражения, на котором выполняется реваскуляризация. Мы уже опубликовали множество статей о концепции, преимуществах, сравнительных характеристиках гибридного подхода в российских журналах высокой аттестации. В данной обзорной статье анализируются и обобщаются возможности «гибридного» и эндоваскулярного подходов в лечении пациентов с многоуровневыми облитерирующими атеросклеротическими поражениями, стенозами и хронической угрожающей ишемией конечности.

Ключевые слова: атеросклероз, хроническая угрожающая ишемия конечности, гибридные операции, эндоваскулярный подход, спасение конечности

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2025



INTRODUCTION

In recent years, with increasing life expectancy, the number of patients with occlusive vascular diseases has increased significantly [1–4], among which atherosclerotic lesions occupy the major share and are registered in 14% of the population aged over 50 years [5–7].

To date, dissatisfaction with the results of treatment of patients with chronic limb threatening ischemia (CLTI) has led to the development and use of various methods of treatment of such group of patients [8, 9]. In particular, at the end of the XX century, gene therapy methods using stem cells, transposition of various tissues to the limb region [3, 4] were widely used, which, unfortunately, did not allow to fully achieve an adequate revascularization of the limb.

For a long time, bypass surgeries were the gold standard in the treatment of patients with lower limb arterial lesions [6, 7, 10–12]. At the same time, if bypass surgeries had a significant and lasting effect in proximal arterial lesions (category C and D according to TASC II classification), multilevel reconstructions with the use of several shunts were required in multistage arterial lesions [6–13]. As a rule, such operations were accompanied by the development of severe infectious complications in the postoperative period, both early and late. In the mid-90s of the last century, methods of endovascular treatment of patients with arterial lesions of various basins were actively introduced into practical angio-surgery. One of the first widely used methods was balloon angioplasty. However, its widespread use and hopes were replaced by a certain pessimism due to the low long-term efficacy of the method [14]. At the same time, the best results were achieved when angioplasty was supplemented with stenting [15].

At the same time, the multiple nature of vascular lesions, the severe condition of patients did not allow to perform in some cases only open or endovascular revascularization of the ischemic limb in isolation, which led to the emergence of a new trend in vascular surgery — hybrid operations, which are now widely spread in Russian Federation and whole world [16–21]. Currently, most specialists note that endovascular interventions are the “first line” of therapy in patients with CLTI [18–21]. The world’s first hybrid operation was performed in 1973 by Porter and Dotter, who performed angioplasty of the iliac arteries followed by femoral-popliteal bypass. From 2014-year hybrid operations are performed every often in St. Petersburg City Limb Salvage Center, City hospital No. 14 and many more hospitals and Limb Salvage Centers in the Russian Federation. “Hybrid intervention” is a combination of various methods used in different sub-specialties. In particular, with regard to cardiovascular surgery, hybrid operations are understood as a

conceptually consistent combination of open surgical reconstruction with endovascular techniques performed simultaneously [22–25, 39, 40, 44, 45, 60, 61]. At present, the number of surgical interventions with hybrid approach in the treatment of patients with limb ischemia is significantly increasing, which is also reflected in the number of publications devoted to various aspects of its application [22, 23]. Thus, P.S. Aho and M. Venermo in 2012 [8], demonstrated that in the vascular surgery department of Helsinki University Central Hospital, the number of hybrid procedures increased from 4 in 2004 to 73 in 2011.

However, the indications for hybrid surgeries remain controversial with no clear international guidelines. Based on the cooperation of two surgical centers in the Czech Republic and Sweden P. Balaz et al. in 2012 [24] believe that hybrid operations should be performed: (1) in patients with chronic limb threatening ischemia (2) acute limb ischemia and (3) in occlusions of previously applied shunts (Fig. 1). Hybrid (simultaneous open surgical and endovascular) procedures require an operating room equipped with advanced imaging capability, such as digital subtraction angiography. On the patient’s right side (R), open femoral endarterectomy with patch angioplasty is combined with retrograde placement of a balloon-expandable covered stent in the common iliac artery to treat severe combined common femoral artery and common iliac artery disease. On the patient’s left side (L), external iliac artery stenosis and long-segment occlusion of the superficial femoral artery are treated by placement of a self-expanding stent in the external iliac artery and a femoral-to-popliteal bypass graft [70].

The multistage lesions of the lower limb arteries are one of the indications for hybrid operations, as they are accompanied by shorter hospitalization duration, significantly lower number of postoperative complications and mortality rate, and similar results compared to open interventions [11, 16, 17, 21, 26, 39, 40–45, 59–61]. At the same time, high surgical risk is considered to be the main factor in the choice of indications. At the same time, as the authors rightly point out, the presence of critical/chronic ischemia, diabetes, renal failure can compromise the results of hybrid surgery. The high efficacy of hybrid technology was also demonstrated by the study of A.A. Kuchay, A.N. Lipin et al. in 2023 and 2024, Jin Hyun Joh et al. in 2014 [7, 21, 28, 40], in which the comparison of primary patency in patients with hybrid and open surgery was 100 and 90.9%, respectively. However, the study and comparison of the results of using hybrid surgery and open operative tactics, according to the published study by Peter Balaz et al. in 2013 [27], did not allow us to unequivocally judge the effectiveness of one or the other method, since in many respects the treatment results depend on both the degree of limb ischemia

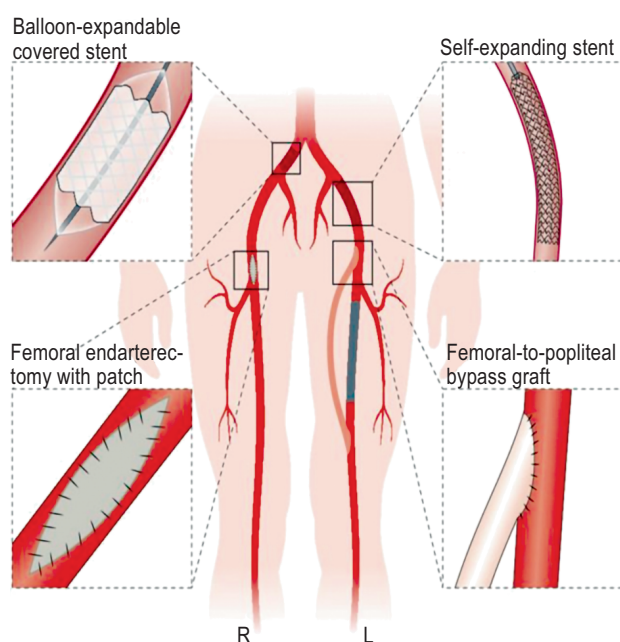


Fig. 1. Hybrid approaches for simultaneous, multilevel revascularization of advanced peripheral artery disease [70]

Рис. 1. Гибридные подходы для одновременной многоуровневой реваскуляризации прогрессирующего заболевания периферических артерий [70]

and the anatomical level of the lesion where endovascular recanalization was performed. In order to establish indications for a particular method of surgery, a combination of diagnostic invasive and non-invasive methods of investigation is currently used: duplex and triplex sonography, computed tomography (CT) angiography, magnetic resonance (MR) angiography. Nowadays magnetic resonance angiography (MRA) takes the main place in diagnostics of the level and degree of arterial channel lesions, the sensitivity and specificity of which reaches 99.5% and 98.8% respectively. At the same time, contrast angiography is the main method of investigation and confirmation of the operation result in almost all cases. However, computed tomography angiography (CTA) with 3D reconstruction allows to obtain the most complete information about the state of atherosclerotic lesion of the aorto-iliac segment, as well as to choose the diameter and length of the balloon, stent and catheter. The problem of performing one-stage combined operations is mainly of an organizational nature, as it requires a hybrid operating room, simultaneous presence of endovascular surgeon and a vascular surgeon in the operating room, or a vascular surgeon who is skilled in the technique of endovascular interventions. According to modern concepts, a hybrid operating theatre should be equipped with a high-quality angiographic system with high resolution and the ability to create high-quality images during

surgery. It should be noted that the hybrid approach in the treatment of patients with occlusive and stenotic lesions of the lower limb arteries should include cooperation of endovascular surgeons with angio-surgeons, as well as specially trained nursing staff.

HYBRID AND ENDOVASCULAR APPROACHES

The hybrid approach in critical or chronic ischemia surgery is highly controversial. It should be noted that there are different interpretations of hybrid surgery in the literature. Thus, D.P. Slovut in 2007 [32], published a "hybrid" approach in the treatment of patients with critical or chronic limb ischemia in whom it was impossible to use the patient's autovenous vein due to its insufficient length. Consequently, the author performed atherectomy with the Silverhawk device and femoral-popliteal bypass in 4 observations. However, this approach in the treatment of critical ischemia patients is debatable, especially under the terminology of "hybrid". For example, the hybrid approach is possible in patients with short arterial lesions [4]. In addition, in some cases it is necessary to perform angioplasty of arteries that are outflow pathways. Thus, M. Piazza et al in 2011 [35], A.A. Kuchay, A.N. Lipin et al. in 2019, 2021, 2022–2024 [7, 16, 17, 20, 21, 40, 44, 45, 59, 60, 69] showed that using a hybrid approach compared to open surgery significantly reduces the duration of the patient's stay in the intensive care unit, in addition, the immediate and long-term results of operations are comparable. I.G. Uchkin in 2013 [37], A.A. Kuchay et al [44] highlights a number of advantages of hybrid operations: a lower degree of invasiveness; reduction in the length of implants used; the ability to overcome prolonged lesions (Table 1, Fig. 2).

R.W. Chang et al. in 2008 [36] in their study convincingly showed that the hybrid approach in the treatment of patients with occlusive diseases of lower limb arteries can be an alternative to open surgery. Thus, based on the analysis of treatment results of 171 patients who underwent endarterectomy from the common femoral artery and stenting of the iliac artery, they demonstrated that 30-day postoperative mortality was 2.3% and five-year survival rate was 60%. At the same time five-year primary patency rate of the reconstructed vessels reached 60% and secondary patency 98%. A similar opinion was demonstrated by D.P. Slovut et al. in 2009 [31], who noted that hybrid approach in the treatment of patients with occlusive diseases of lower limb arteries allows not only to reduce the incidence of complications, but also to improve the results of treatment, besides, as the authors note, the technical success of the procedure is very high. Thus, according to M. Matsagkas et al. in 2011 [38], the



Table 1

Important clinical, angiographic, and treatment outcomes to be considered in trials and registries. Evaluating endovascular devices for peripheral arterial disease and critical limb threatening ischemia

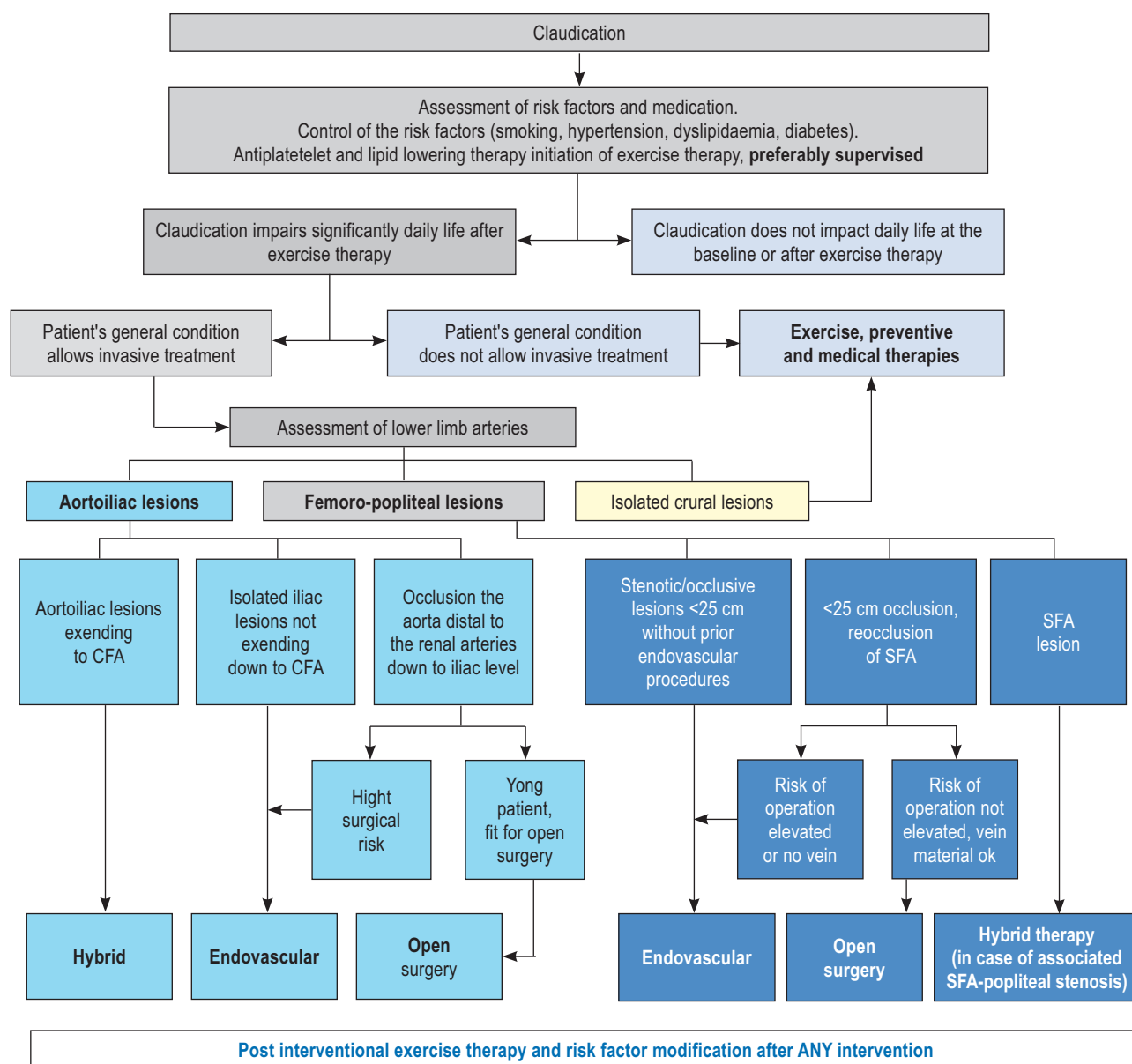
Таблица 1

Важные клинические, ангиографические и лечебные результаты, которые необходимо учитывать в исследованиях и реестрах.
Оценка эндоваскулярных устройств для лечения заболеваний периферических артерий и критической ишемии конечностей

Clinical characteristics	Angiographic characteristics	Outcomes
Demographics (age, sex, socioeconomic class)	Lesion location, length	Patency (primary, assisted primary, secondary)
Diabetes mellitus	Calcification	Clinically driven target lesion revascularization
Chronic kidney disease	Number of runoff	6-minute walk test
Rutherford class	Stenosis versus occlusion	Quality of life metrics
Ankle brachial index	De novo versus restenosis	Amputation free survival
Toe brachial index	–	Major adverse limb events
Comorbid coronary, cerebrovascular conditions	–	Time to wound healing
Wound location, size, and depth	–	Time to ambulation
Soft tissue/bone infection	–	Hospital length of stay
–	–	Readmission
–	–	Total medical expense

technical success of the procedure reached 98% in the authors' study, with primary and secondary patency at 24 months being 93.2% and 95.5%, respectively. However, factors such as the presence of diabetes mellitus and dyslipidemia may influence the decreased efficacy of treatment with the hybrid approach, as shown by G.A. Antoniou et al. in 2009 [30]. At the same time, V.I. Rusin et al. in 2014 [33], thanks to the use of hybrid technologies, preserved the limb in 85.7% of patients with critical ischemia during one year of follow-up. However, in a large single-center study published in 2014, M. Taurino et al. [34] stated that hybrid technologies are most effective in the treatment of patients with TASC II category C and D. According to the Russian guidelines for the management of patients with lower limb arterial diseases published in 2013, it is recommended to perform hybrid operations in multilevel lesions of lower limb arteries. It is believed that hybrid technologies can make a significant contribution to solving the problem of lower limb amputations, as by improving blood circulation, in some cases small amputations or necrectomy can be limited. At the same time, very compromising data of the hybrid approach are presented by Japanese authors M. Nakayama and F. Sakamoto in 2013 [29], whose study presented a group of 11 patients with occlusion of the superficial femoral artery, including the ostium, who underwent endovascular revascularization and endarterectomy from the ostium. In spite of the fact that all patients achieved improvement of the limb condition (pain reduction and wound healing), 9 of them died during the follow-up pe-

riod of 23.9 ± 14.7 months. At the same time, as the authors note, this was due to the initially severe condition of the patients. The work of V.V. Franz et al. in 2011 [41], who applied a hybrid technique — femoral-popliteal bypass with stenting of the deep femoral artery with titanium nickelide TH-10 construction, can be considered as very original research in the study of hybrid revascularization. The technique applied by the authors improved the blood supply to the limb by 31% in terms of clinical parameters compared to the control group. Up to the present time in the literature concerning the problem of surgical treatment of patients with lower limb ischemia there is no unambiguous answer concerning the first-priority choice of the method of limb revascularization. This is primarily determined by the type of lower limb arterial channel lesion, the level of occlusion or stenosis, the presence of severe comorbid status, surgeon's experience and technical equipment of clinics. Open revascularization of the limb even in high-risk patients is of great importance. This is primarily due to well-developed techniques and indications for various types of surgeries, as well as the results of their application, especially femoral-popliteal [42], aorto-femoral and femoral-tibial bypass [16, 17, 20, 21, 40, 43, 44], as well as revascularization using complex non-standard methods of surgery, including lumbar sympathectomy, spinal cord stimulation and gene therapy [66]. However, there are factors that account for the ambiguity of results and are independent of the severity of ischemia and anatomic localization. Another aspect is that one of the debated issues



CFA = common femoral artery; SFA = superficial femoral artery.

^a Related to atherosclerotic lower extremity artery disease (LEAD).**Fig. 2. Management of patients with intermittent claudication [68]****Рис. 2.** Ведение пациентов с перемежающейся хромотой [68]

in open surgery is the choice of graft for limb revascularization. Despite the indisputable advantages of autovenous grafting, alternative shunts are still being searched for. The main disadvantage of open surgeries, according to the majority of studies, is their high traumatic nature and duration, possibility of wound and prosthesis infection, thrombosis of vascular prostheses in the distant period, development of restenosis, false aneurysms of anastomoses, etc. In many respects, these disadvantages of open operations led to the search and development of endovascular technologies [46], which

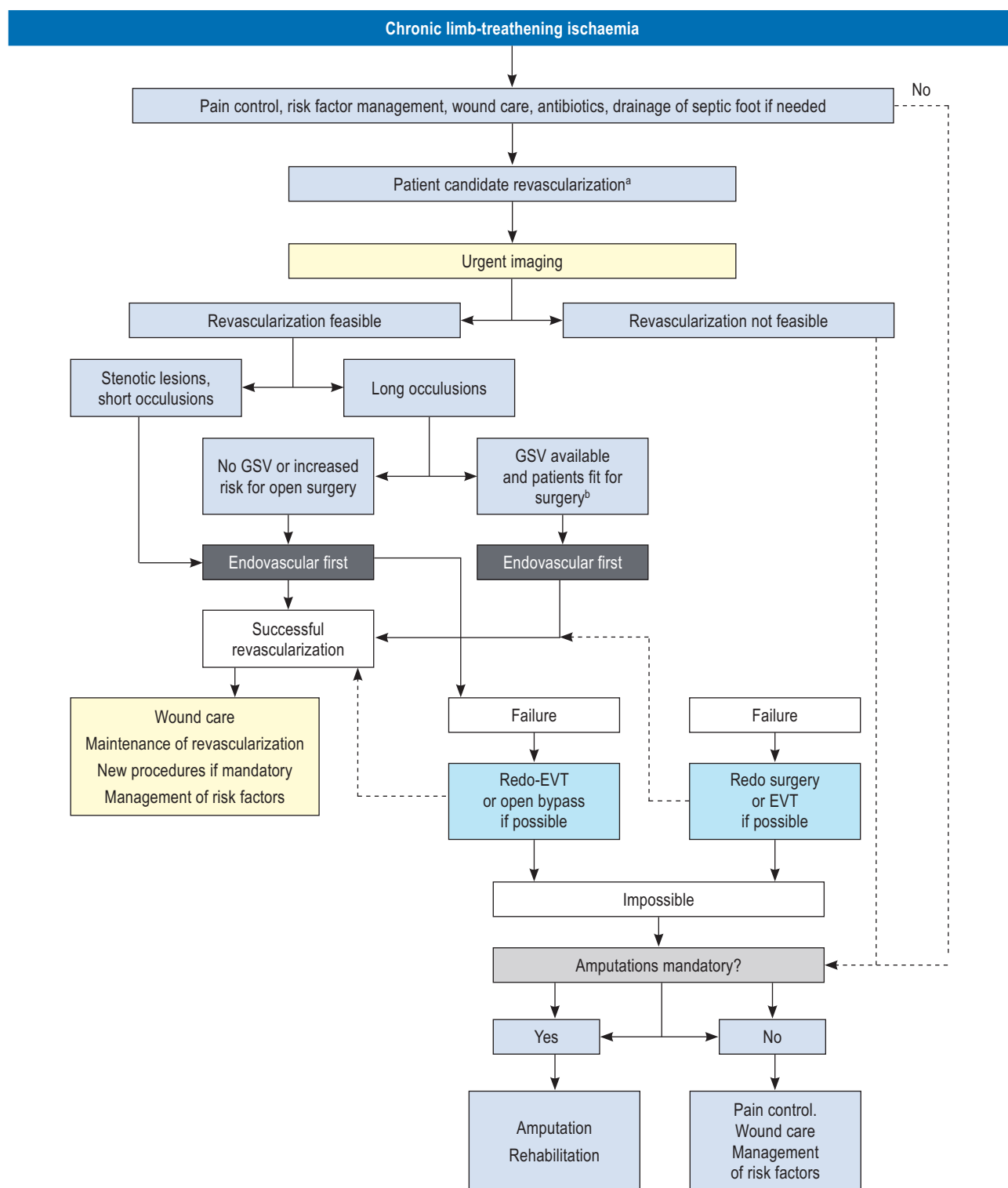
are also not without disadvantages and are accompanied by the development of such complications as stent restenosis [49, 67]. Despite the wide introduction of endovascular technologies and quite a significant number of publications comparing advantages and disadvantages of both endovascular and open interventions, the question of which technology is more effective is still open, even in spite of rather stable recommendations on the choice of revascularization method published in the TASC II consensus document in 2007. In spite of the fact that this document can be considered outdated to a



greater extent, despite the fact that it is practically fundamental for the choice of the method of limb revascularization, it still requires revision in the light of the development and achievement of new results of endovascular interventions in chronic limb ischemia. In this regard, on the pages of the European Journal of Vascular Surgery the president of the European Society of Vascular and Endovascular Surgeons spoke about significant disagreements on the drafting of a new consensus document by the world's leading specialists and societies of vascular surgeons of the USA and Europe, which also does not make corrections in the definition of both promising directions in the development of vascular surgery of critical limb ischemia and in the choice of the method of its treatment [48]. The increase in the frequency of endovascular interventions for peripheral arterial diseases was convincingly demonstrated by D.L. Cull et al. in 2010 [47]. Thus, according to their data, the frequency of endovascular revascularization of the lower limbs increased by 33% from 1995 to 2005, which is also indicated by other authors. The most studied aspect of treatment of patients with limb ischemia is the comparison of angioplasty and stenting results, when comparing which significantly better results were obtained using the stenting technique. However, this method is also not without disadvantages, which is associated with the development of stent reclosures or restenosis in the medium and long term. In addition, ambiguous results are obtained when performing angioplasty and stenting of outflow arteries, in particular, the arteries of the lower leg, especially in the presence of atypical anatomy and diabetes mellitus. At the same time, as A.A. Kuchay, A.N. Lipin et al in 2019 and D.V. Ovcharenko et al. in 2009 [45, 64] note, subintimal angioplasty is a valuable tool in the arsenal of an endovascular surgeon, as it allows to restore patency of extended chronic occlusions with minimal costs. N. Fernandez et al. in 2010 [65], A.A. Kuchay, A.N. Lipin et al in 2019, 2024 [44, 45] also demonstrated that after endovascular interventions on the lower leg arteries there is a high frequency of repeated re-interventional operations. As noted by N.U. Saqib in 2013 [56], endovascular interventions on the lower leg arteries in some cases are the only possible treatment method to save the limb from amputation. A number of authors have shown that endovascular interventions for critical ischemia of the lower limbs in patients with diabetic foot syndrome are effective and justified, allowing to perform economical resection interventions on the foot and to stop the phenomena of critical ischemia [55]. The number of works on this issue increases every year. In a meta-analysis published by G.A. Antoniou et al. in 2013 [50] comparing the results of endovascular versus open surgeries in occlusive stenotic lesions of the femoral-popliteal arterial segment, it was shown that the choice in favor of endovascular interven-

tions should be preferred in patients with severe comorbid status, as endovascular surgeries are less traumatic, which is also indicated by a number of other authors. Thus, to date, the choice of treatment technology in the lesion of the popliteal artery with involvement of the femoral artery or tibial arteries is debatable. As noted by M.B. Malas et al. in 2014 [54], bypass surgeries for lesions of the femoral-popliteal segment are performed in patients with more severe and multilevel lesions of atherosclerosis, which largely determines in some cases worse results of conventional surgical treatment in comparison with endovascular revascularization of the limb. T. Kudo et al. in 2006 [51] when comparing the results of treatment of patients with critical ischemia concluded that in recent years arterial angioplasty has been used more often than open revascularization, besides, the authors made a very controversial conclusion about the expediency of primary endovascular interventions compared to open operations. At the same time, the latter are assigned such indications for application as impossibility of endovascular revascularization or high probability of absence of clinically significant results. It should be noted that the results of endovascular interventions are still ambiguous. Thus, D.T. Baril et al. in 2010 [57] noted that the use of endovascular technologies in TASC II type C lesions require further study of the long-term results of treatment. According to one of the large studies BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg), which compared the results of endovascular treatment methods and bypass surgeries, summarized by M.S. Conte in 2010 [53], it is shown that, to date, the results of surgeries with the use of autovenous surgeries are superior to endovascular surgeries. It is now recognized that endovascular techniques are most effective when applied to stenoses or occlusions of the aorto-iliac segment [52, 58]. However, according to the systematic review by V. Jongkind et al. in 2010 [58], primary arterial patency after endovascular interventions is inferior to open surgical revascularization, although secondary patency almost reaches the same level as after open surgery.

At the same time, according to R. Pulli et al. in 2011 [63], the rate of reinterventions after endovascular surgeries for iliac arterial segment lesions varies from 2.5 to 12.5% within 2 to 60 months and depends on the severity of the condition, type of arterial lesion and its level. In turn, B.L. Chen in 2011 [62] believes that angioplasty of the iliac arteries can be the first line of choice for surgical treatment of such patients. In recent years, in endovascular treatment of patients with critical ischemia or intermittent claudication, drug-eluting or cutting-coated balloons, new generation stents and stent grafts: biodegradable, drug-eluting stents and others have been increasingly used, which allows



EVT = endovascular therapy; GSV = great saphenous vein.

^a In bedridden, demented and/or frail patients, primary amputation should be considered.

^b In the absence of contra-indication for surgery and in the presence of adequate target for anastomosis/runoff.

Fig. 3. Management of patients with chronic limb threatening ischemia [68]

Рис. 3. Ведение пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности [68]



to significantly improve the results of treatment of this group of patients (Fig. 3).

CONCLUSION

Hybrid technique in obliterative atherosclerosis in lower limb arteries having multilevel lesions is most effective than open and endovascular techniques. It has shorter duration of surgical intervention with very low blood loss, short time in intensive care unit, very low complications rate. Hybrid interventions make it possible in all cases to eliminate ischemia symptoms and save the patients limb, while reducing complication rate and lethality, which is especially important in patients with high surgical risk due to severe concomitant pathology. In conclusion, it should be noted that the final conclusions about the feasibility and efficacy of a particular method of revascularization can be made only on the basis of the principles of evidence-based medicine after several randomized trials.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REFERENCES

1. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kurach M. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(4):54–64. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.30.007>.
2. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.F. et al. Chronic limb threatening ischemia — epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment strategies. *Russian Biomedical Research*. 2024; 9(3):53–61. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.99.007>.
3. Gavrilenko A.V., Van S., Al-Yusef N.N. Modern possibilities to predict surgical outcomes in patients with chronic lower limb ischemia. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2017;10(5):52–57. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/kardio201710552-57>.
4. Blecha M.J. Critical limb ischemia. *Surg Clin North Am*. 2013;93(4):789–812. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.04.006>.
5. Glushkov N.I., Shlomin V.V., Ivanov M.A., Puzdryak P.D., Artyomova A.S., Bondarenko P.B. Comparative evaluation of various methods of revascularization for multifocal peripheral artery disease. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2018;11(2):24–30. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/kardio201811224-30>.
6. Kuchay A.A., Lipin A.N. Revascularization of patients with multilevel artery lesions of the lower limbs. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky*. 2023;29(S2):176–177. (In Russian).
7. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Evaluation of effectiveness of the application of hybrid operative interventions in the treatment of patients with multi-story artery lesions of the lower limbs in critical limb ischemia. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky*. 2023;29(S2):177–179. (In Russian).
8. Aho P.S., Venermo M. Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. *Scand J Surg*. 2012;101(2): 107–113. <https://doi.org/10.1177/145749691210100206>.
9. Thukkani A.K., Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1599–1613. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303503>.
10. Mustapha J.A., Diaz-Sandoval L.J. Balloon angioplasty in tibioperoneal interventions for patients with critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17(3):183–196. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.08.007>.
11. Borisov A.G., Atmadzas K.A., Gruzdev N.N., Kuchay A.A. et al. Alternative conduit from the contralateral of lower limb in infrainguinal reconstructions: assessment of risk factors for complications. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2024;(S1-1):98. (In Russian).
12. Kazakov Yu.I., Lukin I.B., Kazakov A.Yu., Efimov S.Yu., Velikov P.G. Choosing the method of reconstruction for lower-limb critical ischemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(2):152–158. (In Russian).
13. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N. et al. Comparison of clinical outcome of bypass surgery versus below the knee angioplasty and stenting in infrapopliteal lesions that results in ulcer or toe gangrene. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(2):50–56. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.50.12.006>.
14. Naoum J.J., Arbid E.J. Endovascular techniques in limb salvage: infrapopliteal angioplasty. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2013;9(2):103–107. <https://doi.org/10.14797/mdcj-9-2-103>.
15. Mc Phee J.T., Nguyen L.L., Ho K.J., Ozaki C.K., Conte M.S., Belkin M. Risk prediction of 30-day readmission after infrainguinal



- bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1481–1488. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.074>.
16. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2023;53(3):37–43. (In Russian). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005>.
 17. Kuchay A.A., Lipin A.N. Hybrid interventions on distal sections of the main arteries in extended chronic occlusions of the superficial femoral artery in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2024;55(2):33–40. (In Russian). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004>.
 18. Clair D., Shah S., Weber J. Current state of diagnosis and management of critical limb ischemia. *J Curr Cardiol Rep.* 2012;14(2):160–170. <https://doi.org/10.1007/s11886-012-0251-4>.
 19. Singh K.P., Sharma A.M. Critical limb ischemia: current approach and future directions. *J Cardiovasc Trans Res.* 2014;7(4):437–445. <https://doi.org/10.1007/s12265-014-9562-8>.
 20. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Conception of “distal hybrid” for extended occlusions of the superficial femoral artery with severe lesions of outflow in critical limb ischemia. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky.* 2022;28(S1):157–161. (In Russian).
 21. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Modern concepts and principles of treatment for extended occlusions of the superficial femoral artery with severe lesions of the tibial arteries in critical limb ischemia. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky.* 2023;29(S2):179–180. (In Russian).
 22. Baroi L.G., Verbist J., Peeters P., Popa R.F. Clinical and epidemiological assessment concerning hybrid revascularization techniques in the treatment of multilevel arterial occlusive disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118(3):764–771.
 23. Patel S.D., Donati T., Zayed H. Hybrid revascularization of complex multilevel disease: a paradigm shifts in critical limb ischemia treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2014;55(5):613–623.
 24. Balaz P., Rokosny S., Bafnec J., Björck M. The role of hybrid procedures in the management of peripheral vascular disease. *Scand J Surg.* 2012;101(4):232–237. <https://doi.org/10.1177/145749691210100402>.
 25. Kuchay A.A., Lipin A. N., Antropov A.V. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance.* 2022;10(S3):187–189. (In Russian). EDN: IWSMIP.
 26. Zhou M., Huang D., Liu C., Liu Z., Zhang M., Qiao T., Liu C.J. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1595–1603. <https://doi.org/10.2147/CIA.S66860>.
 27. Balaz P., Rokosny S., Wohlfahrt P., Adamec M., Janousek L., Björck M. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *Vasa.* 2013;42(4):292–300. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000290>.
 28. Joh J.H., Joo S.H., Park H.C. Simultaneous hybrid revascularization for symptomatic lower extremity arterial occlusive disease. *Exp Ther Med.* 2014;7(4):804–810. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1513>.
 29. Nakayama M., Sakamoto F. Proximal direct endarterectomy combined with simultaneous distal endovascular therapy for chronic full-length occlusion of the superficial femoral artery in elderly patients. *Asian J Surg.* 2013;36(3):104–110. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.11.006>.
 30. Antoniou G.A., Sfyroeras G.S., Karathanos C., Achouhan H., Koutsias S., Vretzakis G., Giannoukas A.D. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):616–622. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.016>.
 31. Slovut D.P., Sullivan T.M. Combined endovascular and open revascularization. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):414–424. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.12.001>.
 32. Slovut D.P., Demaioribus C.A. Hybrid revascularization using Silverhawk atherectomy and infrapopliteal bypass for limb salvage. *Ann Vasc Surg.* 2007;21(6):796–800. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2007.07.008>.
 33. Rusin V.I., Popovich Yu.M., Korsak V.V., Rusin V.V. The place of hybrid surgery in treatment of critical lower limb ischemia. *Surgery News.* 2014;22(1):244–251.
 34. Taurino M., Persiani F., Fantozzi C., Ficarelli R., Rizzo L., Stella N. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II C and D iliac lesions can be treated by endovascular and hybrid approach: A Single-Center Experience. *Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(2):123–128. <https://doi.org/10.1177/1538574413512381>.
 35. Piazza M., Ricotta J.J., Bower T.C., Kalra M., Duncan A.A., Cha S. et al. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):402–411. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.027>.
 36. Chang R.W., Coodney P.P., Baek J.H., Nolan B.W., Rzucidlo E.M., Powell R.J. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2008;48(2):362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.03.042>.
 37. Uchkin I.G., Shugushev Z.H., Talov N.A., Bagdasaryan A.G., Gonsales A.K., Khmyrova A.V. Experience with hybrid techniques of surgical treatment of patients with lower limb critical ischemia. *Angiology and Vascular Surgery.* 2013;18(2):48–57. (In Russian).
 38. Matsagkas M., Kouvelos G., Arnaoutoglou E., Papa N., Labropoulos N., Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(8):1063–1069. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.07.010>.
 39. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Distal hybrids for long total occlusion of superficial femoral artery with severely compromised runoff. *Journal of Vascular and Endovascular Therapy.* 2019;4(S):52–53. (In Russian).
 40. Kuchay A.A., Lipin A.N. A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multi-level infrainguinal arterial segment lesions in pa-



- tients with chronic critical limb ischemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):25–35. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED626430>.
41. Frants V.V., Ivchenko O.A., Ivchenko A.O. Advantages of hybrid surgery using elastic stents of nikelid-titanium TH-10 in vascular surgery. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(1):122–6. (In Russian).
42. Kalmykov E.L., Suchkov I.A., Nematzoda O.N. On the problem of lumbar sympathectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(4):181–185. (In Russian).
43. Sazhinov A.P., Lukinskiy A.V., Chupin A.V. Ways to improve patency of the femoral-popliteal-crural bypass grafts. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(1):141–145. (In Russian).
44. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kurianov P.S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries. *Regional Hemodynamics and Microcirculation*. 2024;23(2):60–66. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66>.
45. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Hybrid approach in treatment of extended occlusions of arteries of the lower limbs in CLI. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky*. 2019;25(S2):260–264. (In Russian).
46. Ghoneim B., Elwan H., Eldaly W., Khairy H., Taha A., Gad A. Management of critical lower limb ischemia in endovascular era: experience from 511 patients. *Int J Angiol*. 2014;23(3):197–206. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382825>.
47. Cull D.L., Langan E.M., Gray B.H., Jihson B., Taylor S.M. Open versus endovascular intervention for critical limb ischemia: A population-based study. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):555–563. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.019>.
48. Gonçalves F.B., Verhagen H.J.M. Invited Comment on: "Benefit of revascularization to critical limb ischemia patients evaluated by a patient-oriented Scoring System". *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(5):548. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.01.005>.
49. Mehta M., Paty P.S.K., Roddy S.P., Kreienberg P.B., Sternbach Y., Taggart J.B. et al. Standardized angioplasty and stenting techniques for sfa-popliteal TASC C and D lesions improve outcomes: A prospective evaluation. *J Vasc Surg*. 2010;52(Issue 3):802. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.024>.
50. Antoniou G.A., Chalmers N., Georgiadis G.S., Lazarides M.K., Antoniou S.A., Serracino-Inglott F., Smyth J.V., Murray D. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013;57(1):242–253. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.07.038>.
51. Kudo T., Chandra F.A., Kwun W.H., Haas B.T., Ahn S.S. Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: Endovascular vs open bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2006;44(2):304–313. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.03.040>.
52. Jongkind V., Akkersdijk G.J., Yeung K.K., Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1376–1383. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.080>.
53. Conte M.S. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 Suppl):69S–75S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.02.001>.
54. Malas M.B., Enwerem N., Qazi U., Brown B., Schneider E.B., Reifsnnyder T. et al. Comparison of surgical bypass with angioplasty and stenting of superficial femoral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;59(1):129–135. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.05.100>.
55. Korhonen M., Halmesmaki K., Lepäntalo M., Venermo M. Predictors of failure of endovascular revascularization for critical limb ischemia. *Scand J Surg*. 2012;101(3):170–176. <https://doi.org/10.1177/145749691210100306>.
56. Saqib N.U., Domenick N., Cho J.S., Marone L., Leers S., Makaroun M.S., Chaer R.A. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.08.115>.
57. Baril D.T., Chaer R.A., Rhee R.Y., Makaroun M.S., Marone L.K. Endovascular interventions for TASC II D femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1406–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.062>.
58. Burke C.R., Hanke P.K., Hernandez R., Rectenwald J.E., Krishnamurthy V., Englesbe M.J. et al. A contemporary comparison of aortofemoral bypass and aortoiliac stenting in the treatment of aortoiliac occlusive disease. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(1):4–13. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2009.09.005>.
59. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Treatment of multi-level arterial lesions of lower limb arteries in CLI. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky*. 2021;27(S2):410–412. (In Russian).
60. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Hybrid approach to extended occlusions of SFA in CLI. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky*. 2022;28(S1):161–163. (In Russian).
61. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N. et al. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(1):34–47. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.81.005>.
62. Chen B.L., Holt H.R., Day J.D., Stout C.L., Stokes G.K., Paneton J.M. Subintimal angioplasty of chronic total occlusion in iliac arteries: a safe and durable option. *J Vasc Surg*. 2011;53(2):367–373. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.073>.
63. Pulli R., Dorigo W., Fargion A., Innocenti A.A., Pratesi G., Marek J. et al. Early and long-term comparison of endovascular treatment of iliac artery occlusions and stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;53(1):92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.034>.
64. Ovcharenko D.V., Kaputin M.Yu. Technical issues of subintimal angioplasty of crural arteries. *International Journal of Interventional Cardiology*. 2009;(17):36–40.
65. Fernandez N., McEnaney R., Marone L.K., Rhee R.Y., Leers S., Makaroun M., Chaer R.A. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):834–842. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.070>.



66. Gavrilenko A.V., Voronov D.A. Genetic engineering technologies of stimulating angiogenesis as an innovation trend in angiology and vascular surgery. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(2):7–14.
67. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.F. et al. Arterial restenosis: past, current status and future directions. *J Chronic Dis Prev Care*. 2024;1(1):1–8.
68. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L. et al. Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305–368. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>.
69. Kuchay A.A., Lipin A.N. Kuchay A., Lipin A. Modern concept and revascularization of extended occlusion of the superficial femoral artery accompanied by multilevel occlusions of the lower extremities in chronic limb threatening ischemia. *Journal Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series "Natural and Technical Sciences"*. 2025;10:259–263. (In Russian). <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2025.10.23>.
70. Hiramoto J.S., Teraa M., de Borst G.J., Conte M.S. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(6):332–350. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0005-0>.
- Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. 2023;29(C2):176–177.
7. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Оценка эффективности применения гибридных оперативных вмешательств при лечении больных с многоэтажным поражением артерий нижних конечностей при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2023;29(C2):177–179.
8. Aho P.S., Venermo M. Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. *Scand J Surg*. 2012;101(2):107–113. <https://doi.org/10.1177/145749691210100206>.
9. Thukkani A.K., Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1599–1613. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303503>.
10. Mustapha J.A., Diaz-Sandoval L.J. Balloon angioplasty in tibioperoneal interventions for patients with critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17(3):183–196. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.08.007>.
11. Борисов А.Г., Атнадзас К.А., Груздев Н.Н., Кучай А.А. и др. Альтернативный кондуит из контралатеральной нижней конечности при инфраингвинальных реконструкциях: оценка факторов риска осложнений. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2024;(S1-1):98.
12. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Казаков А.Ю., Ефимов С.Ю., Великов П.Г. Выбор метода реконструкции при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(2):152–158.
13. Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н. и др. Сравнение клинических результатов аортокоронарного шунтирования с ангиопластикой и стентированием сосудов ниже колена при подколенных поражениях, приводящих к язве или гангрене пальцев стопы. *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(2):50–56. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.50.12.006>.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Ширин В.А., Курач М. Заболевание периферических артерий нижних конечностей: современная эпидемиология, руководство и перспективные направления (научное сочинение). *Российские биомедицинские исследования*. 2024;8(4):54–64. <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.30.007>.
2. Кучай А.А., Липин А.Н., Падария Ш.Ф. и др. Хроническая угрожающая ишемия конечности — эпидемиология, патогенез, диагностика и тактика лечения. *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(3):53–61. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.99.007>.
3. Гавриленко А.В., Ван С., Аль-Юсеф Н.Н. Современные возможности в прогнозировании результатов хирургического лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(5):52–57. <https://doi.org/10.17116/kardio201710552-57>.
4. Blecha M.J. Critical limb ischemia. *Surg Clin North Am*. 2013;93(4):789–812. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.04.006>.
5. Глушков Н.И., Шломин В.В., Иванов М.А., Пуздряк П.Д., Артёмов А.С., Бондаренко П.Б. Сравнительная оценка различных методов реваскуляризации при мультифокальном поражении периферических артерий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(2):24–30. <https://doi.org/10.17116/kardio201811224-30>.
6. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Реваскуляризация больных с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2023;29(C2):176–177.
7. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Оценка эффективности применения гибридных оперативных вмешательств при лечении больных с многоэтажным поражением артерий нижних конечностей при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2023;29(C2):177–179.
8. Aho P.S., Venermo M. Hybrid procedures as a novel technique in the treatment of critical limb ischemia. *Scand J Surg*. 2012;101(2):107–113. <https://doi.org/10.1177/145749691210100206>.
9. Thukkani A.K., Kinlay S. Endovascular intervention for peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1599–1613. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303503>.
10. Mustapha J.A., Diaz-Sandoval L.J. Balloon angioplasty in tibioperoneal interventions for patients with critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17(3):183–196. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.08.007>.
11. Борисов А.Г., Атнадзас К.А., Груздев Н.Н., Кучай А.А. и др. Альтернативный кондуит из контралатеральной нижней конечности при инфраингвинальных реконструкциях: оценка факторов риска осложнений. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2024;(S1-1):98.
12. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Казаков А.Ю., Ефимов С.Ю., Великов П.Г. Выбор метода реконструкции при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(2):152–158.
13. Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н. и др. Сравнение клинических результатов аортокоронарного шунтирования с ангиопластикой и стентированием сосудов ниже колена при подколенных поражениях, приводящих к язве или гангрене пальцев стопы. *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(2):50–56. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.50.12.006>.
14. Naoum J.J., Arbid E.J. Endovascular techniques in limb salvage: infrapopliteal angioplasty. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9(2):103–107. <https://doi.org/10.14797/mdcj-9-2-103>.
15. Mc Phee J.T., Nguyen L.L., Ho K.J., Ozaki C.K., Conte M.S., Belkin M. Risk prediction of 30-day readmission after infrainguinal bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57(6):1481–1488. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.11.074>.
16. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Концепции гибридной хирургии атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;53(3):37–43. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005>.
17. Кучай А.А., Липин А.Н. Гибридные вмешательства на дистальных отделах магистральных артерий при протяженных хронических окклюзиях поверхностной бедренной артерии у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2024;55(2):33–40. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004>.
18. Clair D., Shah S., Weber J. Current state of diagnosis and management of critical limb ischemia. *J Curr Cardiol Rep*. 2012;14(2):160–170. <https://doi.org/10.1007/s11886-012-0251-4>.



19. Singh K.P., Sharma A.M. Critical limb ischemia: current approach and future directions. *J Cardiovasc Trans Res.* 2014;7(4):437–445. <https://doi.org/10.1007/s12265-014-9562-8>.
20. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Концепция «дистального гибрида» при протяжённых окклюзиях поверхностной бедренной артерии с тяжёлым нарушением оттока при критической ишемии конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал академика А.В. Покровского.* 2022;28(С1):157–161.
21. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Современные представления и принципы лечения протяжённых окклюзий поверхностной бедренной артерии с тяжёлым поражением большеберцовых артерий при критической ишемии конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал академика А.В. Покровского.* 2023;29(С2):179–180.
22. Baroi L.G., Verbiest J., Peeters P., Popa R.F. Clinical and epidemiological assessment concerning hybrid revascularization techniques in the treatment of multilevel arterial occlusive disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118(3):764–771.
23. Patel S.D., Donati T., Zayed H. Hybrid revascularization of complex multilevel disease: a paradigm shifts in critical limb ischemia treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2014;55(5):613–623.
24. Balaz P., Rokosny S., Bafnec J., Björck M. The role of hybrid procedures in the management of peripheral vascular disease. *Scand J Surg.* 2012;101(4):232–237. <https://doi.org/10.1177/145749691210100402>.
25. Кучай А.А., Липин А.Н., Антропов А.В. Лечение многоуровневых поражений артерий нижних конечностей при ХИНК. *Медицинский Альянс.* 2022;10(С3):187–189. EDN: IWSMIP.
26. Zhou M., Huang D., Liu C., Liu Z., Zhang M., Qiao T., Liu C.J. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1595–1603. <https://doi.org/10.2147/CIA.S66860>.
27. Balaz P., Rokosny S., Wohlfahrt P., Adamec M., Janousek L., Björck M. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *Vasa.* 2013;42(4):292–300. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000290>.
28. Joh J.H., Joo S.H., Park H.C. Simultaneous hybrid revascularization for symptomatic lower extremity arterial occlusive disease. *Exp Ther Med.* 2014;7(4):804–810. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1513>.
29. Nakayama M., Sakamoto F. Proximal direct endarterectomy combined with simultaneous distal endovascular therapy for chronic full-length occlusion of the superficial femoral artery in elderly patients. *Asian J Surg.* 2013;36(3):104–110. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.11.006>.
30. Antoniou G.A., Sfyroeras G.S., Karathanos C., Achouhan H., Koutsias S., Vretzakis G., Giannoukas A.D. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):616–622. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.016>.
31. Slovut D.P., Sullivan T.M. Combined endovascular and open revascularization. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):414–424. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.12.001>.
32. Slovut D.P., Demaioribus C.A. Hybrid revascularization using Silverhawk atherectomy and infrapopliteal bypass for limb salvage. *Ann Vasc Surg.* 2007;21(6):796–800. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2007.07.008>.
33. Rusin V.I., Popovich Yu.M., Korsak V.V., Rusin V.V. The place of hybrid surgery in treatment of critical lower limb ischemia. *Surgery News.* 2014;22(1):244–251.
34. Taurino M., Persiani F., Fantozzi C., Ficarelli R., Rizzo L., Stella N. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II C and D iliac lesions can be treated by endovascular and hybrid approach: A Single-Center Experience. *Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(2):123–128. <https://doi.org/10.1177/1538574413512381>.
35. Piazza M., Ricotta J.J., Bower T.C., Kalra M., Duncan A.A., Cha S. et al. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):402–411. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.027>.
36. Chang R.W., Coodney P.P., Baek J.H., Nolan B.W., Rzuclidlo E.M., Powell R.J. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2008;48(2):362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.03.042>.
37. Учкин И.Г., Шугушев З.Х., Талов Н.А., Багдасарян А.Г., Гонсалес А.К., Хмырова А.В. Опыт применения гибридных методик хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013;18(2):48–57.
38. Matsagkas M., Kouvelos G., Arnaoutoglou E., Papa N., Labropoulos N., Tassiopoulos A. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(8):1063–1069. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.07.010>.
39. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Дистальные гибриды для тотальной окклюзии протяженной поверхностной бедренной артерии с выраженным нарушением оттока. *Журнал сосудистой и эндоваскулярной терапии.* 2019;4(С):52–53.
40. Кучай А.А., Липин А.Н. Сравнительный ретроспективный анализ результатов гибридных вмешательств и бедренно-тибиального шунтирования при протяженных многоуровневых поражениях инфраингвинального артериального сегмента у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. *Педиатр (Санкт-Петербург).* 2023;14(6):25–35. <https://doi.org/10.17816/PED626430>.
41. Франц В.В., Ивченко О.А., Ивченко А.О. Преимущества гибридной хирургии с использованием эластичных стентов из никелида титана ТН-10 в сосудистой хирургии. *Вестник сибирской медицины.* 2011;10(1):122–126.
42. Калмыков Е.Л., Сучков И.А., Нематзода О.Н. К вопросу о поясничной симпатэктоми. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2017;23(4):181–185.



43. Сажин А.П., Лукин А.В., Чупин А.В. Способы улучшения проходимости бедренно-подколенно-берцовых шунтов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):141–5.
44. Кучай А.А., Липин А.Н., Курьянов П.С. Преимущества метода гибридной реваскуляризации при лечении протяженных окклюзий поверхностной бедренной артерии и многоуровневых поражений артерий нижних конечностей. *Региональная кровообращение и микроциркуляция*. 2024;23(2):60–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66>.
45. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Гибридный подход в лечении протяженных окклюзий артерий нижних конечностей при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал академика А.В. Покровского*. 2019;25(S2):260–264.
46. Ghoneim B., Elwan H., Eldaly W., Khairy H., Taha A., Gad A. Management of critical lower limb ischemia in endovascular era: experience from 511 patients. *Int J Angiol*. 2014;23(3):197–206. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382825>.
47. Cull D.L., Langan E.M., Gray B.H., Johnson B., Taylor S.M. Open versus endovascular intervention for critical limb ischemia: A population-based study. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):555–563. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.019>.
48. Gonçalves F.B., Verhagen H.J.M. Invited Comment on: "Benefit of revascularization to critical limb ischemia patients evaluated by a patient-oriented Scoring System". *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(5):548. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.01.005>.
49. Mehta M., Paty P.S.K., Roddy S.P., Kreienberg P.B., Sternbach Y., Taggart J.B. et al. Standardized angioplasty and stenting techniques for sfa-popliteal TASC C and D lesions improve outcomes: A prospective evaluation. *J Vasc Surg*. 2010;52(Issue 3):802. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.024>.
50. Antoniou G.A., Chalmers N., Georgiadis G.S., Lazarides M.K., Antoniou S.A., Serracino-Inglott F., Smyth J.V., Murray D. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*. 2013;57(1):242–253. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.07.038>.
51. Kudo T., Chandra F.A., Kwun W.H., Haas B.T., Ahn S.S. Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: Endovascular vs open bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2006;44(2):304–313. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.03.040>.
52. Jongkind V., Akkersdijk G.J., Yeung K.K., Wisselink W. A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1376–1383. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.080>.
53. Conte M.S. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 Suppl):69S–75S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.02.001>.
54. Malas M.B., Enwerem N., Qazi U., Brown B., Schneider E.B., Reifsnnyder T. et al. Comparison of surgical bypass with angioplasty and stenting of superficial femoral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;59(1):129–135. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.05.100>.
55. Korhonen M., Halmesmäki K., Lepäntalo M., Venermo M. Predictors of failure of endovascular revascularization for critical limb ischemia. *Scand J Surg*. 2012;101(3):170–176. <https://doi.org/10.1177/145749691210100306>.
56. Saqib N.U., Domenick N., Cho J.S., Marone L., Leers S., Makaroun M.S., Chaer R.A. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57(3):692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.08.115>.
57. Baril D.T., Chaer R.A., Rhee R.Y., Makaroun M.S., Marone L.K. Endovascular interventions for TASC II D femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1406–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.062>.
58. Burke C.R., Hanke P.K., Hernandez R., Rectenwald J.E., Krishnamurthy V., Englesbe M.J. et al. A contemporary comparison of aortofemoral bypass and aortoiliac stenting in the treatment of aortoiliac occlusive disease. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(1):4–13. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2009.09.005>.
59. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Лечение многоуровневых поражений артерий нижних конечностей при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал академика А.В. Покровского*. 2021;27(CS):410–412.
60. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Гибридный подход к протяженным окклюзиям ПБА при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал академика А. В. Покровского*. 2022; 28(S1): 161–163.
61. Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н. и др. Критическая ишемия конечности и ее лечение. *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(1):34–47. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.81.005>.
62. Chen B.L., Holt H.R., Day J.D., Stout C.L., Stokes G.K., Panneton J.M. Subintimal angioplasty of chronic total occlusion in iliac arteries: a safe and durable option. *J Vasc Surg*. 2011;53(2):367–373. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.073>.
63. Pulli R., Dorigo W., Fargion A., Innocenti A.A., Pratesi G., Marek J. et al. Early and long-term comparison of endovascular treatment of iliac artery occlusions and stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;53(1):92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.08.034>.
64. Ovcharenko DV, Kaputin MYu. Technical issues of subintimal angioplasty of crural arteries. *International Journal of Interventional Cardio angiology*. 2009;(17):36–40.
65. Fernandez N., McEnaney R., Marone L.K., Rhee R.Y., Leers S., Makaroun M., Chaer R.A. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):834–842. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.070>.
66. Гавриленко А.В., Воронов Д.А. Генно-инженерные технологии стимуляции ангиогенеза как инновационное направление в ангиологии и сосудистой хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(2):7–14.
67. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.F. et al. Arterial restenosis: past, current status and future directions. *J Chronic Dis Prev Care*. 2024;1(1):1–8.
68. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L. et al. Editor's Choice — 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc*



Endovasc Surg. 2018;55(3):305–368. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>.

69. Кучай А.А., Липин А.Н. Современная концепция и реваскуляризация протяженной окклюзии поверхностной бедренной артерии на фоне многоуровневых окклюзий нижних конечностей при хронической ишемии, угрожающей потерей конечности. *Современная наука: актуальные проблемы*

теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». 2025;(10):259–263. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2025.10.23>.

70. Hiramoto J.S., Teraa M., de Borst G.J., Conte M.S. Interventions for lower extremity peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(6):332–350. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0005-0>.

Authors' info

* **Arshed A. Kuchay** — Cardiovascular surgeon, ultrasound diagnostic doctor, clinical researcher of City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14; USG specialist Medical center “Medika”. E-mail: drarshedcvs@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369>; SPIN: 5455-9033

Alexandar N. Lipin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Head of the City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14. E-mail: a_lipin2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8347-8821>; SPIN: 6751-9628

Kirill L. Kozlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, 1st Department (Surgery for Advanced Medical Studies), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Head of the Department of Clinical Gerontology and Geriatrics, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. E-mail: kozlov_kl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7257-5768>; SPIN: 4652-6062

Nikita N. Gruzdev — Endovascular surgeon. E-mail: nikitag733@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7595-1101>; SPIN: 4902-9590

Ivan D. Dimov — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery named after prof. M.G. Prives. E-mail: doktordimov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9155-1155>; SPIN: 3675-9033

Aleksei G. Borisov — cardiovascular surgeon. E-mail: borisov_spb@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0003-3900-2652>; SPIN: 8049-4107

* Corresponding author.
Автор, ответственный за переписку.

Об авторах

* **Аршед Ахмад Кучай** — врач сердечно-сосудистый хирург; врач ультразвуковой диагностики, клинический исследователь Городского центра спасения конечностей СПб ГБУЗ «Городская больница № 14»; УЗГ специалист медицинского центра «Медика» E-mail: drarshedcvs@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369>; SPIN: 5455-9033

Александр Николаевич Липин — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной хирургии СПбГПМУ; руководитель центра спасения конечностей СПб ГБУЗ «Городская больница № 14». E-mail: a_lipin2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8347-8821>; SPIN: 6751-9628

Кирилл Ленарович Козлов — д.м.н., профессор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; заведующий отделом клинической геронтологии и гериатрии, СПб Институт биорегуляции и геронтологии. E-mail: kozlov_kl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7257-5768>; SPIN: 4652-6062

Никита Николаевич Груздев — рентгенэндоваскулярный хирург. E-mail: nikitag733@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7595-1101>; SPIN: 4902-9590

Иван Добромиров Димов — к.б.н., доцент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии имени проф. М.Г. Привеса. E-mail: doktordimov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9155-1155>; SPIN: 3675-9033

Алексей Геннадьевич Борисов — врач сердечно-сосудистый хирург. E-mail: borisov_spb@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0003-3900-2652>; SPIN: 8049-4107



Обзор

© CC BY 4.0

УДК [616.13-007.271-005.4-004.6]+617-089.81+616.137.83-003.84
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.22.010>

Применение методики гидравлического разрыва Fracking при хронической кальцинированной окклюзии общей бедренной артерии

Никита Николаевич Груздев^{1, 2}, Алексей Владимирович Антропов¹, Александр Николаевич Липин^{1, 3},
Аршед Ахмад Кучай¹, Алексей Геннадьевич Борисов⁴, Кирилл Александрович Ахмадзас¹,
Ирина Михайловна Хохлова¹, Янис Павлович Эминов¹, Алина Игоревна Любимова¹

¹ Городская больница № 14, 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19, Российская Федерация

² Городская больница Святого великомученика Георгия, 194354, г. Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

⁴ Конаковская центральная районная больница, 171252, Тверская область, г. Конаково, ул. Энергетиков, д. 32, Российская Федерация

Для цитирования: Груздев Н.Н., Антропов А.В., Липин А.Н., Кучай А.А., Борисов А.Г., Ахмадзас К.А., Хохлова И.М., Эминов Я.П., Любимова А.И. Применение методики гидравлического разрыва Fracking при хронической кальцинированной окклюзии общей бедренной артерии. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):140–148. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.22.010>.

Поступила: 18.08.2025

Одобрена: 07.11.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор**для корреспонденции:**

Никита Николаевич

Груздев

E-mail:

nikitag733@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Проходимость, достигаемая при традиционных периферических вмешательствах по поводу атеросклеротических поражений в общей бедренной артерии (ОБА), называемая «зоной без стентирования», не превосходит проходимость, достигаемую при хирургической эндартерэктомии, из-за наличия кальцинированных бляшек в этой области. Стратегии модификации бляшек для достижения улучшения проходимости ОБА обеспечивают лучшие клинические результаты, чем стандартная баллонная ангиопластика. Устройства для атерэктомии, которые фокусируются на модификации поверхностных кальцификаций, способствуют улучшению клинических результатов. Однако глубокие кальцификации препятствуют расширению сосуда, поэтому увеличение просвета сосуда достигается с трудом. В данном клиническом случае продемонстрировано успешное применение методики «фрекинга» (гидравлическое разрушение бляшки) для реканализации сильно кальцинированной хронической окклюзии ОБА у 61-летнего мужчины с критической ишемией конечности левой нижней конечности и трофической язвой в Центре спасения конечностей (СПб ГБУЗ «Городская больница № 14»). Традиционные антеградные и ретроградные эндоваскулярные попытки реканализации оказались неудачными. Под флюороскопическим контролем была выполнена прямая чрескожная пункция окклюзированного сегмента ОБА с использованием иглы 18G, соединенной с устройством для нагнетания контрастного вещества. Контролируемое введение контрастного вещества под низким давлением (2–3 атм) создало плоскости расслоения внутри кальцинированной бляшки, сформировав канал. Последующая антеградная баллонная ангиопластика ОБА и стентирование наружной подвздошной артерии восстановили кровоток, устранили боли в покое и позволили зажить трофическую язву. Данная методика представляет собой жизнеспособный вариант эндоваскулярного лечения кальцинированных окклюзий, устойчивых к стандартным методам, и может служить альтернативой открытой хирургической операции при наличии противопоказаний.

Ключевые слова: атеросклероз, критическая ишемия, эндоваскулярная хирургия, кальциноз

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2025



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.22.010>

Application of the Fracking hydraulic rupture technique in chronic calcified occlusion of the common femoral artery

Nikita N. Gruzdev^{1,2}, Aleksey V. Antropov¹, Alexander N. Lipin^{1,3}, Arshed A. Kuchay¹, Aleksei G. Borisov⁴, Kirill A. Atmadzas¹, Irina M. Khokhlova¹, Yanis P. Eminov¹, Alina I. Lubimova¹

¹ City Hospital No. 14, 19 Kosinova str., Saint Petersburg, 198099, Russian Federation

² Saint George City Hospital, 1 Severny ave., Saint Petersburg, 194354, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

⁴ Konakovsky Central District Hospital, 32 Energetikov str., Konakovo, Tver region, 171252, Russian Federation

For citation: Gruzdev N.N., Antropov A.V., Lipin A.N., Kuchay A.A., Borisov A.G., Atmadzas K.A., Khokhlova I.M., Eminov Ya.P., Lubimova A.I. Application of the Fracking hydraulic rupture technique in chronic calcified occlusion of the common femoral artery. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):140–148. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.85.22.010>.

Received: 18.08.2025

Revised: 07.11.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Nikita N. Gruzdev

E-mail:

nikitag733@gmail.com

ABSTRACT. The patency achieved by conventional peripheral interventions for atherosclerotic lesions in the common femoral artery (CFA), called the "no stenting zone", is not superior to that achieved by surgical endarterectomy due to calcified plaque occupying the area. Plaque modification strategies to obtain acute gain in CFA patency provide the better clinical outcomes than standard balloon angioplasty. Atherectomy devices, which focus on the modification of superficial calcifications, contribute to the improvement of clinical outcomes. However, deep calcifications resist vessel expansion such that luminal gain is not easily achieved. This case report demonstrates the successful application of the "Fracking" technique (hydraulic plaque disruption) for recanalizing a heavily calcified chronic occlusion of the common femoral artery (CFA) in a 61-year-old male patient presenting with critical limb ischemia (CLI) of the left lower extremity and a trophic ulcer at the Limb Salvage Center (St. Petersburg State Healthcare Institution "City Hospital No. 14"). Conventional antegrade and retrograde endovascular recanalization attempts failed. Under fluoroscopic guidance, direct percutaneous puncture of the occluded CFA segment was performed using an 18G needle connected to an inflation device. Controlled injection of contrast medium at low pressure (2–3 atm) created dissection planes within the calcified plaque, establishing a channel. Subsequent antegrade balloon angioplasty of the CFA and stenting of the external iliac artery restored flow, resolving rest pain and enabling healing of the trophic ulcer. This technique represents a viable endovascular salvage option for calcified occlusions resistant to standard methods and can serve as an alternative to open surgery when contraindicated.

Keywords: atherosclerosis, critical ischemia, endovascular surgery, calcification

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое поражение периферических артерий (ПАП), особенно проявляющееся в форме критической ишемии нижних конечностей (КИНК), остается основной причиной высоких ампутаций и значительной инвалидизации пациентов. Больные с КИНК часто имеют многоуровневое поражение артерий, включая выраженно кальцинированные участки [1–10]. Эндоваскулярные вмешательства являются предпочтительным методом первой линии для реваскуляризации конечности. Однако хронические тотальные окклюзии (ХТО), особенно в общей бедренной артерии (ОБА), с выраженной кальцификацией представляют серьезную техническую проблему. Стандартные антеградные и ретроградные методики реканализации проводником часто оказываются неэффективными для прохождения через ригидные кальцинированные бляшки [11–13]. Открытая эндартерэктомия из ОБА (ОБЭ) является высокоэффективным методом лечения поражений этой локализации, однако сопряжена с более высоким риском осложнений и может быть противопоказана пациентам с тяжелой сопутствующей патологией. Это обуславливает необходимость поиска альтернативных эндоваскулярных стратегий для кальцинированных окклюзий ОБА. Методика Fracking (англ. fracking — гидроразрыв, гидравлический разрыв бляшки) была описана как потенциальное решение в подобных сложных ситуациях [14, 15].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель — представить клинический случай, демонстрирующий успешное применение и технические детали методики гидравлического разрыва (Fracking) для реканализации кальцинированной хронической тотальной окклюзии общей бедренной артерии у пациента с критической ишемией нижней конечности, при неэффективности стандартных эндоваскулярных подходов, подчеркнув роль Fracking как процедуры по спасению конечности и альтернативы открытому хирургическому вмешательству.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирован случай лечения пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с критической ишемией левой нижней конечности, трофической язвой левой голени.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

На основании собранного анамнеза, клинической картины и проведенного анализа истории болезни пациента были получены следующие результаты.

Пациент К., 61 год, поступил в приемный покой СПб ГБУЗ «Городская больница № 14» 24.04.2025 г.

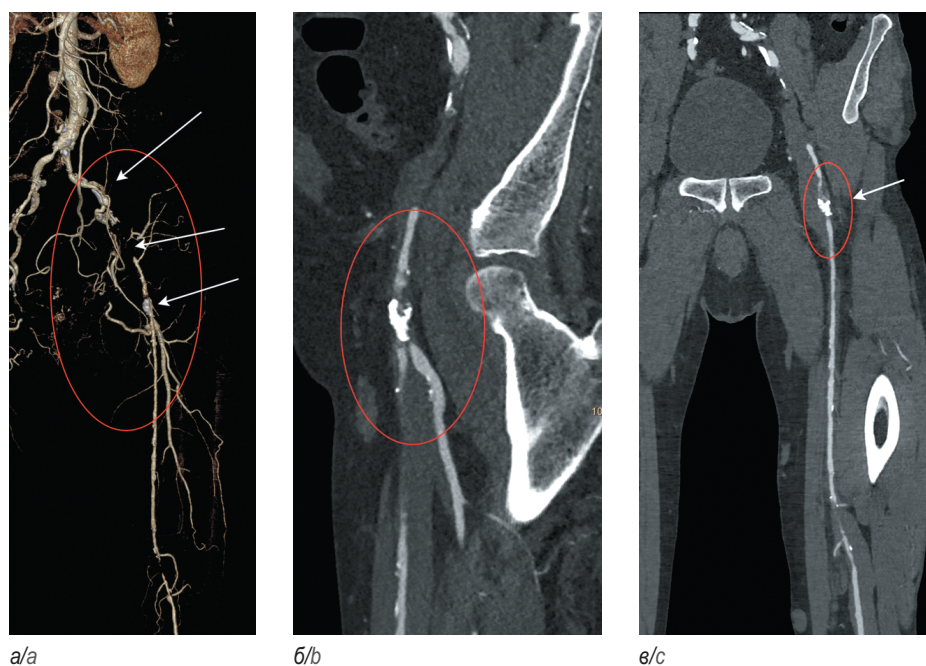


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная ангиография (а) и мультипланарный анализ подвздошно-бедренного (б) и бедрено-подколенного сегментов (в) (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 1. Multislice spiral computed tomography angiography (a) and multi-planar analysis of the iliac-femoral (b) and femoral-popliteal segments (c) (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

с жалобами на боль в покое в левой нижней конечности, длительно незаживающую трофическую язву левой голени. Из анамнеза: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) длительное время, ранее медицинскую помощь не получал, операций не было. Осенью 2024 г. ухудшение состояния в виде усиления болей и появления трофических нарушений на левой голени. Госпитализирован в экстренном порядке.

Основной клинический диагноз. ОАСНК. Критическая ишемия левой нижней конечности. Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) IV стадии. Трофическая язва левой голени. Лимфангит.

Сопутствующая патология. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных, церебральных сосудов. Гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 4, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — II функционального класса (ФК). Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) II степени смешанного генеза.

Обследован, получены следующие данные.

Общий анализ крови: лейкоциты — $7,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $5,05 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 159 г/л, тромбоциты — $284 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 64%, лимфоциты — 25%, моноциты — 8%.

В биохимическом анализе крови повышение уровня креатинина — 127,33 мкмоль/л.

ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс): слева — 0,37.

МСКТ-ангиография: слева — общая подвздошная артерия (ОПА) — без значимого стенозирования, наружная подвздошная артерия (НПА), общая бедренная — окклюзированы, глубокая бедренная артерия (ГБА) — без значимого стенозирования, поверхностная бедренная артерия (ПБА) — короткая окклюзия в дистальной трети, подколенная артерия (ПКА), передняя большеберцовая артерия (ПББА), тibiоперонеальный ствол (ТПС), малоберцовая артерия (МБА), задняя большеберцовая артерия (ЗББА) — без значимого стенозирования (рис. 1).

Учитывая клиническую и ангиографическую картины, принято решение о выполнении реваскуляризации артерий левой нижней конечности.

Выполнен ретроградный левый плечевой доступ, установлен интродьюсер 5F. Катетеризирована брюшная аорта, выполнена селективная ангиография (рис. 2, 3).

Выполнена замена на гайд-интродьюсер 6.7F, который позиционирован в левую ОПА. С помощью гидрофильного, жесткого проводника 0.035" при поддержке баллон-катетера 6.0 мм, выполнена реканализация НПА, с выходом в истинный просвет в дистальной трети НПА. Попытки антеградной реканализации ОБА — безуспешны.



Рис. 2. Селективная ангиография. Окклюзия наружной подвздошной артерии, общей бедренной артерии слева (желтый овал) (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 2. Selective angiography. Occlusion of the external iliac artery, common femoral artery on the left (yellow oval) (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

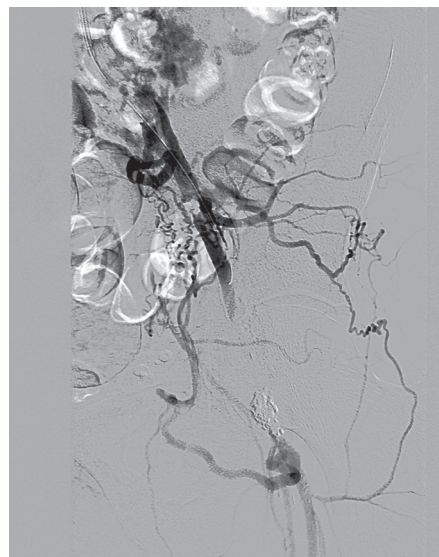


Рис. 3. Селективная ангиография. Выполнена реканализация наружной подвздошной артерии, селективная ангиография через баллон-катетер, кальцинированная окклюзия общей бедренной артерии, глубокая бедренная артерия и поверхностная бедренная артерия заполняются за счет коллатералей от проксимальной трети (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 3. Selective angiography. Recanalization of the external iliac artery was performed, selective angiography through a balloon catheter, calcified occlusion of the common femoral artery, deep femoral artery and superficial femoral artery are filled due to collaterals from the proximal third (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

Выполнена ретроградная пункция ГБА в проксимальной трети, с помощью проводника нитинолового 0.014" и поддерживающего катетера, сделана попытка ретроградной реканализации окклюзии ОБА дистальной покрышки, безуспешно (рис. 4, 5). Принято реше-

ние о выполнении методики гидравлического разрыва Fracking кальцинированной окклюзии ОБА.

Методика выполнения: под контролем флюороскопии, 18G иглой, подключенной к шприцу-индефлятору с контрастом, выполнена пункция атеросклероти-

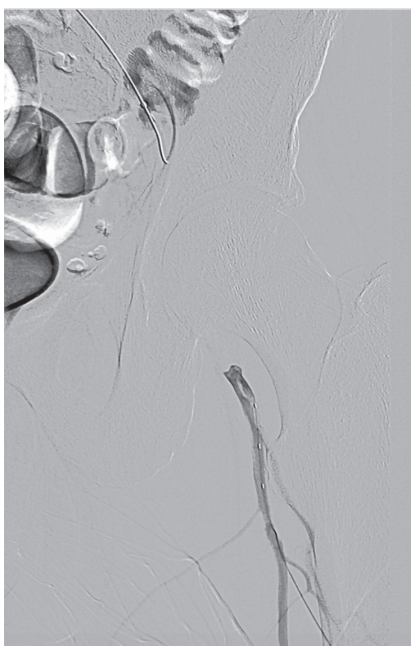


Рис. 4. Инструменты в глубокой бедренной артерии (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 4. Instruments in the deep femoral artery (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

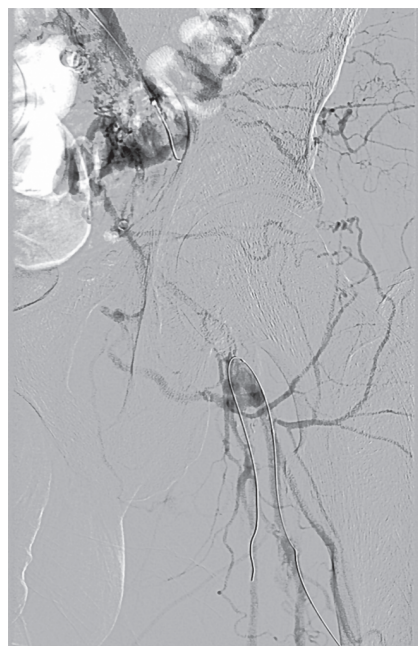


Рис. 5. Ретроградная реканализация общей бедренной артерии, «сваливание» инструментов в поверхностной бедренной артерии (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 5. Retrograde recanalization of the common femoral artery, dropping of instruments into the deep femoral artery (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

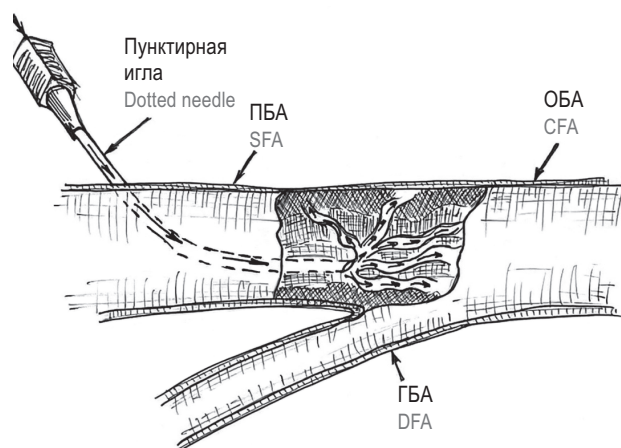


Рис. 6. Методика гидравлического разрыва Fracking: ГБА — глубокая бедренная артерия ОБА — общая бедренная артерия; ПБА — поверхностная бедренная артерия (схема Груздева Н.Н.)

Fig. 6. Hydraulic fracturing method Fracking: DFA — deep femoral artery; CFA — common femoral artery; SFA — superficial femoral artery (scheme by N.N. Gruzdev)



Рис. 7. Пункция общей бедренной артерии иглой 18G (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 7. Puncture of the common femoral artery with an 18G needle (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

ческой бляшки (АСБ) в ОБА, медленное нагнетание давления 2–3 атм., до момента падения давления в шприце-индефляторе, что говорит о расслоении атеросклеротической бляшки (рис. 6).

Методика повторяется по ходу окклюзии ОБА (рис. 7, 8). На рисунке 8 виден сформированный канал в ОБА.

Далее выполнено антеградное заведение инструментов через сформированный канал в ГБА и баллонная ангиопластика ОБА, ГБА баллоном 5,0 мм, с удалением инструментов из ГБА с эндоваскулярным гемостазом ретроградной пункции ГБА (рис. 9).

Выполнена баллонная ангиопластика ОБА, наружной подвздошной артерии (НПА) со стентированием НПА нитиноловым самораскрывающимся стентом 7,0–100,0 мм, с баллонной постдилатацией баллоном 7,0 мм. При контрольной ангиографии: магистральный кровоток по ОПА, НПА, ОБА, ГБА (экстравазации нет). ПБА диффузно стенозирована на всем протяжении, до субокклюзии в дистальной трети, ПКА, ПББА, ТПС, ЗББА — без значимого стенозирования (рис. 10).

Учитывая данные контрольной ангиографии, клинической картины и местного статуса, интраоперационно принято решение о завершении оперативного вмешательства без баллонной ангиопластики ПБА. Рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием пациента и динамикой местного раневого процесса.

В послеоперационном периоде пациент отмечает улучшение состояния: боли покоя купированы, положительная динамика со стороны раневого

процесса. Выполнен контроль ультразвуковой доплерографией артерий нижних конечностей. ОБА, ГБА — магистрально-измененный кровоток (рис. 11). Местный статус: рана очистилась, воспаление купировано, активно гранулирует (рис. 12). Пациент выписан на амбулаторное лечение.

ВЫВОДЫ

На примере клинического случая продемонстрировано успешное применение методики гидравлического разрыва хронической кальцинированной окклюзии при неудаче других методов. Данный способ может также служить альтернативой открытым реконструкциям при их недоступности

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

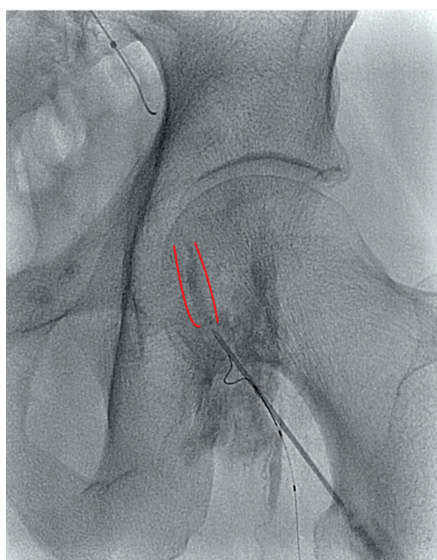


Рис. 8. Сформирован канал в общей бедренной артерии (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 8. Channel formed in the common femoral artery (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

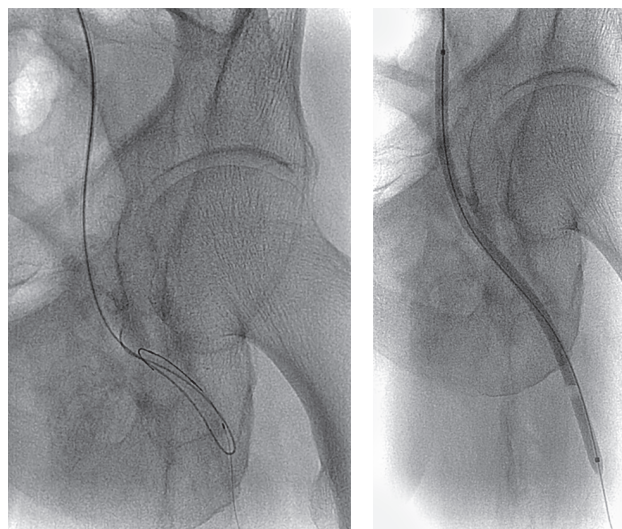


Рис. 9. Антеградное заведение инструментов через сформированный канал (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 9. Antegrade placement of instruments through the formed channel (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

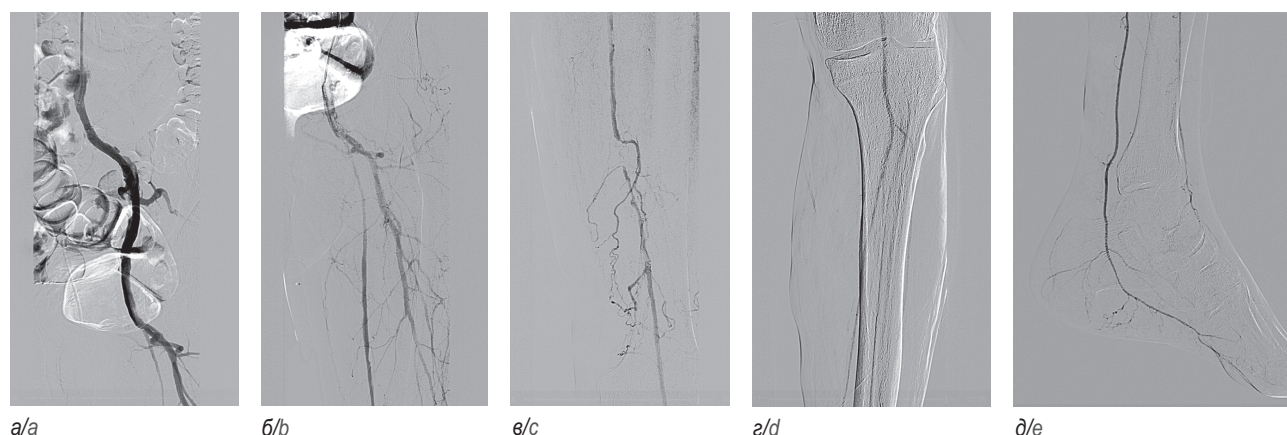


Рис. 10. Контрольные ангиограммы (а–е) (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 10 Control angiograms (a–e) (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

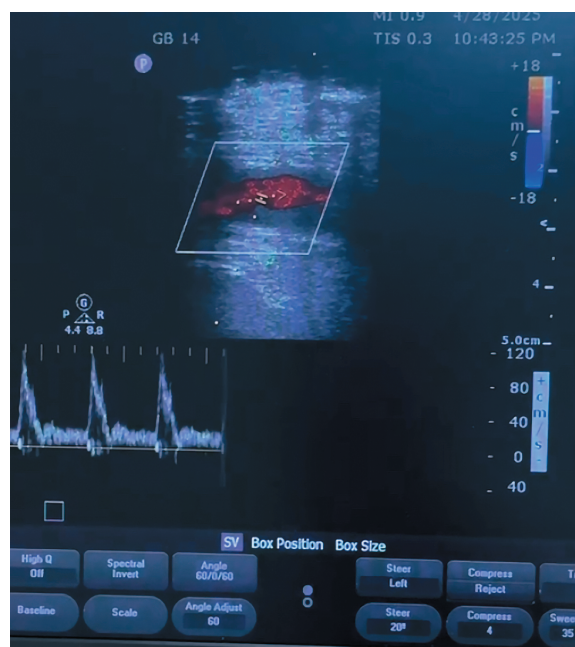


Рис. 11. Кровоток по общей бедренной артерии (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 11. Blood flow according in common femoral artery (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)



Рис. 12. Местный статус (из личного архива врача РЭДЛ Груздева Н.Н.)

Fig. 12. Local status (from the personal archive of the REDL doctor N.N. Gruzdev)

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus on the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(Suppl S):S5–67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>.
2. Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Ширин В.А., Курач М. Заболевание периферических артерий нижних конечностей: современная эпидемиология, руководство и перспективные направления (научное сочинение). *Российские биомедицинские исследования.* 2023;8(4):54–64. <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.30.007>



3. Rocha-Singh K.J., Zeller T., Jaff M.R. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(6):E212-20. <https://doi.org/10.1002/ccd.25387>.
4. Кучай А.А., Липин А.Н. и др. Гибридный подход в лечении протяженных окклюзий артерий нижних конечностей при КИНК. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского.* 2019;25(S2):260–264. EDN: QWXIPN.
5. Gandhi R.T., Benenati J.F., Baumann D.S. et al. Fracking: a new approach to percutaneous treatment of severely calcified lesions in the femoropopliteal segment. *J Endovasc Ther.* 2017;24(1):112–118. <https://doi.org/10.1177/1526602816664881>.
6. Shishehbor M.H., Jaff M.R., Gray B.H. et al. Critical limb ischemia: current issues and prospects. *Ann Vasc Surg.* 2019;13(4):45–58.
7. Кучай А.А., Липин А.Н., Курьянов П.С., Груздев Н.Н., Атамдзас К.А., Карелина Н.Р., Артюх Л.Ю. Концепция дистального гибридного вмешательства при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2023;(3(52)):37–43. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005>.
8. Кучай А.А., Липин А.Н., Падария Ш.Ф., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Мухамедов Х.А., Ходжакулиев Г.Б., Ревякин А.А. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, — эпидемиология, патогенез, диагностика и стратегии лечения. *Российские биомедицинские исследования.* 2024;9(3):53–61. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.99.007>.
9. Kawarada O., Zen K., Hozawa K. et al. Modern interventions on the arteries of the lower leg for limb salvage: current concepts and perspectives. *Cardiol Cardiovasc Surg.* 2019;42(1):15–24.
10. Кучай А.А., Липин А.Н., Курьянов П.С. Преимущества техники гибридной реваскуляризации при лечении протяженных окклюзий поверхностной бедренной артерии и многоуровневых поражений артерий нижних конечностей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2024;23(2):60–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66>.
11. Bausback Y., Botsios S., Flux J. et al. Outback catheter for recanalization of chronic total occlusions of the femoropopliteal segment: experience of one center. *J Endovasc Ther.* 2013;20(1):56–62.
12. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.F., Gruzdev N.N. Arterial restenosis: past, current status and future directions. *J Chronic Dis Prev Care.* 2024;1(1):1–8. <https://doi.org/10.33425/3065-7059-1004>.
13. Schmidt A., Ulrich M., Winkler B. et al. Angiographic patency and clinical outcomes after balloon angioplasty in extensive lower leg artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(7):1047–1054. <https://doi.org/10.1002/ccd.22658>.
14. Кучай А.А., Липин А.Н. Гибридные вмешательства на дистальных отделах магистральных артерий при протяженных хронических окклюзиях поверхностной бедренной артерии у пациентов с критической ишемией конечностей. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;(2(55)):32–40. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004>.

15. Кучай А.А., Липин А.Н., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Кашапов И.С. Критическая ишемия нижних конечностей и ее лечение. *Российские биомедицинские исследования.* 2024;9(1):34–47. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.81.005>.

REFERENCES

1. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus on the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45(Suppl S):S5–67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>.
2. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Shiran V.A., Kurach M. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). *Russian Biomedical Research (St. Petersburg).* 2023;8(4):54–64. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.32.30.007>.
3. Rocha-Singh K.J., Zeller T., Jaff M.R. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(6):E212-20. <https://doi.org/10.1002/ccd.25387>.
4. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Hybrid approach in treatment of extended occlusions of arteries of the lower limbs in CLI. *Angiology and Vascular Surgery. Journal of Academician A.V. Pokrovsky.* 2019;25(S2):260–264. (In Russian). EDN: QWXIPN.
5. Gandhi R.T., Benenati J.F., Baumann D.S. et al. Fracking: a new approach to percutaneous treatment of severely calcified lesions in the femoropopliteal segment. *J Endovasc Ther.* 2017;24(1):112–118. <https://doi.org/10.1177/1526602816664881>.
6. Shishehbor M.H., Jaff M.R., Gray B.H. et al. Critical limb ischemia: current issues and prospects. *Ann Vasc Surg.* 2019;13(4):45–58.
7. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kurianov P.S., Gruzdev N.N., Atmatzas K.A., Karelina N.R., Artyukh L.Y. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2023;(3(52)):37–43. (In Russian). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0005>.
8. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.Ph., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Muhamedov H.A., Khojakuliev G.B., Revyakin A.A. Chronic limb threatening ischemia — epidemiology, pathogenesis, diagnostics and treatment strategies. *Russian Biomedical Research.* 2024;9(3):53–61. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.99.007>.
9. Kawarada O., Zen K., Hozawa K. et al. Modern interventions on the arteries of the lower leg for limb salvage: current concepts and perspectives. *Cardiol Cardiovasc Surg.* 2019;42(1):15–24.
10. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kurianov P.S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2024;23(2):60–66. (In Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66>.



11. Bausback Y., Botsios S., Flux J. et al. Outback catheter for recanalization of chronic total occlusions of the femoropopliteal segment: experience of one center. *J Endovasc Ther.* 2013;20(1):56–62.
12. Kuchay A.A., Lipin A.N., Padaria Sh.F., Gruzdev N.N. Arterial restenosis: past, current status and future directions. *J Chronic Dis Prev Care.* 2024;1(1):1–8. <https://doi.org/10.33425/3065-7059-1004>.
13. Schmidt A., Ulrich M., Winkler B. et al. Angiographic patency and clinical outcomes after balloon angioplasty in extensive lower leg artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(7):1047–1054. <https://doi.org/10.1002/ccd.22658>.
14. Kuchay A.A., Lipin A.N. Hybrid interventions on distal sections of the main arteries in extended chronic occlusions of the superficial femoral artery in patients with critical limb ischemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2024;(2(55)):32–40. (In Russian). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004>.
15. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research.* 2024;9(1):34–47. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.81.005>.

Об авторах

* **Никита Николаевич Груздев** — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, СПб ГБУЗ «Городская больница № 14», Городская больница Святого великомученика Георгия. E-mail: nikitag733@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7595-1101>; SPIN: 4902-9590

Алексей Владимирович Антропов — к.м.н., заведующий отделением РХМДЛ Центра спасения конечностей СПб ГБУЗ «Городская больница № 14». E-mail: antral77@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2538-8139>; SPIN: 5008-9203

Александр Николаевич Липин — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии СПбГПМУ; руководитель центра спасения конечностей СПб ГБУЗ «Городская больница № 14». E-mail: a_lipin2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8347-8821>; SPIN: 6751-9628

Аршед Ахмад Кучай — врач сердечно-сосудистый хирург; клинический исследователь Городского центра спасения конечностей СПб ГБУЗ «Городская больница № 14». E-mail: drarshedcvs@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369>; SPIN: 5455-9033

Алексей Геннадьевич Борисов — врач сердечно-сосудистый хирург. E-mail: borisov_spb@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0003-3900-2652>; SPIN: 8049-4107

Кирилл Александрович Ахмадзас — врач рентген-хирургических методов диагностики и лечения. E-mail: atmadzas@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0226-8463>; SPIN: 1214-4032

Ирина Михайловна Хохлова — главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 14». <https://orcid.org/0009-0002-7419-2503>

Янис Павлович Эминов — сердечно-сосудистый хирург. E-mail: yanis.eminov.85@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2470-4714>; SPIN: 5770-4928

Алина Игоревна Любимова — врач-хирург. E-mail: liubimovaalina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5807-5025>

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Nikita N. Gruzdev** — Endovascular surgeon City Limb Rescue Center of the City Hospital No. 14, Saint George City Hospital. E-mail: nikitag733@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7595-1101>; SPIN: 4902-9590

Aleksei V. Antropov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endovascular Surgery Department of Limb Salvage Center, City Hospital No. 14. E-mail: antral77@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2538-8139>; SPIN: 5008-9203

Alexander N. Lipin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; Head of the City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14. E-mail: a_lipin2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8347-8821>; SPIN: 6751-9628

Arshed A. Kuchay — Cardiovascular surgeon, clinical researcher of City Limb Salvage Center, City Hospital No. 14. E-mail: drarshedcvs@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369>; SPIN: 5455-9033

Aleksei G. Borisov — Cardiovascular surgeon. E-mail: borisov_spb@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0003-3900-2652>; SPIN: 8049-4107

Kirill A. Atmadzas — Endovascular surgeon. E-mail: atmadzas@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0226-8463>; SPIN: 1214-4032

Irina M. Khokhlova — Chief physician City Hospital No. 14. <https://orcid.org/0009-0002-7419-2503>

Yanis P. Eminov — Cardiovascular surgeon. E-mail: yanis.eminov.85@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-2470-4714>; SPIN: 5770-4928

Alina I. Liubimova — surgeon. E-mail: liubimovaalina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5807-5025>



Personalities

CC BY 4.0

UDC 617.7+616-091+371.12/.14+378
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.56.95.011>

Alexander Vladimirovich Ivanov — outstanding Russian ophthalmologist-pathologist

Alexander N. Zubritsky

European Society of Pathology, Moscow, Russian Federation

For citation: Zubritsky A.N. Alexander Vladimirovich Ivanov — outstanding Russian ophthalmologist-pathologist. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):149–154. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.56.95.011>.

Received: 15.09.2025

Revised: 17.11.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Alexander N. Zubritsky

E-mail:

zubr.alex2012@yandex.ru

ABSTRACT. The article is devoted to the life and creative path of the outstanding Russian ophthalmologist-pathologist, scientist, educator, organizer and founder of the national histology and pathological anatomy of the organ of vision, Doctor of Medicine, Professor Alexander Vladimirovich Ivanov, who was born in 1836 in Kursk and came from the bourgeoisie of the Tauride province. In 1859, he graduated from the Medical Faculty of the Imperial Moscow University. During his studies, he was diagnosed with pulmonary tuberculosis, which accompanied him throughout his life, despite the fact that he repeatedly traveled to France for treatment. From 1859 to 1867, A.V. Ivanov was fortunate to work in various laboratories of famous professors in Würzburg, Heidelberg, Wiesbaden, Vienna and Berlin, where he improved his knowledge in ophthalmology. Over these years of hard work, he became an excellent pathologist widely known in Europe. In 1867, at the St. Petersburg Medical and Surgical Academy, with the support of Professor E.A. Yunge, A.V. Ivanov successfully defended his doctoral dissertation on the topic “Materials on the normal and pathological anatomy of the lens”. From 1869 to 1876, the scientist worked at the Department of Ophthalmology as an extraordinary and ordinary professor at the Kiev University of St. Vladimir and at the same time became the first head of the eye department at the Kiev Military University. Professor Ivanov’s scientific interests during his short but bright life focused mainly on the normal and pathological anatomy of the eye, and he made significant achievements in this area. In 1876, due to an exacerbation of the tuberculosis process in the lungs, the scientist went to France for treatment. A.V. Ivanov died on October 27, 1880 in Menton (France) at the age of 44 from pulmonary tuberculosis complicated by pulmonary hemorrhage. He was buried in the Russian Orthodox cemetery “Old Castle” in Menton.

Keywords: Alexander Vladimirovich Ivanov, ophthalmologist-pathologist, educator, organizer, founder of the national histology and pathological anatomy of the organ of vision, Professor, scientist, Doctor of Medicine

© A.N. Zubritsky, 2025

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



Персоналии

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.56.95.011>

Александр Владимирович Иванов — выдающийся русский офтальмолог-патолог

Александр Николаевич Зубрицкий

Европейское общество патологии, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Зубрицкий А.Н. Александр Владимирович Иванов — выдающийся русский офтальмолог-патолог. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):149–154. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.56.95.011>.

Поступила: 15.09.2025

Одобрена: 17.11.2025

Принята к печати: 15.12.2025

Автор**для корреспонденции:**

Александр Николаевич
Зубрицкий

E-mail:

zubr.alex2012@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена жизненному и творческому пути выдающегося российского офтальмолога-патолога, ученого, педагога, организатора и основоположника отечественной гистологии и патологической анатомии органа зрения, доктора медицины, профессора Александра Владимировича Иванова, родившегося в 1836 году в Курске и происходившего из мещанской семьи Таврической губернии. В 1859 году он окончил медицинский факультет Императорского Московского университета. Во время учебы у него был диагностирован туберкулез легких, который сопровождал его на протяжении всей жизни, несмотря на то что он неоднократно ездил на лечение во Францию. С 1859 по 1867 годы А.В. Иванову повезло работать в различных лабораториях известных профессоров в Вюрцбурге, Гейдельберге, Висбадене, Вене и Берлине, где он совершенствовал свои знания в области офтальмологии. За эти годы напряженной работы он стал отличным патологоанатомом, широко известным в Европе. В 1867 году в Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии при поддержке профессора Е.А. Юнге А.В. Иванов успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы по нормальной и патологической анатомии хрусталика». С 1869 по 1876 годы ученый работал на кафедре офтальмологии в качестве экстраординарного и ординарного профессора Киевского университета Святого Владимира и одновременно стал первым заведующим офтальмологической кафедрой Киевского военного университета. Научные интересы профессора Иванова в течение его короткой, но яркой жизни были сосредоточены в основном на нормальной и патологической анатомии глаза, и он добился значительных успехов в этой области. В 1876 году в связи с обострением туберкулезного процесса в легких ученый отправился на лечение во Францию. А.В. Иванов скончался 27 октября 1880 года в Ментоне (Франция) в возрасте 44 лет от туберкулеза легких, осложненного легочным кровотечением. Он был похоронен на русском православном кладбище «Старый Замок» в Ментоне.

Ключевые слова: Александр Владимирович Иванов, офтальмолог-патолог, педагог, организатор, основоположник национальной гистологии и патологической анатомии органа зрения, профессор, ученый, доктор медицины.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© А.Н. Зубрицкий, 2025

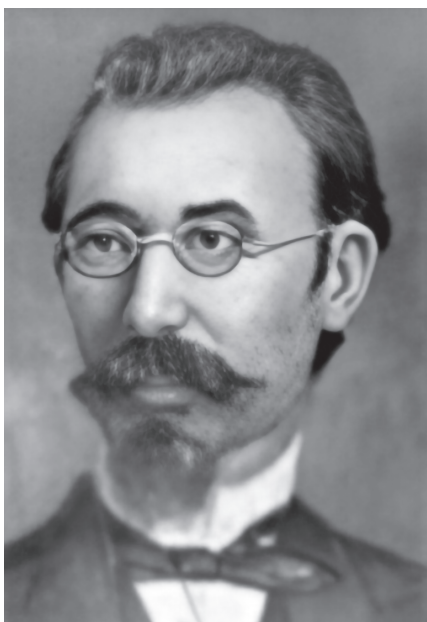


Fig. 1. Ivanov Alexander Vladimirovich (14.09.1836–27.10.1880)

October 27, 2025 marks the 145th anniversary of the death of the outstanding Russian ophthalmologist-pathologist, scientist, educator and organizer, Doctor of Medicine, Professor Alexander Vladimirovich Ivanov, a student of the German anatomist Heinrich Müller (Fig. 1) [1].

A.V. Ivanov was born on September 14 (new style), 1836 in the city of Kursk, who came from the bourgeoisie of the Taurida province. He graduated from the Kursk Gymnasium and in 1859 from the Medical Faculty of the Imperial Moscow University (Fig. 2)¹ [2].

In connection with the diagnosis of pulmonary tuberculosis during his student years, he decided to go abroad for treatment to the city of Montpellier with its Mediterranean climate, which is known to have a beneficial effect on the respiratory and cardiovascular systems, and at the same time continued to practice ophthalmology there².

In Montpellier, Alexander Vladimirovich met Friedrich Alexander Hermann Pagenstecher, a prominent ophthalmologist, eye surgeon, medical writer and founder of the ophthalmological clinic in Wiesbaden, who had a serious influence on his choice of specialty [3]. In fact, from 1859 to 1867, this was his first trip abroad, during which A.V. Ivanov improved in ophthalmology, namely: he studied the normal and pathological anatomy of the

eye in the laboratory of Heinrich Müller in Würzburg, whom he considered his teacher, worked in the clinics of such famous professors as Jacob Hermann Knapp (Heidelberg), Friedrich Alexander Hermann Pagenstecher (Wiesbaden), Carl Ferdinand von Arlt (Vienna), Albrecht Friedrich Wilhelm Ernst von Gräfe (Berlin), where he practiced ophthalmology³. Over the years of his work in these prestigious laboratories, A.V. Ivanov has become an excellent pathomorphologist, widely known in Europe.

In 1867, after returning to Russia, A.V. Ivanov arrived at the Ophthalmology Department of the St. Petersburg Medical and Surgical Academy, headed by Eduard Andreevich Junge (Fig. 3). Professor Junge provided the necessary assistance in a short period of time, and with his support, A.V. Ivanov successfully defended his doctoral dissertation on the topic of "Materials for the normal and pathological anatomy of the lens" and was awarded the academic degree of Doctor of Medicine in the same year [4, 5].

Immediately after defending his dissertation, A.V. Ivanov was sent on a second foreign mission, where for two years he continued to improve his knowledge of the pathological anatomy of the eye and, as a result of his persistent work, gained worldwide fame.

After completing of his second trip abroad, on September 15, 1869, A.V. Ivanov was elected an extraordinary, and in 1875 — ordinary professor at the Ophthalmology Department of the Kiev University of St. Vladimir and at the same time became the head of the Eye Department of the Kiev Military University (Fig. 4). While working at Kiev University, Professor A.V. Ivanov, as the first head of the Eye Diseases Department, established himself as a brilliant lecturer, ophthalmic surgeon and follower of the traditions of the E.A. Junge scientific school. At that time, eye diseases were taught in the 3rd and 4th courses, lectures on ophthalmology were given for 3 hours a week in a specially adapted room.

The clinic had an outpatient clinic and a 10-bed inpatient department. Despite the rather difficult conditions, the treatment work was carried out in a well-coordinated manner. So, during the years of Professor A.V. Ivanov's tenure as head, 20,120 patients were admitted to the outpatient clinic (an average of 2,560 patients per year), and 1,259 patients passed through the hospital, 90% of whom were operated on.

Professor Ivanov's scientific interests throughout his relatively short but vibrant life have focused mainly on the normal and pathological anatomy of the eye, and his scientific and practical activities have been marked by the following achievements [6]: his unique pathoanatomical studies concern all membranes and tissues of the eye

¹ Ivanov Alexander Vladimirovich (ophthalmologist). Wikipedia. Available at: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Иванов,_Александр_Владимирович_\(офтальмолог\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Иванов,_Александр_Владимирович_(офтальмолог)) (accessed 07/19/2025).

² Ivanov Alexander Vladimirovich. Wikisource. Available at: https://ru.wikisource.org/wiki/РБС/ВТ/Иванов,_Александр_Владимирович (accessed 07/21/2025).

³ Alexander Vladimirovich Ivanov. People's History. Available at: <https://biografie.narod.ru/medicine/ophthalmologist/ivanov/index.htm> (accessed 07/19/2025).



Fig. 2. Medical Faculty of the Imperial Moscow University. A.V. Ivanov's education from 1854 to 1859



Fig. 3. Naval and Land Clinical Hospital of the St. Petersburg Medical and Surgical Academy (1867)

(conjunctiva, cornea, iris, ciliary body, lens, choroid, optic nerve, retina, vitreous body); the pathological anatomy of trachoma and the pathohistological structure of phlyctenae developing on the mucous membrane of the eye and cornea in tuberculous-allergic keratoconjunctivitis have been thoroughly studied, and it has been proven that the main element characteristic of this disease is a nodule

consisting of a round-cell lymphocytic infiltrate with an admixture of epithelioid and plasma-type cells, while a structure similar to a tuberculous tubercle is detected, but without caseous decay and the presence of the pathogen; the anatomical picture of the iris, the angle of the anterior chamber in humans, birds and a number of animals was studied in detail in the historical aspect; the



Fig. 4. Kiev University of St. Vladimir. A.V. Ivanov worked there from 1869 to 1876

structural features of the ciliary muscle ("Ivanov's muscle") were described depending on its function with different refraction of the eye, cystic changes in the retina in the area of the serratus muscle on the extreme periphery of the fundus, which is currently of great importance for explaining the pathogenesis of the development of retinal detachment in people suffering from myopia, the network of nerve plexuses with nodes of nerve cells in the choroid, which are still important for explaining neurohumoral disorders and the pathogenesis of glaucoma, a case of glioma endophitum, etc. [7].

Otto Becker, a well-known eye pathologist and Professor at Heidelberg University, once highly praised the work of A.V. Ivanov and noted in his lectures that A.V. Ivanov alone had done more for the pathological anatomy of the eye than all other researchers combined. The high authority of A.V. Ivanov among German ophthalmologists is also evidenced by the fact that the famous German ophthalmologist Duke Karl-Theodor in Bavaria worked under his leadership [8].

The scientist was distinguished by his love for his specialty, rare diligence, a brilliant expert in the pathological anatomy of the eye, an experienced teacher and an excellent practical physician [9].

A.V. Ivanov is the author of 24 scientific works published mainly in the foreign press in German, including three manuals "Practical Ophthalmology" (1879), "Manual of Ophthalmology" (1880) and "Course of eye operations" (1881), written and published with the participation of A.V. Khodî¹.

In 1876, due to the exacerbation of the pulmonary tuberculosis process, the scientist went to France for treatment.

Four years later, Alexander Vladimirovich Ivanov, the founder of the national histology and pathological anatomy of the vision organ, died on October 27, 1880 in Menton (France) at the age of 44 from pulmonary tuberculosis complicated by pulmonary hemorrhage. He was buried at the Russian Orthodox cemetery "Old Castle" in Menton.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REFERENCES

1. Zubritsky A.N. To the 140th anniversary of the death of Professor Alexander Vladimirovich Ivanov. In: Memorable dates of pathologists of Russia in 2025. The monograph. *Mathematical*

¹ Ivanov Alexander Vladimirovich (ophthalmologist). Wiki 2. Available at: [https://wiki2.org/ru/Иванов,_Александр_Владимирович_\(офтальмолог\)](https://wiki2.org/ru/Иванов,_Александр_Владимирович_(офтальмолог)) (accessed 07/21/2025).

morphology. Electronic Mathematical and Biomedical Journal. 2025;24(3):80–82. Available at: <http://mbiomorph67.ru/N-87.html/zubritsky-1/zubritsky-1.pdf> (accessed 07/17/2025) (In Russian).

2. Zubritsky Alexander. Questionnaire Portrait of the Outstanding Russian Pathologist-ophthalmologist Professor Alexander Vladimirovich Ivanov. Book of Abstracts. 47th Congress of the International Society for the History of Medicine. Riga, 23–27 August, 2021: 211–212.



3. Krasnikov P.G. The first Russian histologist and pathomorphologist-ophthalmologist (Dedicated to the 150th anniversary of the birth of Professor A.V. Ivanov). *Arkhiv Patologii*. 1986;48(11):80–81. (In Russian).
4. Ivanov A.V. Material for normal and pathological anatomy of the lens: Dissertation on the degree of Dr. of Medicine lekar A. Ivanov. Saint Petersburg: Printing House of Ya. Trey; 1867: 27. (In Russian).
5. Boyko E.V., Reituzov V.A., Kirillov Yu.A., Gritsak V.I. A.V. Ivanov (to the 175th anniversary of his birth). *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011;4(2):111–116. (In Russian).
6. Arkhangelsky V.N. On the centenary of the birth of A.V. Ivanov. *Soviet Bulletin of Ophthalmology*. 1936;9(4):570–571. (In Russian).
7. Zubritsky A.N. Ivanov Alexander Vladimirovich (09/14/1836–10/27/1880). In: Who's Who in the pathological anatomy in Russia. Biographical Reference Book. Second edition, revised, corrected and augmented. Moscow: Center Astrea, 2017: 172–173. (In Russian).
8. Zubritsky A.N. To the 180th anniversary of the birth of Professor Alexander Vladimirovich Ivanov. In: Jubilee and memorable dates of Russian pathologists in 4 years (2015, 2016, 2017 and 2018). Moscow: Center Astrea, 2018: 255–257 (in Russian).
9. Zubritsky A.N. To the 185th anniversary of the birth of Professor Alexander Vladimirovich Ivanov. In: Jubilee and memorable dates of Russian pathologists in three years (2019–2021). Moscow: Probel-2000, 2023: 457–458 (In Russian).
10. *Чешская морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал*. 2025;24(3):80–82. Доступно по: <http://mbiomorph67.ru/N-87-html/zubritsky-1/zubritsky-1.pdf> (дата обращения 17.07.2025).
2. Zubritsky Alexander. Questionnaire Portrait of the Outstanding Russian Pathologist-ophthalmologist Professor Alexander Vladimirovich Ivanov. Book of Abstracts. 47th Congress of the International Society for the History of Medicine. Riga, 23–27 August, 2021: 211–212.
3. Красников П.Г. Первый русский гистолог и патоморфолог-офтальмолог (к 150-летию со дня рождения профессора А.В. Иванова). *Архив патологии*. 1986;48(11):80–81.
4. Иванов А.В. Материалы для нормальной и патологической анатомии хрусталика. Диссертация на степень доктора медицины лек. А. Иванова. СПб.: Типография Я. Третья; 1867: 27.
5. Бойко Е.В., Рейтузов В.А., Кириллов Ю.А., Грицак В.И. А.В. Иванов (к 175-летию со дня рождения). *Офтальмологические ведомости*. 2011;4(2):111–116.
6. Архангельский В.Н. К столетию со дня рождения А.В. Иванова. *Советский вестник офтальмологии*. 1936;9(4): 570–571.
7. Зубрицкий А.Н. Иванов Александр Владимирович (14.09. 1836–27.10.1880). В кн.: Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. Издание второе, перераб., испр. и доп. М.: Астрей-центр; 2017: 172–173.
8. Зубрицкий А.Н. К 180-летию со дня рождения профессора Александра Владимировича Иванова. В кн.: Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за 4 года (2015, 2016, 2017 и 2018). М.: Астрей-центр; 2018: 255–257.
9. Зубрицкий А.Н. К 185-летию со дня рождения профессора Александра Владимировича Иванова. В кн.: Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за три года (2019–2021). М.: Пробел-2000; 2023: 457–458.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубрицкий А.Н. К 145-летию со дня смерти профессора Александра Владимировича Иванова. В эл. кн.: Памятные даты патологоанатомов России 2025 года. *Математи-*

1. Зубрицкий А.Н. К 145-летию со дня смерти профессора Александра Владимировича Иванова. В эл. кн.: Памятные даты патологоанатомов России 2025 года. *Математи-*

Об авторах

* **Александр Николаевич Зубрицкий** — профессор.
 E-mail: zubr.alex2012@yandex.ru;
<https://orcid.org/0009-0000-6984-2343>; SPIN: 6242-8839

* Автор, ответственный за переписку.
 Corresponding author.

Authors' info

* **Alexander N. Zubritsky** — Professor.
 E-mail: zubr.alex2012@yandex.ru;
<https://orcid.org/0009-0000-6984-2343>; SPIN: 6242-8839

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 05.04.24

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1997;126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты avas7@mail.ru с пометкой «**для Russian Biomedical Research**» или через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>.

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках.

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с прописных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самостоятельности.

Анкетные данные всех авторов — Имя Отчество Фамилия (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, ORCID, SPIN-код, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки. Резюме, ключевые слова и название статьи также заполняются онлайн.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» бланк ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно скачать (https://gpmu.org/science/pediatricsmagazine/Russian_Biomedical_Research, Бланк экспертного заключения).

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.



Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID, SPIN-код. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний из 2–4 слов, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «Ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
 - Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки, все надписи, а также текст таблиц должны иметь перевод).
- В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте).
- Список литературы обязательно приводится в порядке упоминания.

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов, переводов заголовков таблиц, подрисунков подписей, надписей на рисунках, текста таблиц и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие

погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Редакция оставляет за собой право осуществления литературного и технического редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в порядке упоминания (1, 2, 3 и т.д.) список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И.О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы. (Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное ухо)» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в переведенном на английский язык (References).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в порядке упоминания.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуются сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор, вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт, оформляется подстрочное примечание (сноска), с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения: 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Примеры оформления литературы

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996;106(2,pt 1):174–80.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(5):574–580.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.



Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: https://aefsg.ch/wp-content/uploads/who-9789241503839_eng.pdf (accessed: 11.04.2024)

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinske jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой Вами работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые не англоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русско-

язычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «M.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000: 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women’s accounts in Victoria,

Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy humanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN. (In Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакция передает право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в це-

лях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

e-mail: scrcenter@mail.ru

Сайты журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

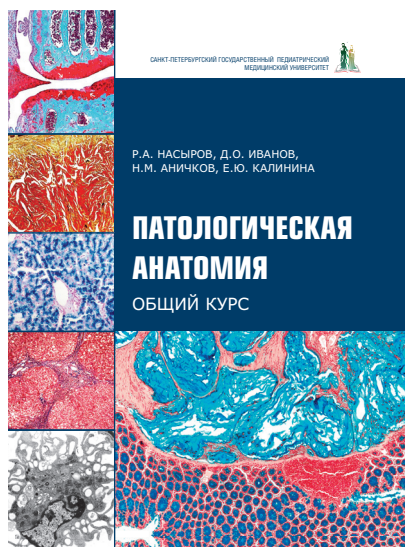
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>
