

ОГЛАВЛЕНИЕ

Петренко П. Б. Графовые нейронные сети в биоинформатике и медицине	1
Салагай О. О., Сахарова Г. М., Антонов Н. С., Стадник Н. М. Динамика распространенности потребления табака и никотина, пассивного курения среди взрослого населения Российской Федерации: репрезентативные национальные исследования 2009-2024 гг.	42
Артамонова Е. В., Жукова Л. Г. Тезисы совета экспертов «Современные возможности и будущие перспективы лечения тройного негативного рака молочной железы: место камрелизумаба в российских клинических рекомендациях»	58
Ряженев В. В. Фармакоэкономическое обоснование применения камрелизумаба в неоадъювантной терапии тройного негативного рака молочной железы в Российской Федерации	64
Тимербулатов И. Ф., Тетенкова Е. Ю., Надеждин А. В. Роль носимых трансдермальных сенсоров для непрерывного мониторинга алкоголя в терапии расстройства, вызванного употреблением алкоголя (нарративный обзор)	73
Громыко Д. И., Нечаева А. И., Алексеева Ю. В., Рерих Д. С., Вукс А. Я., Крупицкий Е. М., Илюк Р. Д. Сравнительный анализ психоэмоциональных, клинических и социальных коррелятов мотивации к лечению при алкогольной и стимуляторной зависимости	95
Козин А. И. Седация как метод нейропротекции у пациентов с ЧМТ в интенсивной терапии: современные данные и перспективы (обзор литературы)	120
Лебедева С. А., Бабасиева В. С., Пономарев А. В., Рылина Е. В., Самородов А. В. Изучение влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза и реологические показатели крови	146
Ганцгорн Е. В., Цхвитава Т. Б., Токова А. З., Кхан С. Дж., Папахян А. Н. Возможности моделирования эндокринопатий на примере заболеваний надпочечников	162
Еремеева Ж. Г., Минуллин И. К., Салыхова Л. Ш. Анализ заболеваемости чесоткой детей в Республике Татарстан	176
Жерновой М. Г., Пилькевич Н. Б., Марковская В. А., Яворская О. В., Смирнова А. П., Халанская О. М., Аль-Машвали Амтталлах Мансур Али Механизм образования повреждений при гужевой травме	185
Шахмарданов М. З., Скрыбина А. А., Терешкин Н. А., Никифоров В. В., Томилин Ю. Н. Актуальные вопросы этиологии и эпидемиологии хантавирусного кардиопульмонального синдрома	196

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 2, 2026

Главный редактор

Данишевский К. Д. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по офтальмологии

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Заместитель главного редактора по фармакологии

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Заместитель главного редактора по инфекционным болезням

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Редколлегия

Андрусенко А. А. *к.м.н.*

Атун Р. *MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)*

Барях Е. А. *д.м.н.*

Бобров А. Е. *д.м.н.*

Васильченко М. И. *д.м.н.*

Винонен М. *MD PhD (Финляндия)*

Власов В. В. *д.м.н.*

Гржибовский А. *MD MPhil Dr.Med (Норвегия)*

Застрожин М. С. *д.м.н.*

Зубова Е. Ю. *д.м.н.*

МакКи М. *CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)*

Михайлов С. *MBChB; MPH; MSc (Великобритания)*

Мокина Н. А. *д.м.н.*

Мыльников А. Г. *д.м.н.*

Немцов А. В. *д.м.н.*

Пережогин Л. О. *д.м.н.*

Переходов С. Н. *д.м.н.*

Петухов А. Е. *к.фарм.н.*

Плавинский С. Л. *д.м.н.*

Платонов Д. Ю. *д.м.н.*

Родионов А. А. *к.м.н.*

Савчук С. А. *д.х.н.*

Тетендова Е. Ю. *к.м.н.*

Тульчинский Т. Г. *MD MPH (Израиль)*

Шамов С. А. *д.м.н.*

Шахмарданов М. З. *д.м.н.*

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. *академик РАН, д.м.н.*

Редакционный совет

Антонов Н. С. *д.м.н.*

Белобородов В. Б. *д.м.н.*

Боярский С. Г. *к.м.н.*

Брюн Е. А. *д.м.н.*

Виноградов Н. А. *д.м.н.*

Газизова И. Р. *д.м.н.*

Гаспаришвили А. Т. *к.философ.н.*

Карлова Е.В. *д.м.н.*

Кошкина Е. А. *д.м.н.*

Крупницкий Е. М. *д.м.н.*

Лоскутов И. А. *д.м.н.*

Никифоров В. В. *д.м.н.*

Николаенко В. П. *д.м.н.*

Новиков Г. А. *д.м.н.*

Петров С. Ю. *д.м.н.*

Прокофьева В. И. *д.фарм.н.*

Раменская Г. В. *д.фарм.н.*

Садчикова Н. П. *д.фарм.н.*

Сахарова Г. М. *д.м.н.*

Татищев С. Ф. *MD (США)*

Фролов М. Ю. *к.м.н.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2026

Графовые нейронные сети в биоинформатике и медицине

Петренко П. Б.

д.т.н., профессор, член-корр. Российской инженерной академии, заместитель руководителя отдела алгоритмических решений

ORCID: 0009-0001-8171-0164, SPIN- код: 6440-9461

КБ “Синергия”, Центр обработки сигналов, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр. 108, Россия

Автор для корреспонденции: Петренко Павел Борисович; **e-mail:** *prof.petrenko54@gmail.com*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 02.02.2016

Принята к печати: 07.04.2026

Аннотация

В обзоре представлены современные достижения по применению графовых нейронных сетей для решения актуальных задач биоинформатики и медицины. Основное внимание в статье уделено фундаментальным причинам, по которым графовые нейронные сети следует применять для анализа биологических и медицинских данных, основным принципам их применения. Теория создания графовых нейронных сетей находится в тренде развития искусственного интеллекта и обеспечивает большие перспективы для реализации преимуществ машинного обучения на практике. Эффективность их использования обусловлена способностью к обобщению разнородной информации, устойчивостью к неполным, нечетким и зашумленным данным; возможностью работы с большими объемами информации, включающими графовые структуры; хорошей адаптацией используемых моделей и совместимостью с современными методами параллельных вычислений. В связи с этим, прогрессивные достижения получены в биомедицинских исследованиях, прогнозировании трафика, геномике, применительно к графам знаний и в других приложениях. В статье приведены примеры эффективного использования графовых нейронных сетей в биоинформатике и медицине и намечены будущие направления исследований. Показано, что использование GNN существенно повышает точность диагностики, позволяет ускорить процессы создания и тестирования новых лекарств, а также поднимает уровень взаимодействия между использованием передовых компьютерных технологий и лечением пациентов.

Ключевые слова: графовые нейронные сети (GNN), обучение представлению графа, глубокое обучение на GNN, медицинская визуализация и интерпретируемость данных, рекомендательные системы по безопасным и эффективным лекарствам, прогнозирования свойств молекул и структуры белка

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-1-41

Для цитирования: Петренко П. Б. Графовые нейронные сети в биоинформатике и медицине. *Медицина* 2026; 14(2): 1-41. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-1-41

Введение

Искусственные нейронные сети (*Neural network*, NN) используются во многих областях деятельности человека: распознавании образов и обработке изображений, прогнозировании и анализе данных, оптимизации производственных процессов, поиске

скрытых закономерностей в больших объемах информации и создании интерактивных обучающих материалов в учебном процессе.

Эффективно развивается сравнительно новое направление NN - графовые нейронные сети. Их востребованность в машинном обучении объясняется способностью проводить анализ большого объёма данных и структур, возможностью к обобщению разнородной информации, устойчивостью к неполным, нечетким и зашумленным данным. Это позволяет обоснованно считать GNN мощным и очень перспективным инструментом машинного обучения [1,2].

Первое предложение о применении GNN изложено в работе [3]. Проблема была в том, что стандартные нейронные сети не давали приемлемых решений из-за их неспособности представить информацию о взаимоотношениях между графическими структурами.

В статье [4] дано разделение GNN на пять категорий: рекуррентные нейронные сети на графах (*Recurrent Neural Networks on Graphs*, RGNN), свёрточные сети на графах (GCN), автокодировщики графов (*Graph Autoencoders*, GAE), сети для обучения с подкреплением на графах (*Networks for Reinforcement Learning on Graphs*, GRL) и генеративно-сопоставительные сети (*Generative Adversarial Network*, GAN).

Практическая ценность GNN заключается в их впечатляющих преимуществах: высокой *точности прогнозов* (даже на ограниченных помеченных данных); *адаптации к изменяющимся структурам* (к структурам графов, которые меняются с течением времени); *масштабируемости* (возможности работы с объёмными графами и огромными наборами данных); *мультимодальности обработки данных* (возможность обработки различных типов данных, атрибутов узлов и рёбер); *возможности трансферного обучения* (адаптация моделей в соответствии с заданными проблемными ситуациями); *использовании методов параллельных вычислений и создание гибких моделей* при совместимости с другими методами машинного обучения.

Особый интерес представляет расширение возможностей GNN на основе гиперболической геометрии [5,6]: GNN с полностью гиперболической структурой имеют лучшую сходимость и высокую производительность, так как они не требуются при агрегации информации использования касательного пространства [7]; гиперболическая нейронная архитектура может потенциально привести к значительно более компактным моделям с гораздо большей физической интерпретируемостью, чем ее аналог в евклидовом пространстве; гиперболическая геометрия позволяет генерировать случайные графы ¹ с десятью миллионами ребер менее чем за секунду [8]; гиперболические GCN с обучаемой (с

¹ Гиперболические случайные графы — это модели графов, в которых вершинам соответствуют точки в пространстве с отрицательной кривизной, а рёбра — пары точек, расстояние между которыми не превосходит заданного порога. Одним из их примеров является модель на диске Пуанкаре, где вершинам соответствуют точки на диске, а рёбра проводятся в зависимости от расстояния между точками.

адаптивной кривизной) [9] обеспечивают высокую точность и производительность за счет регулирования кривизны пространства на каждом слое сети.

В работе [10] дается обзор методов глубокого обучения в неевклидовой области, включая графы и многообразия. Графы эффективно применяются при моделировании сложных временных и пространственных связей между объектами [11,12].

Общеизвестны достижения GNN в медицине и биоинформатике: в диагностике и выявлении сложных механизмов заболеваний; моделировании прогрессирования заболеваний; открытии новых лекарств; анализе медицинских изображений; создании электронных медицинских карт; прогнозировании результатов лечения пациента; совершенствовании клинических исследований; надзоре за общественным здоровьем, в построении графов знаний для обобщения медицинской информации.

В статьях [13,14] анализируются преимущества традиционных методов машинного и глубокого обучения для задач диагностики в медицине с применением GNN. Обсуждение и классификация исследований для прогнозирования заболеваний и предложения по разработке лекарств даны в [15].

Теория графов находит все более широкое применение и в сетевой нейробиологии, позволяя изучать структуры и функций нервной системы. Анализ сетей на основе графов позволяет получать ценную информацию о топологической архитектуре сетей человеческого мозга, по данным структурной и функциональной МРТ, диффузионно-тензорной визуализации, и электроэнцефалографии [16,17]. Коннектом человека становится всё более популярной темой в области нейробиологии человека и для ее изучения уже применяется теория графов. При анализе эффективных связей в мозге исследователи используют такие методы, как причинно-следственная связь по Грейнджеру, динамическое моделирование и байесовские сети [18].

Модели на основе графов широко используют методику обучения с учителем для задач классификации, без учителя в многомерном обучении [19] и кластеризации [20]. В исследованиях [21,22] представлен обзор передовых направлений в области GNN в сфере здравоохранения, выявлены текущие тенденции. В них отмечено, что прогнозирование заболеваний и разработка лекарств становятся важными областями применения GNN, указывается на большой потенциал GNN.

Это подтверждает справедливость известной формулы, что «для разработки локальных методов лечения, которые могут вылечить конкретное заболевание, нельзя не понимать глобальную организацию клеток - парадигму сетевой медицины».

Учитывая большое количество публикаций в мировой научной литературе по применению GNN в биоинформатике и медицине, возникает потребность подробного рассмотрения

возможностей графовых нейронных сетей в связи с недостаточным вниманием к этой тематике в отечественной литературе.

Вклад этой статьи заключается в следующем:

- проведен обзор исследований и разработок по анализу современных достижений в области использования возможностей графовых нейронных сетей для решения актуальных задач биоинформатики и медицины, рассмотрены сопутствующие проблемы;
- выявлены причины, по которым графовые нейронные сети применяются для задач биологической и медицинской аналитики, определены основные принципы применения GNN;
- приведены примеры эффективного использования графовых нейронных сетей в задачах биоинформатики и медицины и даны направления дальнейших исследований.

Последующие разделы статьи посвящены более детальному рассмотрению следующих вопросов: во втором разделе рассмотрены вопросы представления GNN и их архитектура; третий раздел посвящен принципам, которые позволяют применять GNN для решения задач биоинформатики и медицины; в четвертом разделе представлены достижения и результаты применения GNN для практических задач; в пятом разделе проводится обсуждение результатов использования GNN и рассмотрены возможные направления решений сопутствующих проблем.

Представление графовых структур и архитектура GNN

Первыми исследованиями по GNN были работы по RGNN [23], рекурсивные методы основывались на рассмотрении графов в виде конечных деревьев, которые далее использовались в виде вложений с помощью рекурсивных нейронных сетей. RGNN эффективно используются при моделировании временных рядов и обработке текста на естественном языке. Разработаны и применяются графовые сверточные нейронные сети [24], включая спектральные GCN [25]. Позже были разработаны нейронные сети с пространственно-временными графами (STGNN) [26] с направленностью на изучение скрытых закономерностей, учитывающих фактор времени. Были созданы системы обучения без учителя GAE [27], которые кодировали узлы в скрытое векторное пространство и использовались для изучения сетевых вложений. Всесторонний обзор методов обучения GNN с подкреплением и предложения по их применению дан в работе [28].

Граф, по своей структуре, представляет набор вершин, которые отражают элементы или сущности, они могут быть соединяются друг с другом ребрами, которые представляют отношения между вершинами. Исходными данными для создания GCN [33] являются параметры графа: атрибуты вершин (узлов) и количество соседей для узлов, атрибуты ребер (ссылки и веса ребер), глобальные атрибуты графа в виде количества узлов и самого длинного пути в графе. Архитектура графовой нейронной сети определяется в зависимости от конкретной задачи и требуемого учета свойств модели.

Основная цель машинного обучения на графах – интегрировать информацию о структуре графа в модель машинного обучения [29]. Для извлечения структурной информации из графов методы машинного обучения часто используют статистику графов в виде коэффициентов кластеризации [30], функций ядра [31] или признаков локальных структур [40].

Задачи, решаемые GNN, можно условно разделить на три категории: *классификация узлов*, - задача состоит в прогнозировании при встраивании узлов графа; *прогнозирование связей*, - задача состоит в определении взаимосвязи между объектами в графах и *классификация графов*, - задача состоит в том, чтобы провести классификацию графа по конкретным категориям.

При использовании графовых данных в моделях машинного обучения найти такую структуру графа, которая бы легко представлялась в виде моделей. Для этого используется обучение представлению графов (*Graph Representation Learning*, GRL встраивание необработанных графических данных в низкоразмерное пространство, сохраняя при этом топологию графа. Это дает возможность сделать графические данные доступными для машинного обучения (*Machine Learning*, ML). При встраивании графа происходит его преобразование в пространство с меньшей размерностью, но информация о графе полностью сохраняется. Результатом встраивания является соответствующий графу вектор [34].

Существует два подхода к изучению графов: трансдуктивное обучение (наблюдение за всеми данными, как обучающими, так и тестовыми, с неизвестными метками во время обучения) и индуктивное обучение или рассуждение, аналогично традиционному обучению с учителем, когда модель при разработке использует только обученные данные, а затем обученная модель применяется к тестовым данным, которые раньше не использовались.

С точки зрения машинного обучения на графах, исследования в области применения GRL можно разделить на классификацию узлов, графов, прогнозирование связей, кластеризацию узлов и генерацию графов [35].

Для агрегации информации из соседних узлов GNN и фиксации сложных взаимосвязей в графах используют механизм передачи сообщений [36]. Он состоит в передаче сообщений между узлами. Узлы агрегируют информацию от соседей для обновления собственного представления.

В механизме передачи сообщений нейронной сети каждый узел хранит свое сообщение в виде признаков в векторной форме [37].

Процесс передачи сообщений в GNN работает в три этапа: для каждого узла в графе обобщаются все представления соседних узлов (или сообщений); все сообщения агрегируются с помощью агрегатной функции (суммы); все агрегированные сообщения передаются через функцию обновления или обученную нейронную сеть.

Генерирование структуры GNN рассмотрено в [38]. В качестве входных данных принят граф, состоящий из набора узлов N и ребер E , $G = (N, E)$. Каждый узел $n_i \in N$ прикреплен к вектору признаков/атрибутов $x_i \in X$ и метке $l_i \in L, N(i)$ i -го узла. Каждый слой GNN представляется функцией, которая объединяет информацию из окрестности каждого узла $N(i)$, образуя промежуточный вектор $h_{N(i)}$, и второй функцией, которая объединяет это значение с текущим представлением узла h_i .

Окрестность $N(i)$ i -го узла определяется как набор узлов, соединённых с i -м ребром.

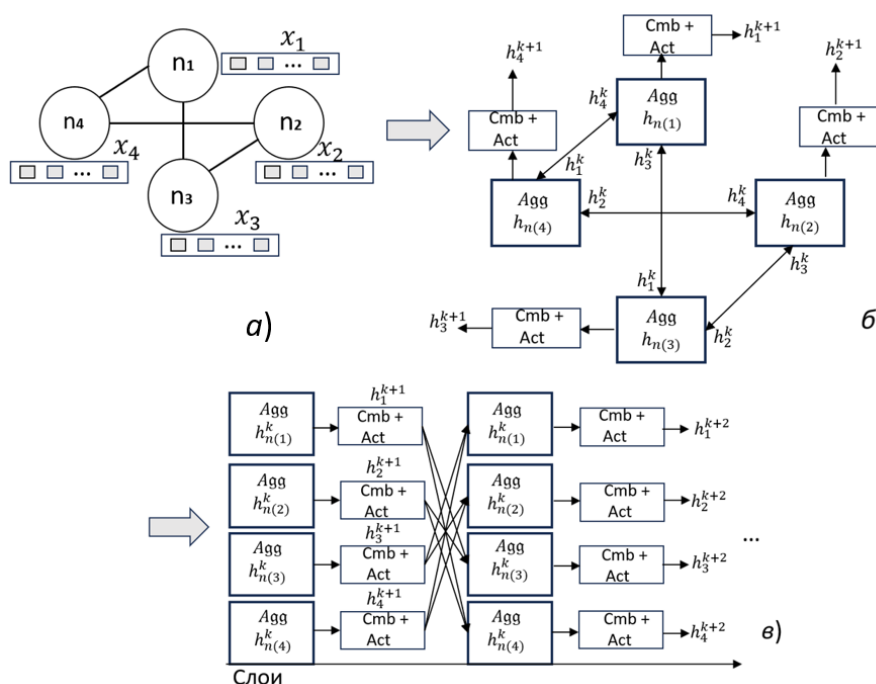
Формально этот процесс можно определить следующим образом [38,5]:

$$h_{N(i)}^{(k)} = \text{aggregate}(h_j^{k-1} : j \in N(i)) \quad (1)$$

$$h_i^{(k)} = \text{activate}(\text{combine}(h_j^{k-1}, h_{N(i)}^{(k)})) \quad (2)$$

На рис. 1 показано, как генерируется структура GNN.

Рис.1. Изображение процесса генерирования структуры GNN: а – граф (n_i метки узлов графа, x_i - состояния узлов) б – соответствующая сеть кодирования; в – сеть, полученная путем развертывания сети кодирования [38].



В этом представлении для каждого узла информация о соседстве генерирует промежуточные векторы h_i в соответствии с уравнением (1). Узлы (круги на рис.1а) графа заменяются в сети кодирования вычислительными нейронами.

В нейронных сетях с прямой связью сеть кодирования представляет собой рекуррентную сеть. Соединения между слоями зависят от кодировки сетевого подключения [38]. Изображение на рис.1б показывает, что каждый слой соответствует обновленному состоянию векторов признаков текущего узла GNN. Квадраты с бледным окаймлением (рис.1б и 1в) соответствуют локальным функциям перехода, которые выражают зависимость узлов от их окружения. В развёртываемой сети каждый слой соответствует моменту времени и содержит копию всех элементов кодирующей сети. Соединения между уровнями зависят от кодирования сетевого соединения.

Передача сообщений или агрегация окрестности представляет собой обобщение оператора свертки на нерегулярные области, где все вершины имеют разное количество соседей. Если обозначены характеристики i -го узла в слое $(k-1)$, и при этом $e_{i,j} \in \mathbb{R}^D$ обозначает характеристики ребра, соединяющего узел i с узлом j , то процесс передачей сообщений в графовых нейронных сетях можно определить как [39]:

$$x_i^{(k)} = \gamma^{(k)}\left(x_i^{(k-1)} \oplus \bigoplus_{j \in N(i)} \phi^{(k)}(x_i^{(k-1)} x_j^{(k-1)}, e_{i,j})\right),$$

где символ $\oplus$ обозначает дифференцируемую, инвариантную к перестановкам функцию (например, сумму, среднее значение или максимум), а γ, ϕ обозначают дифференцируемые функции, такие как многослойные перцептроны.

Принципы применения GNN в биоинформатике и медицине

Рассмотрим основные принципы, которые позволяют применять GNN для решения задач биоинформатики и медицины на основе существующих в практике проблем.

Графы отражают взаимосвязи между объектами исследований и обеспечивают применение машинного обучения для принятия клинических диагностических решений.

Машинное обучение может помочь в принятии клинических диагностических решений, классифицируя и прогнозируя, например, деменцию с помощью автоматизированной компьютерной диагностики (*Computer-aided computer Diagnostics*, CAD). На рис. 2а [41] показана схема фундаментальной пошаговой компьютерной диагностики деменции на основе использования машинного обучения. Исходные изображения обработаны с помощью программ (*Scanning Probe Microscopy*, SPM)² и SeeCAT [40].

Схема на рис. 2б соответствует алгоритму иерархического распознавания признаков и классификации для прогнозирования деменции на основе глубокого обучения для ранней

² Пакет программного обеспечения статистического параметрического картирования SPM был разработан для анализа мозговых последовательностей данных обработки изображений. SPM – это набор инструментов и алгоритмов для регистрации изображений, сегментации, пространственной нормализации и статистического анализа.

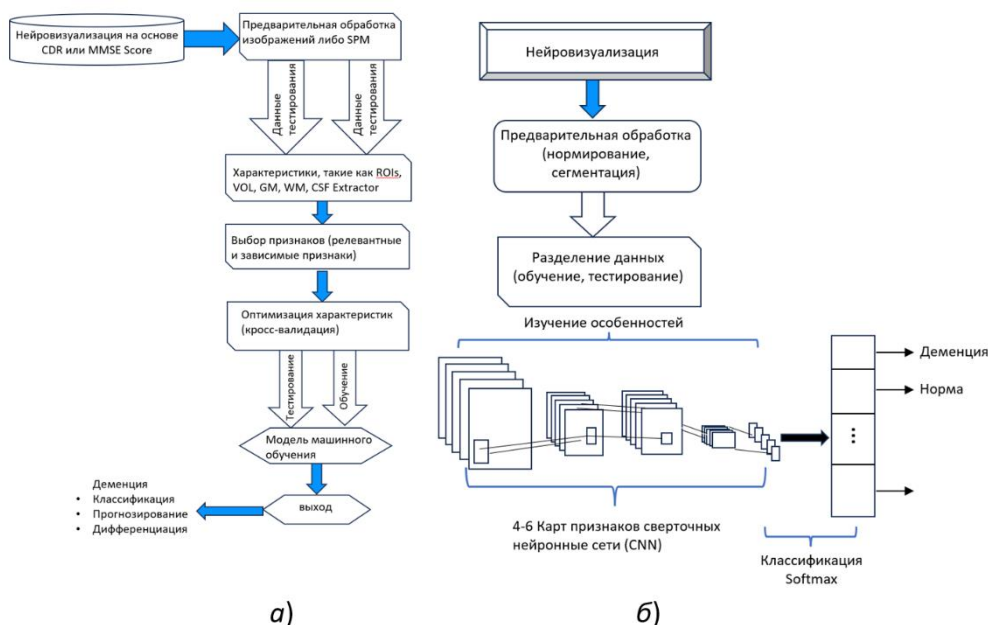
диагностики с помощью классификатора Softmax³.

Основное преимущество глубокого обучения заключается в том, что математическую модель можно обучить на большом наборе данных, не зная подробностей внутреннего процесса.

В работах [42,43] предлагаются различные системы компьютерной диагностики, основанные на анализе трёхмерных изображений мозга для выявления ранних симптомов деменции, которые обеспечивают точность 74,93% при ранней диагностике и превосходят современные методы диагностики.

Модели на основе графов широко используются при передаче знаний от сложной модели (учителя) к более простой модели (ученику) [44,45]. В работе [46] рассмотрен нелинейный подход к объединению графов популяций, который направлен на объединение взаимодополняющей мультимодальной информации о субъектах. В статье [47] предложен метод, который направлен на изучение матрицы сходства на основе наблюдаемых характеристик изображений и проверку на обучающих данных с известными метками фенотипа.

Рис. 2. а- схема пошагового алгоритма диагностики деменции с использованием подходов машинного обучения; б- схема алгоритма глубокого бучения на основе иерархического распознавания признаков и классификации для прогнозирования деменции с помощью классификатора Softmax. (Сокращения: GM- серое вещество, WM - белое вещество, VOL – объем, CSF - спинномозговая жидкость) [41].



³ Softmax (или нормализованная экспоненциальная функция) — математическая функция, которая преобразует вектор реальных чисел в распределение вероятностей, при этом сумма всех вероятностей должна равняться 1.

Графы обеспечивают возможность визуализации на основе графовых представлений в ходе автоматизации методов анализа заболеваний.

Медицинская визуализация основана на технологиях, которые используются для получения изображений внутренних органов человека, чтобы более эффективно выявлять, диагностировать и лечить заболевания. За последние годы медицинская визуализация быстро стала доминирующим и эффективным инструментом [48]. GNN эффективно применяются для классификации заболеваний головного мозга [49]. Оно используется для нейровизуализации по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В [50] предложена спектральная модель GCN, которая учитывает как парное сходство между субъектами, фенотипическую информацию, так и информацию, полученную из характеристик визуализации, чтобы классифицировать состояние людей как здоровых или больных (например, с расстройством аутистического спектра и болезнью Альцгеймера).

Рахимбердина и Мурато [51] применили для диагностики заболеваний головного мозга линейную свёртку графов, используя расстояние между фенотипическими характеристиками испытуемых в качестве весов рёбер графа. Представленная в статье [51] упрощенная линейная модель обучается более чем в 10 раз быстрее, чем предыдущие аналоги глубоких нейронных сетей и обеспечивает сопоставимую или более высокую производительность по сравнению с современными методами.

GNN могут применяться при анализе поверхности мозга. Сложность такого анализа заключается в несоответствии между данными 3D-визуализации, которые представлены в евклидовом пространстве, поэтому для решения этой задачи требуется применения методов неевклидовой геометрии. Кроме того, структуры на медицинских изображениях имеют сферическую топологию (корковые или подкорковые поверхности мозга). Из-за отсутствия последовательного и регулярного определения окрестностей обычные GCN не могут быть напрямую применены к этим указанным поверхностям. Сферические архитектуры GNN могут отображать корректные параметры в сферическом пространстве без пространственных искажений сферических отображений [60], а геометрические характеристики могут быть определены с помощью методов регистрации поверхностей.

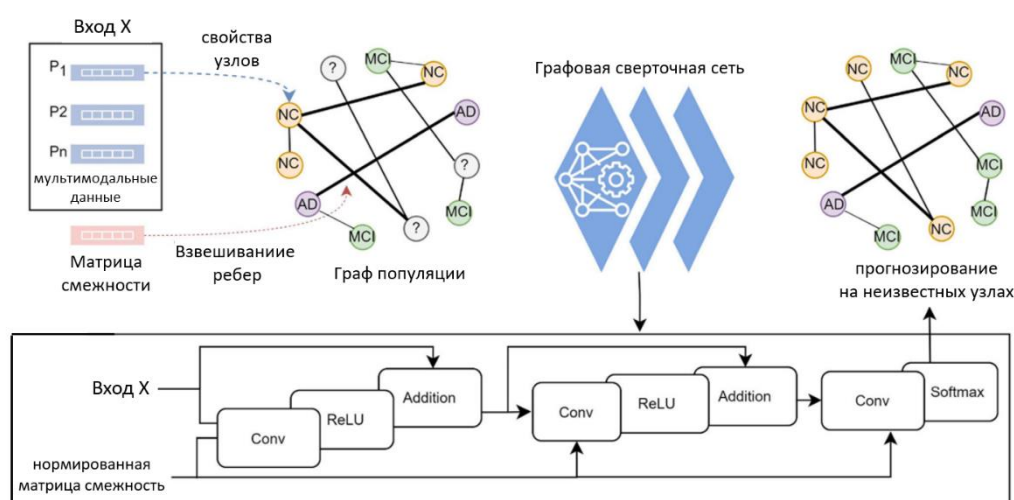
Применяется два типа подходов к объяснению графовых представлений при анализе медицинских данных: внутренние и постфактум. Внутренние методы позволяют провести анализ процесса без использования внешних методов интерпретации. Постфактумные методы направлены на понимание того, какая часть входных данных влияет на решение, исходя из ранее полученных данных. В качестве примера, можно привести постфактумные методы, связанные с диагностикой болезни Альцгеймера с возможностью локальной интерпретации [52] и применением временных рядов Grad-Cam⁴ [53].

⁴ Grad-CAM — метод, позволяющий определить какие данные наиболее важны для классификации при использовании свёрточной нейронной сети.

Необходимо учитывать, что интерпретируемость в глубоком обучении на основе графов является более сложной задачей, поскольку узлы и рёбра графа часто тесно взаимосвязаны. Интерпретируемость, зависящая от модели, и интерпретируемость, не зависящая от модели, являются двумя наиболее распространёнными подходами к GCN.

Перспективным является использование мультимодальных графов знаний и спектральных методов преобразования графов [54]. Для построения графа знаний, в качестве исходных данных, необходимы определить векторы признаков, описывающие каждый узел графа, и матрицу связей (смежности). На рис. 3 показан пример схемы модели графа знаний.

Рис. 3. Вектор признаков каждого субъекта и парные связи между субъектами моделируются в виде графа популяции. Модель GCN принимает вектор признаков и нормализованную матрицу смежности и проходит через ряд свёрточных слоёв с обновлёнными параметрами сети, функцией активации ReLU и добавлением внутренних связей, за которыми следует функция Softmax для вывода категориальных прогнозов на последнем слое сети [54].



Узлы могут содержать демографические, визуальные, генетические, когнитивные и нейропсихологические данные, которые включают характеристики субъекта. Матрица связности содержит информацию о том, какие узлы соединены и какова сила связи. Матрица функциональных взаимосвязей представляет собой корреляцию между объектами без какой-либо базовой причинно-следственной модели. Учитывая набор результатов когнитивных тестов Mn матрица функциональных связей (смежности A) определяется следующим образом [54]:

$$A(h, \omega) = S(h, \omega) \sum_{n=1} (1 - \delta(Mn(h), Mn(\omega))),$$

где $S(h, \omega)$ — это весовые коэффициенты рёбер, полученные на основе меры сходства между субъектами, рассчитанной на основе δ евклидового расстояния между парами наблюдений в когнитивных тестах. Под расстоянием понимается положительное скалярное значение, показывающее, насколько далеки друг от друга два наблюдения. Меньшее расстояние между двумя точками, $Mn(h)$ и $Mn(\omega)$, указывает на

большее сходство. Похожие пациенты в терминологии графа будут расположены близко друг к другу в графе со взвешенными рёбрами, что приближает их сходство в сети.

Графы обеспечивают решение проблемы масштабируемости нейронных сетей.

Чтобы масштабировать большие GNN предложены различные методы выборки слоёв или подграфов, которые позволяют решить проблему за счёт рассмотрения только небольшого подмножества сообщений, передаваемых узлам. Предложена универсальная структура для масштабирования GNN на основе свёрточных нейронных сетей [55] с помощью векторного квантования без ущерба для производительности (*Vector Quantization GNN*, VQ-GNN).

В отличие от методов, основанных на выборке, этот подход позволяет эффективно сохранять все сообщения, путём обучения и обновления небольшого количества квантованных эталонных векторов глобального представлений узлов с помощью векторного квантования в каждом слое GNN и добиться уменьшения размерности данных. Классический алгоритм сжатия данных можно сформулировать как следующую задачу оптимизации [55]:

$$\min_{R \in \{0,1\}^{n \times k}, \tilde{X} \in \mathbb{R}^{k \times f}} \|X - R\tilde{X}\|_F \text{ s.t. } R_{i,:} \in \{e_k^1, \dots, e_k^k\}.$$

Эта задача оптимизации может быть решена с помощью метода k -средних. Здесь набор признаков $\tilde{X}$ называется «кодовыми словами», а R - матрица назначения кодовых слов, строки которой являются единичными векторами в $\mathbb{R}^k$, то есть $R_{i,v} = 1$, тогда и только тогда, когда i -й узел относится к v -му кластеру для k -средних. Цель решения задачи оптимизации состоит в определении суммы квадратов внутри кластера (*Within-Cluster Sum of Squares*, WCSS)⁵:

$$WCSS = \sum_{i=1}^k \sum_{x \in C_i} distance(x, C_i),$$

где i - номер кластера, k - их количество, C - множество кластеров, x - точки в кластере выбранного центроида. Тогда относительная ошибка VQ определится как

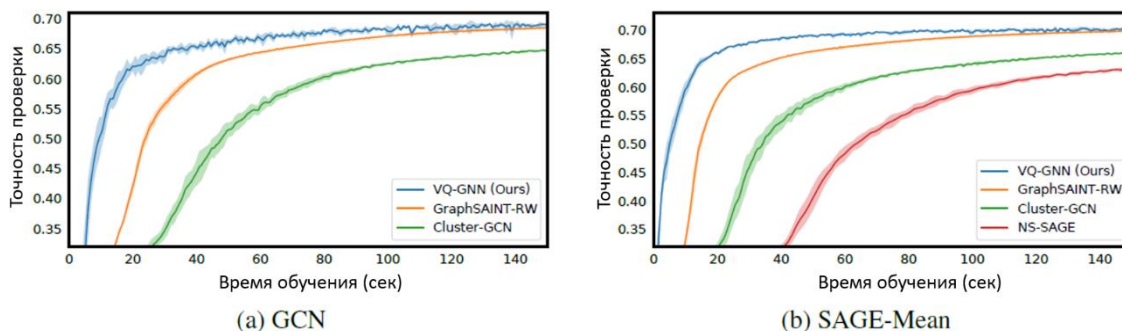
$$e = \frac{\|X - R\tilde{X}\|_F}{\|X\|_F}.$$

Строки $\tilde{X}$ представляют k - кодовых слов (т. е. центроидов для k -средних), и их можно вычислить как $\tilde{X} = diag^{-1}(R^T 1_n) R^T X$, но при этом требуется построчная нормализация R^T . Матрицу свёртки $\tilde{C}$ можно вычислить как $\tilde{C} = CR$. В целом, метод VQ предоставляет принципиальную основу для изучения $\tilde{X}$ и $\tilde{C}$ детерминированным способом и с сохранением идентичности узлов.

⁵ WCSS — это кластерный показатель, основанный на вычислении суммы квадратов по кластерным расстояниям.

На рис. 4 показано сравнение сходимости различных методов масштабирования, из которого следует, что метод VQ-GNN превосходит остальные методы по скорости сходимости в зависимости от времени обучения.

Рис. 4. Кривые сходимости (определяют точность проверки в зависимости от времени обучения). Размер мини-пакета и скорость обучения остаются неизменными. Протестировано для GCN и SAGE-Mean на тесте ogbn-arxiv. [55].



При обучении GCN и SAGE-Mean⁶ на тестовом наборе данных ogbn-arxiv⁷ производительность VQ-GNN всегда выше. Производительность VQ-GNN, естественно, зависит от качества аппроксимации, обеспечиваемой векторным квантованием VQ.

Структура VQ-GNN может быть универсально применена к большинству моделей GNN и различным задачам обучения на графах, а также может быть масштабирована для GNN с использованием глобального контекста для каждого слоя сети.

Графовые свёрточные сети расширили теорию обработки сигналов на графах, что позволило применять возможности глубокого обучения на основе свёрточных нейронных сетей к нерегулярным графическим данным.

Операция свёртки графов направлена на создание представлений для вершин путём объединения характеристик данной вершины с характеристиками её соседей. Операции умножения взвешиваются с помощью обучаемых весовых коэффициентов. Серия операций свёртки определяется как [54]:

$$H_{l+1} = \sigma_l(\hat{D}^{-\frac{1}{2}} \hat{A} \hat{D}^{-\frac{1}{2}} H_l W_l) + H_l,$$

где σ_l - функция активации, W_l - обучаемая весовая матрица для умножения. Нормализованная матрица смежности имеет вид:

⁶ SAGE-Mean – граф из общей индуктивной структуры GraphSAGE, применяемый для встраивания узлов, с использованием матричной факторизации. Для эффективного представлений узлов GraphSAGE использует информацию об их характеристиках (например, текстовые атрибуты).

⁷ ogbn-arxiv – это набор данных, который представляет собой ориентированный граф, отображающий сеть цитирования всех статей по компьютерным наукам в ARXIV (цифрового архива научных работ). Каждый узел является статьей из архива ARXIV, а каждая статья содержит 128-мерный вектор признаков, полученный путём усреднения значений слов в названии и аннотации.

$\hat{D}^{-\frac{1}{2}} \hat{A} \hat{D}^{-\frac{1}{2}}$, где $\hat{A} = A + I_N$ матрица смежности A графа, дополненная единичной матрицей I_N , а $\hat{D}$ - матрица степеней $\hat{A}$. Модель GCN принимает на вход матрицу смежности A и матрицу признаков X и проходит через свёрточные слои с функцией активации ReLU, за которой следует функция Softmax для вывода категориальных прогнозов на последнем слое.

GCN с операцией свёртки используются при анализе активности мозга. Графовое представление может кодировать сложную структуру мозга для отображения как физические, так и функциональные связи между различными областями мозга. Узлы графа представляют интересующие области мозга, а рёбра отображают взаимосвязи между областями и их активность, вычисляемую с помощью корреляционной матрицы ϕ MPT.

В работе [56] предложена универсальная платформа, которая использует GCN и представляет популяции в виде разреженного графа, где его узлы связаны с векторами признаков на основе изображений, а фенотипическая информация интегрируется в виде весовых коэффициентов рёбер. Эффективность платформы протестирована на двух больших наборах данных с различными исходными данными визуализации мозга при аутизме (ABIDE) и нейровизуализации при болезни Альцгеймера (ADNI), для прогнозирования расстройств аутистического спектра и перехода к болезни Альцгеймера, соответственно. Точность классификации по обеим базам данных составляет 70,4% для ABIDE [57] и 80,0% для ADNI⁸ [58].

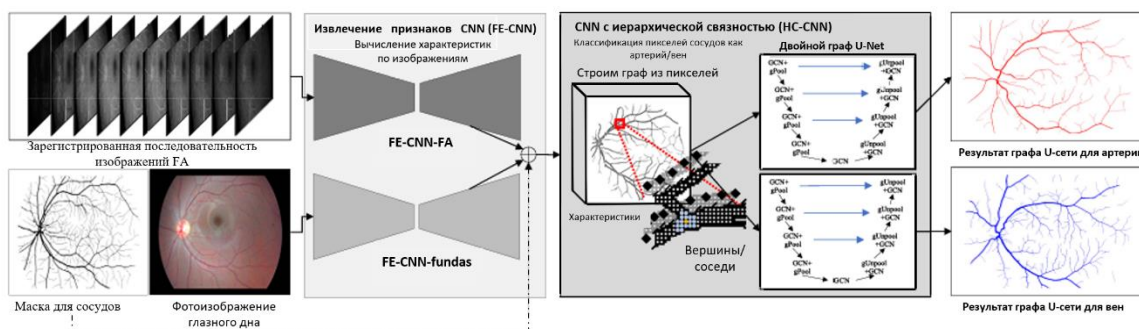
Разработана новая система в офтальмологии [59] на основе свёрточной нейронной сети с параллельной структурой для высокоточной классификации артерий и вен сетчатки на основе комбинированных изображений глазного дна и соответствующих изображений флуоресцентной ангиографии (ФА). Метод представляет собой иерархическую сеть для изучения сосудов глазного дна и ФА иерархической сети графов сосудов (*fundus-FAhierarchical vessel graph network*, HVGN), соответствующая схема изображена на рис.5.

Изображение глазного дна и ФА используются в качестве входных данных для системы глубокого обучения, включающей GCN. Сначала с помощью свёрточной нейронной сети с параллельной структурой извлекаются признаки из двух типов изображений. Затем эти признаки используются в качестве входных данных для двойных иерархических графовых нейронных сетей для попиксельной классификации на основе связей между сосудами.

Метод объединяет CNN и графические нейронные сети для учета внешнего вида по пикселям и структуры сосудов, и включает в себя два основных компонента: средство извлечения признаков экстрактор функций CNN (*feature extractor*, CNN FE-CNN) для ввода изображений глазного дна и ФА и двойную иерархическую связь GNN (*dual hierarchical connectivity*, HC-GNN) для включения связей более высокого порядка в классификацию.

⁸ ADNI— это крупномасштабная база данных продольной магнитно-резонансной томографии головного мозга, генетической и фенотипической информации о более чем 1700 взрослых при исследовании болезни Альцгеймера.

Рис. 5. Визуальный обзор метода с интегрированным CNN-экстрактором признаков для комбинированного изображения глазного дна и входных данных FA (FE-CNN) и иерархической GNN-сети (HC-GNN) [59].



Наблюдаемый кровоток на изображениях ФА должен служить определяющим признаком для различения артерий и вен. В дальнейшем планируется использовать этот метод для изучения возможности создания полностью автоматизированной системы квантования параметров сосудов и для проведения исследований биомаркеров, показывающих, как различные заболевания влияют на сосуды сетчатки.

Графовое представление может помочь автоматизировать анализ больших изображений.

В работе [61] предложена многоуровневая графическая структура (*Multi-level Graph-based Framework*, MedMGF), способная моделировать медицинские данные, а также представлять индивидуальный медицинский профиль пациента и оценивать его сходство с другими пациентами в рамках единой архитектуры. Медицинский профиль может быть создан на основе электронных медицинских карт, физиологических сигналов, данных визуализации или их комбинации. Для повышения эффективности классификации на несбалансированных наборах данных применена модификация функции потерь (*Focal Loss*, FL), [62], что сокращает объем необходимой предварительной обработки. В целом, MedMGF обладает универсальностью, модульностью, многоцелевым характером применения, интуитивно понятной интерпретацией и минимальными требованиями к данным.

GNN применяются для выявления закономерностей взаимодействия в сетях мозга на основе базовых моделей глубокого обучения [63].

Концепция применения базовых моделей глубокого обучения широко реализована в медицине, особенно для диагностики заболеваний головного мозга. К этим моделям относятся нейронные сети прямого распространения, стековые автокодировщики, глубокая сеть доверия, глубокая машина Больцмана, генеративно-состязательные сети, свёрточные нейронные сети, свёрточные сети на графах и рекуррентные нейронные сети.

Широко используются несколько традиционных алгоритмов машинного обучения, таких как разреженное обучение, метод опорных векторов (*Support Vector Method*, SVM), сети Гаусса, случайный лес, деревья решений и скрытые марковские модели. Однако задача выбора признаков по-прежнему выполняется экспертами на основе их знаний в конкретной области. Это затрудняет использование методов машинного обучения в анализе медицинских изображений для неспециалистов.

Глубокое обучение становится предпочтительной методологией для анализа медицинских изображений [64]. U-net является самой известной архитектурой глубокого обучения, которая использовала свёрточные сети для сегментации биомедицинских изображений [65]. В работах [66,67] всесторонне рассматривается анализ медицинских изображений с использованием методов глубокого обучения.

Задачи анализа медицинских изображений можно разделить на несколько основных категорий: классификация, обнаружение/локализация, регистрация и сегментация. Задача сегментации заключается в разделении медицинского изображения на различные значимые сегменты, такие как классы тканей, органы, патологии или другие биологически значимые структуры.

Для диагностики, в частности, для выявления болезни Альцгеймера или лёгких когнитивных нарушений можно использовать модель стекированного автокодировщика⁹ [68]. При этом задача обнаружения/локализации заключается в локализации и идентификации ориентиров или поражений на полном медицинском изображении.

Применение GNN для прогнозирования эффективных лекарств.

Создана GNN (*Medical-Knowledge-Based, MK-GNN*) [71] для глубокого обучения с целью прогнозирования эффективных комбинаций лекарственных препаратов. Она учитывает предыдущие медицинские знания, полученные из электронных медицинских карт, и взаимосвязь между диагнозами и препаратами.

В [72] предложен вычислительный конвейер под названием DCMGCN для прогнозирования сочетаний лекарств. Конвейер объединяет разнообразную информацию о лекарствах для изучения низкоразмерных представлений о лекарствах на основе атрибутов и сетей сходства. Представления о лекарствах были оптимизированы с помощью модифицированной GCN (MGCN) для прогнозирования комбинаций лекарств. Благодаря интеграции различных типов данных, в том числе клинических, конвейер DCMGCN является мощным инструментом для поиска и перепозиционирования лекарств, способным к дальнейшему расширению за счёт включения более разнородной информации.

В работе [73] рассмотрены результаты создания глубокой модели для разработки комбинаций препаратов, которая включает в себя знания о предметной области в виде графов и конструктор химических графов на основе обучения с подкреплением. Идея модели заключается в разработке генератора комбинаций препаратов на основе обучения с подкреплением, с использованием требований к эффективной комбинированной терапии. GCN применяются к этим графам для извлечения признаков, отражающих молекулярную структуру препарата. Агент-генератор принимает решения о том, как соединять различные подграфы в рамках каждого графа препарата, руководствуясь извлечёнными признаками.

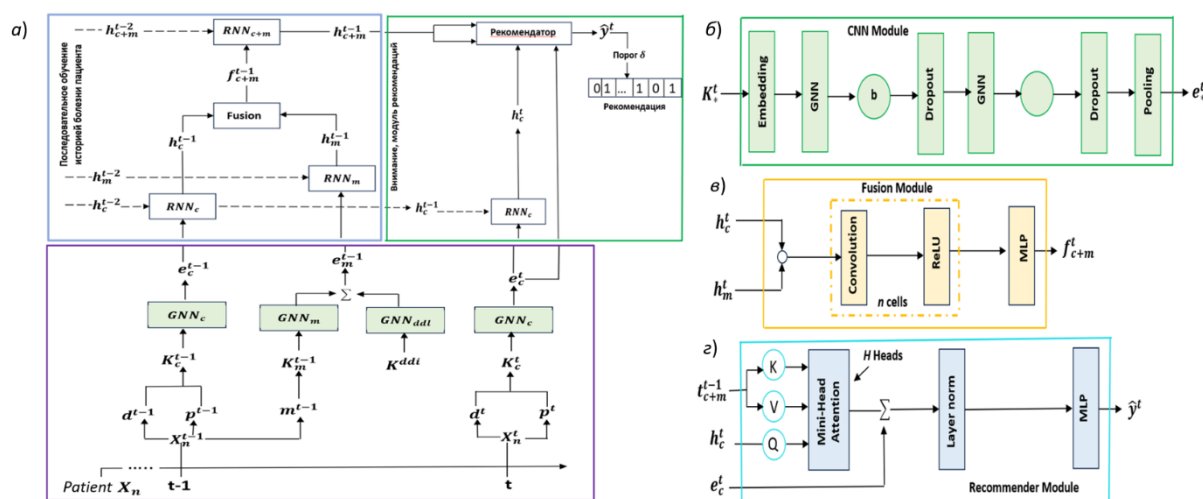
Разработана система рекомендаций KGDNet [69] по медикаментам, использующая графовые нейронные сети для анализа электронных медицинских записей и создания

⁹ Stacked Autoencoder — это структура автокодировщика, состоящая из цепочки энкодеров, каждый из которых обучен сохранять наиболее важные признаки объектов в своём слое.

персонализированных рекомендаций. Система строит клинические и медицинские графы знаний для каждого пациента, учитывает не только текущее состояние пациента, но и его медицинскую историю, минимизирует риск побочных эффектов, связанных с неправильным назначением лекарств. Модель протестирована на данных MIMIC-IV [70] и показала превосходные результаты по таким метрикам, как точность, полнота и F1-оценки¹⁰.

Разработана система рекомендаций на основе графа Knowledge [69], она использует GNN, работающую на основе лонгитюдных медицинских записей (KGDNet) (рис.6), использует данные электронных медицинских карт (*Electronic Health Record*, EHR) вместе с онтологиями и знаниями лекарственных взаимодействий между препаратами (*Drug–Drug Interaction Relation*, DDI) из внешних источников для построения клинических и медицинских графов знаний (*Knowledge Graph*, KG) для каждого пациента с использованием различных отношений, включая семантические, онтологические и DDI-отношения.

Рис. 6. Структура графической нейронной сети на основе лонгитюдных медицинских карт (KGDNet); а- представление медицинской информации о пациенте в виде медицинских записей (KG) для каждого случая госпитализации; б- модель графовой нейронной сети. Для клинических KG используется графовая сверточная сеть (GNN R-GCN), а для медицинских и DDI KG используется GCN. Буква σ на изображении обозначает функцию активации ReLU; в- модуль слияния для объединения клинических и медицинских потоков RNN для создания общих медицинских характеристик. Круг обозначает, что клинические и медицинские скрытые характеристики для времени поступления t объединяются; г- Модуль рекомендаций для назначения набора препаратов. Клиническая информация о текущем пациенте добавляется к общим результатам, а затем передаётся на уровень нормализации [69].



¹⁰ F1-Score (метрика качества машинного обучения)— определяющая гармоническое среднее между Precision и Recall. Показатель F1 применяется для оценки модели, чтобы контролировать её точность и производительность, это одна из важных метрик, которая обычно используется в задачах классификации, которая объединяет точность и полноту в одно значение. F1 используется, когда важно учитывать как ложноположительные, так и ложноотрицательные ошибки. Здесь, Precision показывает, какая доля предсказанных положительных примеров действительно является положительными, а Recall измеряет, какую долю реальных положительных примеров модель смогла правильно предсказать.

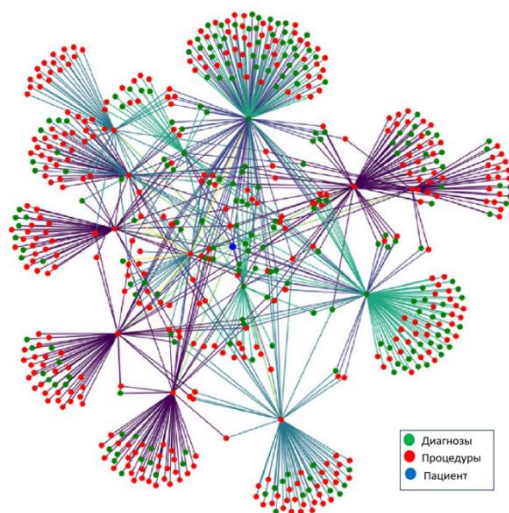
Для учета медицинской информации о пациентах предложено создавать электронные медицинские карты (EHR) с помощью векторов, хранящих информацию о диагнозах, процедурах и назначенных пациенту лекарствах.

Медицинская карта может быть представлена в виде ряда $X^n = \{X_1^n, \dots, X_n^n, \dots, X_n^T\}$, где T обозначает общее количество обращений пациента [69]. Для каждого t -обращения i -пациента. $X_i^t = \{d^t, p^t, m^t\}$ состоит из векторов для диагноза $d^t \in |D|$, процедуры $p^t \in |P|$ и кодов лекарств $m^t \in |M|$.

Поскольку диагнозы и процедуры в EHR однозначно определены, наборы диагнозов и процедур объединяются в один комбинированный набор, который называется клиническим набором C , таким образом, что $c^t \in |C|$, где $C = D \cup P$. Что касается графов медицинских знаний о пациентах, то для каждого случая госпитализации создаётся два непересекающихся графа знаний: K_C^t для клинической информации и K_m^t для информации о лекарствах. В клинический граф знаний включаются такие данные, как диагнозы пациентов и процедуры, а также связанные с ними диагнозы и процедуры. В граф знаний о лекарствах включаются рецепты пациентов и связанные с ними лекарства. Затем каждый узел графа, связанный с лекарствами, процедурами и диагнозами, преобразуется с помощью встраивания, чтобы получить характеристики узлов.

$V_C^t = E_C^t c^t$, $V_m^t = E_m^t m^t$, где $E_{C,m} \in \mathbb{R}^{n \times |C|, |M|}$, n - размер встраивания. В каждом графе увеличивается количество узлов на один, чтобы обозначить узел пациента. На рис. 7 показан пример визуализации графа знаний о поступлении пациента в больницу. Показаны различные диагнозы, процедуры и взаимосвязи между ними.

Рис. 7. Визуализация графа знаний. Клинический граф знаний записей о поступлении пациента в больницу. Узлы представляют различные диагнозы и процедуры, а также вспомогательный узел пациента. Различные связи между узлами представлены разными цветами [69].



Учитывая медицинскую карту пациентов в виде последних клинических данных KG_C^t , а также их прошлых медицинских данных $KG_C^{1:t-1}$ и $KG_m^{1:t-1}$, а также данные о взаимодействии лекарств $KG^d di$, предлагаемая модель рекомендует набор лекарств, генерируя многоклассовый результат $y^t \in \{0, 1\}^{|M|}$ лекарств, сводя к минимуму взаимодействие лекарств между собой. Метод использует реляционную графовую

свёрточную сеть (R-GCN) для моделирования мультиреляционных данных при изучении представлений узлов для клинических карт.

Сверточная сеть R-GCN используется для изучения вложений узлов, что позволяет применять сети свёрточных графов к данным, в которых необходимо учитывать несколько взаимосвязей.

Применение GNN для прогнозирования свойств молекул на основе информации об их структуре.

Графовые нейронные сети (GNN) широко используются для прогнозирования молекулярных свойств, особенно для отдельных молекул. Методы машинного обучения помогают ускорить скрининг молекул и сократить расходы на эксперименты, особенно при работе с большим объемом химических данных. Эти модели также доказали свою универсальность и способность прогнозировать различные свойства молекул, такие как растворимость в воде [74] и токсичность [75].

GNN способны напрямую, в виде графов, включать молекулярные представления без необходимости предварительного определения дескрипторов с помощью ресурсоёмких инструментов, при использовании теории функционала плотности или модели молекулярной динамики.

Предложена архитектура SolvGNN [76], которая явно учитывает молекулярные взаимодействия за счёт объединения (локальной) графовой свёртки на атомном уровне и (глобальной) передачи сообщений на молекулярном уровне через сеть молекулярных взаимодействий. SolvGNN может с высокой точностью предсказывать коэффициенты активности, зависящие от состава, что превосходит ранее разработанные GNN, используемые для прогнозирования коэффициентов активности. Архитектура сети SolvGNN включает как локальные (внутримолекулярные), так и глобальные (межмолекулярные) свёртки на графических представлениях, её использовали для прогнозирования коэффициентов активности смесей растворителей.

Анализ модели SolvGNN показал возможность ее использования для разработки вычислительной платформы, которая автоматически будет создавать фазовые диаграммы для различных сложных смесей.

Использование гетерогенных GCN для прогнозирования взаимодействий между лекарственными средствами-мишенями (DTI) и заболеваниями.

Цель данной задачи - выявление препаратов-кандидатов, которые с высокой вероятностью могут быть связаны с интересующими терапевтическими показаниями. Эта задача может быть сформулирована как задача прогнозирования взаимосвязей, направленная на выявление потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами-

мишенями или ассоциаций между лекарственными средствами и заболеваниями с высокой степенью достоверности.

Мишенью лекарства может являться белок или другая биомолекула (например, ДНК, РНК и пептид), с которой напрямую связывается лекарство и которая отвечает за терапевтическую эффективность препарата. В работе [77] разработана система на основе комплексного подхода к обучению (*End-to-end learning-based framework*, EEG-DTI), объединяющая нескольких биологических сетей и реализованная в виде трёхслойной GCN для создания низкоразмерных представлений лекарств и белков с использованием информации от их соседей в гетерогенной сети.

Представления лекарств и белков были объединены, а для вычисления показателя взаимодействия лекарства с белком (прогнозирования DTI) использовалось скалярное произведение. В работе [78] исследователи представили многоканальную структуру на основе GCN и платформы (DTI-MGNN) графовой сети внимания (*graph attention network*, GAT) для прогнозирования DTI, использующую граф топологии, граф признаков и общее представление пар лекарств и белков (DPP). Модель DTI-MGNN сочетает в себе топологическую структуру и семантические признаки для улучшения способности DPP к обучению наилучших результатов на общедоступных наборах данных.

В работе [79] рассмотрена модель ComboNet, предназначенная для совместного изучения взаимодействий между лекарствами и их мишенями, а также синергии между лекарствами. Она состоит из двух компонентов: модуля взаимодействия между лекарствами и их мишенями и модуля связи между мишенью и заболеванием. Эта архитектура позволяет модели использовать данные о взаимодействии лекарств с мишенями, учитывает противовирусную активность отдельных препаратов в доступных наборах данных о комбинациях препаратов. Преимущество модели заключается в том, что она учитывает противовирусную активность отдельных препаратов, что повышает эффективность прогнозирования комбинаций препаратов против SarsCov-2¹¹.

Прогрессивные результаты применения GNN

Применения графовых нейронных сетей в биоинформатике и медицине привели к успешной практической реализации их преимуществ и получению выдающихся результатов.

Полученные достижения в биоинформатике определяются способностью GNN выявить нелинейные взаимосвязи между болезнями и другими объектами в биологических сетях, прогнозировать структуру белка; определять взаимодействие между клетками; выявлять

¹¹ SarsCov-2 – обозначение вируса, вызывающего тяжёлый острый респираторный синдром, известный также в СМИ как атипичная пневмония.

ассоциации РНК с заболеваниями и проводить точное распознавание биомедицинских объектов.

В медицине GNN позволяют моделировать и анализировать взаимосвязи между медицинскими данными, что способствует более глубокому пониманию и применению в различных областях медицины; повышать точность медицинской диагностики; ускорять процессы открытия и тестирования новых лекарств и улучшать взаимодействия между применяемыми технологиями и пациентами.

Рассмотрим результаты использования технологии GNN применительно к практическим задачам.

Прогнозирование структуры белка. Точное предсказание структуры позволяет прояснить биологический механизм действия белка на молекулярном уровне.

GNN успешно выполняют задачи структурного анализа в больших масштабах, начиная от классификации белков, определённых экспериментальным путём, и до оценки качества и ранжирования белковых моделей.

В работе [80] показана применимость GCN к задачам классификации белковых структур. Определена архитектура пространственной свёрточной сети на основе графов, которая использует методы сокращения графов для уменьшения общего количества обучаемых параметров.

В более ранних работах были использованы трёхмерные свёрточные нейронные сети с помощью таких архитектур, как VoxNet [81] и ShapeNet [82], и их применение в структурной биологии стало активной областью исследований.

В [83] представлен метод DeepQA¹² оценки качества модели, основанный на глубокой нейронной сети, которая использует характеристики, описывающие качество модели с разных точек зрения (энергии, физико-химические свойств и структурной информация). Глубокая нейронная сеть обучается на нескольких больших наборах данных, состоящих из моделей, полученных в ходе экспериментов, по критической оценке, прогнозирования структуры белка (*Critical Assessment of Protein Structure Prediction, CASP*). При этом показано, что глубокая нейронная сеть обладает более высокой производительностью по сравнению с методом опорных векторов в задаче оценки качества белковых моделей. Метод DeepQA можно улучшить, если добавить больше релевантных признаков и обучить модель на более крупных наборах данных.

¹² DeepQA — это программный инструмент для оценки качества одиночных моделей белков и прогнозирования их структуры. Исходный код, исполняемый файл, документация и наборы обучающих/тестовых данных DeepQA для Linux находятся в свободном доступе для некоммерческих пользователей <http://cactus.rnet.missouri.edu/DeepQA/>

Оценка качества классификации белковых структур необходима для вычислительного прогнозирования и конструирования третичных структур РНК. В [84] предложен подход на основе сети 3D-GCN для оценки качества 3D-структур РНК с использованием 3D-сетчатого представления структуры в качестве входных данных и без извлечения признаков вручную.

Выявление ассоциаций РНК с заболеваниями. Идентификация таких ассоциаций помогает в изучении патогенеза сложных заболеваний.

Полученные результаты [85] позволяют предположить, что многие заболевания могут быть связаны с мутациями в генах, кодирующих белки. Молекулы РНК не транслируются в белки, они могут выполнять ключевые биологические функции в клетке. Было выявлено и классифицировано множество семейств некопирующих РНК, а именно rRNAs, tRNAs, snRNAs (малые ядерные РНК), miRNAs (microRNAs) и многие длинные не кодирующие ncRNAs.

В то время как инфраструктурные РНК (rRNAs и tRNAs) обычно выполняют функции, связанные с синтезом белка, малые молекулы РНК (snRNAs, miRNAs и siRNAs) продемонстрировали способность выполнять многоуровневые регуляторные задачи, изменяя уровни экспрессии белков. Например, miRNAs могут участвовать в росте клеток, функционировании стволовых клеток, пролиферации клеток и эмбриональном развитии. В работе [86] исследователи сообщили о множественных связях между не кодирующими РНК и сложными заболеваниями, включая вирусные инфекции и онкогенез. Есть данные, указывающие на то, что мутации и нарушение регуляции microRNA могут приводить к различным заболеваниям [87].

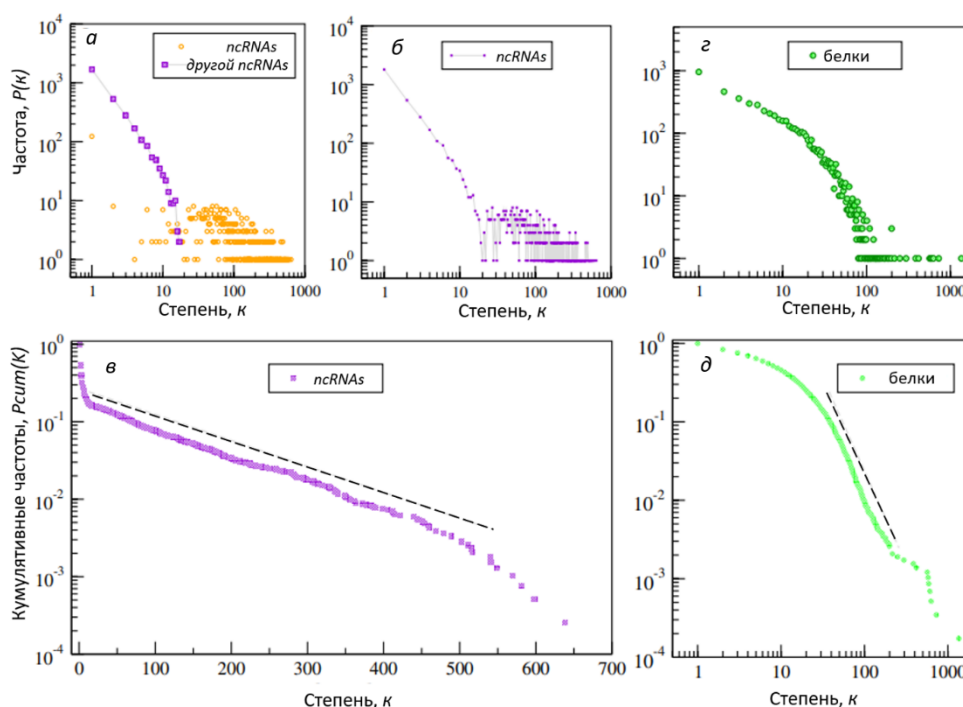
Исследования, проведенные за последнее десятилетие, показали, что геном человека почти полностью транскрибируется [85], производя огромное количество не кодирующих РНК (*non-protein-coding*, ncRNA) с потенциальными регуляторными функциями. Более поздние открытия позволяют предположить, что многие заболевания могут быть связаны не только с мутациями в генах, кодирующих белки. Сочетание этих аргументов ставит вопрос о том, обогащены ли не кодирующие РНК, играющие ключевую роль в управлении сетью, не кодирующими РНК, связанными с заболеваниями.

Используя базу данных NPInter v2.0 (она включает в себя несколько классов не кодирующих РНК), были получены данные о молекулярных взаимодействиях, соответствующих не кодирующим РНК. Для анализа глобальной структуры двунаправленной сети взаимодействия не кодирующих РНК и белков было получено распределение степеней для не кодирующих РНК и белков (рис. 8).

Результаты, показанные на рис.8 (г, д), свидетельствуют о том, что распределение степеней белков соответствует степенному распределению с $k_{min} = 41.1 \pm 5.2$ и характеризуется показателем степени $\gamma = 3.28 \pm 0.15$. Асимметричные распределения степеней двух крупных компонентов одной и той же сети показаны на рис. 8 (а, б). Описанная тенденция становится более очевидной, если рассмотреть график кумулятивного распределения

степеней $P(>k)$ по логарифмически-линейной шкале (рис.8(д)). График показывает, что только при высоких степенях, превышающих $k > 10$, распределение следует экспоненциальному закону затухания вида $e^{-\lambda k}$ с параметром $\lambda = 0.008 \pm 0.001$.

Рис. 8. Распределение степеней для не кодирующих РНК и белков; а- разложение распределения степеней для miРНК (фиолетовый цвет) и комбинации остальных классов (не кодирующих) ncРНК (оранжевый цвет); б- распределение степеней для всех объединённых классов не кодирующих РНК; в- кумулятивное распределение степеней для не кодирующих РНК на логарифмически-линейной шкале; г- распределение степеней для белков; д- кумулятивное распределение степеней для белков на логарифмически-логарифмической шкале. Данные для анализа соответствия приведены и обсуждаются в основном тексте [85].



Из этого анализа результатов [85] сделаны следующие выводы:

- существует ненулевая вероятность найти высокосвязанные белки ¹³, взаимодействующие со многими не кодирующими РНК (рис. 8 (г, д));
- большая часть не кодирующих РНК взаимодействует с примерно таким же количеством белков;
- выявленная структура сети взаимодействия не кодирующих РНК с белками имеет необычную топологию, характеризующуюся двумя связанными, но сильно отличающимися друг от друга подсетями, одна из них состоит из miРНК, а другая — из остальных не кодирующих РНК.

¹³ Высокосвязанные белки — это ферменты, которые разделяют метаболиты со многими другими ферментами. Они, как правило, находятся в центральных звеньях метаболизма и имеют прямой доступ ко многим узлам сети.

Большинство белков с высокой степенью связанности относятся к длинным не кодирующим РНК, а белки с низкой степенью связанности, как правило, относятся к мРНК.

Объединение информации об аннотациях заболеваний с двунаправленной сетью взаимодействия не кодирующих РНК и белков позволило определить статистическую связь между регуляторами не кодирующих РНК и заболеваниями человека и в конечном итоге привело к выводу, что связь между выявленным оптимизированным критическим набором регуляторных узлов и обеими группами заболеваний является статистически значимой. Это означает, что те псРНК, которые всегда участвуют в критическом сетевом контроле, ответственны за заболевания человека, — это является главным результатом.

Результаты [85] показывают, что гены, кодирующие небольшое оптимизированное подмножество не кодирующих РНК, которые преобладают при заболеваниях человека и играют важную роль в сетевом управлении, также могут быть добавлены в список генов-кандидатов для облегчения и улучшения определения приоритетности генов, связанных с заболеваниями.

Автоматическое и точное распознавание биомедицинских объектов необходимо для извлечения биомедицинских знаний из неструктурированных текстов и преобразования в структурированные форматы.

Эти методы позволяют анализировать медицинские изображения, выявлять патологии и принимать решения, которые ранее требовали вмешательства человека.

Распознавание биомедицинских именованных объектов (*Biomedical Named Entity Recognition*, BioNER) направлено на выявление биомедицинских именованных сущностей, таких как гены, белки, заболевания, лекарства. Автоматическое и точное извлечение биомедицинских именованных сущностей является необходимым условием для получения биомедицинских знаний из неструктурированных текстов, что помогает исследователям своевременно отслеживать и обобщать знания, содержащиеся в обширной научной литературе. BioNER может использоваться для маркировки последовательностей в глубоких нейронных сетях.

В работе [88] предложена модель распознавания именованных сущностей в биомедицине под названием BioByGANS (*BioBert/SpaCy Graph Attention Network Softmax*), которая объединяет контекстные и синтаксические особенности текстов и преобразует задачу BioNER в задачу классификации узлов на основе топологических особенностей на уровне предложений. Это пространственно-графическая сеть внимания, которая использует граф для моделирования зависимостей и топологии текста.

Проведенные эксперименты с эталонными наборами данных показали, что модель BioByGANS превосходит существующие современные методы для наборов данных - BC5CDR-disease [89] и NCBI-disease [90], и при этом достигает в системе F1-баллов по 87.74%, 91.57% соответственно.

BioByGANS обладает высокой способностью распознавать различные биомедицинские объекты, и применённая в ней модель может решить проблему поиска необходимых синтаксических признаков при проведении исследований в биомедицине.

Повышение точности медицинской диагностики. Использование GNN может существенно повысить точность диагностики. Алгоритмы на основе графовых нейронных сетей показали многообещающие результаты в выявлении различных заболеваний благодаря способности находить скрытые пространственные закономерности в нерегулярных структурах путём объединения характеристик узлов, рёбер и информации о структуре графа. Большинство методов автоматической диагностики заболеваний используют свёрточные нейронные сети, которые напрямую применяются в области анализа изображений.

Было обнаружено, что нерегулярные пространственные соотношения помогают в диагностике заболеваний. Пространственное распределение мультифокальных поражений при рассеянном склерозе имеет диагностическое значение [91], а поражения, вызванные инсультом, вызывают структурную дегенерацию нейронов [92].

Применение графов [93] даёт эффективные способы представления объектов и взаимосвязей, которые являются мощными инструментами для представления нерегулярных структур. В табл. 1 показаны сходства и различия некоторых алгоритмов машинного обучения, применяемые для медицинской диагностики на основе GNN.

Благодаря своей способности объединять характеристики узлов, рёбер и информацию о структуре графа для выявления и изучения скрытых пространственных закономерностей в нерегулярных структурах, GNN стали популярными методами, применяемыми для диагностики заболеваний, таких как болезни головного мозга, болезни грудной клетки и болезни глаз.

GNN использует информацию, передаваемую между узлами сети, для определения взаимосвязей между узлами в графе.

Вложения узлов обновляются путём агрегирования характеристик соседей узла на любой глубине, и обновлённые вложения могут представлять состояние узла. GNN использует многоэтапное преобразование исходных характеристик для окончательного прогнозирования.

Процесс обновления выглядит следующим образом. Характеристика x_i^k обозначает признаки i -го узла, а x^k обозначает обновленные элементы узла на шаге рассчитывается следующим образом [94]:

$$x_i^k = \text{UPDATE}^k(x_j^{k-1}, f\{x_j^{k-1} \mid j \in N(i)\}),$$

где f — функция агрегирования соседей, а $N(i)$ обозначает соседние узлы узла i . Обновление обеспечивает объединение функции агрегирования соседей и их предыдущих активаций. Фреймворк для создания и обучения GNN предоставляет библиотека программ на основе PyTorch.

Таблица 1. Сходства, различия, плюсы и минусы алгоритмов медицинской диагностики [94].

Алгоритмы	Плюсы	Минусы	Сходства и различия
GCN	Эффективен для транздуктивной обработки.	- Имеет сильную связь с геометрией графа. - Ограниченная способность фиксировать взаимосвязи между узлами. - Низкая скорость вычислений в больших сетях.	Эффективно анализируют данные о структуре нерегулярных графов, учитывая топологические особенности.
GraphSAGE	- Эффективен в индуктивных представлениях. - Может использоваться в крупных сетях.	При отборе проб может быть утеряна некоторая важная информация.	GraphSAGE более эффективен для анализа больших графов, чем GCN.
GAT	- Эффективен в индуктивных представлениях. - Имеет меньшую связь со структурой графа.	- Требуется дополнительных вычислений и затрат памяти. - Игнорирует информацию о структуре графа и недостаточно использует атрибуты ребер.	В отличие от GCN, GAT использует механизм внимания для эффективного извлечения структурной информации из графов без сильной зависимости от геометрической структуры графа.
GTN ¹⁴	- Снижает риск запоминания представлений на неправильно заданном графе. - Эффективно фиксирует дальние соединения в графе.	Вычислительная сложность и большой объем занимаемого пространства в памяти.	Использует механизмы самовнимания. GAT обращает внимание на соседние узлы, а GTN — на все узлы в графе. В отличие от GCN, GTN использует механизм внимания для эффективного извлечения структурной информации из графов.
AutoGCL ¹⁵	Обеспечивает расширение графических данных.	Не подходит для обучения без учителя.	Для ограниченных размеченных данных о графах GraphSAGE использует предварительное обучение, а AutoGCL обеспечивает обучаемый подход к представлению графа.

GCN агрегируют информацию о соседях по ребрам, чтобы изучить особенности на уровне узлов, а общая степень итеративного агрегирования зависит от количества слоев. Каждый соседний узел получает одинаковый вес, таким образом вклад каждого соседнего узла в

¹⁴ Сети-трансформеры графов (*Graph Transformer Networks*, GTN), способные генерировать новые структуры графов, которые включают в себя выявление полезных связей между несвязанными узлами исходного графа, а также обучение эффективному представлению узлов в новых графах в сквозном режиме. Слой-трансформер графов является основным слоем GTN, обучается мягкому выбору типов ребер и составных связей для создания полезных многоэтапных связей, так называемых мета-путей.

¹⁵ AutoGCL (*Automated Graph Contrastive Learning*) – это автоматическое контрастное обучение графам с помощью обучаемых генераторов представлений.

характеристики узлового уровня одинаковый. Основная методология заключается в создании сетей передачи сообщений для интеграции характеристик из окружения и самого узла с помощью нескольких слоёв передачи сообщений и распространения информации по рёбрам графа.

Ускорение процессов открытия и тестирования новых лекарств. Процесс поиска молекул с желаемыми свойствами является ключевым этапом в нескольких областях применения, от разработки лекарств до создания материалов [96]. Создана платформа (*Deep Surrogate Docking, DSD*), которая использует суррогатное моделирование на основе глубокого обучения для существенного ускорения процесса химического докинга. Она может использоваться в дополнение к практическим методам обучения. Цель суррогатной модели в рамках DSD состоит в выборе лучших молекул-кандидатов, которые затем проходят через классический алгоритм докинга.

Теоретическое обсуждение и обширные эксперименты демонстрируют эффективность DSD в области разработки лекарств, используя его для докинга 128 миллионов молекул из набора данных ZINC [97] с рецептором дофамина D4. Показана возможность ускорения стандартного алгоритма докинга в 9,496 раза с уровнем ошибок < 3% по сравнению с классическим докингом, при этом распознавая более 97% из 0,1% лучших молекул.

В работе [113] представлен новый тип графовой нейронной сети GNN-FiLM, использующий линейную модуляцию с учетом особенностей (*Feature-wise Linear Modulations, FiLM*).

Идея, лежащая в основе оригинальной модели GNN-FiLM, заключается в том, что слой GNN обновляет представления узлов, используя представления узлов-соседей в графе [113], выполняя линейную модуляцию исходного представления сообщения h_u^t с помощью функции целевого представления h_v^t [96]:

$$h_v^{t+1} = l \left(\sum_{u \in N_v} \sigma((W_\gamma h_v^t) \odot (W_\alpha h_u^t) + (W_\beta h_v^t)) \right),$$

где $W_\alpha, W_\beta, W_\gamma$ — обученные весовые матрицы, символ $\odot$ — поэлементное произведение Адамара, N_v обозначает соседей целевого узла v , а σ и l — параметр нелинейности ReLU.

Предложенная модель для определения молекул с наименьшими показателями докинга основана на новой архитектуре GNN под названием FiLMv2. FiLMv2 — это вариант архитектуры GNN-FiLM, которая превосходит другие современные архитектуры, такие как графовые свёрточные сети (GCN) и графовые сети внимания (GAT). Архитектура FiLMv2 представляет собой простую модификацию исходного уравнения GNN-FiLM, которая заключается в применении нелинейности ReLU к целевым представлениям как в мультипликативных, так и в аддитивных терминах.

Архитектура FiLMv2 основана на следующем соотношении и учитывает свойства модели GNN-FiLM [96]:

$$h_v^{t+1} = l \left(\sum_{u \in N_v} (\text{ReLU}(W_\gamma h_v^t) \odot (W_\alpha h_u^t) + \text{ReLU}(W_\beta h_v^t)) \right).$$

Добавление нелинейностей ReLU позволяет более эффективно отбирать наиболее важную информацию из исходного представления, так как целевые признаки, которые при линейном преобразовании отображаются в любое отрицательное число обнуляются функцией активации ReLU и, следовательно, могут эффективно отфильтровывать соответствующие элементы исходного представления с помощью поэлементного произведения.

В [95] приведены результаты тестирования моделей на наборе данных 500k train-val-test¹⁶. Каждая модель была создана с использованием одной из четырёх операций свёртки, (FiLM, FiLMv2, FiLMv2(tanh), FiLMv2) и четырёх слоёв с размером скрытого пространства 64.

В рамках эксперимента переобучили наиболее эффективные модели для всех четырёх архитектур 5 раз, каждый раз меняя начальные значения. Для всех моделей диапазон W-MSE <0,0002, а диапазон RES Score <0,0004. Окончательные значения гиперпараметров для лучшей модели для каждой из четырёх архитектур приведены в табл. 2.

Таблица 2. Значения гиперпараметров и дополнительные показатели при сравнении производительности FiLMv2 с вариантами FiLM и FiLMv2 [96].

Модель	Размер скрытого слоя	Номер слоя	Dropout	Параметры	RES Score	AUROC	F-1
GIN	120	4	0.1	132.916	0.742	0.979	0.998
GFTv2	64	4	0.1	105.537	0.763	0.986	0.999
FiLM	64	4	0.1	102.977	0.768	0.985	0.999
FiLMv2 (ours)	64	4	0.1	102.977	0.773	0.987	0.999

В табл.2 использованы следующие обозначения: AUROC (*Area Under Receiver Operating Characteristic curve*) показатель оценки для сравнения эффективности классификации моделей машинного обучения. Чем выше AUROC, тем лучше прогноз. Идеальному прогнозу соответствует AUROC=1. RES Score (*Regression Enrichment Surfaces*)¹⁷ - поверхность регрессионного обогащения. W-MSE (*Exponentially Weighted Mean Squared Error Loss*) - экспоненциально взвешенная среднеквадратичная ошибка.

Методы докинга, как правило, дают гораздо более неточные оценки для молекул с более низкими баллами, чем для молекул с более высокими баллами. Для правильной оценки моделями обучающих примеров введена взвешенная среднеквадратичная ошибка (W-MSE) и метрика оценки регрессионных обогащающих поверхностей (RES) для измерения общей производительности моделей для всех комбинаций пороговых значений. Значение RES —

¹⁶ Train-val-test — это разделение данных на три набора: обучающий (train), валидационный (val.) и тестовый (test.).

¹⁷ Метод RES (поверхности регрессионного обогащения) — это метод построения графиков и метрик, показывающих, насколько обогащает предложенная модель виртуального скрининга. Этот показатель обогащения выбирается из сетки логарифмической шкалы.

это отношение истинно положительных результатов к общему числу положительных результатов.

Таким образом, с помощью большого числа экспериментов и анализа показано [96], что процесс DSD в сочетании с архитектурой FiLMv2 обеспечивает ускорение поиска молекул примерно в 9,5 раз с частотой ошибок менее 3% на примере задачи докинга.

Улучшение взаимодействия между внедрением наукоемких компьютерных технологий и лечением пациентов. За последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается тенденция к внедрению информационных технологий в здравоохранение, что привело к появлению множества исследовательских и клинических программ [114]. Коммуникация между врачом и пациентом напрямую связана с результатами лечения и является ключевым компонентом качественной медицинской помощи. Эффективная коммуникация между врачами и пациентами направлена на улучшение результатов диагностики. Исследования должны быть сосредоточены на конкретное влияние информационных технологий в здравоохранении на педиатрическую медицину, особенно в условиях ограниченных ресурсов и социальной защиты. Взаимодействие между медицинскими работниками и пациентами является жизненно важным фактором для улучшения результатов лечения. Это повышает доверие и удовлетворённость пациентов, что, в свою очередь, приводит снижению заболеваемости [115]. Напротив, плохая коммуникация между врачами и пациентами связана с ошибками при назначении лекарств и отсутствием последующего наблюдения [116].

Решением данной проблемы является вовлечение сообщества, в том числе использование его инфраструктуры для внедрения информационных технологий в здравоохранение [117].

Обсуждение и перспективные направления совершенствования методов использования GNN

В данной статье в ходе анализа возможностей применения GNN для решения задач биоинформатики и медицины отмечены их уникальные преимущества. GNN подходят для моделирования сложных мультимодальных данных, но для их оптимальной работы часто требуется значительный объём информации с графовой структурой.

Алгоритмы на основе GCN широко используются при диагностике заболеваний из-за их способности объединять информацию в нерегулярных графовых структурах. Однако GCN тесно связаны с геометрией графа, поэтому модель надо переобучать каждый раз, когда в базу данных добавляются новые данные, что делает этот алгоритм менее практичным для диагностики заболеваний на основе больших массивов изображений. GCN ограничены в своей способности выявлять взаимосвязи между узлами с удалёнными связями, поскольку связанная с ними информация может меняться во время объединения удалённой информации.

Хотя алгоритмы на основе GCN широко используются для диагностики заболеваний, их низкая скорость вычислений в больших сетях делает их непригодными для реальных приложений, требующих быстрых вычислений. Для решения этой задачи была разработана платформа GraphSAGE (*Graph Sample and Aggregate*) [98] и предложено вычислять индуктивные представления узлов путём выборки, и агрегирования информации об узлах в пределах окрестности фиксированного размера. Это позволяет использовать алгоритмы GNN на больших сетях без вычислительной перегрузки.

Моделям GCN обычно требуется точная настройка гиперпараметров, связанных с графовой структурой и выборкой соседей, что делает их более чувствительными к выбору гиперпараметров. Для снижения чувствительности к гиперпараметрам в GCN можно использовать анализ чувствительности и трансферное обучение.

Современные GNN сосредоточены на обработке изоморфных графов и не могут в достаточной степени охватить неоднородность узлов и ребер в неоднородных сетях. Поэтому необходимы дополнительные исследования для создания архитектуры, которые могут учитывать особенности данных в неоднородных биологических сетях.

Для прогнозирования заболеваний целесообразно внести улучшения в трех областях: оценки сходства новых узлов, введение информации об атрибутах узлов и обработки гетерогенной информации. Использование дополнительной информации об атрибутах узлов в процессе моделирования, такой как описание семантических признаков заболеваний и структурных признаков РНК. Это поможет избежать чрезмерную зависимость от связанной информации. Более детальное изучение режима построения химических сетей и изучение возможностей для оптимизации структуры молекулярной модели улучшит процесс открытия новых лекарств.

GNN имеют ограничения в обработке с мультимодальными данными в медицинской визуализации. Поэтому метод обработки несбалансированных данных в GNN требует дальнейшего исследования.

На основе анализа результатов исследований возможностей графовых нейронных сетей в области биоинформатики и медицины можно определить следующие направления для совершенствования технологии работы с GNN.

Контроль уровня разреженности графа. В медицинских приложениях в качестве представлений обычно используются взвешенные графы. В работе [99] предложено контролировать разреженность с помощью заданного пользователем порога для обеспечения оптимального масштаба разреженности. Однако общепринятого стандарта для выбора масштаба не существует. На основе персистентной гомологии (*Persistent Homology*, PH) [100] исследован многомасштабный метод, позволяющий обойти проблему определения оптимального масштаба. Целесообразно отслеживать гомологию для того,

чтобы обеспечить сопоставимость частей сравниваемых объектов, обусловленную общностью происхождения в нескольких масштабах разреженности графов.

Метод персистентной гомологии [101], используемый в топологическом анализе данных (*Topological Data Analysis*, TDA) для изучения качественных характеристик данных, сохраняющихся на разных уровнях, может определить общую геометрическую структуру графов более высокого порядка.

Снижение риска ошибок в изучении представлений на неправильно определённом графе. Для диагностики заболеваний на основе GNN предложена модель InceptionGCN [102], которая использует различные размеры ядра для изучения неоднородности графа для больших мультимодальных наборов данных. Этот алгоритм подходит для графов с различиями в плотности, которые построены на основе клинических данных. Для GTN [103] было предложено изучать мета-пути¹⁸ графа для решения проблемы изменений отношений в удалённых связях, чтобы снизить риск изучения представлений на неправильно определённом графе.

Маркировка медицинских изображений для GNN с целью изучения отношений между объектами без учёта их расположения на графе. Сбор медицинских данных для определения структуры сцен и графов знаний. GNN применяются для выявления и изучения скрытых пространственных закономерностей в нерегулярных структурах. Алгоритмы на основе GNN широко используются для сбора информации о структуре графов для диагностики заболеваний. Алгоритмы на основе GNN, такие как графы сетей внимания могут служить эффективной методологией для изучения отношений между пациентами. Глубокое обучение требует большого количества обучающих данных, однако вследствие этого маркировка медицинских изображений занимает много времени.

Некоторые подходы при работе с GNN, такие как графы сцен [104] и графы знаний [105], могут быть полезны для сбора медицинских данных и диагностики заболеваний в будущем. Графы сцен — это структурированные представления сцен, которые описывают объекты, атрибуты и взаимосвязи внутри сцены. Граф знаний иллюстрирует взаимосвязи между объектами, а структура графа используется для визуализации информации, хранящейся в графе.

Решение проблем глубокого обучения на GNN. Структура глубокой сети широко распространена в машинном обучении. Создана нейронная сеть (*Residual Network*, ResNet¹⁹)

¹⁸ Мета-пути — это созданные вручную цепочки реляционных зависимостей, которые используются для выявления информативных связей. Мультиреляционные GNN используют одну из двух стратегий для выявления информативных связей: либо они сводят эту задачу к низкоуровневому обучению весовых коэффициентов, либо полагаются на созданные вручную мета-пути.

¹⁹ ResNet - архитектура глубокого обучения, в которой слои изучают остаточные функции по отношению к входным данным слоя, разработана в 2015 году.

для классификации изображений, она имеет 152 слоя [106]. По мере увеличения количества слоев сети характеристики всех узлов будут снижать производительность сети. Глубокие нейронные сети могут обеспечить большее пространство параметров и более сильные возможности представления, поэтому следует разрабатывать нейронной сети на основе глубокого графа.

Методы глубокого обучения требуют большого количества выборок для обучения GNN, в то время как во многих реальных сценариях обычно трудно получить обучающие выборки, особенно для получения данных в нейровизуализации. Для увеличения количества обучающих выборок может быть применена стратегия увеличения объема данных на основе трансферного обучения²⁰ [107]. Оно обеспечивает перенос хорошо обученных сетей на большие наборы данных, связанные с анализируемым заболеванием, на новые наборы данных для дальнейшего обучения.

Проблемы, связанные с графическим представлением данных. GNN предлагают мощный и интуитивно понятный подход, который находит широкое применение в приложениях, использующих графовые структуры.

Проблемы, связанные с графическим представлением данных в графовых нейронных сетях существуют из-за ограничения по количеству слоёв GNN и отсутствия стандартных методов генерации графов для полносвязанных графов.

Решению этих проблем способствует техника глубокого обучения с подкреплением, которая может значительно повысить способность системы к адаптации и обучению в динамически изменяющихся условиях, а также применение обучения на динамических графах.

Достоинства динамических графовых нейронных сетей (*Dynamic Graph Neural Networks*, DGNN) определяются способностью адаптироваться к изменяющимся во времени структуре графов и возможностью корректировать прогностические модели в реальном времени.

Модели обучения динамических графов можно разделить на две основные категории: обучение динамических графов с дискретным временем и обучение динамических графов с непрерывным временем. Обучение динамических графов может быть значительно расширено с помощью метода обучения представлением на основе матричного разложения (он разработан для статических графов).

Однако, для DGNN остается пока ряд не решенных проблем, связанных с масштабируемостью, обработкой разнородной информации и управлением

²⁰ Трансферное обучение (*transfer learning*) — это подход в машинном обучении, в котором уже обученную нейросеть используют для тренировки нового навыка. Слабые стороны метода — низкая эффективность при большой разнице между исходными и целевыми задачами.

крупномасштабными графами. В работе с крупномасштабными графами следует ориентироваться на совершенствование методов управления графами, повышение эффективности распределённого параллельного обучения, оптимизацию конвейерного параллелизма и сохранение целостности критически важных данных [108].

Исследования в области динамического трансферного обучения на графах всё ещё находятся в стадии разработки в связи с тем, что динамическое трансферное обучение требует непрерывной корректировки в реальном времени в соответствии с меняющимся распределением данных в исходной и в целевой областях.

Недостаточный объем выборки исходных данных для создания GNN. По сравнению с компьютерным зрением и обработкой естественного языка сбор медицинских данных требует больше ресурсов. Однако увеличение объёма данных недостаточно для решения проблемы переобучения моделей GNN. Поэтому сочетание увеличения объёма данных с обучением без учителя может стать перспективным направлением.

Самоконтролируемое обучение может использовать информацию, содержащуюся в самих данных, для повышения производительности модели. Модели GNN можно предварительно обучить с помощью функции потерь при самоконтролируемом обучении, а затем выполнить тонкую настройку и использовать ее для решения последующих задач.

Проблемы, связанные с обобщением моделей. На обобщение данных влияют различные протоколы сбора данных; оборудование для визуализации; параметры визуализации и данные, собранные в разных медицинских центрах. Это приводит к проблеме корректного обобщения моделей GNN. Для решения этой проблемы с целью оптимизации моделей GNN можно использовать трансферное обучение [109]. Адаптацию к данным можно использовать для обучения моделей GNN на наборах данных, полученных в разных местах и при разных заболеваниях. Но из-за ряда не решенных вопросов, связанных с обобщением моделей, это требует дальнейших исследования.

Использование мультимодальности в исследованиях. При наличии разнородного оборудования (например, при нейровизуализации) пациенты могут проходить несколько обследований одновременно. Данные, полученные по МРТ в режиме T1 связаны с морфологией мозга, МРТ в режиме ϕ МРТ отражают пространственные и временные связи в мозге, диффузионно-тензорная визуализация позволяет определить связи между волокнами белого вещества. Мультимодальные изображения в совокупности предоставляют дополнительную информацию, которая позволяет полнее описать состояние пациента. Однако объединение мультимодальной информации с помощью моделей GNN [110] является сложной задачей. Использование нескольких графов может стать перспективным направлением, так как позволит отфильтровывать избыточную информацию и эффективно объединить информацию из разных источников.

Проблема работы с базовыми и сверхбольшими моделями. Базовые модели [111] должны быть обучены на больших наборах данных, а затем адаптированы к специализированным задачам. Ключевым фактором является использование неразмеченных данных, а затем применение методов самоконтролируемого или полуконтролируемого обучения. Это устраняет необходимость в больших объемах размеченных данных, так как сбор медицинских данных дорог и трудоёмок.

Базовые модели, основанные на графах знаний, могут включать медицинские знания в предварительно обученные модели, позволяя им делать прогнозы без тонкой настройки или с минимальной настройкой.

Создание сверхбольших моделей с миллиардами параметров требует перехода в машинном обучении от моделей, ориентированных на одну задачу к универсальным моделям, которые могут решать разнообразные задачи.

Уменьшение объем шумовой информации в биомолекулярной сети²¹. Шумоподавление является позитивным шагом для улучшения производительности моделей. В сети GAT шумовым данным могут назначаться низкий вес или напрямую устранять ассоциации со степенями корреляции ниже порогового значения в сети. Дополнительные методы снижения шума заслуживают необходимости дальнейших исследований.

Обеспечение интерпретируемости результатов. Обеспечение интерпретируемости и надежности графовых моделей имеет решающее значение в биомедицинских приложениях для обеспечения того, чтобы клинические алгоритмы были справедливыми и не демонстрировали предвзятости. Хорошая интерпретируемость моделей способствует ликвидации ошибок в диагностике.

Разрабатываемые методы должны оптимизировать производительность прогнозирования и обеспечивать проверку моделей, а также интерпретируемость результатов анализа [112].

Заключение

В данной статье представлен обзор и изучение современных наработок в области применения графовых нейросетей (GNN) для решения задач биоинформатики и медицины, опираясь на анализ актуальных научных публикаций.

Актуальность статьи обусловлена возрастающим интересом к теории графовых нейронных сетей в машинном обучении. GNN представляют собой перспективное направление в

²¹ Биомолекулярная сеть — это сложная биологическая система, являющаяся результатом попарных взаимодействий между биомолекулами. Моделирование биомолекулярных сетей целесообразно для изучения биологических систем

области искусственного интеллекта, поэтому в работе рассмотрены принципы построения графовых архитектур и их ключевые особенности.

Основное внимание уделено преимуществам использования GNN, а также механизмам машинного обучения, благодаря которым достигаются значимые результаты в медицинской диагностике и биоинформатике.

В статье выделены основные подходы к применению GNN в данной области, применительно к конкретным практическим задачам.

Показано, что использование GNN в медицине позволяет существенно повысить точность диагностики, ускорить процессы открытия и тестирования новых лекарств, а также улучшить взаимодействие между внедрением наукоемких технологий и лечением пациентов.

Предполагается, что представленный материал будет полезен исследователям, работающим в сфере медицинских технологий, и внесет вклад в повышение эффективности практических методов лечения.

Литература / References

1. Broadwater K., Stillman M. Graph Neural Networks in Action. Version 4. MEAP Edition. Manning Publications Co. 2020. 300 p.
2. Zonghan W., Pan S., Chen F., Long G. A comprehensive survey on graph neural networks. Journal of Latex Class Files, V. XX, №. XX, 2019. IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, 2020; V. 32. Edition 1. P. 4-24. doi:10.48550/arXiv.1901.00596
3. Sperduti A., Starit A. Supervised neural networks for the classification of structures. IEEE Transactions on Neural Networks, V. 8. No. 3. 1997; P. 714–735. doi:10.1109/72.572108
4. Zhang, Z., Cui, P., Zhu, W. 2018b. Deep Learning on Graphs: A Survey. Journal of Latex Class Files. V. 14. No. 8. 2015. P. 24. doi:10.48550/arXiv.1812.04202
5. Петренко П.Б., Толпыгин А.С. Графовые нейронные сети и их расширение на основе гиперболической геометрии: обзор. Информационные технологии. 2025; Т.31. №. 6. С. 291-307. doi: 10.17587/it.31.291-307
6. Sanborn S., Mathe J., Papillon M., Buracas D., Lillemark H. J., Shewmake C., Bertics A., Pennec X., Miolane N. Beyond Euclid: An Illustrated Guide to Modern Machine Learning with Geometric, Topological, and Algebraic Structures. arXiv:2407.09468v1. 2024; P.36. URL: <https://arxiv.org/pdf/2407.09468>
7. Jain A., Zamir J. A. R. , Savarese S. , Saxena A. Structural-RNN: Deep Learning on Spatio-Temporal Graphs. 2016; IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016; P.10. doi:10.1109/CVPR.2016.573
8. Zhang Y., Wang X., Shi C., Liu N., Song G. Lorentzian. Graph Convolutional Networks. Proceedings of the The Web Conference (www 2021). Ljubljana. Slovenia. 2021; 19–23 April. ACM/IW3C2. P. 1249–1261. doi:10.48550/arXiv.2104.07477
9. Chami I., Ying Z., Re C., Leskovec J. Hyperbolic graph convolutional neural networks. Advances in Neural Information Processing Systems, 2019; 32. P. 4868–4879. URL: <https://arxiv.org/pdf/1910.12933>

10. Bronstein M. M., Bruna J., LeCun Y., Szlam A., Vandergheynst P. Geometric deep learning: going beyond Euclidean data. *IEEE Signal Processing Magazine*. 2017; V. 34. No. 4. P. 18–42. doi:10.48550/arXiv.1611.08097
11. Yi H-C, You Z-H, Huang D-S, Kwok C.K. Graph representation learning in bioinformatics: trends, methods and applications. *Brief Bioinform* 2022; V. 23. No. 1. P. 1–16. doi: 10.1093/bib/bbab340.
12. Leser U, Trißl S. Graph Management in the Life Sciences. In: Liu L, Özsu MT, editors. *Encyclopedia of Database Systems*. Springer. US. 2017; P. 1-6. doi:10.1007/978-0-387-39940-9_1436
13. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B.E., Setio A.A.A., Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J.A., van Ginneken B., Sánchez C.I. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med. Image Anal.* 2017; V. 42. P. 60–88. <https://doi:10.1016/j.media.2017.07.005>
14. Wang J., Wang S., Zhang Y. Deep learning in medical image analysis. *CAAI Transactions on Intelligence Technology*. 2024; V. 10. N. 1. P. 35. doi:10.1049/cit2.12356
15. Zhang X.-M., Liang L., Liu L., Tang M.-J. Graph Neural Networks and Their Current Applications. *Bioinformatics. Frontiers in Genetics*. 2021; V. 12. P. 22. doi:10.3389/fgene.2021.690049
16. Bullmore, E., and Sporns, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; V. 10. P. 186–198. doi: 10.1038/nrn2575
17. Bullmore, E., and Sporns, O. The economy of brain network organization. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; V. 13. P. 336–349. doi: 10.1038/nrn3214
18. Friston K. Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS Biol.* 2009; V. 7. No. 2e33. P. 0220–0225. doi: 10.1371/journal.pbio.1000033
19. Wolz R., Aljabar P., Hajnal J.V., Lo tjonen J., Rueckert D., Nonlinear dimensionality reduction combining mr imaging with non-imaging information. *Medical image analysis*. 2012; V. 16. P. 819–830. doi: 10.1016/j.media.2011.12.003
20. Parisot S., Darlix A., Baumann C., Zouaoui S., Yordanova Y., Blonski M., Rigau V., Chemouny S., Taillandier L., Bauchet L., et al., 2016; A probabilistic atlas of diffuse low grade glioma locations in the brain. *PloS one* V. 11(1): e0144200. P. 24. doi:10.1371/journal.pone.0144200
21. Barabasi A., Gulbahce N., Loscalzo J. (2011). Network Medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2011; V. 12. PP. 56–68. doi: 10.1038/nrg2918
22. Paul S. G., Saha A., MD. Hasan Z., Noori S. R. H., Moustafa A. A systematic review of graph neural network in healthcare-based applications: recent advances, trends, and future directions. *Digital Object Identifier*. 2023; V. XX. P. 27. doi: 10.1109/ACCESS.2024.3354809
23. Ward I. R., Joyner J., Lickfold C., Guo Y., Bennamoun M. A Practical Tutorial on Graph Neural Networks. *arXiv:2010.05234v3*. Preprint. 2021; P.35. doi:10.48550/arXiv.2010.05234
24. Chen J., Ma T., Xiao C. FastGCN: Fast Learning with Graph Convolutional Networks via Importance Sampling. *Proceedings of the 6th International Conference on Learning Representations (ICLR)*. Vancouver, BC. Canada. 2018; P. 15. doi: 10.48550/arXiv.1801.10247
25. Bruna J., Zaremba W., Szlam A., LeCun Y. Spectral Networks and Locally Connected Networks on Graphs. *Proceedings of the 2nd International Conference on Learning Representations (ICLR)*. 2014; P. 14. doi: 10.48550/arXiv.1312.6203
26. Sahili Z. A., Awad M. Spatio-Temporal Graph Neural Networks: A Survey. *Preprint*. 2023. P. 12. doi: 10.48550/arXiv.2301.10569
27. Zhang H., Li P., Zhang R., Li X. Embedding Graph Auto-Encoder for Graph Clustering. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2020; P. 11. doi: 10.48550/arXiv.2002.08643

28. Scarselli F., Gori M., A. Chung T., Hagenbuchner M., Monfardini G. The Graph Neural Network Model. *IEEE Transactions on Networks*. 2009; V. 20, No. 1. P. 61–80. doi: 10.1109/TNN.2008.2005605
29. William L. Hamilton, Ying R., Leskovec J. Representation Learning on Graphs: Methods and Applications. *IEEE*. 2018; P. 24. doi: 10.48550/arXiv.1709.05584
30. hagat S., Cormode G., Muthukrishnan S. Node classification in social networks. *Social Network Data Analytics*. 2011; P.115–148. doi: 10.1007/978-1-4419-8462-3_5
31. Vishwanathan S.V.N., Schraudolph N.N., Kondor R., Borgwardt K.M. Graph kernels. *Journal of Machine Learning Research*. 2008; V. 11. P. 1201–1242. URL: <https://www.researchgate.net/publication/1739673>
32. Liben-Nowell D., Kleinberg J. The link-prediction problem for social networks. *Journal of the Association for Information Science and Technology*. 2007; V. 58(7). P. 1019–1031. doi: 10.1002/asi.20591
33. Лабонн М., Груздев А. Графовые нейронные сети на Python. М.: ДМК Пресс, 2024; 342с. (Пер. с англ. Labonne M. *Hand-On Graph Neural Networks Using Python*. Birmingham-Mumbai, 2023).
34. Cai H., Zheng V. W., Chang K. C.-C. A Comprehensive Survey of Graph Embedding: Problems, Techniques and Applications. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 2018; V. 30. No. 9. P.20. doi:10.1109/TKDE.2018.2807452
35. Hamilton W.L. Graph Representation Learning. Morgan & Claypool publishers. Synthesis Lectures on Artificial Intelligence and Machine Learning. 2020; V. 14. No. 3. P. 1-159. doi: 10.2200/S01045ED1V01Y202009AIM046
36. Zhong Z., Li C.-T., Pang J. Hierarchical Message-Passing Graph Neural Networks. *Data Mining and Knowledge Discovery*. 2022; V. 37. No. 10. P. 381-408. doi: 10.1007/s10618-022-00890-9
37. Khemani B., Patil S., Kotecha K., Tanwar S. A review of graph neural networks: concepts, architectures, techniques, challenges, datasets, applications, and future directions. *Journal of Big Data*. 2024; V. 18. P. 43. doi: 10.1186/s40537-023-00876-4
38. Nunes M., Pappa G. L. Neural Architecture Search in Graph Neural Networks. Preprint. 2020; P.15. doi: 10.48550/arXiv.2008.00077
39. Creating Message Passing Networks. PyG Team. https://pytorch-geometric.readthedocs.io/en/latest/tutorial/create_gnn.html#id3
40. Ramírez J., Gorri J., Salas-Gonzalez D., Romero A., Lopez M., Alvarez I., Gomez-Rio M. Computer-aided diagnosis of Alzheimer's type dementia combining support vector machines and discriminant set of features. *Information Sciences*. 2013; V. 237, P. 59-72. doi: 10.1016/j.ins.2009.05.012
41. Ahmed M. R., Zhang Y., Feng Z., Lo B., Inan O. T., Liao H. Neuroimaging and Machine Learning for Dementia Diagnosis: Recent Advancements and Future Prospects. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2019; V. 12. P. 19-33. doi: 10.1109/RBME.2018.2886237
42. Alharbi M. and Ziyad S. R. Novel Computer-Aided Diagnosis System for the Early Detection of Alzheimer's Disease. 2023; Vol.74, No.7 P.5483-5505. doi: 10.32604/cmc
43. Alkabawi E. M., Hilal A. R., Basir O. A. Computer-Aided Classification of Multi-Types of Dementia via Convolutional Neural Networks. *IEEE*.2017; P. 6. doi:10.1109/MeMeA.2017.7985847
44. Mavromatis C., Ioannidis V. N., Wang S., Zheng D., Adeshina S., Ma J., Zhao H., Faloutsos C., Karypi G. Train Your Own GNN Teacher: Graph-Aware Distillation on Textual Graphs. *arXiv:2304.10668v1*. 2023. P. 24. doi:10.48550/arXiv.2304.10668
45. Deng Xi., Zhang Z. Graph-Free Knowledge Distillation for Graph Neural Networks. *arXiv:2105.07519v1*. Preprint. 2021. P. 7. doi:10.48550/arXiv.2105.07519

46. Tong T., Gray K., Gao Q., Chen L., Rueckert D. Multi-modal classification of Alzheimer's disease using nonlinear graph fusion. *Pattern recognition*. 2015. V. 63. P. 171-181. doi:10.1016/j.patcog.2016.10.009
47. Wang Z., Zhu X., Adeli E., Zhu Y., Nie F., Munsell B., Wu G. Multi-modal classification of neurodegenerative disease by progressive graph-based transductive learning. *Medical Image Analysis*. 2017. V. 39. P. 218–230. doi:10.1016/j.media.2017.05.003
48. Heidenreich A., Desgrandschamps F., Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *European urology*. 2002. V. 41. No. 4. P. 351–362. doi:10.1016/S0302-2838(02)00064-7
49. Vieira S., Pinaya W.H.L., Mechelli A. Using deep learning to investigate the neuroimaging correlates of psychiatric and neurological disorders: Methods and applications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017. V. 74. P. 58–75. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.002
50. Parisot S., Ktena S. I., Ferrante E., Lee M., Moreno R. G., Glocker B., Rueckert D. Spectral graph convolutions for population-based disease prediction. *Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer International Publishing. 2017. P. 177–185. doi:10.1007/978-3-319-66179-7_21
51. Rakhimberdina Z., Murata T. Linear graph convolutional model for diagnosing brain disorders. *Studies in Computational Intelligence*. In book: *Complex Networks and Their Applications VIII*. 2019. P. 815–826. doi:10.1007/978-3-030-36683-4_65
52. Ilias L., Askounis D. Explainable identification of dementia from transcripts using transformer networks. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2022. V. 26. P. 4153–4164. doi: 10.1109/JBHI.2022.3172479
53. Rahim N., El-Sappagh S., Ali S., Muhammad K., Del Ser J., Abuhmed T. Prediction of Alzheimer's progression based on multimodal deep-learning-based fusion and visual explainability of time-series data. *Inform. Fusion*. 2022. V. 92. P. 363–388. doi: 10.1016/j.inffus.2022.11.028
54. Tekkesinoglu S., Pudas S. Explaining graph convolutional network predictions for clinicians – An explainable AI approach to Alzheimer's disease classification. *Artif. Intell.* 2024. V. 6. P. 20. doi:10.3389/frai.2023.1334613
55. Ding M., Kong K., Li J., Zhu C., Dickerson J., Huang F., Goldstein T. VQ-GNN: A Universal Framework to Scale-up Graph Neural Networks using Vector Quantization. *35th Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS)*. arXiv:2110.14363v1. 2021. P. 23. doi:10.48550/arXiv.2110.14363
56. Parisot S., Ktena S.I., Ferrante E., Lee, M., Guerrero R., Glocker B., Rueckert D. Disease prediction using graph convolutional networks: Application to autism spectrum disorder and Alzheimer's disease. *Med. Image Anal.* 2018. V. 48. P. 21. doi:10.1016/j.media.2018.06.001
57. Di Martino A., Yan C.G., Li Q., Denio E., Castellanos F.X., Alaerts K., Anderson J.S., Assaf M., Bookheimer S.Y., Dapretto M., et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular psychiatry*. 2013. V. 19. No. 6. P. 659–667. doi:10.1038/mp.2013.78
58. Thompson P.M., Stein J.L., Medland S.E., Hibar D.P., Vasquez A.A., Renteria M.E., Toro R., Jahanshad N., Schumann G., Franke B., et al. The ENIGMA consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain imaging and Behavior*. 2014. V. 8. No. 2. P. 30. doi:10.1007/s11682-013-9269-5
59. Go S., Kim J., Jin Noh K., Jun Park S., Lee S. Combined Deep Learning of Fundus Images and Fluorescein Angiography for Retinal Artery/Vein Classification. *IEEE Access*. 2022. V.10. P. 70688 – 70698. doi: 10.1109/ACCESS.2022.3187503
60. Wu Z., Zhao F., Xia J., Wang L., Lin W., Gilmore J.H., Li G., Shen D. Intrinsic patch-based cortical anatomical parcellation using graph convolutional neural network on surface manifold. In *Proceedings of the Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*. Lecture Notes in Computer Science. In book: *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI*. 2019. P. 492–500. doi:10.1007/978-3-030-32248-9_55

61. Nguyen T. M., Poh K. L., Chong S.-L., Lee J. H. Med-MGF: multi-level graph-based framework for handling medical data imbalance and representation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2024. V. 24. P. 16. doi:10.1186/s12911-024-02649-2
62. Lin T.-Y., Goyal P, Girshick R, He K, Dollár P. Focal Loss for Dense Object Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2018. V. 42. P. 10. doi:10.1109/TPAMI.2018.2858826
63. Farzad V. Farahani, Waldemar Karwowski, Nichole R. Lighthall. Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. V. 13. P. 27. doi:10.3389/fnins.2019.00585
64. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: An overview. *Neural networks*. 2014. V. 61. P. 85–117. doi:10.48550/arXiv.1404.7828
65. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *MICCAI 2015, Part III, LNCS 9351*. Springer. 2015. P. 234–241. doi:10.1007/978-3-319-24574-4_28
66. Shen D., Wu G., Suk H.-II. Deep learning in medical image analysis. *Annual review of biomedical engineering*. 2017.V. 19. P. 221–248, doi:10.1146/annurev-bioeng-071516-044442
67. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B. E., Setio A. A. A, Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak J. A.W.M, van Ginneken B., Sánchez C. I. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical image analysis*. 2017. V. 42. P. 60–88, doi:10.1016/j.media.2017.07.005
68. Suk H.-II, Lee S.-W., Shen D. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. *Brain Structure and Function*. 2015. V. 220. P. 841–859. doi:10.1007/s00429-013-0687-3
69. Mishra R., Shridevi S. Knowledge graph driven medicine recommendation system using graph neural networks on longitudinal medical records. *Sci Rep*. 2024. V. 14. P. 16. doi: 10.1038/s41598-024-75784-5
70. Johnson A., Bulgarelli L., Pollard T., Horng S., Celi L. A., Mark R. MIMIC-IV Clinical Database Demo (version 1.0). *PhysioNet*. 2022. doi:10.13026/jwtp-v091
71. Gao C., Yin S., Wang H., Wang Z., Du Z., Li X, Yin S. Medical-Knowledge-Based Graph Neural Network for Medication Combination Prediction. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2023. V. 35. No. 10. PP. 13246 – 13257. doi:10.1109/TNNLS.2023.3266490
72. Chen H., Lu Y., Yang Y., Rao Y. A drug combination prediction framework based on graph convolutional network and heterogeneous information. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2023. V. 20. No. 3. P. 1917-1925. doi: 10.1109/TCBB.2022.3224734
73. Karimi M., Hasanzadeh A., Shen Y. Network-principled deep generative models for designing drug combinations as graph sets. *Bioinformatics* 2020. V. 36(Supplement_1). PP. i445-i454. doi:10.1093/bioinformatics/btaa317
74. Huuskonen J., Salo M., Taskinen J. Aqueous solubility prediction of drugs based on molecular topology and neural network modeling. *Journal of chemical information and computer sciences*. 1998. V. 38. No. 3. PP. 450–456. 1998. doi:10.1002/chin.199836299
75. Mayr A., Klambauer G., Unterthiner T., Hochreiter S. DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Frontiers in Environmental Science*. 2016. V. 3. P. 15. doi:10.1016/j.toxlet.2017.07.175
76. Qin S., Jiang S., Li J., Balaprakash P., van Lehn R. C., Zavala V. M. Capturing Molecular Interactions in Graph Neural Networks: A Case Study in Multi-Component Phase Equilibrium. *Digital Discovery*. 2023. V. 2. PP. 138-151. doi: 10.1039/D2DD00045H
77. Peng C., Wang Y., Guan C., Li C., Han J., Hao C., Wei C., Shang S. An end-to-end heterogeneous graph representation learning-based framework for drug–target interaction prediction. *Briefings in Bioinformatics*. 2021. V. 22. No. 5. P. 9. doi: 10.1093/bib/ bbaa430

78. Li Y, Qiao G, Wang K, Wang G. Drug–target interaction predication via multi-channel graph neural networks. *Briefings in Bioinformatics*. 2022. V. 23. No. 1. P. 12. doi: 10.1093/bib/bbab346
79. Jin W., Stokes J., Eastman R. T., Itkin Z., Zakharov A. V., Collins J. J., Jaakkola T. S., Barzilay R. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021. V. 118. No. 39. P. 7. doi:10.1073/pnas.2105070118
80. Gligorijević V., Renfrew P., Kosciolk T., Leman J. K., Berenberg D., Vatanen T., Chandler C., Taylor B. C., Fisk I. M., Vlamakis H., and other. Structure-based protein function prediction using graph convolutional networks. *Nature Communications*. 2021. V.12. No. 1. P. 14. doi: 10.1038/s41467-021-23303-9
81. Maturana D., Scherer S. VoxNet: A 3D Convolutional Neural Network for real-time object recognition. Conference: 2015 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS). 2015. PP. 922–928. doi:10.1109/IROS.2015.7353481
82. Wu Z., Song S., Khosla A., Yu F., Zhang L., Tang X., Xiao J. 3D ShapeNets: A Deep Representation for Volumetric Shapes. Conference: 2015. Conference: 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2015. PP. 1912–1920. doi:10.48550/arXiv.1406.5670
83. Cao R., Bhattacharya D., Hou J., Cheng J. DeepQA: Improving the estimation of single protein model quality with deep belief networks. *BMC bioinformatics*. 2016. V. 17. No. 1. P. 19. doi:10.48550/arXiv.1607.04379
84. Li J., Zhu W., Wang J., Li W., Gong S., Zhang J., Wang W. RNA3DCNN: Local and global quality assessments of RNA 3D structures using 3D deep convolutional neural networks. *PLoS Computational Biology*. 2018. V. 14. No. 11. doi:10.1371/journal.pcbi.1006514
85. Kagami H., Akutsu T., Maegawa S., Hosokawa H., Nacher J. C. Determining Associations between Human Diseases and non-coding RNAs with Critical Roles. in *Network Control*. Scientific Repots. 2015. V. 5. No. 1:14577. P. 11. doi:10.1038/srep14577
86. Altayli E. Regulator non-coding RNAs: miRNA, siRNA, piRNA, lncRNA, circRNA. *Journal of clinical medicine of Kazakhstan*. 2020. V. 6 N. 60. doi: 10.23950/jcmk/9258
87. van Rooij E., Olson E.N. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J. Clin. Invest*. 2007. V. 117. No. 9. P. 2369–2376. doi:10.1172/JCI33099
88. Zheng X., Du H., Luo X., Tong F., Song W., Zhao D. BioByGANS: biomedical named entity recognition by fusing contextual and syntactic features through graph attention network in node classification framework. *BMC Bioinformatics*. 2022. V. 23. No. 1. P. 19. doi:10.1186/s12859-022-05051-9
89. Li J., Sun Y., Johnson R.J., Sciaky D., Wei C.-H., Leaman R., Davis A.P., Mattingly C.J., Wiegers T.C., Lu Z. BioCreative V CDR task corpus: a resource for chemical disease relation extraction. *Database*. 2016. V. 2016, Article ID baw068. P. 10. doi:10.1093/database/baw068
90. Doğan R.I., Leaman R., Lu Z. NCBI disease corpus: a resource for disease name recognition and concept normalization. *J. Biomed Inform*. 2014. V. 47. P. 10. doi: 10.1016/j.jbi.2013.12.006
91. Juryńczyk M., Tackley G., Kong Y., Gerald R., Matthews L., Woodhall M., Waters P. J., Kuker W., Craner M., Weir A. et. al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017. V. 88. No. 2. PP. 132–136. doi:10.1136/jnnp-2016-314005
92. Aerts H, Fias W, Caeyenberghs K, Marinazzo D. Brain networks under attack: robustness properties and the impact of lesions. *Brain*. 2016. V. 139(Pt 12). PP. 3063–3083. doi:10. 1093/brain/aww194
93. Bondy A. J, Murty U. S. Graph theory with applications. Elsevier Science Publishing Co. New York, N.Y. 10017. ISBN 0-444-19451-7. 1991. 296 p.
94. 145Zhang L., Zhao Y., Che T., Li S., Wang X. Graph neural networks for image-guided disease diagnosis: A review. *iRadiology*. 2023. V. 1. No. 2. PP.151–166. doi: 10.1002/ird3.20

95. Sheikh S. A., Kaloga Y., Sahidullah Md., Kodrasi I. Graph Neural Networks for Parkinson's Disease Detection. arXiv:2409.07884v3. Preprint. 2024. P. 5. doi:10.48550/arXiv.2409.07884
96. Hosseini R., Simini F., Clyde A., Ramanathan A. Deep Surrogate Docking: Accelerating Automated Drug Discovery with Graph Neural Networks. NeurIPS. Preprint. 2022. P. 16. doi:10.48550/arXiv.2211.027
97. Lyu J., Wang S., Balias T. E., Singh I., Levit A., Moroz Y. S., O'Meara M. J., Che T., Algaa E., Tolmachova K., et. al. Ultra-large library docking for discovering new chemotypes. Nature. 2019. V. 566 (7743). P. 224–229. doi:10.1038/s41586-019-0917-9
98. Hamilton W., Ying Z., Leskovec J. Inductive representation learning on large graphs. In: Advances in neural information processing systems. 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS). Long Beach. CA. USA. 2017. P. 1024–1034. doi: 10.48550/arXiv.1706.02216
99. Li Y., Liu J., Gao X., Jie B., Kim M., Yap P.T., Wee C.-Y., Shen D. Multimodal hyper-connectivity of functional networks using functionally-weighted LASSO for MCI classification. Med Image Anal. 2019. V. 52. P. 80–96. doi:10.1016/j.media.2018.11.006
100. Otter N, Porter MA, Tillmann U, Grindrod P, Harrington HA. A roadmap for the computation of persistent homology. EPJ Data Sci. 2015. P. 38. doi:10.1140/epjds/s13688-017-0109-5
101. Otter N., Porter M. A., Tillmann U., Grindrod P., Harrington H.R.A. A Roadmap for the Computation of Persistent Homology. EPJ Data Science. 2015. V. 6(1). P. 14. doi:10.1140/epjds/s13688-017-0109-5
102. Kazi A., Shekarforoush S., Krishna S. A., Burwinkel H., Vivar G., Kortuem K., Ahmadi S.-A., Albarqouni S., Navab N. InceptionGCN: receptive field aware graph convolutional network for disease prediction. Lecture Notes in Computer Science. In book: Information Processing in Medical Imaging. 2019. P. 73-85. doi: 10.1007/978-3-030-20351-1_6
103. Yun S., Jeong M., Kim R., Kang J., Kim H.J. Graph transformer networks. 33rd Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS). 2020. P. 11. doi: 10.48550/arXiv.1911.06455
104. Chang X., Ren P., Xu P., Li Z., Chen X., Hauptmann A. A comprehensive survey of scene graphs: generation and application. IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 2023. V. 45(1). P. 25. doi: 10.1109/TPAMI.2021.3137605
105. Ji S., Pan S., Cambria E., Marttinen P., Yu P.S. A survey on knowledge graphs: representation, acquisition, and applications. IEEE Transact Neural Networks Learn Syst. 2021. V. 33(2): P. 21. doi: 10.1109/TNNLS.2021.3070843
106. He K., Zhang X., Ren S., Sun, J. Deep residual learning for image recognition. IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). New Orleans. 2016. P. 12. doi:10.1109/CVPR.2016.90
107. Cheng B., Liu M., Shen D., Li Z., Zhang D. MultiDomain Transfer Learning for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Neuroinformatics. 2017.V. 15. P. 115–132. doi: 10.1007/s12021-016-9318-5
108. Zheng Y., Yi L., Wei Z. A survey of dynamic graph neural networks. Frontiers of Computer Science (electronic). V. 19(6). P. 29. doi:10.1007/s11704-024-3853-2
109. Wang B., Liu Z., Li Y., Xiao X., Zhang R., Cao Y., Cui L., Zhang P. Unsupervised graph domain adaptation for neurodevelopmental disorders diagnosis. 23rd International Conference Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2020). Lima. Peru. 2020. P. 496–505. doi: 10.1007/978-3-030-59710-8
110. Zhou H., He L., Zhang Y., Shen L., Chen B. Interpretable graph convolutional network of multi-modality brain imaging for Alzheimer's disease diagnosis. 2023 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). Istanbul. Turkiye. 2023. P. 1004-1007. doi: 10.1109/BIBM58861.2023.10385469
111. Bommasani R., Hudson D. A., Adeli E., Altman R.B., Arora S., von Arx S., Bernstein M. S., Bohg J., Bosselut A., Brunskill E. et al. 2021. On the opportunities and risks of foundation models. arXiv:2108.07258v3. Center for Research on Foundation Models (CRFM). Preprint. P. 214. doi: 10.48550/arXiv.2108.07258

112. Selsam, D., Lamm, M., Bünz, B., Liang, P., de Moura, L., Dill, D. L. de Moura L. Learning a SAT solver from Single-Bit supervision. Published as a conference paper at ICLR 2019. 2019. P.11. doi:10.48550/arXiv.1802.03685
113. Brockschmidt M. GNN-FiLM: Graph Neural Networks with Feature-wise Linear Modulation. Proceedings of the 37 th International Conference on Machine Learning, Vienna, Austria, PMLR 119, 2020. P. 10. doi:10.48550/arXiv.1906.12192
114. Ngo-Metzger Q., Hayes G. R., Chen Y., Cygan R., Garfield C. F. Improving Communication Between Patients and Providers Using Health Information Technology and Other Quality Improvement Strategies: Focus on Low-Income Children. Medical Care Research and Review. V. 67(5 Suppl). P. 246S-267S. doi:10.1177/1077558710375431
115. Schectman J. M., Nadkarni M. M., Voss J. D. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care. 2002. V. 25(6). P. 1015-1021. doi:10.2337/diacare.25.6.1015
116. Baker D. W., Parker R. M., Williams M. V., Coates W. C., Pitkin K. Use and effectiveness of interpreters in an emergency department. Journal of the American Medical Association. 1996. V. 275. P. 783-788. doi:10.1001/JAMA.1996.03530340047028
117. Shiffman R. N., Spooner S. A., Kwiatkowski K., Brennan, P. F. Information technology for children's health and health care: Report on the information technology in children's health care expert meeting. Journal of the American Medical Informatics Association. 2000. V. 8(6). P. 546-551. doi:10.1136/jamia.2001.0080546

Graph neural networks in bioinformatics and medicine

Petrenko P. B.

Doctor of Technical Sciences, Professor, Deputy Head of the Algorithmic Solutions Department Synergy Design Bureau, Signal Processing Center, 108 Ligovsky Ave., Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Petrenko Pavel Borisovich; **e-mail:** prof.petrenko54@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: 02.02.2026

Accepted for publication: 07.04.2026

Abstract

The review presents modern achievements in the application of graph neural networks to solve urgent problems in bioinformatics and medicine. The article focuses on the fundamental reasons why graph neural networks should be used to analyze biological and medical data, and the basic principles of their application. The theory of creating graph neural networks is in the trend of artificial intelligence development and provides great prospects for realizing the advantages of machine learning in practice. The effectiveness of their use is due to the ability to generalize heterogeneous information, resistance to incomplete, fuzzy and noisy data; the ability to work with large amounts of information, including graph structures; good adaptation of the models used and compatibility with modern methods of parallel computing. In this regard, progressive achievements have been achieved in biomedical research, traffic forecasting, genomics, applied to knowledge graphs and in other applications. Examples of effective use of graph neural networks in bioinformatics and medicine are given, and future research directions are outlined. It has been shown that the use of GNN significantly increases the accuracy of diagnosis, accelerates the creation and testing of new drugs, and raises the level of interaction between the use of advanced computer technologies and patient treatment.

Keywords: graph neural networks (GNN), graph representation training, deep learning on GNN, medical visualization and interpretability of data, recommendation systems for safe and effective medicines, prediction of properties of molecules and protein structure

Динамика распространенности потребления табака и никотина, пассивного курения среди взрослого населения Российской Федерации: репрезентативные национальные исследования 2009-2024 гг.

Салагай О. О.¹

*к.м.н., статс-секретарь – заместитель Министра;
ORCID 0000-0002-4501-7514; SPIN: 3580-0675*

Сахарова Г. М.²

*д.м.н., профессор, г.н.с., отдел общественного здоровья и демографии;
ORCID 0000-0001-7230-2647; SPIN: 4335-3571*

Антонов Н. С.²

*д.м.н., профессор, г.н.с., отдел общественного здоровья и демографии;
ORCID 0000-0003-0279-1080; SPIN: 6259-2016*

Стадник Н. М.^{2,3}

*н.с., отдел общественного здоровья и демографии; главный специалист-эксперт отдела демографических расчетов Управления статистики населения и здравоохранения;
ORCID 0009-0004-7928-4858; SPIN: 5164-0633*

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ Федеральная служба государственной статистики, г. Москва

Автор для корреспонденции: Сахарова Галина Михайловна; **e-mail:** pulm@mail@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.03.2026

Принята в печать: 14.04.2026

Аннотация

Глобальным шагом в борьбе против табака было принятие в 2003 г. Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ), в комплекс мер которой включена организация мониторинга распространенности потребления табака. Основным условием мониторинга является его организация на базе репрезентативных обследований населения, отдельных его групп, а также с учетом новых форм табачной и никотинсодержащей продукции. В статье представлены данные двадцатилетнего мониторинга распространенности потребления табачной и никотинсодержащей продукции, основанного на данных репрезентативных обследований взрослого населения: Глобальный опрос взрослых о потреблении табака (GATS 2009 и 2016) и Выборочное наблюдение состояния здоровья населения, проводимого Росстатом в 2019-2024 гг. Выборки обследований формировались на базе файла участков для учета населения по всем регионам Российской Федерации на основе случайного отбора с вероятностью выбора, пропорциональной размеру. По микроданным обследований авторы провели расчеты распространенности потребления табака/никотина, курительного и бездымного табака, электронных сигарет, вейпов и изделий из нагреваемого табака, а также пассивного курения, среди всего взрослого населения, мужчин, женщин и разных возрастных групп. Данные мониторинга свидетельствуют о снижении потребления табака, хотя распространенность потребления табака/никотина все еще остается на высоком уровне. Темп снижения потребления табака среди женщин был выше, чем среди мужчин, в 1,4 раза, а темп роста потребления никотинсодержащей продукции среди женщин был выше в 3 раза. Некоторые потребители перешли на комбинированное употребление изделий. Среди женщин доля таких потребителей в 2 раза превышала аналогичную долю среди мужчин. Введение

запрета на курение в общественных местах привело к существенному снижению воздействия на население окружающего табачного дыма и аэрозоля электронных сигарет.

Ключевые слова: мониторинг потребления табака, мониторинг потребления никотина, поведенческие факторы риска, табак, никотинсодержащие изделия, электронные сигареты, вейпы, изделия из нагреваемого табака, пассивное курение, распространенность потребления, Российская Федерация

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-42-57

Для цитирования: Салагай О. О., Сахарова Г. М., Антонов Н. С., Стадник Н. М. Динамика распространенности потребления табака и никотина, пассивного курения среди взрослого населения Российской Федерации: репрезентативные национальные исследования 2009-2024 гг. *Медицина* 2026; 14(2): 42-57. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-42-57

Введение

Рост распространенности потребления табака, вызванный внедрением в конце XIX века промышленного производства сигарет, достиг в XX веке уровня табачной эпидемии, создавшей глобальную угрозу здоровью и благосостоянию людей во всем мире [1, 2]. Глобальная борьба против табака привела к принятию в 2003 г. Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ), направленной на снижение предложения и спроса на табачную продукцию во всем мире [3, 4]. РКБТ ВОЗ стала результатом сотрудничества стран-участниц ВОЗ по формированию комплекса эффективных мер, направленных на снижение предложения и спроса на табак [5]. Этими мерами являются мониторинг потребления табака, защита людей от табачного дыма, предложение помощи в целях прекращения употребления табака, предупреждение об опасностях, связанных с табаком, обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табачных изделий, повышение налогов на табачные изделия. После вступления в силу РКБТ ВОЗ в динамике распространенности потребления табака во всем мире наблюдался глобальный тренд снижения и, по прогнозам, он сохранится до 2030 г. [1, 2].

Одной из важных мер РКБТ является мониторинг потребления табака, который позволяет осуществлять наблюдение за показателем распространенности потребления табака, являющимся критерием эффективности внедрения положений РКБТ ВОЗ и ее дальнейшего развития [6, 7, 8]. При организации мониторинга важно соблюдать общепринятые понятия и условия его проведения: в популяцию взрослых включается все взрослое население в возрасте 15 лет и старше, распространенность потребления табака определяется долей взрослого населения, употребляющих любое табачное изделие ежедневно или периодически, любое употребление табака определяется как употребление любого табачного изделия (курительного и /или бездымного табак) [1, 2, 9]. Это позволит осуществлять долгосрочное наблюдение, анализировать динамику, а также иметь возможность проводить сравнение с другими странами [9].

Среди национальных обследований могут существовать различные подходы к опросу людей об употреблении разных видов табачных изделий, которые они употребляют [2, 10].

После появления на рынке никотинсодержащих изделий, наряду с оценкой распространенности потребления табака и распространенности потребления электронных сигарет/вейпов, важным становится оценка распространенности потребления табака/никотина, то есть доли населения, употребляющего любые табачные и/или никотинсодержащие изделия [11, 12]. Оценка долей потребителей, употребляющих только табачные или только никотинсодержащие изделия, осложнена тем, что многие потребители комбинируют их употребление, поскольку общей целью использования этих разных изделий является доставка в организм никотина [13]. Кроме того, важно осуществлять мониторинг не только среди всего взрослого населения, мужчин и женщин, но также в различных возрастных группах и в группах повышенного риска. Важнейшим условием эффективного мониторинга является использование результатов только репрезентативных обследований, в которых выборка максимально точно отображает характеристики и свойства генеральной совокупности [1, 2]. Целью данного исследования явился анализ динамики распространенности потребления табака/никотина среди взрослого населения Российской Федерации в зависимости от демографических характеристик на базе репрезентативных национальных обследований об употреблении табачной и никотинсодержащей продукции.

Материалы и методы

Анализ динамики распространенности потребления табачной и никотинсодержащей продукции проводился по результатам Глобального опроса взрослых о потреблении табака в Российской Федерации (GATS), проведенных в 2009 г. и 2016 г. [14, 15, 16, 17] и Выборочного наблюдения состояния здоровья населения (ВН СЗН), который проводился Росстатом ежегодно в период с 2019 г. по 2024 г. [18].

Для получения национальных репрезентативных данных для каждого обследования GATS и ВН СЗН использовался многофазный алгоритм формирования географической выборки взрослых (15 лет и старше) на базе файла счетных участков, используемых в переписи населения, с охватом 60 тыс. домохозяйств всех субъектов Российской Федерации [19]. Основной файл выборки формировался из первичных выборочных единиц (счетных участков) на основе случайного отбора с вероятностью выбора, пропорциональной размеру (количеству проживающего населения). На последнем этапе алгоритма осуществлялся случайный отбор домохозяйств (27 основных и 27 резервных) в рамках счетного участка, включенного в основной файл выборки. Многофазный алгоритм обеспечил репрезентативность результатов исследований применительно ко всему населению страны и ключевым демографическим группам, сохраняя допустимый уровень погрешности выборки. Сбор первичных данных в отобранных домохозяйствах производился посредством личного опроса интервьюерами.

Авторами на основе микроданных для каждого ВН СЗН, проводимых в 2019-2024 гг., были рассчитаны следующие показатели:

1. Доли потребителей табака/никотина (потребление хотя бы одного табачного или никотинсодержащего изделия), курительного табака (промышленно произведенные сигареты, трубки с табаком, сигары и сигариллы, папиросы, кальян), бездымного табака (жевательный, сосательный, нюхательный), никотинсодержащих изделий (электронные сигареты, вейпы, изделия из нагреваемого табака).
2. Доля потребителей табака/никотина с комбинированным употреблением табачных и никотинсодержащих изделий (употребляющие одновременно хотя бы по одному табачному и никотинсодержащему изделию).
3. Доли взрослого населения, подвергавшихся воздействию окружающего табачного дыма или аэрозоля электронных сигарет/вейпов в закрытых помещениях: дома, рабочие помещения, места общественного питания, медицинские организации, общественный транспорт, государственные учреждения, лестничные клетки многоквартирных домов.

Результаты расчетов распространялись на все население (15 лет и старше) с применением весовых коэффициентов, рассчитываемых как обратно пропорциональные вероятностям отбора [19]. Показатели рассчитывались среди всего взрослого населения, мужчин и женщин, а также по пятилетним возрастным группам от 15 лет до 80 лет и старше.

Показатели Глобальных опросов взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации в 2009 г. и 2016 г. рассчитывались исследовательской группой опроса GATS с участием авторов [20].

Для оценки динамики рассчитывались относительные изменения показателей за период 2019 – 2024 гг. (относительное снижение, относительное увеличение). Для оценки трендов временных рядов показателей использовался метод линейной аппроксимации с построением модели $y=k*x+b$ и расчетом статистической значимости коэффициента k . Статистическая значимость принималась при $p<0,05$.

Результаты исследования

В исследовании оценивалось потребление любых форм табачной и/или никотинсодержащей продукции, а также потребление отдельных видов изделий курительного табака, бездымного табака, никотинсодержащих изделий. Динамика

распространенности потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди взрослого населения в 2009-2024 гг. в Российской Федерации представлена в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди взрослых (15 лет и старше) в Российской Федерации, 2009 – 2024 гг.

	2009 %	2016 %	2019 %	2020 %	2021 %	2022 %	2023 %	2024 %	Относительное изменение за 2009-2024 (если не указано иное), %
Табачные и никотинсодержащие изделия									
Всего	Н/Д	Н/Д	24,0	22,2	21,6	21,6	21,3	22,3	-7,1* (сравнение 2024 и 2019)
Мужчины	Н/Д	Н/Д	39,9	38,7	37,6	37,6	35,0	36,5	-8,5* (сравнение 2024 и 2019)
Женщины	Н/Д	Н/Д	10,9	10,2	10,2	10,3	10,2	10,8	-0,9 (сравнение 2024 и 2019)
Курительный табак									
Всего	39,1	30,7	22,7	21,6	20,4	19,3	18,9	18,7	-52,2*
Мужчины	60,2	50,6	38,3	37,9	36,0	34,9	32,3	32,4	-46,2*
Женщины	21,7	14,3	9,9	9,8	9,2	8,3	8,0	7,6	-65,0*
Бездымный табак									
Всего	0,6	0,4	0,2	0,18	0,18	0,15	0,17	0,22	-63,3*
Мужчины	1,0	0,8	0,4	0,3	0,3	0,3	0,32	0,35	-65,0*
Женщины	0,2	0,1	0,06	0,07	0,07	0,05	0,06	0,11	-45,0*
Никотинсодержащие изделия									
Всего	Н/А	Н/А	0,2	1,5	2,5	3,6	3,7	4,4	2100* (сравнение 2024 и 2019)
Мужчины	Н/А	Н/А	0,4	2,2	3,4	4,6	4,4	5,2	1200* (сравнение 2024 и 2019)
Женщины	Н/А	Н/А	0,1	0,1	1,9	2,9	3,2	3,8	3700* (сравнение 2022 и 2019)
* - Уровень статистической значимости линейной аппроксимации тренда $p < 0,05$									

Как видно из таблицы 1, в 2009-2024 гг. наблюдалось устойчивое постоянное снижение распространенности курительного табака среди всего взрослого населения с 39,1% в 2009 г. до 18,7% в 2024 г. (относительное снижение - 52,2%), среди мужчин с 60,2% в 2009 г. до 32,4% (относительное снижение - 46,2%) и среди женщин с 21,7% в 2009 г. до 7,6% в 2024 г. (относительное снижение - 65,0%). Также устойчиво снижалась распространенность потребления бездымного табака: среди всего взрослого населения с 0,6% в 2009 г. до 0,22% в 2024 г., среди мужчин с 1,0% в 2009 г. до 0,35% в 2024 г. и среди женщин с 0,2% в 2009 г. до 0,11% в 2024 г. После появления в 2011 г. на рынке никотинсодержащих изделий (электронные сигареты, вейпы, изделия из нагреваемого табака) распространенность их употребления стала увеличиваться: среди всего взрослого населения с 0,2% в 2016 г. до 4,4% в 2024 г. (относительное увеличение – 2100%), среди мужчин с 0,4% в 2016 г. до 5,2% в 2024 г. (относительное увеличение – 1200%), среди женщин с 0,1% в 2016 г. до 3,8% в 2024 г. (относительное увеличение – 3700%). Необходимо отметить, что темп роста потребления никотинсодержащих изделий среди женщин был в 3 раза выше, чем среди мужчин. При этом темп снижения потребления курительного табака среди женщин был также выше, чем среди мужчин, но только в 1,4 раза. В результате в 2019-2024 гг. доля мужчин, потреблявших табак/никотин, снизилась с 39,9% в 2019 г. до 36,5% в 2024 г. (относительное

снижение – 8,5%), а среди женщин практически не изменилась (10,9% в 2019 г. и 10,8% в 2024 г.). В целом среди всего взрослого населения доля лиц, потреблявших табак/никотин, снизилась с 24,0% в 2019 г. до 22,3 % в 2024 г. (относительное снижение – 7,1%). Таким образом, среди женщин наблюдалось замещение табачных изделий никотинсодержащими, в результате чего доля женщин, потреблявших табак/никотин, не изменялась. Среди мужчин замещение было менее выражено и доля потребителей табака/никотина статистически значимо снизилась.

Разнонаправленная динамика потребления табачных и/или никотинсодержащих изделий наблюдалась среди взрослых различных возрастных групп. Динамика распространенности потребления табачных и/или никотинсодержащих изделий среди взрослого населения в зависимости от возраста в 2019 – 2024 гг. представлена в таблице 2.

Таблица 2. Распространенность потребления табачных и/или никотинсодержащих изделий среди взрослого населения в зависимости от возраста, 2019 – 2024 гг.

Возрастная группа, лет	2019 %	2020 %	2021 %	2022 %	2023 %	2024 %	Относительное изменение, %
15-19	7,6	7,3	8,2	8,9	9,4	8,2	7,9
20-24	21,0	21,7	22,2	24,1	24,0	24,6	17,1
25-29	28,7	26,1	24,4	27,6	25,4	28,0	-2,4
30-34	31,2	31,0	28,9	28,0	28,2	28,7	-8,0
35-39	33,2	31,2	30,2	30,1	29,6	29,6	-10,8
40-44	32,8	31,9	32,4	32,1	31,1	31,6	-3,7
45-49	31,5	31,9	31,0	31,4	30,0	30,5	-3,2
50-54	28,7	27,2	27,3	26,5	27,0	27,5	-4,2
55-59	27,4	24,7	23,6	23,3	23,9	25,5	-6,9
60-64	19,4	19,3	18,9	18,1	19,1	18,9	-2,6
65-69	15,5	13,8	13,8	14,2	14,0	15,7	1,3
70-74	10,5	10,5	9,4	9,4	8,6	9,7	-7,6
75-79	6,5	6,0	5,9	6,0	6,7	8,0	23,0
80 лет и старше	3,2	2,2	2,5	2,3	2,3	2,5	-21,9

Как видно из таблицы 2, в 2019-2024 гг. рост потребления табака/никотина наблюдался среди взрослых в возрастных группах 15-19 лет (относительное увеличение - 7,9%) и 20-24 лет (относительное увеличение – 17,1%). В более старших возрастных группах наблюдалось снижение его употребления, наиболее выраженное в возрастных группах 30 лет и старше.

Тренды распространенности потребления различных форм табачной и никотинсодержащей продукции среди взрослых, употребляющих табак/никотин, в различных возрастных группах была разнонаправленной (таблица 3).

Таблица 3. Распространенность потребления курительного табака, бездымного табака и электронных сигарет/вейпов среди взрослого населения, употребляющего табак/никотин, в зависимости от возраста, 2019 г. и 2024 г.

Возраст- ная группа, лет	2019			2024		
	Курительный табак, %	Бездымный табак, %	Электронные сигареты, %	Курительный табак, %	Бездымный табак, %	Электронные сигареты, %
15-19	93,2	6,9	1,8	34,7	2,9	76,7
20-24	95,2	2,4	3,4	46,4	2,1	63,0
25-29	95,6	2,2	2,1	57,9	1,8	49,9
30-34	97,6	1,2	1,1	71,7	1,4	34,4
35-39	98,1	0,9	1,0	79,6	1,0	25,2
40-44	98,4	0,4	0,9	86,6	1,1	17,0
45-49	98,5	0,8	0,5	90,6	0,5	12,4
50-54	99,4	0,3	0,4	95,0	0,6	6,6
55-59	99,2	0,4	0,3	96,7	0,7	4,7
60-64	99,5	0,4	0,3	98,8	0,4	1,7
65-69	99,7	0,2	0,5	99,1	0,5	1,7
70-74	99,3	0,5	0,6	99,0	0,7	0,3
75-79	98,7	0,7	0,6	99,3	0,9	1,1
80 лет и старше	99,8	1,7	0,0	100,0	0,0	0,0

Как видно из таблицы 3, среди взрослых, потребляющих табак/никотин, наибольшие изменения в потреблении курительного табака и электронных сигарет/вейпов наблюдались в возрастных группах 50 лет и младше. В этих возрастных группах наблюдалось выраженное снижение потребления курительного табака и рост потребления электронных сигарет. Так, среди потребителей табака/никотина возрастной группы 15-19 лет наблюдалось снижение распространенности потребления курительного табака с 93,2% в 2019 г. до 34,7% в 2024 г. (относительное снижение – 62,8%) и рост распространенности потребления электронных сигарет/вейпов с 1,8% в 2019 г. до 76,7% в 2024 г. (относительное увеличение – 4161,1%).

После появления на рынке новых никотинсодержащих изделий некоторые потребители перешли на их комбинированное потребление. Изменение доли потребителей табака/никотина с комбинированным потреблением за 2009-2024 гг. представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в 2019 г. доля потребителей табака/никотина с комбинированным употреблением не превышала 1% среди всех потребителей, а также мужчин и женщин. В 2020 г. произошло ее резкое увеличение: среди всех потребителей с 0,8% до 4,9% (относительное увеличение 512,5%), среди мужчин с 0,8% до 4,2% (относительное увеличение 425,0%) и женщин с 0,7% до 6,8% (относительное увеличение 871,4%). Рост данной доли среди женщин превысил ее рост среди мужчин в 2 раза. В 2019 г. среди

потребителей старше 35 лет доля потребителей с комбинированным потреблением не превышала 1%. Среди потребителей 15-19 лет она составляла 3,8%, 20-24 лет – 1,6% и 25-34 лет – была выше 1%. В 2020 г. в возрастных группах от 15 до 65 лет наблюдался резкий рост доли потребителей с комбинированным потреблением. Относительное увеличение составило от 175,0% (60-64 лет) до 761,5% (25-29 лет). В возрастных группах старше 65 лет величина доли не изменилась. В 2021-2023 гг. рост доли продолжился практически во всех возрастных группах, кроме потребителей старше 55 лет. Однако относительно увеличение было существенно меньше и не превышало 80%. Необходимо отметить, что в этот период среди женщин относительное увеличение доли составило 50,0%, среди мужчин - 31,0%. В 2024 г. среди потребителей табака/никотина наблюдалось снижение доли потребителей с комбинированным употреблением. Однако по величине они оставались большими среди женщин (6,2%), чем среди мужчин (3,7%), а также среди возрастных групп младше 55 лет, чем в более старших группах.

Таблица 4. Процентное распределение потребителей табака/никотина с комбинированным употреблением табачных и никотинсодержащих изделий, 2019-2024 гг. (процент)

Группа	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Всего	0,8	4,9	6,6	6,5	6,7	4,4
Мужчины	0,8	4,2	5,4	5,3	5,5	3,7
Женщины	0,7	6,8	10,0	9,6	10,2	6,2
Возрастные группы:						
15-19 лет	3,8	19,2	18,1	18,4	20,1	13,7
20-24 лет	2,6	13,9	20,9	16,8	17,3	10,6
25-29 лет	1,3	11,2	15,1	15,6	15,6	9,3
30-34 лет	1,2	7,8	11,3	11,0	11,7	7,0
35-39 лет	0,9	6,0	9,0	8,4	9,7	5,5
40-44 лет	0,5	3,8	5,7	6,4	6,9	4,5
45-49 лет	0,4	3,2	3,9	4,6	5,5	3,5
50-54 лет	0,2	2,4	3,4	3,6	2,2	2,2
55-59 лет	0,2	1,4	1,6	1,2	1,4	2,0
60-64 лет	0,3	1,1	0,8	0,9	0,8	0,8
65-69 лет	0,4	0,0	0,6	0,5	0,6	0,8
70-74 лет	0,5	0,4	0,5	0,2	0,2	0,0
75-79 лет	0,0	0,5	1,3	1,0	0,7	1,3
80 лет и старше	1,5	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0

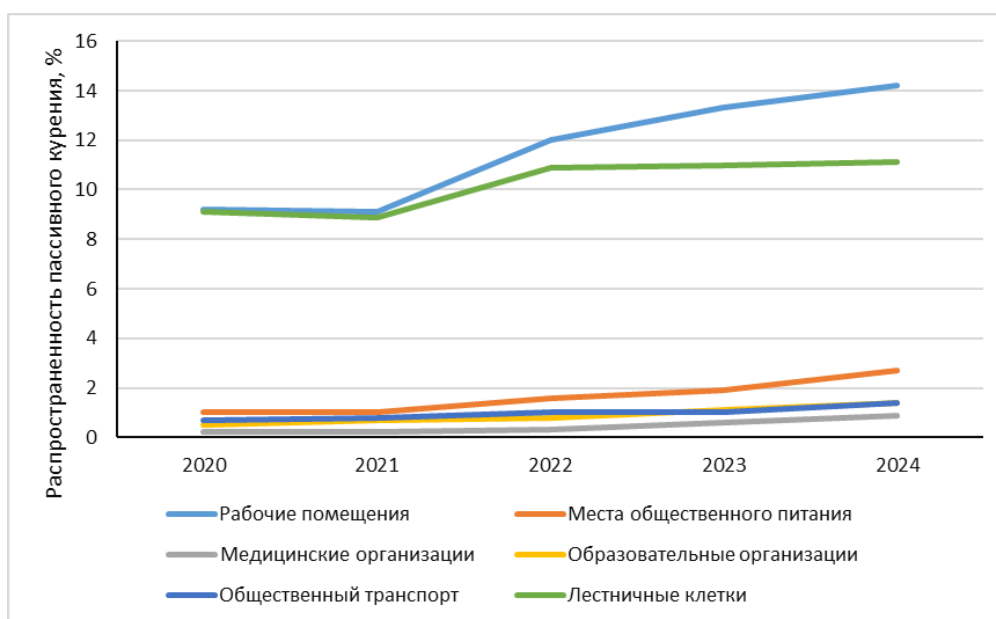
После вступления в силу в 2014 г. запрета на курение табака и в 2020 г. запрета на курение электронных сигарет в закрытых общественных местах наблюдалось снижение воздействия на население окружающего табачного дыма и аэрозоля электронных сигарет (таблица 5).

Таблица 5. Процентное распределение взрослых, подвергавшихся воздействию табачного дыма и/или аэрозоля электронных сигарет, в различных закрытых местах, 2016-2024 гг.

Общественные места	2009 %	2016 %	2019 %	2020 %	2021 %	2022 %	2023 %	2024 %
Дома	34,7	23,1	9,6	11,5	10,5	11,4	11,6	10,8
Рабочие помещения	34,9	21,9	7,6	9,2	9,1	12,0	13,3	14,2
Места общественного питания	78,6	19,9	Н/Д	1,0	1,0	1,6	1,9	2,7
Медицинские организации	10,2	3,4	Н/Д	0,2	0,2	0,3	0,6	0,9
Образовательные организации	29,8	0,7	Н/Д	0,5	0,7	0,8	1,1	1,4
Общественный транспорт	24,9	10,8	Н/Д	0,7	0,8	1,0	1,0	1,4
Государственные учреждения	17,0	3,6	Н/Д	0,2	0,2	0,2	0,5	0,3
Лестничные клетки многоквартирных домов	Н/Д	Н/Д	Н/Д	9,1	8,9	10,9	11,0	11,1

Как видно из таблицы 5, в 2009 г. наблюдалась высокая распространенность пассивного курения в домах и во всех закрытых общественных местах. Максимальное снижение показателей было достигнуто в 2016-2019 гг. Так, распространенность пассивного курения в домах снизилась с 34,7% в 2009 г. до 9,6% в 2019 г. (относительное снижение – 72,3%), в закрытых рабочих помещениях – с 34,9% в 2009 г. до 7,6% в 2019 г. (относительное снижение – 78,2%). Однако, в 2020-2024 гг. наблюдался незначительный устойчивый рост распространенности пассивного курения во многих закрытых общественных местах (рис. 1). Исключение составили дома (значение показателя оставалось на уровне 11,0%) и государственные учреждения (значение показателя оставалось на уровне 0,3%).

Рис. 1. Динамика распространенности пассивного курения среди взрослого населения в закрытых общественных местах в 2020-2024 гг.



Как видно из рис. 1, в 2020-2024 гг. в динамике распространенности пассивного курения во всех закрытых общественных местах выявлялся тренд на увеличение показателя. В таблице 6 приведены уравнения линейной аппроксимации трендов показателей с указанием статистической значимости коэффициентов k .

Таблица 6. Линейная аппроксимации трендов распространенности пассивного курения в закрытых общественных местах в 2020-2024 гг.

Общественные места	Уравнение линейной аппроксимации трендов	Уровень значимости коэффициента k , p
Рабочие помещения	$y=0,96 * x + 1,4$	$p=0009$
Места общественного питания	$y=0,96 * x + 0,43$	$p=0,010$
Медицинские организации	$y=0,93 * x + 0,18$	$p=0,020$
Образовательные организации	$y=0,98 * x + 0,22$	$p=0,002$
Общественный транспорт	$y=0,94 * x + 0,16$	$p=0,016$
Государственные учреждения	$y=0,61 * x + 0,05$	$p=0,278$
Лестничные клетки многоквартирных домов	$y=0,88 * x + 0,61$	$P=0,050$

Как видно из таблицы 6, для всех закрытых общественных мест, за исключением государственных учреждений, выявлены статистически значимые ($p<0,05$) тренды увеличения показателей распространенности пассивного курения в 2020-2024 гг. с ежегодным темпом роста около 1,0%.

Обсуждение

Принятый в 2013 г. Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от окружающего табачного дыма, последствий потребления табака и потребления никотинсодержащей продукции», включающий полный комплекс мер РКБТ ВОЗ, направленных на снижение потребления табака, и дополненный в 2020 г. комплексом мер, направленных на снижение потребление никотинсодержащей продукции, создал в Российской Федерации условия стабильного снижения потребления табака и никотина. В результате принятой антитабачной политики распространенность курение табака снизилась с 39,1% в 2009 г. до 18,7% в 2024 г. Полученные данные согласуются с общемировой тенденцией снижения потребления табака. По данным ВОЗ в 2000 г. 33,1% взрослого населения планеты употребляли табак, в 2010 г. - 26,2%, а в 2024 г. - 19,5% [1, 2]. Однако темпы снижения в последние десятилетия в Российской Федерации превосходили мировые в 2 раза: относительное снижение в Российской Федерации составило 52,2%, а во всем мире – 25,6%. Несмотря на большие достижения в борьбе против табака во всем мире, некоторые страны добились большего прогресса, чем другие. По данным группы экспертов по борьбе против табака стран АСЕАН [21], несмотря на десятилетия приверженности осуществлению мер по борьбе против табака, регион АСЕАН по-прежнему сталкивается с серьезными проблемами в борьбе с табачной эпидемией. Исследователи отмечают, что в

период с 1990 по 2021 год, хотя стандартизованная распространенность курения табака в большинстве стран АСЕАН существенно снизилась, абсолютное число курильщиков увеличилось на 63,3%. По данным ВОЗ, учитывая существующие на данном этапе темпы снижения распространенности потребления табака, к 2025 году целевое снижение распространенности употребления табака на 30% возможно будет достигнуто в среднем только в трех регионах ВОЗ: Африканском регионе, регионе Северной и Южной Америки и регионе Юго-Восточной Азии [1, 2]. В 2024 г. ВОЗ выделила регионы, темпы снижения в которых в настоящее время недостаточные, что не позволит достичь целевого снижения на 30% сокращению на 30% к 2025 году [1, 2]. К этим регионам относятся Восточное Средиземноморье (прогнозируется относительное сокращение на 19%), Европейский регион (прогнозируется относительное сокращение на 19%) и регион западной части Тихого океана, где сокращение происходит медленнее всего - на 12%.

На рынке в Российской Федерации до 2011 г. была представлена только табачная продукция. Затем в 2011-2018 гг. стали появляться никотинсодержащие изделия, которые широко рекламировались производителями и продавцами, как безопасная альтернатива табачной продукции. Это привело к росту распространенности потребления электронных сигарет, вейпов и изделий из нагреваемого табака среди всего взрослого населения, которая достигла в 2024 г. 4,4%. Некоторые потребители перешли на комбинированное употребление табачных и никотинсодержащих изделий. Причем среди женщин доля таких потребителей в 2 раза превышала аналогичную долю среди мужчин. Темп снижения потребления табака среди женщин был выше, чем среди мужчин, в 1,4 раза, а темп роста потребления никотинсодержащей продукции среди женщин был выше, чем среди мужчин, в 3 раза. Это привело к тому, что распространенность потребления табака/никотина среди женщин в 2019-2024 гг. осталась без изменения (10,9% в 2019 г. и 10,8% в 2024 г.), а среди мужчин наблюдалось ее устойчивое снижение (с 39,9% в 2019 г. до 35,0% в 2024 г.).

В 2019-2024 гг. наблюдалась разнонаправленная динамика распространенности потребления табака/никотина среди взрослого населения различных возрастных групп. В возрастных группах 15-24 лет она имела статистически значимый тренд на увеличение, а во всех остальных возрастных группах распространенность снижалась.

Введение запрета на курение табачной и никотинсодержащей продукции привело к существенному снижению воздействия на население окружающего табачного дыма и аэрозоля электронных сигарет. Так, в 2009-2019 г. распространенность пассивного курения в домах снизилась в 3,6 раза, в закрытых рабочих помещениях – в 4,6 раза. Однако, поскольку соблюдение запрета требует постоянного административного контроля, любое его снижение может привести к обратной динамике, что, видимо, и наблюдалось в 2020-2024 гг. В этот период выявлен положительный тренд на увеличение распространенности пассивного курения в рабочих помещениях, местах общественного питания, медицинских организациях образовательных организациях, общественном транспорте и на лестничных клетках многоквартирных домов.

Заключение

Эффективная антитабачная государственная политика привела к существенному снижению табачной эпидемии в Российской Федерации, хотя распространенность потребления табака и никотинсодержащей продукции все еще остается на достаточно высоком уровне. По-прежнему наиболее уязвимыми группами населения являются молодежь и женщины. Достижение долгосрочного эффекта по снижению потребления табака/никотина и воздействия окружающего табачного дыма/аэрозоля электронных сигарет требует постоянной поддержки и корректировки действия антитабачных мер.

Список литературы

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2024 and projections 2025-2030. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, Tursan d'Espaignet E, Stevens GA, Commar A, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.
3. WHO Framework Convention on Tobacco Control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2026 May 4]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/1/9241591013.pdf>
4. Proctor RN. *Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition*. University of California Press; 2012. doi: 10.1525/9780520950436.
5. Lencucha R, Kothari A, Labonte R. The role of non-governmental organizations in global health diplomacy: negotiating the Framework Convention on Tobacco Control. *Health Policy Plan*. 2010;25(6):1-8. doi: 10.1093/heapol/czq072. PMID: 21051475.
6. Resolution A/RES/71/313. Resolution adopted by the General Assembly on 6 July 2017: Work of the Statistical Commission pertaining to the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York: United Nations; 2017 [cited 2026 May 4]. Available from: <https://undocs.org/A/RES/71/313>
7. WHO report on the global tobacco epidemic, 2025: warning about the dangers of tobacco. Executive summary. Geneva: World Health Organization; 2025. doi: 10.2471/B09466.
8. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2337-60. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7. PMID: 34051883.
9. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, Tursan d'Espaignet E, Stevens GA, Commar A, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information System for Tobacco Control. *Lancet*. 2015;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.
10. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, Loretan CG, Neff LJ. Tobacco product use among adults – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(46):1736-42.

11. Pesko MF, Hartmann-Boyce J, Fung RYL, Benowitz NL. E-Cigarettes in Historical Context – Innovation, Risk, and Regulation. *JAMA Health Forum*. 2025;6(10):e254629. doi: 10.1001/jamahealthforum.2025.4629.
12. Gentzke AS, Creamer M, Cullen KA, Ambrose BK, Willis G, Jamal A, et al. Vital signs: tobacco product use among middle and high school students – United States, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(6):157-64.
13. Wang X, Kim Y, Trivers KF, Tynan MA, Shrestha SS, Emery S, et al. Changes in Sales of E-Cigarettes, Cigarettes, and Nicotine Replacement Therapy Products Before, During, and After the EVALI Outbreak. *Prev Chronic Dis*. 2022;19:220087. doi: 10.5888/pcd19.220087.
14. Global Adult Tobacco Survey (GATS) – Russian Federation 2009 and 2016. Comparison fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2026 May 4]. Available from: [https://www.who.int/europe/publications/m/item/global-adult-tobacco-survey-\(gats\)---russian-federation-2009-and-2016.-comparison-fact-sheet](https://www.who.int/europe/publications/m/item/global-adult-tobacco-survey-(gats)---russian-federation-2009-and-2016.-comparison-fact-sheet)
15. Global Adult Tobacco Survey Russian Federation 2016: Factsheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2026 May 4]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/publications/m/item/global-adult-tobacco-survey-russian-federation-2016--factsheet>
16. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016. *Наркология*. 2017;16(7):8-12.
17. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Мониторинг распространенности потребления табака в Российской Федерации: Глобальный опрос взрослого населения в 2009 и 2016. *Медицина*. 2017;(2):64-72.
18. Федеральные статистические наблюдения по социально-демографическим проблемам. Итоги Выборочного наблюдения состояния здоровья населения [Интернет]. М.: Росстат; [cited 2026 May 4]. Available from: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect
19. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Никитина С.Ю., Стадник Н.М., Стародубов В.И. Оценка распространенности поведенческих факторов риска и их влияния на здоровье взрослого населения в Российской Федерации. *Вопросы статистики*. 2023;30(2):72-86. doi: 10.34023/2313-6383-2023-30-2-72-86.
20. Global Adult Tobacco Survey, Russian Federation: Country Report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2026 May 4]. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/country-sites/global-adult-tobacco-survey-\(gats\)--russian-federation.-country-report-2016-\(2018\).pdf?sfvrsn=7caf76ac_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/country-sites/global-adult-tobacco-survey-(gats)--russian-federation.-country-report-2016-(2018).pdf?sfvrsn=7caf76ac_1&download=true)
21. The epidemiology and burden of smoking in countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Public Health*. 2025 Jun;10(6):e442-55. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00326-8.

Dynamics of prevalence of tobacco and nicotine consumption and secondhand smoke among the adult population of the Russian Federation: representative national surveys 2009-2024

Oleg O. Salagay¹

Galina M. Sakharova²

Nikolay S. Antonov²

Nikolay M. Stadnik^{2,3}

1 Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

2 Russian Research Institute of Health (RIH), Moscow, Russia;

3 Federal State Statistics Service (Rosstat), Moscow, Russia

Corresponding author: Galina M. Sakharova; **e-mail:** pulmomail@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship support.

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

Received: 18.03. 2026

Accepted: 14.04.2026

Abstract

A global step in the fight against tobacco was the adoption of the WHO Framework Convention on Tobacco Control in 2003, which includes the organization of monitoring of the prevalence of tobacco consumption. The main condition for monitoring is its organization based on representative surveys of the population and its individual groups, as well as taking into account new forms of tobacco and nicotine-containing products. The article presents data from a twenty-year monitoring of the prevalence of tobacco and nicotine-containing product consumption based on representative surveys of the adult population: the Global Adult Tobacco Survey (2009 and 2016) and the Sample Survey of Population Health (2019-2024). The survey samples were formed based on the file of population registration sites in all regions of the Russian Federation using random selection with a probability of selection proportional to size. Based on the microdata of the surveys, the authors calculated the prevalence of tobacco/nicotine consumption, smoking and non-smoking tobacco, electronic cigarettes, vapes, and heated tobacco products, as well as secondhand smoke, among the entire adult population, men, women, and different age groups. The monitoring data indicate a decrease in tobacco consumption, although the prevalence of tobacco/nicotine consumption remains high. The rate of decrease in tobacco consumption among women was 1.4 times higher than among men, while the rate of increase in nicotine-containing product consumption among women was 3 times higher. Some consumers have switched to combined use of products. Among women, the proportion of such consumers was twice as high as among men. The introduction of a ban on smoking in public places has significantly reduced the exposure of the population to ambient tobacco smoke and electronic cigarette aerosol.

Keywords: tobacco consumption monitoring, nicotine consumption monitoring, behavioral risk factors, tobacco, nicotine-containing products, electronic cigarettes, vapes, heated tobacco products, secondhand smoke, prevalence of consumption, Russian Federation

References

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2024 and projections 2025-2030. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, Tursan d'Espaignet E, Stevens GA, Commar A, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.
3. WHO Framework Convention on Tobacco Control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2026 May 4]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/1/9241591013.pdf>

4. Proctor RN. Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition. University of California Press; 2012. doi: 10.1525/9780520950436.
5. Lencucha R, Kothari A, Labonte R. The role of non-governmental organizations in global health diplomacy: negotiating the Framework Convention on Tobacco Control. Health Policy Plan. 2010;25(6):1-8. doi: 10.1093/heapol/czq072. PMID: 21051475.
6. Resolution A/RES/71/313. Resolution adopted by the General Assembly on 6 July 2017: Work of the Statistical Commission pertaining to the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York: United Nations; 2017 [cited 2026 May 4]. Available from: <https://undocs.org/A/RES/71/313>
7. WHO report on the global tobacco epidemic, 2025: warning about the dangers of tobacco. Executive summary. Geneva: World Health Organization; 2025. doi: 10.2471/B09466.
8. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2337-60. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7. PMID: 34051883.
9. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, Tursan d'Espaignet E, Stevens GA, Commar A, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information System for Tobacco Control. Lancet. 2015;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.
10. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, Loretan CG, Neff LJ. Tobacco product use among adults – United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(46):1736-42.
11. Pesko MF, Hartmann-Boyce J, Fung RYL, Benowitz NL. E-Cigarettes in Historical Context – Innovation, Risk, and Regulation. JAMA Health Forum. 2025;6(10):e254629. doi: 10.1001/jamahealthforum.2025.4629.
12. Gentzke AS, Creamer M, Cullen KA, Ambrose BK, Willis G, Jamal A, et al. Vital signs: tobacco product use among middle and high school students – United States, 2011–2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(6):157-64.
13. Wang X, Kim Y, Trivers KF, Tynan MA, Shrestha SS, Emery S, et al. Changes in Sales of E-Cigarettes, Cigarettes, and Nicotine Replacement Therapy Products Before, During, and After the EVALI Outbreak. Prev Chronic Dis. 2022;19:220087. doi: 10.5888/pcd19.220087.
14. Global Adult Tobacco Survey (GATS) – Russian Federation 2009 and 2016. Comparison fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2026 May 4]. Available from: [https://www.who.int/europe/publications/m/item/global-adult-tobacco-survey-\(gats\)---russian-federation-2009-and-2016.-comparison-fact-sheet](https://www.who.int/europe/publications/m/item/global-adult-tobacco-survey-(gats)---russian-federation-2009-and-2016.-comparison-fact-sheet)
15. Global Adult Tobacco Survey Russian Federation 2016: Factsheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2026 May 4]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/publications/m/item/global-adult-tobacco-survey-russian-federation-2016--factsheet>
16. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O. Global'nyj opros vzroslogo naselenija o potreblenii tabaka v Rossijskoj Federacii: GATS 2009 i GATS 2016. [Global survey of the adult population on tobacco use in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016]. Narkologija [Narcology]. 2017;16(7):8-12. (In Russ.)
17. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O. Monitoring rasprostranennosti potreblenija tabaka v Rossijskoj Federacii: Global'nyj opros vzroslogo naselenija v 2009 i 2016. [Monitoring the prevalence of tobacco use in the Russian Federation: A global survey of the adult population in 2009 and 2016]. Medicina [Medicine]. 2017;(2):64-72. (In Russ.)
18. Federal'nye statisticheskie nabljudenija po social'no-demograficheskim problemam. Itogi Vyborochnogo nabljudenija sostojanija zdorov'ja naselenija. [Federal statistical observations on socio-demographic problems. The results of selective monitoring of the health status of the population] [Internet]. M.: Rosstat; [cited 2026 May 4]. Available from: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect (In Russ.)
19. Salagay O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S., Nikitina S.Yu., Stadnik N.M., Starodubov V.I. Ocenka rasprostranennosti povedencheskih faktorov riska i ih vlijanija na zdorov'e vzroslogo naselenija v Rossijskoj

Federacii. [Assessment of the Prevalence of Behavioral Risk Factors and Their Impact on the Health of the Adult Population in the Russian Federation]. Voprosy statistiki. 2023;30(2):72-86. doi: 10.34023/2313-6383-2023-30-2-72-86. (In Russ.)

20. Global Adult Tobacco Survey, Russian Federation: Country Report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2026 May 4]. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/country-sites/global-adult-tobacco-survey-\(gats\)--russian-federation.-country-report-2016-\(2018\).pdf?sfvrsn=7caf76ac_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/country-sites/global-adult-tobacco-survey-(gats)--russian-federation.-country-report-2016-(2018).pdf?sfvrsn=7caf76ac_1&download=true)

21. The epidemiology and burden of smoking in countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Public Health. 2025 Jun;10(6):e442-55. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00326-8.

Главному редактору журнала «Медицина»

Уважаемая редакция!

Настоящим просим рассмотреть возможность публикации в журнале «Медицина» материалов Совета экспертов «Современные возможности и будущие перспективы лечения тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ): место камрелизумаба в российских клинических рекомендациях» (прошел 20 мая 2026 г.), а также их фармакоэкономическую оценку – «Применение камрелизумаба в неоадъювантной терапии тройного негативного рака молочной железы».

В первой статье представлены тезисы результатов обсуждения двенадцатью ведущими российскими онкологами внедрения иммуноонкологической терапии ТНРМЖ, ставшей стандартом в большинстве стран мира, в российскую клиническую практику. Фармакоэкономическая статья является второй частью парного материала. Фармакоэкономический анализ оценивает целесообразность включения камрелизумаба в систему государственного лекарственного обеспечения с учётом показателей «стоимость–эффективность», «влияние на бюджет» и «анализа доминирования» в российских условиях.

Тема публикации имеет непосредственное прикладное значение для формирования государственной политики лекарственного обеспечения в онкологии. Данные, представленные в статье, не подвергались редактированию со стороны производителя.

С уважением,
Василий Вячеславович Ряженев

Тезисы совета экспертов «Современные возможности и будущие перспективы лечения тройного негативного рака молочной железы: место камрелизумаба в российских клинических рекомендациях»

Опубликовано по согласованию с модераторами Совета экспертов

Артамонова Е. В.

д.м.н., зав. отделением лекарственной терапии опухолей № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва

Жукова Л. Г.

д.м.н., зав. отделением лекарственной терапии опухолей МКНЦ им. А.С. Логинова, Москва

Дата проведения: 20.05.2026

Организатор: ООО «НПО Петровакс Фарм»

Финансирование: Совет экспертов организован при финансовой поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

Конфликт интересов: Участники Совета экспертов раскрыли возможные конфликты интересов в соответствии с требованиями журнала. Организатор не влиял на медицинские заключения экспертной группы.

Поступила: 28.05.2026

Аннотация

20 мая 2026 г. при участии 12 ведущих российских онкологов состоялся Совет экспертов, посвящённый современным возможностям лечения тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). В ходе заседания были рассмотрены результаты регистрационного исследования III фазы CamRelief (JAMA, 2025), российский опыт неоадъювантной химиотерапии (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 2016–2025), а также вопросы практического применения камрелизумаба у пациенток с ранним и местнораспространённым ТНРМЖ. По итогам обсуждения сформулированы четыре предварительных тезиса: (1) о включении камрелизумаба в российские клинические рекомендации; (2) о постнеоадъювантной тактике; (3) о критериях отбора пациенток; (4) о допустимости замены отдельных компонентов химиотерапии в условиях российской практики. Настоящая публикация является первой частью парного материала; вторая часть посвящена фармакоэкономическому обоснованию применения камрелизумаба.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, камрелизумаб, неоадъювантная химиоиммунотерапия, клинические рекомендации, совет экспертов, PD-1-ингибиторы

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-58-64

Для цитирования: Артамонова Е. В., Жукова Л. Г. Тезисы совета экспертов «Современные возможности и будущие перспективы лечения тройного негативного рака молочной железы: место камрелизумаба в российских клинических рекомендациях». *Медицина* 2026; 14(2): 58-64. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-58-64

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 15% всех случаев рака молочной железы в России — порядка 12 700 пациенток ежегодно. Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2 исключает применение гормональной и таргетной терапии, исторически ограничивая лечение химиотерапией. Пик заболеваемости приходится на женщин до 50 лет, что придаёт проблеме выраженный социально-экономический характер [1].

Международное профессиональное сообщество включило неоадъювантную химиоиммунотерапию (НаХИТ) в стандарты лечения ТНРМЖ после публикации результатов исследования KEYNOTE-522: пембролизумаб достоверно повышал частоту патоморфологического полного ответа (pCR) и улучшал 5-летнюю выживаемость без прогрессирования у пациенток с ранним ТНРМЖ [2, 3]. Препарат одобрен FDA, EMA и включён в рекомендации NCCN (Category 1), ESMO (уровень I, Grade A) и ASCO. Однако для российских пациенток данная стратегия остаётся недоступной в рамках действующих клинических рекомендаций Минздрава России.

В 2025 году в РФ зарегистрирован камрелизумаб (препарат Арейма, ООО «НПО Петровакс Фарм») — гуманизированное моноклональное антитело IgG4, блокирующее рецептор PD-1 и дополнительно активирующее NK-клеточно-опосредованный иммунный ответ через связывание с ULBP2. Камрелизумаб стал первым PD-1-ингибитором, зарегистрированным в РФ по неоадъювантному показанию при ТНРМЖ [4].

20 мая 2026 г. с участием 12 ведущих российских онкологов состоялся Совет экспертов, по итогам которого сформулированы настоящие предварительные тезисы. Данная публикация является первой частью парного материала; фармакоэкономическое обоснование применения камрелизумаба представлено в сопровождающей статье.

Тезис 1. Включение камрелизумаба в клинические рекомендации по ТНРМЖ

Участники Совета экспертов единогласно поддержали включение камрелизумаба (Арейма) в российские клинические рекомендации в качестве опции неоадъювантной химиоиммунотерапии при раннем и местнораспространённом ТНРМЖ II–III клинической стадии.

Основаниями для данного решения послужили:

- Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы CamRelief (n = 441): частота pCR составила 56,8% в группе камрелизумаба против 44,7% в группе плацебо (Δ +12,2 пп; 95% ДИ: 3,3–21,2; p = 0,004) [4].
- Воспроизводимость эффекта во всех ключевых подгруппах, включая N+ (Δ +15,1 пп), III клиническую стадию (Δ +11,4 пп), а также PD-L1–негативных пациенток (CPS < 1: Δ +23,7 пп), что свидетельствует об отсутствии зависимости клинической пользы от PD-L1-статуса.
- Уникальный механизм действия камрелизумаба — способность связываться с ULBP2, активируя NK-клеточно-опосредованный противоопухолевый ответ в дополнение к классической блокаде оси PD-1/PD-L1.
- Управляемый профиль безопасности: спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ) сопоставим с пембролизумабом. Наиболее частое характерное НЯ — реактивная пролиферация эндотелия капилляров кожи (РПЭКК, 87,8%) — преимущественно 1–2 степени, обратимое, не требующее отмены в большинстве случаев.
- Наличие российской регистрации препарата, обеспечивающей возможность доступа пациенток к данной терапии в рамках клинической практики.

Консенсусная позиция: Все участники Совета экспертов поддержали обращение к профильным экспертным группам RUSSCO и разработчикам клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ с предложением включить камрелизумаб (Арейма) в перечень опций неоадъювантной терапии ТНРМЖ в следующем цикле пересмотра рекомендаций.

Тезис 2. Постнеoadъювантная иммунотерапия: позиция до получения данных российского исследования

Эксперты единогласно выразили осторожную позицию в отношении рутинного назначения постнеoadъювантной (адъювантной) фазы камрелизумаба и рекомендовали воздержаться от её включения в клинические рекомендации до получения результатов рандомизированного исследования.

Данная позиция обусловлена следующими соображениями:

- Данные по выживаемости из CamRelief остаются незрелыми (медиана наблюдения 14,4 мес.): показатель безсобытийной выживаемости за 18 мес. — 86,6% против 83,6% (HR 0,80; 95% ДИ: 0,46–1,42; различие статистически незначимо). Дизайн исследования не позволяет установить самостоятельный вклад постнеoadъювантной фазы в улучшение отдалённых результатов.
- Необходимость идентификации предиктивных биомаркеров — статуса остаточной опухолевой нагрузки (RCB), BRCA-мутационного статуса — для персонализации постнеoadъювантной тактики.
- Косвенные данные KEYNOTE-522 свидетельствуют, что наибольшую пользу от постнеoadъювантной иммунотерапии извлекают пациентки с остаточной опухолью (RCB-II; HR 0,52), тогда как у достигших pCR выигрыш менее очевиден — это требует проверки применительно к камрелизумабу в российской популяции.

Консенсусная позиция: Все участники Совета экспертов высказались о необходимости получения данных рандомизированного исследования как приоритетного инструмента для определения оптимальной постнеoadъювантной стратегии при применении камрелизумаба.

Тезис 3. Критерии отбора пациенток для неoadъювантной химиоиммунотерапии

Эксперты сформулировали консолидированную позицию в отношении клинических критериев назначения НаХИТ с камрелизумабом.

3.1. Показания, при которых НаХИТ рекомендуется

Неoadъювантная химиоиммунотерапия с камрелизумабом рекомендована пациенткам при соответствии следующим критериям:

- Клиническая стадия: T любое N+ M0 или T3–4 N любое M0.

- Морфологически подтверждённый ТНPMЖ: отрицательный рецепторный статус по ER, PR и HER2.
- Функциональное состояние пациентки по шкале ECOG 0–1.
- Способность перенести запланированный объём неоадъювантной химиотерапии: оценка проводится на основании функционального статуса, данных лабораторных исследований и сопутствующей патологии в рамках мультидисциплинарного обсуждения.
- Отсутствие противопоказаний к иммунотерапии: активное аутоиммунное заболевание, требующее системного лечения; интерстициальное заболевание лёгких; тяжёлые инфекции.

Требуется отдельный анализ применения иммунотерапии у пациенток с особыми морфологическими вариантами опухоли (метапластический, аденокистозный, апокриновый и др.), имеющими низкую чувствительность к стандартной химиотерапии и неизвестную чувствительность к иммунотерапии.

3.2. Группа T2N0M0: персонализированный подход

Пациенткам с клинической стадией T2N0M0 показана неоадъювантная химиотерапия. Вопрос о добавлении камрелизумаба в данной группе не имеет однозначного ответа на основе существующей доказательной базы.

Эксперты постановили:

- Пациентки T2N0M0 должны получать стандартную неоадъювантную химиотерапию в качестве базового подхода.
- Решение о назначении химиоиммунотерапии принимается врачебной комиссией в составе онколога, химиотерапевта и хирурга с учётом дополнительных факторов риска: степень злокачественности, базальноподобный подтип, герминальные мутации BRCA1/2, уровень TILs, уточнённые размеры опухоли.
- При принятии решения необходимо учитывать накапливаемый российский опыт реальной клинической практики применения НаХИТ.

Консенсусная позиция: Основными клиническими критериями для назначения НаХИТ с камрелизумабом следует признать стадии T любое N+ M0 и T3–4 N любое M0 при подтверждённом ТНPMЖ. Для пациенток с T2N0M0 решение принимается врачебной комиссией с использованием персонализированного подхода.

Тезис 4. Взаимозаменяемость компонентов химиотерапии в условиях российской практики

Эксперты единогласно высказались за обоснованность замены отдельных компонентов химиотерапевтического партнёра камрелизумаба с учётом реальных условий российской клинической практики, существующей доказательной базы и фармакологической эквивалентности препаратов внутри терапевтических классов.

Основания для данной позиции:

- **Замена наб-паклитаксела на паклитаксел:** оба препарата относятся к классу таксанов и продемонстрировали сопоставимую эффективность в контексте НаХИТ при ТНРМЖ. Паклитаксел входит в перечень ЖНВЛП и обладает хорошо изученным профилем безопасности в комбинации с карбоплатином и иммунотерапией. Российский опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (2016–2025) подтверждает высокую частоту pCR на фоне режимов НАХТ с паклитакселом [5].
- **Замена эпирубина на доксорубин:** оба антрациклина обладают доказанной эффективностью в неoadъювантном лечении рака молочной железы и применяются в российских клинических рекомендациях как равнозначные опции в режимах АС/ЕС. Доксорубин входит в перечень ЖНВЛП, широко представлен в онкологических стационарах и имеет многолетнюю доказательную базу в комбинации с циклофосфамидом при ТНРМЖ.

Консенсусная позиция: Эксперты единогласно признали замену наб-паклитаксела на паклитаксел и эпирубина на доксорубин обоснованной и допустимой в условиях российской клинической практики. Данные замены обеспечивают равный доступ пациенток к химиоиммунотерапии вне зависимости от региональных особенностей лекарственного обеспечения.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025.
2. Schmid P., Cortes J., Puztai L. et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810–821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
3. Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391:1711–1723. doi: 10.1056/NEJMoa2401483.
4. Chen L., Liu Y., Tong Z. et al. Camrelizumab plus Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA.* 2025;333(8):673–681. doi: 10.1001/jama.2024.26459.
5. Криворотько П.В., Семглазов В.В., Новиков С.Н. и др. Таргетная аксиллярная диссекция после неoadъювантной терапии у пациенток с раком молочной железы N+. *Вопросы онкологии.* 2024;70(2):210–218.

Theses of the expert council "Current possibilities and future prospects for the treatment of triple-negative breast cancer: the place of camrelizumab in Russian clinical guidelines"

Artamonova E. V.

Zhukova L. G.

Abstract

On May 20, 2026, an expert council was held with the participation of 12 leading Russian oncologists, dedicated to current treatment options for triple-negative breast cancer (TNBC). The meeting reviewed the results of the phase III CamRelief registration trial (JAMA, 2025), Russian experience with neoadjuvant chemotherapy at N.N. Blokhin NMRC of Oncology (2016–2025), and practical aspects of camrelizumab use in early and locally advanced TNBC. Four preliminary theses were formulated: (1) inclusion of camrelizumab in Russian clinical guidelines; (2) post-neoadjuvant strategy; (3) patient selection criteria; (4) acceptability of chemotherapy component substitution in Russian clinical practice. This publication is the first part of a paired article; the second part is dedicated to pharmacoeconomic justification of camrelizumab use.

Keywords: triple-negative breast cancer, camrelizumab, neoadjuvant chemoimmunotherapy, clinical guidelines, expert council, PD-1 inhibitors

Фармакоэкономическое обоснование применения камрелизумаба в неoadъювантной терапии тройного негативного рака молочной железы в Российской Федерации

Парный материал к статье: «Тезисы Совета экспертов по ТНРМЖ: место камрелизумаба в российских клинических рекомендациях»

Ряженев В. В.¹

д.фарм.н., доцент; заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий

1 – Институт трансляционной медицины и биотехнологии, Научно-технологический парк биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Финансирование: Работа выполнена при информационной поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм», финансовая поддержка не оказывалась.

Конфликт интересов: Автор получал гонорар за участие в научно-консультационной деятельности от ООО «НПО Петровакс Фарм». Финансирующая организация не участвовала в интерпретации результатов и подготовке рукописи.

Поступила: 28.05.2026

Аннотация

Введение. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) ежегодно диагностируется примерно у 12 700 российских женщин и характеризуется агрессивным течением, высоким риском рецидива в первые три года и значительным экономическим бременем для системы здравоохранения. Регистрация камрелизумаба (препарат Арейма) в РФ для неoadъювантного лечения ТНРМЖ (ожидается в августе 2026 года) открывает возможность предотвращения метастатического прогрессирования, лечение которого на поздних стадиях

обходится бюджету ОМС в 4,8–7,2 млн руб. на пациентку — существенно превышая стоимость неоадъювантного курса иммунотерапии. **Цель.** Провести комплексную фармакоэкономическую оценку применения камрелизумаба в неоадъювантной терапии ТНРМЖ II–III стадий в условиях российской системы здравоохранения для обоснования его включения в программы государственного лекарственного обеспечения. **Материал и методы.** Марковская модель с пожизненным горизонтом; анализ «стоимость–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ доминирования. Источник клинических данных — исследование CamRelief (JAMA, 2025). Позиция плательщика — система ОМС РФ и позиция государства/общества. **Результаты.** В базовом сценарии (нео + адъювантная фаза) ICER составил 2,14 млн руб./QALY — ниже порога готовности платить (4,10 млн руб./QALY). В приоритетном сценарии, особо рекомендованном Советом экспертов, — применение только неоадъювантной фазы без последующей адъювантной иммунотерапии — затраты на пациентку снижаются до 1,52 млн руб., а ICER сокращается до 666 100 руб./QALY, что в 6,2 раза ниже порога и не имеет прецедентов среди зарегистрированных режимов онкоиммунотерапии в России. С учётом предотвращённых потерь ВВП (2,44 млн руб./пациентку) этот режим демонстрирует полную самоокупаемость с позиции общества. Предотвращение перехода в метастатическую форму обеспечивает дополнительную экономию ≥3,1–4,7 млрд руб. на когорту. **Заключение.** Камрелизумаб включён в перечень ЖНВЛП; следующим неотложным шагом является его интеграция в клинические рекомендации RUSSCO и Минздрава России, а также в тарифы ОМС. Режим неоадъювантной монофазы представляет оптимальный баланс клинической эффективности, безопасности и государственной экономической выгоды.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, камрелизумаб, фармакоэкономика, анализ «стоимость–эффективность», анализ влияния на бюджет, оценка медицинских технологий, ЖНВЛП, неоадъювантная иммунотерапия

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-64-72

Для цитирования: Ряженев В. В. Фармакоэкономическое обоснование применения камрелизумаба в неоадъювантной терапии тройного негативного рака молочной железы в Российской Федерации. *Медицина* 2026; 14(2): 64-72. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-64-72

Введение

Тройной негативный рак молочной железы ежегодно диагностируется у ~12 700 российских женщин. Агрессивное течение заболевания, высокий риск рецидива в первые 3 года и ограниченные терапевтические опции обуславливают значительную нагрузку на систему здравоохранения — как в части прямых медицинских расходов, так и вследствие потери трудоспособности [1].

Международный стандарт лечения раннего ТНРМЖ включает неоадъювантную химиоиммунотерапию с ингибиторами контрольных точек. Регистрация камрелизумаба в РФ (2025) создаёт уникальную возможность восполнить существующий пробел в терапевтическом арсенале. Включение нового препарата в программы государственного лекарственного обеспечения требует фармакоэкономического обоснования, которое предусмотрено действующим порядком формирования перечней лекарственных препаратов, в том числе ЖНВЛП [2].

Особое значение при этом имеет фармакоэкономическое обоснование именно неоадъювантной фазы терапии без последующего адъювантного применения. Лечение метастатического ТНРМЖ, которое развивается при неэффективной неоадъювантной

терапии или её отсутствии, обходится бюджету ОМС в 4,8–7,2 млн руб. на пациентку — в 3–5 раз превышая стоимость неоадъювантного курса иммунотерапии. Таким образом, инвестиции в раннее лечение экономически самокупаемы с точки зрения государства.

Настоящая работа выполнена по заданию ООО «НПО Петровакс Фарм». Методология соответствует отечественным стандартам фармакоэкономических исследований и международным рекомендациям ISPOR.

Методология

Дизайн исследования

Фармакоэкономическая оценка выполнена с позиции государственного плательщика в системе обязательного медицинского страхования РФ и позиции общества. Временной горизонт — пожизненный. Цикл модели Маркова — 3 месяца. Ставка дисконтирования для затрат и результатов — 3,5% в год в соответствии с рекомендациями Минздрава России.

Сравниваемые схемы терапии

Схема А (исследуемая): камрелизумаб 200 мг в/в + наб-паклитаксел 260 мг/м² в/в + карбоплатин AUC5 в/в × 4 цикла → камрелизумаб 200 мг в/в + доксорубицин 60 мг/м² в/в + циклофосфамид 600 мг/м² в/в × 4 цикла → камрелизумаб 200 мг в/в × 10 циклов (постнеоадъювантная фаза).

Схема В (компаратор): наб-паклитаксел 260 мг/м² в/в + карбоплатин AUC5 в/в × 4 цикла → доксорубицин 60 мг/м² в/в + циклофосфамид 600 мг/м² в/в × 4 цикла (стандартная неоадъювантная химиотерапия без иммунотерапии).

Сценарий С — приоритетный: только неоадъювантная фаза (Схема А без адъювантного поддерживающего применения камрелизумаба). Данный сценарий рассматривается как основной в соответствии с позицией Совета экспертов, особо рекомендовавшего неоадъювантную фазу и занявшего осторожную позицию в отношении рутинного назначения адъювантной иммунотерапии.

Источники данных по эффективности

Основным источником клинических данных служило исследование CamRelief (фаза III, JAMA 2025) [3]. Связь pCR с долгосрочными исходами (бессобытийная и общая выживаемость) оценивалась на основании мета-анализа CTNeoBC (Lancet, 2014) [4] и данных KEYNOTE-522 как суррогатного предиктора [5]. Российские эпидемиологические данные взяты из регистра RUSSCO и отчётов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (2016–2025)

[6]. Для расчета QALY использовали показатели полезности, извлеченные из опубликованного клинико-экономического анализа неоадъювантной/адъювантной терапии пембролизумабом при раннем ТНРМЖ, выполненного Huang et al. (2023) [7]. В этом исследовании значения полезности были рассчитаны на основе первичного анализа данных о качестве жизни по шкале EQ-5D-5L, собранных в исследовании KEYNOTE-522. Авторами сделано допущение об идентичной эффективности камрелизумаба и пембролизумаба, в том числе с точки зрения влияния на QALY. Поскольку в указанной модели локорегиональный рецидив и отдаленное метастазирование рассматривались как отдельные состояния, для настоящего исследования показатель полезности для состояния рецидива был рассчитан как средневзвешенное значение с учетом доли каждого из этих состояний среди всех рецидивов, зарегистрированных в KEYNOTE-522.

Источники данных по затратам

Стоимость лекарственных препаратов определялась по реестрам предельных отпускных цен ЖНВЛП и результатам государственных закупок (Единая информационная система в сфере закупок, zakupki.gov.ru). Стоимость медицинских услуг — по тарифам ОМС (Тарифное соглашение по г. Москве, 2025). Косвенные затраты оценивались методом человеческого капитала с использованием данных Росстата о средней заработной плате и уровне занятости в целевой популяции.

Стоимость лечения метастатического ТНРМЖ (прямые затраты системы ОМС на системную терапию, госпитализации по поводу прогрессирования, паллиативную помощь) рассчитана на основе опубликованных российских данных и тарифных соглашений за 2024–2025 гг. [8].

Результаты

Анализ «стоимость–эффективность»

Добавление камрелизумаба к стандартной неоадъювантной химиотерапии обеспечивает прирост показателя pCR на 12,2 пп (с 44,7% до 56,8%), что в пересчёте на долгосрочные исходы соответствует дополнительным 0,42 QALY на одну пациентку за период жизненного горизонта модели (медиана наблюдения экстраполирована методом параметрического выживания).

ICER в базовом сценарии (нео + адъювантная фаза) составил 2 140 000 руб./QALY, что находится ниже порогового значения готовности платить (4 100 000 руб./QALY в 2026 г., <https://plp.minzdrav.gov.ru/>).

Приоритетный сценарий: только неоадъювантная фаза

Совет экспертов особо рекомендовал применение камрелизумаба именно в неоадъювантной фазе, заняв осторожную позицию в отношении рутинного назначения адъювантной иммунотерапии, в связи с тем, что ее добавление фактически не влияет на

общую эффективность курса терапии. Фармакоэкономический анализ полностью подтверждает эту клиническую позицию и демонстрирует её выдающуюся государственную экономическую выгоду. Такого же подхода придерживается и Американское общество клинической онкологии [9].

При рассмотрении варианта применения камрелизумаба только на неоадъювантном этапе затраты на терапию снижаются до 1,52 млн руб. на пациентку, а ICER сокращается до 666 100 руб./QALY — значение, которое в 6,2 раза ниже российского порога готовности платить (4,10 млн руб./QALY, 2026 г.). Применение данного режима у целевой популяции (~8 400 пациенток/год) позволяет предотвратить 648 преждевременных смертей и сохранить 18 730 QALY.

Учитывая медиану возраста пациенток ~49 лет и их высокую трудовую активность, предотвращение рецидивов и смертей ведёт к сохранению экономически продуктивных лет жизни. Оценка через величину ВВП на одного занятого (2,87 млн руб. в 2025 г.) демонстрирует, что применение камрелизумаба позволяет сократить потери ВВП в среднем на 2,44 млн руб. на пациентку. Таким образом, с учётом предотвращённых потерь ВВП социально-экономический эффект терапии полностью компенсирует дополнительные затраты на её применение — режим неоадъювантной монофазы является самоокупаемым для государства.

Фармакоэкономика предотвращения метастазирования

Принципиально важным экономическим аргументом является сопоставление стоимости неоадъювантной терапии со стоимостью лечения метастатического ТНРМЖ, развитие которого предотвращается при достижении pCR.

По данным российских регистров и тарифных соглашений ОМС, прямые затраты системы здравоохранения на лечение одной пациентки с метастатическим ТНРМЖ (системная терапия 2–4-й линий, госпитализации по поводу прогрессирования, паллиативная помощь) составляют от 4,8 до 7,2 млн руб. — в 3–5 раз превышая стоимость полного неоадъювантного курса камрелизумаба и в 7–10 раз превышая стоимость режима только неоадъювантной фазы (1,52 млн руб.).

Согласно результатам моделирования, прирост pCR на 12,2 пп в популяции ~8 400 пациенток/год применение камрелизумаба в режиме неоадъювантной терапии может предотвратить 648 преждевременных смертей и обеспечить сохранение 21 290 лет жизни, что соответствует 18 730 годам жизни с поправкой на качество (ЧЛКЖ). В денежном выражении это соответствует экономии на лечении метастазов в объёме ≥3,1–4,7 млрд руб. на когорту — сумме, которая многократно перекрывает первоначальные инвестиции в неоадъювантную терапию.

Анализ влияния на бюджет

Расчёт влияния на бюджет системы ОМС выполнен для когорты пациенток, потенциально подлежащих лечению камрелизумабом в соответствии с критериями отбора Совета экспертов (стадии Т любое N+ M0 и T3–4 N любое M0). Оценочная численность целевой когорты в РФ — 5 400–6 100 пациенток/год.

Совокупные дополнительные расходы системы ОМС в первый год реализации программы составят 3,8–4,3 млрд руб. В противовес этому ожидаемая экономия от предотвращённых рецидивов (снижение затрат на паллиативную и симптоматическую терапию, госпитализации по поводу прогрессирования) составит 1,9–2,4 млрд руб. Чистые дополнительные расходы — 1,6–2,1 млрд руб./год в первые 3 года с последующим снижением по мере накопления эффекта предотвращения рецидивов.

При реализации приоритетного сценария (только неоадъювантная фаза) дополнительная нагрузка на бюджет ОМС снижается приблизительно вдвое — до 1,8–2,1 млрд руб./год. С учётом экономии на предотвращённых метастазах ($\geq 3,1$ –4,7 млрд руб. на когорту, начиная с 3–4-го года) данный режим демонстрирует положительный баланс для бюджета государства на горизонте 5 лет.

Анализ доминирования и чувствительности

Детерминированный однофакторный анализ чувствительности показал наибольшую чувствительность базового результата к: (1) допущению о характере связи pCR с долгосрочными исходами; (2) ставке дисконтирования; (3) цене камрелизумаба. При вариации цены препарата в диапазоне $\pm 30\%$ от базового значения ICER оставался ниже порогового значения готовности платить во всех сценариях.

Вероятностный анализ чувствительности (методом Монте-Карло, 10 000 итераций) подтвердил: при пороге 4 100 000 руб./QALY вероятность экономической приемлемости применения камрелизумаба составляет 82%.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют об экономической целесообразности включения камрелизумаба в программы государственного лекарственного обеспечения при ТНРМЖ. Ключевым фармакоэкономическим преимуществом данной технологии является то, что инвестиции в неоадъювантную иммунотерапию предотвращают развитие метастатических форм ТНРМЖ, лечение которых обходится системе здравоохранения в 3–5 раз дороже.

Совет экспертов занял взвешенную клиническую точку зрения: особо рекомендовав неоадьювантную фазу терапии камрелизумабом и одновременно заняв осторожную позицию в отношении рутинного применения адьювантной иммунотерапии после операции. Настоящий фармакоэкономический анализ полностью подтверждает обоснованность именно такого подхода: режим неоадьювантной монофазы обеспечивает ICER в 666 100 руб./QALY — показатель, который в 6,2 раза ниже порога готовности платить — лучший показатель среди зарегистрированных режимов иммуноонкологической терапии в России.

Следует подчеркнуть, что камрелизумаб уже включён в перечень ЖНВЛП — принципиальный регуляторный шаг, открывающий возможность для государственного возмещения затрат. Вместе с тем включение в ЖНВЛП само по себе не обеспечивает доступность препарата для пациентов: необходима максимально оперативная интеграция камрелизумаба в клинические рекомендации RUSSCO, АОР и Минздрава России, а также в тарифы оплаты в системе ОМС. Промедление с этими шагами означает, что тысячи российских пациенток с ТНPMЖ ежегодно лишаются доступа к экономически обоснованному и клинически эффективному лечению.

В отличие от пембролизумаба, камрелизумаб находится на стадии регистрации в РФ с прямым показанием для неоадьювантной терапии ТНPMЖ (регистрация ожидается летом 2026 года), что исключает применение препарата off-label и создаёт прозрачные условия для государственного возмещения затрат.

Ограничения настоящего анализа обусловлены незрелостью данных по выживаемости из исследования CamRelief (медиана наблюдения 14,4 мес.) и использованием суррогатного предиктора — частоты pCR — для экстраполяции долгосрочных исходов. По мере поступления зрелых данных по бессобытийной и общей выживаемости фармакоэкономическая модель должна быть актуализирована.

Заключение

Комплексный фармакоэкономический анализ применения камрелизумаба в неоадьювантной терапии ТНPMЖ в условиях российской системы здравоохранения демонстрирует следующее.

- ICER в базовом сценарии (2 140 000 руб./QALY) ниже порогового значения готовности платить, что соответствует критерию экономической приемлемости.
- Приоритетный режим — только неоадьювантная фаза, рекомендованный Советом экспертов, — обеспечивает ICER 666 100 руб./QALY, что в 6,2 раза ниже порога готовности платить и не имеет прецедентов среди зарегистрированных режимов

иммунотерапии в России. С учётом предотвращённых потерь ВВП (2,44 млн руб./пациентку) данный режим полностью самоокупается с позиции общества.

- Стоимость лечения метастатического ТНРМЖ (4,8–7,2 млн руб./пациентку) в 3–5 раз превышает затраты на неоадъювантный курс камрелизумаба. Предотвращение метастазирования обеспечивает экономию $\geq 3,1$ –4,7 млрд руб. на когорту — делая неоадъювантную терапию экономически выгодной для государства на горизонте 5 лет.
- Камрелизумаб включён в перечень ЖНВЛП. Неотложными следующими шагами являются его интеграция в клинические рекомендации RUSSCO и Ассоциации онкологов России, а также включение в тарифы ОМС — только после этого препарат станет реально доступным для российских пациенток.
- Вероятность экономической приемлемости составляет 82% при вероятностном анализе чувствительности (Monte-Carlo, 10 000 итераций).

Настоящая публикация является второй частью парного материала; консолидированная клиническая позиция экспертов изложена в сопровождающей статье того же выпуска.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2025.
2. Об утверждении Методических рекомендаций по оценке соотношения эффективности и безопасности лекарственного препарата: Приказ Минздрава России. М., 2021.
3. Chen L., Liu Y., Tong Z. et al. Camrelizumab plus Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. JAMA. 2025;333(8):673–681. doi: 10.1001/jama.2024.23560.
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384:164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
5. Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391:1711–1723. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
6. Фролова М.А., Коваленко Е.И. и др. Ретроспективный анализ неоадъювантной химиотерапии при ТНРМЖ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 2016–2025. ESMO Breast Cancer Congress 2026; Abstr. 248P.
7. Huang M., A. Fasching P., Haiderali A., Xue W., Yang C., Pan W., et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. Advances in therapy. 2023;40(3):1153–70. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02365-1>
8. Фролов М.Ю., Рогов В.А., Саласюк А.С. Клинико-экономическая оценка применения камрелизумаба в первой линии терапии немелкоклеточного рака лёгкого в Российской Федерации. Медицина. 2025;13(4):17–41.
9. Zhenzhen Liu, Dechuang Jiao, Xianfu Sun, Jianghua Qiao, Haiquan Jia, Hao Dai, Zhenduo Lu, Chongjian Zhang, Ya Wei, Bo Chen, Yi Sun, Jifeng Yu, Lijun Zou, Lianfang Li, Yueqing Feng, Min Yan, Lina Liu, Xinlan Liu, Xiuchun Chen, and Chengzheng Wang. Efficacy and safety of camrelizumab combined with docetaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: The HELEN-Trio 011 randomized clinical trial. J Clin Oncol 44, 1009(2026) Volume 44, Number 16_suppl DOI: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.1009

Pharmacoeconomic rationale for the use of camrelizumab in neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer in the Russian Federation

Ryazhenov V. V.

Abstract

Introduction. Triple-negative breast cancer (TNBC) is diagnosed in approximately 12,700 Russian women annually, with aggressive disease course, high relapse risk within three years, and significant healthcare burden. Treatment of metastatic TNBC costs the mandatory health insurance system RUB 4.8–7.2 million per patient — substantially exceeding the cost of a neoadjuvant immunotherapy course — making relapse prevention a compelling economic priority. **Aim.** To conduct a comprehensive pharmacoeconomic evaluation of camrelizumab in neoadjuvant treatment of stage II–III TNBC in the Russian healthcare context, supporting its inclusion in state reimbursement programmes. **Methods.** Markov model with lifetime horizon; cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, dominance analysis. Clinical data source: CamRelief trial (JAMA, 2025). Payer perspective: Russian OMS. **Results.** In the base case (neoadjuvant + adjuvant phases), ICER was RUB 2.14 million/QALY, below the willingness-to-pay threshold of RUB 4.10 million/QALY. In the priority scenario specifically endorsed by the Expert Council — neoadjuvant phase only, without subsequent adjuvant immunotherapy — per-patient costs fall to RUB 1.52 million and ICER decreases to RUB 666,100/QALY, 6.2-fold below the threshold and is unprecedented in immunotherapy in Russia. When accounting for prevented GDP losses (RUB 2.44 million/patient), this regimen achieves full social cost-neutrality. Prevention of metastatic progression yields additional cohort-level savings of ≥RUB 3.1–4.7 billion. **Conclusion.** Camrelizumab has been included in the Russian Essential Medicines List (ZHNVP). Urgent next steps are integration into RUSSCO and Ministry of Health clinical guidelines and OMS reimbursement tariffs. The neoadjuvant monophase regimen represents the optimal balance of efficacy, safety, and state economic benefit.

Keywords: triple-negative breast cancer, camrelizumab, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, health technology assessment, essential medicines list, neoadjuvant immunotherapy

References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2024 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2024]. Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena; 2025. (In Russian.)
2. Prikaz Minzdrava Rossii ob utverzhdenii Metodicheskikh rekomendatsiy po otsenke sootnosheniya effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata [Order of the Ministry of Health of Russia on approving Methodological Recommendations on the assessment of the benefit-risk ratio of a medicinal product]. Moscow; 2021. (In Russian.)
3. Chen L, Liu Y, Tong Z, et al. Camrelizumab plus Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. JAMA. 2025;333(8):673–681. doi: 10.1001/jama.2024.23560.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384:164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
5. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391:1711–1723. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
6. Frolova MA, Kovalenko EI, et al. Retrospektivnyy analiz neoadyuvantnoy khimioterapii pri TNRMZH v NMITS onkologii im. N.N. Blokhina, 2016–2025 [Retrospective analysis of neoadjuvant chemotherapy in TNBC at the Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, 2016–2025]. ESMO Breast Cancer Congress 2026; Abstr. 248P.
7. Huang M., A. Fasching P., Haiderali A., Xue W., Yang C., Pan W., et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. Advances in therapy. 2023;40(3):1153–70. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02365-1>
8. Frolov MYu, Rogov VA, Salasyuk AS. Kliniko-ekonomicheskaya otsenka primeneniya kamrelizumaba v pervoy linii terapii nemelkokletochnogo raka legkogo v Rossiyskoy Federatsii [Clinical-economic evaluation of camrelizumab in first-line NSCLC therapy in the Russian Federation]. Meditsina. 2025;13(4):17–41. (In Russian.)
9. Zhenzhen Liu, Dechuang Jiao, Xianfu Sun, Jianghua Qiao, Haiquan Jia, Hao Dai, Zhenduo Lu, Chongjian Zhang, Ya Wei, Bo Chen, Yi Sun, Jifeng Yu, Lijun Zou, Lianfang Li, Yueqing Feng, Min Yan, Lina Liu, Xinlan Liu, Xiuchun Chen, and Chengzheng Wang. Efficacy and safety of camrelizumab combined with docetaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: The HELEN-Trio 011 randomized clinical trial. J Clin Oncol 44, 1009(2026) Volume 44, Number 16_suppl DOI: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.1009

Роль носимых трансдермальных сенсоров для непрерывного мониторинга алкоголя в терапии расстройства, вызванного употреблением алкоголя (нарративный обзор)

Тимербулатов И. Ф.¹

д.м.н., доцент, заведующий кафедрой наркологии;
ORCID: 0000-0001-5241-6073, SPIN-код: 4176-5922

Тетенова Е. Ю.¹

к.м.н., доцент кафедры наркологии;
ORCID: 0000-0002-9390-621X; SPIN-код: 6583-7692

Надеждин А. В.¹

к.м.н., доцент, доцент кафедры наркологии;
ORCID: 0000-0003-3368-3170; SPIN-код: 4616-8820

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»

Автор для корреспонденции: Надеждин Алексей Валентинович; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, включая финансовые и нефинансовые связи, а также об отсутствии каких-либо контактов с производителями устройств, обсуждаемых в настоящей работе.

Поступила: 16.04.2026

Принята к печати: 04.05.2026

Аннотация

Цель обзора. Анализ роли носимых трансдермальных сенсоров непрерывного мониторинга алкоголя (преимущественно наручных устройств BAtrack Skyn и WristAS) в терапии расстройства, вызванного употреблением алкоголя (РВУА), и предотвращении рецидивов. **Методы.** Нарративный синтез данных рандомизированных контролируемых исследований, когортных и наблюдательных работ, систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных в период 2006–2026 гг. Поиск проводился в базах PubMed, Semantic Scholar, ScienceDirect и OpenAlex. После скрининга 357 полнотекстовых статей для итогового анализа отобрано 48 наиболее релевантных источников. **Результаты.** Наиболее убедительные доказательства получены при интеграции непрерывного мониторинга с контингент-менеджментом — системой материального подкрепления за подтверждённую трезвость. Рандомизированные исследования демонстрируют отношение шансов 8–9 в пользу контингентного вознаграждения, увеличение доли дней воздержания с 23–31% до 54–85% и снижение количества стандартных порций алкоголя в неделю с 40 до 11. Техническая точность современных наручных сенсоров в лабораторных условиях достигает площади под ROC-кривой/area under the ROC curve (AUROC) 0,97 (чувствительность 89,8%, специфичность 90,6%), однако в полевых условиях чувствительность к отдельным дням употребления снижается до 54–78%. Ключевое преимущество непрерывного мониторинга — возможность отслеживать динамику эпизода употребления (скорость нарастания концентрации алкоголя, площадь под кривой), что независимо предсказывает алкоголь-ассоциированные последствия различной модальности. Приемлемость устройств для пациентов высока (81–96% готовы использовать повторно), основными барьерами остаются стигма, кожные реакции и отсутствие стандартизированных алгоритмов интерпретации данных. **Вывод.** Наручные трансдермальные сенсоры являются перспективным инструментом объективизации потребления алкоголя и поддержки поведенческих интервенций при РВУА. Для перехода к рутинному клиническому применению требуются

крупные многоцентровые РКИ с длительностью наблюдения не менее 48 недель, разработка автоматизированных аналитических программных конвейеров и анализ экономической эффективности

Ключевые слова: расстройство, вызванное употреблением алкоголя, непрерывный мониторинг алкоголя, трансдермальная концентрация алкоголя, носимые сенсоры, BACtrack Skyn, контингент-менеджмент, предотвращение рецидивов, объективизация потребления алкоголя

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-73-94

Для цитирования: Тимербулатов И. Ф., Тетенкова Е. Ю., Надеждин А. В. Роль носимых трансдермальных сенсоров для непрерывного мониторинга алкоголя в терапии расстройства, вызванного употреблением алкоголя (нарративный обзор). *Медицина* 2026; 14(2): 73-94. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-73-94

Введение

Расстройство, вызванное употреблением алкоголя, остаётся одной из ведущих причин предотвратимой смертности и инвалидизации, при этом существующие методы фармакотерапии и психосоциального вмешательства демонстрируют ограниченную эффективность в отношении долгосрочного поддержания ремиссии [1]. Ключевой проблемой клинической наркологии выступает объективизация данных о потреблении алкоголя в реальных условиях: традиционные методы (самоотчёт, периодическое тестирование) систематически занижают истинный уровень употребления и не позволяют охарактеризовать динамику интоксикации [2, 3]. В последнее десятилетие стремительное развитие цифровых технологий и носимых устройств привело к появлению нового класса инструментов — носимых трансдермальных сенсоров, способных пассивно и непрерывно регистрировать концентрацию алкоголя в транссудате кожи [4].

Настоящий литературный обзор представляет собой нарративный синтез современных научных данных о роли устройств непрерывного мониторинга алкоголя, преимущественно наручных трансдермальных сенсоров (BACtrack Skyn¹, WrisTAS), в терапии расстройств, вызванных употреблением алкоголя (РВУА) и предотвращении рецидивов. Анализируются результаты рандомизированных контролируемых исследований, когортных и наблюдательных работ, систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных в период 2006–2026 гг. Основное внимание уделяется эффективности контингент-менеджмента² с обратной связью от сенсоров, технической точности устройств, приемлемости для пациентов и клиницистов, а также барьерам для их рутинного клинического внедрения.

¹ В данной статье для обозначения концентрации алкоголя в крови мы используем стандартную международную аббревиатуру BAC (Blood Alcohol Concentration), широко применяемую в зарубежных исследованиях и в наименовании прибора (BACtrack Skyn).

² Контингент-менеджмент — метод поведенческой терапии, предусматривающий материальное поощрение участников за достижение целевых поведенческих критериев (в данном исследовании — подтвержденную трезвость)

Методология поиска и характеристики включённых исследований

Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Semantic Scholar, ScienceDirect и OpenAlex. Поисковый запрос: (continuous alcohol monitoring OR transdermal alcohol concentration OR wrist-worn alcohol sensor) AND (alcohol use disorder OR alcohol dependence OR harm alcohol use) AND (contingency management OR relapse prevention OR health monitoring). Первичный поиск выявил 1028 наиболее релевантных результатов. После исключения дубликатов скрининг по аннотациям проводился с использованием критериев включения PICO: популяция — взрослые (≥ 18 лет) с РВУА или проблемным употреблением алкоголя; вмешательство — сенсоры для непрерывного мониторинга алкоголя; дизайн — РКИ (рандомизированные контролируемые исследования), квазиэкспериментальные, когортные, качественные исследования, систематические обзоры или мета-анализы; исходы — количественные показатели эффективности лечения или предотвращения рецидивов; клиническая направленность — наличие клинических исходов, а не только технических характеристик сенсора. Из 357 полнотекстовых статей, прошедших скрининг, для итогового анализа были отобраны 135 источников, из которых в настоящем обзоре использовано 48 наиболее релевантных задачам настоящего обзора. Три источника, не связанные с ней напрямую, были использованы в качестве вспомогательных для обоснования отдельных тезисов и суждений. Для управления ссылками, удаления дубликатов, организации источников и автоматического форматирования библиографии использовался менеджер цитирований Zotero (версия 8.0). Характеристики включённых исследований варьировали по технологическому профилю: от лодыжечных трансдермальных устройств secure continuous remote alcohol monitor/безопасный непрерывный удалённый монитор алкоголя (SCRAM/SCRAMx) до наручных сенсоров нового поколения (BACtrack Skyn, WristAS, ORBIS), (Рис 1 и 2).

Рисунок 1. Внешний вид устройства непрерывного алкогольного мониторинга SCRAM CAM (<https://www.scramsystems.com/monitoring/scram-continuous-alcohol-monitoring/>).



Рисунок 2. Внешний вид устройства непрерывного алкогольного мониторинга BACtrack Skyn (<https://skyn.bactrack.com>)



Популяционный спектр включал лиц с тяжелым потреблением алкоголя, не обращающихся за лечением, амбулаторных пациентов с РВУА, контролируемых лиц в системе уголовного правосудия, пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени и лиц без определённого места жительства [5, 6]. Большинство исследований (свыше 70%) характеризуются малым размером выборки ($N < 50$), что является существенным ограничением доказательной базы.

Эффективность контингент-менеджмента, поддерживаемого непрерывным мониторингом

Наиболее убедительные данные о терапевтической эффективности непрерывного мониторинга алкоголя получены в исследованиях, интегрирующих его с процедурой контингент-менеджмента — системой материального подкрепления за подтверждённую трезвость. Прямые доказательства этого предоставляют ряд РКИ и квазиэкспериментальных работ.

В пилотном исследовании Barnett et al. (2011) с использованием лодыжечного сенсора SCRAM и с постепенно нарастающим графиком вознаграждения (\$5–17 в день при отсутствии детектированного употребления) доля воздерживающихся дней увеличилась с 23,3% на исходном уровне до 82,4% на второй неделе, а количество стандартных порций алкоголя в неделю снизилось с 40,0 до 11,1 (размер эффекта(d Коэна) 0,55–2,46) [7]. В другом РКИ Barnett et al. (2017) сравнивались условия денежного условного подкрепления и не условного подкрепления (вознаграждения выплачивалось вне зависимости от

воздержания от алкоголя) 30 участников, носивших SCRAM II/SCRAMx [8]. Доля дней без детектированного употребления составила 54,3% в контингентной группе против 31,2% в контрольной ($p = 0,05$, $d = 0,74$); число последовательных трезвых дней — 8,0 против 2,9 ($p = 0,03$, $d = 0,85$); лишь 7,1% в контрольной группе достигли низкорискового уровня употребления против 31,1% в контингентной группе [8].

Два наиболее методологически строгих РКИ Koffarnus et al. (2018, 2021) использовали удалённый алкотестер Soberlink с троекратным ежедневным тестированием. В первом исследовании ($n = 40$) процент дней абстиненции составил 85% в контингентной группе против 38% в неконтингентной, отношение шансов (OR) = 9,4 (95% ДИ 4,0–22,2) [9]. Во втором исследовании ($n = 36$) с частичным самофинансированием вознаграждения OR составил 8,2 [10]. Критически важным наблюдением стало то, что требование внесения депозита исключило 15 потенциальных участников, которые согласились участвовать, но не смогли внести платёж; при этом исключённые пациенты имели более низкий доход и более высокую тяжесть РВУА — серьёзная проблема эквивалентности для самофинансируемых моделей [10].

Dougherty et al. (2014, 2015) внесли вклад в понимание дозозависимых эффектов и их устойчивости [11, 12]. В РКИ с перекрестным дизайном ($n = 26$) оба условия контингент-менеджмента (\$25 и \$50 в неделю за отсутствие тяжёлого употребления) значительно снижали частоту тяжёлых эпизодов по сравнению с контрольным условием (\$0), причём \$50 было более эффективно в выходные дни, а также наблюдался «перенос эффекта»: участники, получившие контингент-менеджмент первыми, сохраняли более низкий уровень употребления и в контрольной фазе [11]. В лонгитудинальном исследовании с 80 участниками 12-недельная фаза контингент-менеджмента (\$50 в неделю при трансдермальной концентрации алкоголя/transdermal alcohol concentration (TAC) $\leq 0,03$ г/дл) привела к снижению дней тяжёлого употребления, причём эффекты сохранялись через 3 месяца после завершения интервенции [12].

Пилотное РКИ Brobbin et al. (2024, 2025) является первым, в котором наручный сенсор BACtrack Skyn использовался для контингент-менеджмента у пациентов после детоксикации ($n = 29$) [13, 14]. Критерием получения ваучера служил уровень TAC $< 115,660$ г/л. Хотя исследование не было формально спроектировано на проверку эффективности, высокая посещаемость сессий (91,1%), 32% полное воздержание и высокая приемлемость этих устройств свидетельствуют о клинической эффективности метода уже на этапе пилотного исследования (фаза ноль) [14]. При этом авторы отметили, что ручная проверка TAC-данных для принятия решения о выдаче ваучера создавала значительную нагрузку на персонал, что указывает на необходимость автоматизации [14].

В контексте уголовного правосудия программа «24/7 Sobriety» в Южной Дакоте, изученная Kilmer et al. (2013, 2012, 2024) и Midgette (2014), охватила более 17 000 жителей (свыше 10% мужчин в возрасте 18–40 лет в некоторых округах) с двукратным ежедневным тестированием на потребление алкоголя или непрерывным трансдермальным

мониторингом в сочетании с «быстрыми, определёнными и умеренными наказаниями за нарушения» (свифт-санкции)/swift sanctions) [15–18]. На популяционном уровне зафиксировано снижение повторных арестов за вождение в нетрезвом виде на 12% ($p = 0,023$) и арестов за насилие в семье на 9% ($p = 0,035$) [15]. Fell and Scolese (2021) в своём обзоре характеризуют данные как свидетельствующие о снижении рецидивной преступности на 50–90% в период активного мониторинга [19].

Для популяции с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени DiMartini et al. (2023, 2024) в пилотном исследовании с наручными сенсорами (WrisTAS/BARE/ORBIS) показали, что пациенты воспринимали устройство как мотивирующее к трезвости и обеспечивающее подотчётность. Количественные показатели приемлемости оставались высокими на протяжении исследования (оценка по шкале «Модель принятия технологий 2»/«Technology Acceptance Model 2», баллы 1,3–2,3) [6, 20]. Однако прямых исходов эффективности (снижение рецидивов употребления после трансплантации) получено не было [20]. Orme et al. (2024) оценили экономическую эффективность модели «abstinence-contingent wage supplement» (стимулирующая доплата за отказ от ПАВ при сохранении занятости) у бездомных взрослых с РВУА: добавочный коэффициент «затраты — дополнительный день трезвости» составил \$3894, что, по мнению авторов, может считаться приемлемым [5].

Таким образом, совокупность РКИ и когортных исследований демонстрирует, что контингент-менеджмент, поддерживаемый непрерывным или дискретным мониторингом алкоголя, даёт большие размеры эффекта (OR 8–9) и снижение дней тяжёлого употребления [8–12]. Однако большинство исследований проводилось с устройствами для лодыжки или приборами для определения алкоголя в выдыхаемом воздухе, тогда как данные исключительно для наручных ТАС-сенсоров в контексте контингент-менеджмента пока ограничены пилотными работами [13, 14].

Техническая точность трансдермальных сенсоров: корреляция с ВАС, чувствительность и специфичность

Техническая точность носимых ТАС-сенсоров является критическим параметром, определяющим их клиническую ценность. Мета-анализ Yu et al. (2022), объединивший 31 исследование, показал общую корреляцию ТАС с концентрацией алкоголя в крови или в выдыхаемом воздухе $r = 0,87$ (95% ДИ 0,80–0,93). При этом наручные устройства демонстрировали более сильную корреляцию и примерно вдвое меньшее время задержки детекции после употребления алкоголя по сравнению с лодыжечными: средняя задержка была 95,9 минут в целом по устройствам, но для наручных существенно короче [21]. Fairbairn and Kang (2019) в лабораторном сравнении показали, что прототип BACtrack Skyn отставал от измеряемой концентрации алкоголя в выдыхаемом воздухе/breath alcohol

concentration (BrAC) на 24 минуты против 69 минут у SCRAM, что обуславливает клинически значимое преимущество для детекции в реальном времени [22].

Однако показатели чувствительности в полевых условиях оказываются значительно ниже лабораторных. В систематическом обзоре Brobbin et al. (2022), охватившем 32 исследования, чувствительность WristAS варьировала от 24% до 85,6%, а SCRAM при заводских пороговых значениях — от 39,9% до 68,5% [23]. В другом систематическом обзоре 13 исследований показано, что трансдермальные сенсоры алкоголя демонстрируют положительную корреляцию с концентрацией алкоголя в выдыхаемом воздухе ($r = 0,56–0,79$), однако стандартные критерии обнаружения обладают низкой чувствительностью (до 39,9%), более того устройства WristAS и ранние версии Skyn, страдают от высокого процента отказов (17–38%), хотя применение математических моделей обработки результатов позволяет повысить точность оценки до 70–82% [24].

В полевом исследовании Richards et al. (2023) чувствительность BACtrack Skyn для детекции употребления алкоголя составила 54–78%, что существенно ниже, чем требуется для надёжного выявления рецидивов в клинической практике, где даже один день употребления алкоголя имеет прогностическое значение [25]. White et al. (2025) в рамках протокола контингент-менеджмента обнаружили, что при сопоставлении с данными ретроспективного самоотчёта (TLFB) показатель BrAC выявил 63% дней, которые участники обозначили как «дни с употреблением алкоголя». Показатель TAC (трансдермальная концентрация алкоголя) выявил только 59% таких дней. Однако специфичность TAC оказалась выше: он правильно идентифицировал 82% дней без употребления, тогда как BrAC — только 66%. Кроме того, согласие между объективными измерениями и самоотчётом снижалось к концу четырёх недельного исследования: для TAC — с 75% до 58%, для BrAC — с 82% до 75% [26].

Важный парадокс, выявленный Alessi et al. (2019), состоит в том, что непрерывный SCRAM мониторинг в течение трёх месяцев детектировал употребление у 92,1% участников, тогда как самоотчёт — только у 46,6% ($p = 0,03$). Медиана продолжительности воздержания по SCRAM составила 26,0 дней против 39,0 дней по самоотчёту ($p < 0,001$) [2]. Это кажущееся противоречие разрешается различием двух феноменов: непрерывный TAC-мониторинг за длительный период суммарно выявляет больше употребления, чем вспоминает пациент (ретроспективное недооценка), но в рамках отдельного дня TAC-сенсор с несовершенной чувствительностью пропускает некоторые эпизоды, о которых пациент помнит и сообщает в отчёте.

Современные методы машинного обучения существенно улучшают точность по сравнению с простыми оценками пороговых значений концентрации алкоголя. Fairbairn et al. (2025) на выборке из 256 лабораторных и 27 полевых наблюдений с использованием наручного TAC-сенсора с 20-секундным интервалом получили AUROC 0,966, чувствительность 89,8% и специфичность 90,6% для детекции употребления [27]. Ariss et al. (2023) показали, что серийные версии BACtrack Skyn в сочетании с алгоритмами деревьев с экстремальной

рандомизацией (ансамблевым методом машинного обучения) дают оценку BrAC в реальном времени с ошибкой 0,007 г/дл в лаборатории и 0,019 г/дл в полевых условиях — по сравнению с 29–53% ошибок у ручных прототипов [28]. Didier и et al. (2024) достигли 97% точности (AUCROC 0,98) при использовании моделей случайного леса и логистической регрессии на артефакт-скорректированных данных BACtrack [29].

Kianersi et al. (2023) разработали конвейер обработки сигналов с чувствительностью 70,9% и специфичностью 73,9%, оценив время начала употребления с медианной ошибкой 59 минут, а количество доз — со средней абсолютной ошибкой, составившей 2,8 стандартной порции ВОЗ [30].

Таким образом, технические характеристики современных наручных TAC-сенсоров в лабораторных условиях достигают клинически приемлемого уровня (AUROC 0,97), но в реальных полевых условиях чувствительность к отдельным дням употребления остаётся умеренной (54–78%), что требует осторожности при интерпретации отсутствия сигнала как доказательства трезвости.

Характеристика особенностей употребления: что даёт TAC дополнительно к самоотчёту и BrAC

Ключевое преимущество непрерывного TAC-мониторинга перед периодическим тестированием и самоотчётом заключается в возможности извлекать динамические характеристики эпизода употребления алкоголя: площадь под кривой (AUC), пик TAC, скорость нарастания, скорость снижения, длительность. Russell et al. (2022) на выборке из 222 молодых взрослых с использованием SCRAM-CAM показали, что TAC-признаки сильно коррелируют с утренними отчётами о количестве выпитого ($r = 0,6–0,7$) и то, что важнее — предсказывают алкоголь-ассоциированные психические, физические и социальные последствия в рамках одного дня после поправки на количество порций в самоотчете. Более высокий пик, большая AUC, более быстрая скорость нарастания и более быстрая скорость снижения — каждый из этих признаков независимо вносил вклад в прогноз последствий [31].

В своей следующей работе Russell et al. (2025) с использованием непрерывных TAC-сенсоров у 79 студентов колледжа выявлено, что более быстрая скорость нарастания и более длительный подъём независимо предсказывали алкоголь-ассоциированные проблемы даже после контроля пикового TAC — то есть скорость и темп употребления представляют собой самостоятельные и клинически значимые измерения риска, не сводимые к количеству выпитого [32]. Gunn et al. (2021) применили кластерный анализ к TAC-данным SCRAM и выделили три фенотипа эпизодов: наиболее частый — медленный подъём и снижение, меньше порций, реже в выходные; наиболее «рисковый» — самый высокий пик и AUC, больше порций, чаще в выходные; самый быстрый спад от пика [33].

Такое фенотипирование открывает возможности для персонализированных интервенций, ориентированных не на количество порций, а на топологию эпизода.

Dougherty et al. (2015) разработали и валидировали математическую модель для оценки количества выпитых стандартных порций на основе параметров ТАС (время до пика, AUC, пол), достигнув приемлемой точности в валидационной выборке [34]. Simons et al. (2015) показали, что AUC, полученная с помощью WrisTAS, коррелировала с симптомами алкогольной зависимости как внутри-, так и межиндивидуально, причём исходная тяжесть зависимости предсказывала эпизоды с более высоким пиком ТАС и более быстрым временем до достижения пика концентрации [35]. Таким образом, ТАС-признаки не просто детектируют факт употребления, но несут клиническую информацию, связанную с тяжестью расстройства и риском последствий.

Приемлемость и барьеры внедрения

Приемлемость носимых устройств — критический фактор, определяющий возможность их рутинного клинического применения. В систематическом обзоре Brobbin et al. (2022), объединившем 22 исследования, общая комплаентность была высокой, но выявлены барьеры мешающие применению: физический дискомфорт (следы на коже, зуд, сыпь), видимость устройства (стигма), необходимость регулярной выгрузки данных и зарядки [36]. Уровень приемлемости варьировал в зависимости от типа устройства и популяции. В исследовании Alessi et al. (2017) с 100 амбулаторными пациентами с РВУА, носившими SCRAMx, 84% предоставили полные 12-недельные данные, 96% вернули браслеты неповреждёнными, 81% сообщили, что браслет помог им снизить употребление, и 75% согласились бы носить его дальше. Однако 58–61,5% сообщили о следах на коже, и 9% потенциальных участников отказались от участия из-за устройства [37].

Для наручных устройств данные также обнадеживающие. Merrill et al. (2022) сообщили о доступности данных о 85% времени ношения Skyn, причём большинство пропусков связано с ожидаемым снятием для гигиенических процедур или зарядки [38]. Rosenberg et al. (2023) получили 11 504 часа ТАС-данных от 84 студентов колледжа за 5–7 дней, с наличием данных в 567 из 602 возможных дней [39]. В 28-дневном исследовании Courtney et al. (2023) данные были доступны в 74,2% времени, при этом 20,7% потеряно из-за синхронизации/зарядки и 5,1% — из-за снятия устройства [40]. В клинической популяции лиц с РВУА Brobbin et al. (2024) обнаружили 14,5% пропущенных данных Skyn и 16,4% зарегистрированных как снятие устройства — показатели существенно выше, чем у здоровых тяжело пьющих [41].

Качественное исследование Brobbin et al. (2025) с 16 пациентами AUD-служб Южного Лондона выявило, что 15 из 16 согласились бы носить устройство снова. Темы, поднятые пациентами: роль Skyn как сдерживающего фактора, мотивационного инструмента и

средства сокращения визитов для тестирования на алкоголь. Шесть из 16 сообщили о кожных побочных эффектах (зуд, боль, сыпь), но никто не счёл это препятствием для повторного использования [42]. Barrio et al. (2019) в опросе 68 амбулаторных пациентов с алкогольной зависимостью выявили, что стигма является основным недостатком, особенно у женщин [43].

Восприятие клиницистов изучено в двух качественных работах. DiMartini et al. (2025) опросили 13 гепатологов: 77% видели ценность объективных данных об употреблении алкоголя для клинических решений, но выразили обеспокоенность по поводу объёма и сложности генерируемых данных [20]. Brobbin et al. (2025) в интервью с 10 сотрудниками алкогольных служб выявили, что персонал рассматривает TAS как потенциально полезный инструмент, но скептически относится к применимости для всех пациентов, обеспокоен его стоимостью и указывает на необходимость обучения и выделенного времени для выгрузки данных [42].

Таким образом, общая приемлемость наручных TAS-устройств высока (81–96% участников согласились бы носить их снова), но физический дискомфорт, стигма (особенно для лодыжечных устройств) и гендерные различия в приемлемости требуют внимания [44]. Клиническое внедрение сдерживается не технологическими ограничениями как таковыми, а отсутствием стандартизированных аналитических программных конвейеров для превращения «сырых» TAS-данных в клинически действенные решения.

Применение в специализированных популяциях: уголовное правосудие, алкоголь-ассоциированное заболевание печени, бездомность

Непрерывный мониторинг алкоголя нашёл наиболее широкое применение в системе уголовного правосудия, где он служит альтернативой тюремному заключению и инструментом надзора. Помимо программы «24/7 Sobriety» в Южной Дакоте [15,17], пилотное РКИ Averill et al. (2018), с 37 мужчинами осуждёнными за вождение в нетрезвом виде, показало значимый временной эффект (снижение среднего недельного пика TAS с 0,15 на 1-й неделе до 0,09 на 6-й, $p = 0,005$), но не выявило группового эффекта между контингент-менеджментом, обратной связью и контролем [45]. Fell and Scolese (2021) в своём обзоре делают вывод, что устройство блокировки зажигания автомобиля и трансдермальный мониторинг алкоголя снижают рецидивную преступность на 50–90% в период активного использования устройства [19].

DiMartini et al. (2023) провели пилотное исследование с участием 27 пациентов с алкоголь-ассоциированным заболеванием печени, где сохранение трезвости прямо связано с правом на трансплантацию и выживаемостью трансплантата. Высокая начальная

приемлемость устройства ТАС по шкале принятия технологий ТАМ-2 (1,2–2,2 балла) сохранялась к концу исследования без значимого снижения [6]. В качественном исследовании DiMartini et al. (2024) пациенты описали специфические механизмы, с помощью которых устройство им помогает: улучшение воспоминания о паттернах употребления и усиление подотчётности — эффекты, которые не достигаются стандартными биомаркерами (фосфатидилэтанол и этилглюкоронид) или самоотчётами [20]. Однако клиницисты, принявшие участие в исследовании, выразили обеспокоенность по поводу сложности и объёма данных, что указывает на необходимость автоматизированных алгоритмов, представляющих сводку «трезв/не трезв» вместо графиков концентрации алкоголя. Liu and Kwan Man (2023) в обзоре отмечают, что фосфатидилэтанол (чувствительность 100%, специфичность 96%) и этилглюкоронид (89,3% и 98,9%) остаются референсными биохимическими тестами, а носимые устройства — дополнением, а не заменой [46].

В работе Orme et al. (2025) изучалась модель финансового поощрения трезвости среди бездомных с синдромом зависимости от алкоголя. Участники трудились в некоммерческих организациях, и их вознаграждение повышалось при объективном контроле употребления через носимый детектор этанола [5]. Предельные затраты на один дополнительный день воздержания достигли \$3894, что находится в диапазоне затрат на иные высокоинтенсивные вмешательства для данной уязвимой группы.

Rash et al. (2019) в исследовании тяжело пьющих посетителей бесплатных столовых ($n = 22$) выявили разительное расхождение метрик: доля не употребляющих по данным BrAC составила 93%, по ТАС — 58%, по самоотчёту — 57%, что подчёркивает проблему выбора «золотого стандарта» в маргинализированных популяциях [47].

Таким образом, наиболее серьёзные доказательства для непрерывного мониторинга в специализированных популяциях получены в системе уголовного правосудия (снижение рецидивной преступности) и у бездомных (экономическая эффективность), тогда как для алкогольного поражения печени и других высокорисковых клинических групп данные ограничены пилотными исследованиями с малой выборкой.

Ограничения доказательной базы и нерешённые вопросы

Несмотря на обнадеживающие результаты, доказательная база по наручным ТАС-сенсорам имеет ряд существенных ограничений, которые необходимо преодолеть для перехода к рутинному клиническому применению.

Во-первых, существующие РКИ, за редким исключением (Koffarnus et al., 2018, 2021; Barnett et al., 2017), имеют малый размер выборки (обычно $N < 50$), короткую продолжительность (9–26 недель) и зачастую высокий процент отсева, что ограничивает статистическую

мощность и обобщаемость [8–10, 14]. Исследований с длительностью наблюдения ≥ 48 недель, которые необходимы для оценки устойчивости антикрейвингового эффекта и частоты поздних рецидивов, практически нет.

Во-вторых, значительная гетерогенность в изучаемых устройствах (лодыжечные SCRAM vs. наручные Skyn/WrisTAS vs. алкотестеры), схемах контингент-менеджмента (размер и график вознаграждения), популяциях (добровольные vs. обязательные, с коморбидным ожирением vs. без, с СД2 vs. без) и исходах (дни воздержания vs. дни тяжёлого употребления vs. госпитализации) затрудняет проведение мета-анализов и формулирование универсальных рекомендаций.

В-третьих, остаётся открытым вопрос обобщаемости: подавляющее большинство данных получено на выборках из США и Великобритании, с преобладанием белых участников (в некоторых исследованиях до 87–89%) [14, 20]. Данных о применении в других культурных и расовых группах недостаточно.

В-четвёртых, практически отсутствуют данные о долгосрочной безопасности и эффективности при многолетнем применении в контексте РВУА. Хотя профиль безопасности ТАС-устройств (кожные реакции, дискомфорт) в целом благоприятный, неизвестно, развивается ли толерантность к антикрейвинговому эффекту (как это наблюдается для некоторых фармакологических препаратов) и как часто происходят рецидивы после прекращения мониторинга. Исследования с длительным периодом наблюдения (≥ 12 месяцев после окончания мониторинга) отсутствуют.

В-пятых, не решены ключевые организационные вопросы: какой конкретный ТАС-сенсор и с какими аналитическими алгоритмами (простой порог vs. машинное обучение) наиболее эффективен; какова оптимальная продолжительность курса мониторинга (3, 6, 12 месяцев); эффективно ли сочетание ТАС-мониторинга с существующими препаратами (налтрексон, акампросат, налмефен); какова экономическая эффективность такого лечения по сравнению со стандартной терапией.

Наконец, сохраняются опасения по поводу справедливости доступа: модели, требующие от пациента наличия смартфона с iOS, регулярной синхронизации, зарядки устройства и (в случае самофинансируемого контингент-менеджмента) внесения депозита, создают порог для участия, исключая пациентов с низким доходом и наибольшей клинической тяжестью [10]. Barrio et al. (2019) показали, что стигма является более выраженной проблемой для женщин [43], а Rodríguez and Russell (2023) — что мужчины оценивают лодыжечный SCRAM-CAM более позитивно, чем женщины, что указывает на необходимость гендерно-специфических подходов [44].

Заключение: синтез доказательств и направления будущих исследований

Накопленные к настоящему моменту данные позволяют с уверенностью утверждать, что носимые трансдермальные сенсоры для непрерывного мониторинга алкоголя, в особенности наручные устройства нового поколения (BACtrack Skyn), открывают новую главу в объективизации потребления алкоголя и поддержке поведенческих интервенций при РВУА. Наиболее убедительные результаты получены при интеграции непрерывного мониторинга с контингент-менеджментом: рандомизированные исследования демонстрируют отношения шансов 8–9 в пользу контингентного вознаграждения [8–10], а популяционные программы типа «24/7 Sobriety» — снижение повторных арестов на 9–12% [15]. Технические характеристики современных наручных устройств в лабораторных условиях достигли клинически приемлемого уровня (AUROC 0,97), хотя полевая чувствительность к отдельным дням употребления остаётся умеренной (54–78%) [25, 27].

Ключевым отличием непрерывного ТАС-мониторинга от периодического тестирования является возможность характеризовать динамику эпизода употребления: скорость нарастания, длительность, площадь под кривой — параметры, которые независимо предсказывают алкоголь-ассоциированные последствия и могут использоваться для фенотипирования (Russell et al., 2022, 2025; Gunn et al., 2021). Это открывает перспективы для персонализированных интервенций, ориентированных не только на количество потреблённого алкоголя, но и на темп и топологию употребления.

Приемлемость устройств для пациентов в целом высока (81–96% готовы использовать снова), однако стигма (особенно для лодыжечных устройств), кожные реакции, гендерные различия и необходимость регулярной синхронизации остаются барьерами [36, 37, 42]. Клиническое внедрение упирается не столько в технологические ограничения, сколько в отсутствие стандартизированных аналитических программных конвейеров и автоматизированных алгоритмов, превращающих «сырые» ТАС-данные в клинически действенные решения [13, 20].

Основным вызовом для будущих исследований является переход от обнадёживающих, но методологически ограниченных пилотных и обсервационных работ к крупным, многоцентровым РКИ с длительностью наблюдения не менее 48–52 недель, чтобы окончательно подтвердить эффективность наручных ТАС-сенсоров для предотвращения рецидивов и определить оптимальные терапевтические стратегии. Критически важными направлениями являются: изучение устойчивости антикрейвингового эффекта во времени и частоты рецидивов после прекращения мониторинга; разработка и валидация автоматизированных алгоритмов для клинической интерпретации ТАС-данных [48, 49]; уточнение профиля безопасности и эффективности в различных подгруппах (по полу, ИМТ, коморбидным психическим расстройствам); анализ экономической эффективности и поиск устойчивых моделей финансирования, не создающих барьеров для пациентов с низким

доходом; интеграция ТАС-мониторинга с другими цифровыми инструментами (just-in-time adaptive intervention/адаптивное вмешательство «точно в срок»), ИИ-предикция на основе физиологических данных для создания комплексных платформ поддержки ремиссии.

Только после проведения дополнительных исследований станет возможным окончательно определить место наручных трансдермальных сенсоров в реальной практике лечения расстройства, вызванного употреблением алкоголя.

Декларация об этической неоднозначности

Авторы полностью осознают этическую неоднозначность обсуждаемых технологий. Несмотря на доказанную клиническую полезность данных устройств, включая объективный мониторинг воздержания от алкоголя и поддержку терапевтических интервенций — те же самые инструменты могут быть использованы для целей, выходящих за пределы клинической этики: принудительного надзора со стороны работодателей или страховых организаций, негласного сбора поведенческих данных уязвимых групп, а также судебно-административного контроля вне валидированных клинических протоколов и юридических оснований.

Указанные технологии неизбежно порождают противоречие между поддержкой пациента и надзором, между усилением мотивации и подменой автономии личности внешним подкреплением. Такие системы вписываются в логику так называемой надзорно-капиталистической биополитики, где непрерывный сбор поведенческих данных и алгоритмическое управление создают риск тотального контроля [50, 51].

Авторский вклад

Все авторы внесли равный и существенный вклад в подготовку настоящего нарративного обзора на всех этапах его подготовки: концептуализацию идеи и структуры обзора, поиск и анализ литературы, интерпретацию данных, написание и редактирование текста, а также окончательное утверждение рукописи.

Список литературы

1. Celik M, Gold MS, Fuehrlein B. A narrative review of current and emerging trends in the treatment of alcohol use disorder. *Brain Sci.* 2024 Mar 20;14(3):294. doi: 10.3390/brainsci14030294
2. Alessi S, Petry N, Barnett N. Objective continuous monitoring of alcohol consumption for three months among alcohol use disorder treatment outpatients. *Alcohol Fayettev N.* 2019 Dec;81:131–8. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.01.008

3. Надеждин АВ., Тетенова ЕЮ., Колгашкин АО. и др. Предикторы ложноотрицательных результатов теста AUDIT-4 среди пациентов многопрофильной клинической больницы, госпитализированных по неотложным показаниям. Наркология. 2021;20(10):36–48. doi: 10.25557/1682-8313.2021.10.36-48
4. Fairbairn CE, Bosch N. A new generation of transdermal alcohol biosensing technology: practical applications, machine learning analytics, and questions for future research. *Addiction*. 2021. doi: 10.1111/add.15523
5. Orme S, Zarkin GA, Dunlap LJ, Luckey J, Toegel F, Novak MD, et al. Cost and cost-effectiveness of abstinence-contingent wage supplements for adults experiencing homelessness and alcohol use disorder. *J Subst Use Addict Treat*. 2025 Feb;169:209569. doi: 10.1016/j.josat.2024.209569
6. DiMartini A, Behari J, Dunn M, Bataller RA, Jakicic JM, McNulty M, et al. Challenges and solutions for monitoring alcohol use in patients with alcohol related liver disease: pilot study of a wearable alcohol biosensor. *Psychosom Med*. 2023 Sep 1;85(7):596–604. doi: 10.1097/PSY.0000000000001203
7. Barnett N, Tidey J, Murphy JG, Swift R, Colby S. Contingency management for alcohol use reduction: a pilot study using a transdermal alcohol sensor. *Drug Alcohol Depend*. 2011. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.023
8. Barnett NP, Celio MA, Tidey JW, Murphy JG, Colby SM, Swift RM. A preliminary randomized controlled trial of contingency management for alcohol use reduction using a transdermal alcohol sensor. *Addict Abingdon Engl*. 2017 Jun;112(6):1025–35. doi: 10.1111/add.13767 PubMed PMID: 28107772
9. Koffarnus MN, Bickel WK, Kablinger AS. Remote alcohol monitoring to facilitate incentive-based treatment for alcohol use disorder: a randomized trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 Dec;42(12):2423–31. doi: 10.1111/acer.13891
10. Koffarnus MN, Kablinger AS, Kaplan BA, Crill EM. Remotely administered incentive-based treatment for alcohol use disorder with participant-funded incentives is effective but less accessible to low-income participants. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2021 Oct;29(5):555–65. doi: 10.1037/pha0000503
11. Dougherty DM, Hill-Kapturczak N, Liang Y, Karns TE, Cates SE, Lake SL, et al. Use of continuous transdermal alcohol monitoring during a contingency management procedure to reduce excessive alcohol use. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Sep 1;142:301–6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.039
12. Dougherty DM, Karns TE, Mullen J, Liang Y, Lake SL, Roache JD, et al. Transdermal alcohol concentration data collected during a contingency management program to reduce at-risk drinking. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Mar 1;148:77–84. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.12.021
13. Brobbin E, Deluca P, Parkin S, Drummond C. Use of transdermal alcohol sensors in conjunction with contingency management to reduce alcohol consumption in people with alcohol dependence attending alcohol treatment services: protocol for a pilot feasibility randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2024 Jul 31;13:e57653. doi:10.2196/57653
14. Brobbin E, Drummond C, Parkin S, Deluca P. Use of wearable transdermal alcohol sensors for monitoring alcohol consumption after detoxification with contingency management: pilot randomized feasibility trial. *JMIR Hum Factors*. 2025 Mar 14;12(1):e64664. doi: 10.2196/64664
15. Kilmer B, Nicosia N, Heaton P, Midgette G. Efficacy of frequent monitoring with swift, certain, and modest sanctions for violations: insights from south dakota's 24/7 sobriety project. *Am J Public Health*. 2013 Jan;103(1):e37–43. doi: 10.2105/AJPH.2012.300989
16. Kilmer B, Nicosia N, Heaton P, Midgette G. An innovative way to curb problem drinking: South Dakota's 24/7 sobriety project [internet]. RAND Corporation; 2012 [cited 2026 Apr 26]. Available from: https://www.rand.org/pubs/research_briefs/RB9692.html. doi: 10.7249/RB9692
17. Kilmer B, Midgette G, Nicosia N. Combining frequent alcohol testing with swift-certain-fair sanctions: summary of the peer-reviewed literature on 24/7 sobriety and ideas for future research. *Fed Sentencing Report*. 2024 Apr;36(4):201–8. doi: 10.1525/fsr.2024.36.4.201

18. Midgette G. Monitoring with swift, certain, and moderate sanctions to reduce alcohol-related crime: the South Dakota 24/7 sobriety program [Internet]. RAND Corporation; 2014 [cited 2026 Apr 26]. Available from: https://www.rand.org/pubs/rgs_dissertations/RGSD339.html. doi: 10.7249/RGSD339
19. Fell JC, Scolese J. The effectiveness of alcohol monitoring as a treatment for driving-while-intoxicated (DWI) offenders: A literature review and synthesis. *Traffic Inj Prev*. 2021;22(sup1):S1–7. doi: 10.1080/15389588.2021.1980783
20. DiMartini A, Behari J, Punzi J, Dunn M, Bataller R, Jakicic JM, et al. What hepatology clinicians and their patients with alcohol-related liver disease think of wearable alcohol biosensors to aid abstinence from alcohol: A qualitative study. *Drug Alcohol Rev*. 2025 Feb;44(2):532–54. doi: 10.1111/dar.13978
21. Yu J, Fairbairn CE, Gurrieri L, Caumiant EP. Validating transdermal alcohol biosensors: a meta-analysis of associations between blood/breath-based measures and transdermal alcohol sensor output. *Addiction*. 2022;117(11):2805–15. doi: 10.1111/add.15953
22. Fairbairn CE, Kang D. Temporal Dynamics of Transdermal Alcohol Concentration Measured via New-Generation Wrist-Worn Biosensor. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(10):2060–9. doi: 10.1111/acer.14172
23. Brobbin E, Deluca P, Hemrage S, Drummond C. Accuracy of wearable transdermal alcohol sensors: systematic review. *J Med Internet Res*. 2022 Apr 14;24(4):e35178. doi: 10.2196/35178
24. van Egmond K, Wright CJC, Livingston M, Kuntsche E. Wearable transdermal alcohol monitors: a systematic review of detection validity, and relationship between transdermal and breath alcohol concentration and influencing factors. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Oct;44(10):1918–32. doi: 10.1111/acer.14432 PubMed PMID: 32767791.
25. Richards VL, Barnett NP, Cook RL, Leeman RF, Souza T, Case S, et al. Correspondence between alcohol use measured by a wrist-worn alcohol biosensor and self-report via ecological momentary assessment over a 2-week period. *Alcohol Hanover York Cty Pa*. 2023 Feb;47(2):308–18. doi: 10.1111/acer.14995
26. White B, Haczkiwicz C, Mack A, Hill-Kapturczak N, Vingren J, Blumenthal H, et al. B – 120 Detection performance of objective alcohol use measures relative to retrospective self-report. *Arch Clin Neuropsychol*. 2025 Nov 1;40(Supplement_2):ii279. doi: 10.1093/arclin/acaf084.270
27. Fairbairn CE, Han J, Caumiant EP, Benjamin AS, Bosch N. A wearable alcohol biosensor: Exploring the accuracy of transdermal drinking detection. *Drug Alcohol Depend*. 2025 Jan 1;266:112519. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.112519
28. Ariss T, Fairbairn CE, Bosch N. Examining new-generation transdermal alcohol biosensor performance across laboratory and field contexts. *Alcohol Hanover York Cty Pa*. 2023 Jan;47(1):50–9. doi: 10.1111/acer.14977
29. Didier NA, King AC, Polley EC, Fridberg DJ. Signal processing and machine learning with transdermal alcohol concentration to predict natural environment alcohol consumption. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2024 Apr;32(2):245–54. doi: 10.1037/pha0000683
30. Kianersi S, Ludema C, Agle J, Ahn YY, Parker M, Ideker S, et al. Development and validation of a model for measuring alcohol consumption from transdermal alcohol content data among college students. *Addict Abingdon Engl*. 2023 Oct;118(10):2014–25. doi: 10.1111/add.16228
31. Russell MA, Turrise RJ, Smyth JM. Transdermal sensor features correlate with ecological momentary assessment drinking reports and predict alcohol-related consequences in young adults' natural settings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022 Jan;46(1):100–13. doi: 10.1111/acer.14739
32. Russell MA, Richards VL, Turrise RJ, Li Y, Mallett KA. Alcohol consumption dynamics and day-to-day experiences of alcohol-related problems: Combining transdermal alcohol concentration sensors and daily self-reports in young adults' natural settings. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2025 Dec 18;10.1037/pha0000819. doi: 10.1037/pha0000819

33. Gunn RL, Steingrimsson JA, Merrill JE, Souza T, Barnett N. Characterising patterns of alcohol use among heavy drinkers: A cluster analysis utilising alcohol biosensor data. *Drug Alcohol Rev.* 2021 Nov;40(7):1155–64. doi: 10.1111/dar.13306
34. Dougherty DM, Hill-Kapturczak N, Liang Y, Karns TE, Lake SL, Cates SE, et al. The potential clinical utility of transdermal alcohol monitoring data to estimate the number of alcoholic drinks consumed. *Addict Disord Their Treat.* 2015 Sep;14(3):124–30. doi: 10.1097/ADT.000000000000060
35. Simons JS, Wills TA, Emery NN, Marks RM. Quantifying alcohol consumption: Self-report, transdermal assessment, and prediction of dependence symptoms. *Addict Behav.* 2015 Nov;50:205–12. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.06.042
36. Brobbin E, Deluca P, Hemrage S, Drummond C. Acceptability and feasibility of wearable transdermal alcohol sensors: systematic review. *JMIR Hum Factors.* 2022 Dec 23;9(4):e40210. doi: 10.2196/40210
37. Alessi SM, Barnett NP, Petry NM. Experiences with SCRAMx alcohol monitoring technology in 100 alcohol treatment outpatients. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Sep 1;178:417–24. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.05.031
38. Merrill J, Gunn R, Neary A, Souza T, Barnett N. Feasibility and acceptability of a wrist-worn transdermal alcohol biosensor to collect data in the field [Internet]. 2022 [cited 2026 May 3]. Available from: <http://hdl.handle.net/10125/79824>. doi: 10.24251/HICSS.2022.488
39. Rosenberg M, Kianersi S, Luetke M, Jozkowski K, Guerra-Reyes L, Shih PC, et al. Wearable alcohol monitors for alcohol use data collection among college students: feasibility and acceptability. *Alcohol Fayettev N.* 2023 Sep;111:75–83. doi: 10.1016/j.alcohol.2023.05.007
40. Courtney JB, Russell MA, Conroy DE. Acceptability and validity of using the BACtrack skyn wrist-worn transdermal alcohol concentration sensor to capture alcohol use across 28 days under naturalistic conditions – A pilot study. *Alcohol Fayettev N.* 2023 May;108:30–43. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.11.004
41. Brobbin E, Deluca P, Coulton S, Parkin S, Drummond C. Comparison of transdermal alcohol concentration and self-reported alcohol consumption in people with alcohol dependence attending community alcohol treatment services. *Drug Alcohol Depend.* 2024 Mar 1;256:111122. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.111122
42. Brobbin E, Parkin S, Deluca P, Drummond C. A qualitative exploration of the experiences of transdermal alcohol sensor devices amongst alcohol service practitioners (South London, UK). *Addict Res Theory.* 2025 Jan 2;33(1):36–47. doi: 10.1080/16066359.2024.2309869
43. Barrio P, Teixidor L, Andreu M, Gual A. What do real alcohol outpatients expect about alcohol transdermal sensors? *J Clin Med.* 2019 Jun 5;8(6):795. Located at: Crossref. doi: 10.3390/jcm8060795
44. Rodríguez GC, Russell MA. acceptability and anklet user experience with the SCRAM-CAM transdermal alcohol concentration sensor in regularly drinking young adults' natural environments. *Alcohol Fayettev N.* 2023 Sep;111:51–8. doi: 10.1016/j.alcohol.2023.04.005
45. Averill F, Brown TG, Robertson RD, Tchomgang A, Berbiche D, Nadeau L, et al. Transdermal alcohol monitoring combined with contingency management for driving while impaired offenders: A pilot randomized controlled study. *Traffic Inj Prev.* 2018 Jul 4;19(5):455–61. doi: 10.1080/15389588.2018.1448079
46. Liu J, Man K. Biomarkers for monitoring alcohol sobriety after liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug;38(8):1227–32. doi: 10.1111/jgh.16269
47. Rash CJ, Petry NM, Alessi SM, Barnett NP. Monitoring alcohol use in heavy drinking soup kitchen attendees. *Alcohol Fayettev N.* 2019 Dec;81:139–47. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.10.001

48. Zetterström A, Hämäläinen MD, Winkvist M, Söderquist M, Öhagen P, Andersson K, et al. The clinical course of alcohol use disorder depicted by digital biomarkers. *Front Digit Health*. 2021 Dec 7;3:732049. doi: 10.3389/fdgth.2021.732049
49. Wallden M, Dahlberg G, Månflod J, Knez R, Winkvist M, Zetterström A, et al. Evaluation of 6 years of ehealth data in the alcohol use disorder field indicates improved efficacy of care. *Front Digit Health*. 2024 Jan 5;5. Located at: Crossref. doi: 10.3389/fdgth.2023.1282022
50. Zuboff S. The age of surveillance capitalism: the fight for a human future at the new frontier of power. First edition. New York: PublicAffairs; 2019. 691 p.
51. Baruphakēs G. Technofeudalism: what killed capitalism. London: The Bodley Head; 2023. 281 p.

The role of wearable transdermal sensors for continuous alcohol monitoring in the treatment of alcohol use disorder (a narrative review)

Timurbulatov I. F.¹

Tetenova E. Yu.¹

Nadezhdin A. V.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding Author: Alexey V. Nadezhdin; **e-mail:** aminazin@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship support.

Conflict of Interest. The authors declare no potential conflict of interest, including financial and non-financial relationships, and no contact with the manufacturers of the devices discussed in this work.

Received: 16.04.2026

Accepted: 04.05.2026

Abstract

Objective. To analyze the role of wearable transdermal sensors for continuous alcohol monitoring (primarily wrist-worn BACtrack Skyn and WristAS devices) in the treatment of alcohol use disorder and relapse prevention. **Methods.** A narrative synthesis of data from randomized controlled trials, cohort and observational studies, systematic reviews, and meta-analyses published between 2006 and 2026. Searches were conducted in PubMed, Semantic Scholar, ScienceDirect, and OpenAlex. After screening 357 full-text articles, 48 of the most relevant sources were selected for final analysis. **Results.** The most compelling evidence comes from integrating continuous monitoring with contingency management—a system of material reinforcement for verified abstinence. Randomized trials demonstrate odds ratios of 8–9 in favor of contingent reinforcement, an increase in the proportion of abstinent days from 23–31% to 54–85%, and a reduction in standard drinks per week from 40 to 11. The technical accuracy of modern wrist-worn sensors in laboratory settings reaches an area under the ROC curve (AUROC) of 0,97 (sensitivity 89,8%, specificity 90,6%); however, in field settings, sensitivity to individual drinking days decreases to 54–78%. A key advantage of continuous monitoring is the ability to characterize drinking episode dynamics (rate of ascent, area under the curve), which independently predicts alcohol-related consequences. Device acceptability among patients is high (81–96% would use them again), with stigma, skin reactions, and the lack of standardized data interpretation algorithms remaining the main barriers. **Conclusion.** Wrist-worn transdermal sensors are a promising tool for objectifying alcohol consumption and supporting behavioral interventions for AUD. Transitioning to routine clinical practice requires large multicenter RCTs with observation periods of at least 48 weeks, the development of automated analytical pipelines, and cost-effectiveness analyses.

Keywords: alcohol use disorder, continuous alcohol monitoring, transdermal alcohol concentration, wearable sensors, BACtrack Skyn, contingency management, relapse prevention, objective alcohol consumption assessment

References

1. Celik M, Gold MS, Fuehrlein B. A narrative review of current and emerging trends in the treatment of alcohol use disorder. *Brain Sci.* 2024 Mar 20;14(3):294. doi: 10.3390/brainsci14030294
2. Alessi S, Petry N, Barnett N. Objective continuous monitoring of alcohol consumption for three months among alcohol use disorder treatment outpatients. *Alcohol Fayettev N.* 2019 Dec;81:131–8. doi: 10.1016/j.alcohol.2019.01.008
3. Nadezhdin AV., Tetenova EYu., Kolgashkin AYu., et al. Predictors of false-negative results of the AUDIT-4 test among patients of a multidisciplinary clinical hospital hospitalized for emergency reasons. *Narkologiya.* 2021;20(10):36–48. doi: 10.25557/1682-8313.2021.10.36-48 (In Russ.)
4. Fairbairn CE, Bosch N. A new generation of transdermal alcohol biosensing technology: practical applications, machine learning analytics, and questions for future research. *Addiction.* 2021. doi: 10.1111/add.15523
5. Orme S, Zarkin GA, Dunlap LJ, Luckey J, Toegel F, Novak MD, et al. Cost and cost-effectiveness of abstinence-contingent wage supplements for adults experiencing homelessness and alcohol use disorder. *J Subst Use Addict Treat.* 2025 Feb;169:209569. doi: 10.1016/j.josat.2024.209569
6. DiMartini A, Behari J, Dunn M, Bataller RA, Jakicic JM, McNulty M, et al. Challenges and solutions for monitoring alcohol use in patients with alcohol related liver disease: pilot study of a wearable alcohol biosensor. *Psychosom Med.* 2023 Sep 1;85(7):596–604. doi: 10.1097/PSY.0000000000001203
7. Barnett N, Tidey J, Murphy JG, Swift R, Colby S. Contingency management for alcohol use reduction: a pilot study using a transdermal alcohol sensor. *Drug Alcohol Depend.* 2011. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.023
8. Barnett NP, Celio MA, Tidey JW, Murphy JG, Colby SM, Swift RM. A preliminary randomized controlled trial of contingency management for alcohol use reduction using a transdermal alcohol sensor. *Addict Abingdon Engl.* 2017 Jun;112(6):1025–35. doi: 10.1111/add.13767 PubMed PMID: 28107772
9. Koffarnus MN, Bickel WK, Kablinger AS. Remote alcohol monitoring to facilitate incentive-based treatment for alcohol use disorder: a randomized trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018 Dec;42(12):2423–31. doi: 10.1111/acer.13891
10. Koffarnus MN, Kablinger AS, Kaplan BA, Crill EM. Remotely administered incentive-based treatment for alcohol use disorder with participant-funded incentives is effective but less accessible to low-income participants. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2021 Oct;29(5):555–65. doi: 10.1037/pha0000503
11. Dougherty DM, Hill-Kapturczak N, Liang Y, Karns TE, Cates SE, Lake SL, et al. Use of continuous transdermal alcohol monitoring during a contingency management procedure to reduce excessive alcohol use. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Sep 1;142:301–6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.039
12. Dougherty DM, Karns TE, Mullen J, Liang Y, Lake SL, Roache JD, et al. Transdermal alcohol concentration data collected during a contingency management program to reduce at-risk drinking. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Mar 1;148:77–84. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.12.021
13. Brobbin E, Deluca P, Parkin S, Drummond C. Use of transdermal alcohol sensors in conjunction with contingency management to reduce alcohol consumption in people with alcohol dependence attending alcohol treatment services: protocol for a pilot feasibility randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2024 Jul 31;13:e57653. doi:10.2196/57653
14. Brobbin E, Drummond C, Parkin S, Deluca P. Use of wearable transdermal alcohol sensors for monitoring alcohol consumption after detoxification with contingency management: pilot randomized feasibility trial. *JMIR Hum Factors.* 2025 Mar 14;12(1):e64664. doi: 10.2196/64664

15. Kilmer B, Nicosia N, Heaton P, Midgette G. Efficacy of frequent monitoring with swift, certain, and modest sanctions for violations: insights from south dakota's 24/7 sobriety project. *Am J Public Health*. 2013 Jan;103(1):e37–43. doi: 10.2105/AJPH.2012.300989
16. Kilmer B, Nicosia N, Heaton P, Midgette G. An innovative way to curb problem drinking: South Dakota's 24/7 sobriety project [internet]. RAND Corporation; 2012 [cited 2026 Apr 26]. Available from: https://www.rand.org/pubs/research_briefs/RB9692.html. doi: 10.7249/RB9692
17. Kilmer B, Midgette G, Nicosia N. Combining frequent alcohol testing with swift-certain-fair sanctions: summary of the peer-reviewed literature on 24/7 sobriety and ideas for future research. *Fed Sentencing Report*. 2024 Apr;36(4):201–8. doi: 10.1525/fsr.2024.36.4.201
18. Midgette G. Monitoring with swift, certain, and moderate sanctions to reduce alcohol-related crime: the South Dakota 24/7 sobriety program [Internet]. RAND Corporation; 2014 [cited 2026 Apr 26]. Available from: https://www.rand.org/pubs/rgs_dissertations/RGSD339.html. doi: 10.7249/RGSD339
19. Fell JC, Scolese J. The effectiveness of alcohol monitoring as a treatment for driving-while-intoxicated (DWI) offenders: A literature review and synthesis. *Traffic Inj Prev*. 2021;22(sup1):S1–7. doi: 10.1080/15389588.2021.1980783
20. DiMartini A, Behari J, Punzi J, Dunn M, Bataller R, Jakicic JM, et al. What hepatology clinicians and their patients with alcohol-related liver disease think of wearable alcohol biosensors to aid abstinence from alcohol: A qualitative study. *Drug Alcohol Rev*. 2025 Feb;44(2):532–54. doi: 10.1111/dar.13978
21. Yu J, Fairbairn CE, Gurrieri L, Caumiant EP. Validating transdermal alcohol biosensors: a meta-analysis of associations between blood/breath-based measures and transdermal alcohol sensor output. *Addiction*. 2022;117(11):2805–15. doi: 10.1111/add.15953
22. Fairbairn CE, Kang D. Temporal Dynamics of Transdermal Alcohol Concentration Measured via New-Generation Wrist-Worn Biosensor. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(10):2060–9. doi: 10.1111/acer.14172
23. Brobbin E, Deluca P, Hemrage S, Drummond C. Accuracy of wearable transdermal alcohol sensors: systematic review. *J Med Internet Res*. 2022 Apr 14;24(4):e35178. doi: 10.2196/35178
24. van Egmond K, Wright CJC, Livingston M, Kuntsche E. Wearable transdermal alcohol monitors: a systematic review of detection validity, and relationship between transdermal and breath alcohol concentration and influencing factors. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Oct;44(10):1918–32. doi: 10.1111/acer.14432 PubMed PMID: 32767791.
25. Richards VL, Barnett NP, Cook RL, Leeman RF, Souza T, Case S, et al. Correspondence between alcohol use measured by a wrist-worn alcohol biosensor and self-report via ecological momentary assessment over a 2-week period. *Alcohol Hanover York Cty Pa*. 2023 Feb;47(2):308–18. doi: 10.1111/acer.14995
26. White B, Haczkiwicz C, Mack A, Hill-Kapturczak N, Vingren J, Blumenthal H, et al. B – 120 Detection performance of objective alcohol use measures relative to retrospective self-report. *Arch Clin Neuropsychol*. 2025 Nov 1;40(Supplement_2):ii279. doi: 10.1093/arclin/afaf084.270
27. Fairbairn CE, Han J, Caumiant EP, Benjamin AS, Bosch N. A wearable alcohol biosensor: Exploring the accuracy of transdermal drinking detection. *Drug Alcohol Depend*. 2025 Jan 1;266:112519. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.112519
28. Ariss T, Fairbairn CE, Bosch N. Examining new-generation transdermal alcohol biosensor performance across laboratory and field contexts. *Alcohol Hanover York Cty Pa*. 2023 Jan;47(1):50–9. doi: 10.1111/acer.14977
29. Didier NA, King AC, Polley EC, Fridberg DJ. Signal processing and machine learning with transdermal alcohol concentration to predict natural environment alcohol consumption. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2024 Apr;32(2):245–54. doi: 10.1037/pha0000683

30. Kianersi S, Ludema C, Agle J, Ahn YY, Parker M, Ideker S, et al. Development and validation of a model for measuring alcohol consumption from transdermal alcohol content data among college students. *Addict Abingdon Engl.* 2023 Oct;118(10):2014–25. doi: 10.1111/add.16228
31. Russell MA, Turrise RJ, Smyth JM. Transdermal sensor features correlate with ecological momentary assessment drinking reports and predict alcohol-related consequences in young adults' natural settings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022 Jan;46(1):100–13. doi: 10.1111/acer.14739
32. Russell MA, Richards VL, Turrise RJ, Li Y, Mallett KA. Alcohol consumption dynamics and day-to-day experiences of alcohol-related problems: Combining transdermal alcohol concentration sensors and daily self-reports in young adults' natural settings. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2025 Dec 18;10.1037/pha0000819. doi: 10.1037/pha0000819
33. Gunn RL, Steingrimsson JA, Merrill JE, Souza T, Barnett N. Characterising patterns of alcohol use among heavy drinkers: A cluster analysis utilising alcohol biosensor data. *Drug Alcohol Rev.* 2021 Nov;40(7):1155–64. doi: 10.1111/dar.13306
34. Dougherty DM, Hill-Kapturczak N, Liang Y, Karns TE, Lake SL, Cates SE, et al. The potential clinical utility of transdermal alcohol monitoring data to estimate the number of alcoholic drinks consumed. *Addict Disord Their Treat.* 2015 Sep;14(3):124–30. doi: 10.1097/ADT.000000000000060
35. Simons JS, Wills TA, Emery NN, Marks RM. Quantifying alcohol consumption: Self-report, transdermal assessment, and prediction of dependence symptoms. *Addict Behav.* 2015 Nov;50:205–12. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.06.042
36. Brobbin E, Deluca P, Hemrage S, Drummond C. Acceptability and feasibility of wearable transdermal alcohol sensors: systematic review. *JMIR Hum Factors.* 2022 Dec 23;9(4):e40210. doi: 10.2196/40210
37. Alessi SM, Barnett NP, Petry NM. Experiences with SCRAMx alcohol monitoring technology in 100 alcohol treatment outpatients. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Sep 1;178:417–24. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.05.031
38. Merrill J, Gunn R, Neary A, Souza T, Barnett N. Feasibility and acceptability of a wrist-worn transdermal alcohol biosensor to collect data in the field [Internet]. 2022 [cited 2026 May 3]. Available from: <http://hdl.handle.net/10125/79824>. doi: 10.24251/HICSS.2022.488
39. Rosenberg M, Kianersi S, Luetke M, Jozkowski K, Guerra-Reyes L, Shih PC, et al. Wearable alcohol monitors for alcohol use data collection among college students: feasibility and acceptability. *Alcohol Fayettev N.* 2023 Sep;111:75–83. doi: 10.1016/j.alcohol.2023.05.007
40. Courtney JB, Russell MA, Conroy DE. Acceptability and validity of using the BACtrack skyn wrist-worn transdermal alcohol concentration sensor to capture alcohol use across 28 days under naturalistic conditions – A pilot study. *Alcohol Fayettev N.* 2023 May;108:30–43. doi: 10.1016/j.alcohol.2022.11.004
41. Brobbin E, Deluca P, Coulton S, Parkin S, Drummond C. Comparison of transdermal alcohol concentration and self-reported alcohol consumption in people with alcohol dependence attending community alcohol treatment services. *Drug Alcohol Depend.* 2024 Mar 1;256:111122. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2024.111122
42. Brobbin E, Parkin S, Deluca P, Drummond C. A qualitative exploration of the experiences of transdermal alcohol sensor devices amongst alcohol service practitioners (South London, UK). *Addict Res Theory.* 2025 Jan 2;33(1):36–47. doi: 10.1080/16066359.2024.2309869
43. Barrio P, Teixidor L, Andreu M, Gual A. What do real alcohol outpatients expect about alcohol transdermal sensors? *J Clin Med.* 2019 Jun 5;8(6):795. Located at: Crossref. doi: 10.3390/jcm8060795
44. Rodríguez GC, Russell MA. acceptability and anklet user experience with the SCRAM-CAM transdermal alcohol concentration sensor in regularly drinking young adults' natural environments. *Alcohol Fayettev N.* 2023 Sep;111:51–8. doi: 10.1016/j.alcohol.2023.04.005

45. Averill F, Brown TG, Robertson RD, Tchomgang A, Berbiche D, Nadeau L, et al. Transdermal alcohol monitoring combined with contingency management for driving while impaired offenders: A pilot randomized controlled study. *Traffic Inj Prev*. 2018 Jul 4;19(5):455–61. doi: 10.1080/15389588.2018.1448079
46. Liu J, Man K. Biomarkers for monitoring alcohol sobriety after liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;38(8):1227–32. doi: 10.1111/jgh.16269
47. Rash CJ, Petry NM, Alessi SM, Barnett NP. Monitoring alcohol use in heavy drinking soup kitchen attendees. *Alcohol Fayettev N*. 2019 Dec;81:139–47. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.10.001
48. Zetterström A, Härmäläinen MD, Winkvist M, Söderquist M, Öhagen P, Andersson K, et al. The clinical course of alcohol use disorder depicted by digital biomarkers. *Front Digit Health*. 2021 Dec 7;3:732049. doi: 10.3389/fdgth.2021.732049
49. Wallden M, Dahlberg G, Månflod J, Knez R, Winkvist M, Zetterström A, et al. Evaluation of 6 years of ehealth data in the alcohol use disorder field indicates improved efficacy of care. *Front Digit Health*. 2024 Jan 5;5. Located at: Crossref. doi: 10.3389/fdgth.2023.1282022
50. Zuboff S. *The age of surveillance capitalism: the fight for a human future at the new frontier of power*. First edition. New York: PublicAffairs; 2019. 691 p.
51. Baruphakēs G. *Technofeudalism: what killed capitalism*. London: The Bodley Head; 2023. 281 p.

Сравнительный анализ психоэмоциональных, клинических и социальных коррелятов мотивации к лечению при алкогольной и стимуляторной зависимости

Громыко Д. И.¹

*к.м.н., ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности руководителя отделения терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами;
ORCID 0000-0002-3221-3161; SPIN-код: 1186-3230*

Нечаева А. И.¹

*младший научный сотрудник отделения терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами;
ORCID 0000-0002-2531-8707; SPIN-код: 8177-5635*

Алексеева Ю. В.¹

*младший научный сотрудник отделения терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами;
ORCID 0009-0007-1654-6234; SPIN-код: 7687-9971*

Рерих Д. С.¹

*младший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами;
ORCID 0009-0001-4256-3835; SPIN-код: 1349-4357*

Вукс А. Я.¹

*специалист по биомедицинской статистике;
ORCID 0000-0002-6700-0609; SPIN-код: 2290-4021*

Крупницкий Е. М.^{1,2}

*д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель Института Аддиктологии; директор Института Фармакологии им. А.В. Вальдмана;
ORCID 0000-0002-0529-4525; SPIN-код: 8796-5526*

Илюк Р. Д.¹

*д.м.н., научный сотрудник отделения терапии амбулаторных больных с аддитивными расстройствами;
ORCID 0000-0002-8123-8226; SPIN-код: 1835-3407*

1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3

2 – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д. 6–8

Автор для корреспонденции: Громыко Дмитрий Иванович; **e-mail:** dmgrom@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.03.2026

Принята к печати: 29.04.2026

Аннотация

Введение. Наличие мотивации к лечению определяет вероятность достижения положительных результатов наркологической помощи. Интегративное исследование коррелятов мотивации к лечению у больных с алкогольной и стимуляторной зависимостью позволит определить общие и специфические биопсихосоциальные показатели, связанные с потребностью в наркологической помощи. **Цель работы:** изучить и провести сравнительный анализ корреляционных связей мотивации к лечению с социально-демографическими, клиническими и психологическими характеристиками у больных с алкогольной зависимостью (АЗ) и зависимостью от стимуляторов (СЗ). **Материалы и методы.** В кросс-секционном исследовании участвовали 138 больных с синдромом зависимости от алкоголя (F10.20; F10.21) и 102 пациента с синдромом зависимости от стимуляторов (F15.20; F15.21). В исследовании использовались: клиническая карта, опросник «Готовность к изменению и стремление к лечению» (SOCRATES), шкалы дифференциальных эмоций (DES), оценки личностной тревожности (STAI), депрессии (HDRS) и выраженности гнева (STAXI), оценки типа отношения к болезни (ТОБОЛ), Торонтская алекситимическая шкала (TAS), тест смысловых ориентаций (PIL). **Результаты.** В обеих группах выявлены общие положительные корреляты мотивации к лечению с более старшим возрастом, поздним возрастом формирования синдрома отмены, большим количеством случаев лечения, продолжительностью ремиссий после лечения, коэффициентом отношения длительности ремиссии к длительности заболевания и показателем «Результативность жизни» (PIL). Отрицательная корреляция мотивации к лечению в обеих группах наблюдалась с выраженностью показателя «Депрессия» (HDRS). У пациентов с СЗ мотивация к лечению прямо взаимосвязана с хорошим отношением отца к больному, длительностью заболевания, эксплицитностью эмоций «Вина» (DES) и «Интерес» (DES), а у больных АЗ – с позитивным отношением больного к родным, требованием семьи прекратить потребление ПАВ, осознанием того, что злоупотребление ПАВ мешает работе и, а также высоким значением показателя «Процесс жизни» (PIL). При этом в группе АЗ мотивация к лечению отрицательно коррелирует с выраженностью показателей «Алекситимия» (TAC-26), «Личностная тревожность» (STAI), «Склонность к гневу» (STAXI) и тревожным типом отношения к болезни (ТОБОЛ). Сравнительный анализ свидетельствует о том, что в группе СЗ мотивация к лечению значимо выше связана с длительностью синдрома отмены и эмоцией «Интерес» (DES), чем у больных с АЗ. У пациентов с АЗ стремление к лечению в большей степени положительно ассоциируется с возрастом формирования синдрома отмены и с показателем «Результативность жизни» (PIL). В группе АЗ имеется значимо большая отрицательная корреляция готовности к лечению с показателем «Склонность к гневу» (STAXI) по сравнению с пациентами СЗ. **Заключение.** Выявленные общие и специфические корреляты мотивации у пациентов с АЗ и СЗ обосновывают необходимость дифференцированного подхода при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, стимуляторная зависимость, корреляции, мотивация к лечению, эмоции, социальные и клинические факторы

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-95-119

Для цитирования: Громыко Д. И., Нечаева А. И., Алексеева Ю. В., Рерих Д. С., Вукс А. Я., Крупицкий Е. М., Илюк Р. Д. Сравнительный анализ психоэмоциональных, клинических и социальных коррелятов мотивации к лечению при алкогольной и стимуляторной зависимости. *Медицина* 2026; 14(2): 95-119. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-95-119

Введение

Зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) представляет собой хроническое заболевание с прогрессивным течением, которое неизбежно ведет к комплексу тяжелых медико-биологических, психологических и социально-экономических последствий [1, 2].

В настоящее время алкоголь и стимуляторы являются психоактивными веществами, получившими широкое распространение как в мире, так и в Российской Федерации [3-5].

Их систематическое употребление оказывает негативное влияние на здоровье и трудоспособность, ухудшает семейные отношения и социальный статус, приводит к тяжелым передозировкам, в том числе с летальным исходом [6].

Несмотря на выраженную тяжесть последствий, для данной категории больных характерна крайне низкая самостоятельная обращаемость за медицинской помощью [7, 8]. Более того, даже среди тех, кто обращается на лечение, наблюдается критически высокий уровень (от 20% до 50%) досрочного прекращения участия в лечебно-реабилитационных программах [9, 10].

В связи с этим ключевым фактором, определяющим успешность преодоления зависимости, становится наличие у наркологического пациента сформированной мотивации к изменению поведения и осознанному обращению за лечением [10].

При этом важно учитывать, что на саму потребность в помощи влияет широкий спектр факторов: от уровня образования и материального благополучия до специфических клинических показателей и личностных особенностей больного [10].

Восприятие наркологическими больными своего заболевания, социальных и экономических последствий наркотизации часто носит динамичный характер, а это неизбежно находит отражение в различной степени готовности к лечению. Таким образом, исследование показателей, связанных с мотивацией к лечению у зависимых от ПАВ, позволит повысить вероятность достижения устойчивых ремиссий и выздоровления [11].

Цель работы

Цель работы – изучить и провести сравнительный анализ корреляционных связей мотивации к лечению с социально-демографическими, клиническими и психологическими характеристиками у больных с алкогольной зависимостью (АЗ) и зависимостью от стимуляторов (СЗ).

Материал и методы исследования

Дизайн и объект исследования. В основу настоящего кросс-секционного исследования легли данные обследования 138 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.20; F10.21) и 102 пациента с синдромом зависимости от стимуляторов (F15.20; F15.21). Проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 15 от 28.12.2020). Обследование пациентов проводилось после получения от участников добровольного информированного согласия на базе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). Исследование выполнено в рамках научно-

исследовательской работы «Мультимодальный персонализированный подход к стабилизации ремиссии при нейропсихиатрических и аддитивных расстройствах».

Критерии включения: наличие синдрома зависимости от алкоголя (F10.20; F10.21) или синдрома зависимости от стимуляторов (F15.20; F15.21), возраст от 18 до 60 лет, период трезвости от 7 до 21 суток.

Критерии не включения: зависимость от других ПАВ, кроме никотина и кофеина; психотические расстройства, эндогенные депрессии, выраженная депрессивная симптоматика (более 14 баллов по шкале HDRS), биполярное аффективное расстройство, наличие суицидальных попыток или намерений в анамнезе, тяжёлые черепно-мозговые травмы, личностные расстройства, судорожные припадки, выраженные когнитивные нарушения, онкологические заболевания, инфекции ЦНС, а также тяжёлые соматические и неврологические заболевания в фазе декомпенсации (включая сердечно-сосудистую патологию, болезни почек и др.). В исследование не включались пациенты, принимающие психотропные препараты, которые влияют на результаты оценки и/или участники психотерапевтических мероприятий.

Методы исследования. В исследовании использовалась индивидуальная регистрационная карта, в которой фиксировались социально-демографические, клинические и психометрические показатели. Психометрическая оценка проводилась с помощью набора валидизированных инструментов, применялись: шкала «Готовность к изменению и стремление к лечению» (SOCRATES) в адаптации С.Г. Климановой с соавторами [12]; Торонтская алекситимическая шкала в адаптации Д.Б. Ереско с соавторами (TAS) [13]; шкала Спилбергера (STAI) в адаптации Ю.Л. Ханина (Личностная тревожность) [14]; шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [15]; шкала дифференциальных эмоций К.Э. Изарда (DES) в адаптации А.Б. Леоновой и М.С. Капицы [16]; опросник выраженности гнева Спилбергера в адаптации С.Л. Соловьевой (STAXI) [17]; методика «Тип отношения к болезни» Л.И. Вассермана с соавторами (ТОБОЛ) [18]; тест смысловых ориентаций СЖО в адаптации Д.А. Леонтьева (PIL) [19].

Методы статистической обработки. Для обработки статистических данных использовался пакет SPSS v. 21. Оценка количественных показателей на соответствие распределения нормальному закону проводилась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Так как распределение всех показателей в группах не соответствовало нормальному закону, количественные показатели, категориальные признаки с числом значений 5 и более были проанализированы при помощи непараметрических критериев Краскала–Уоллиса и Манна–Уитни. Анализ категориальных признаков с числом значений менее 5-ти номинальных признаков проведен при помощи критерия хи-квадрат. Общий уровень значимости принят равным 0,05. Для попарных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами [мин; макс]. У качественных признаков подсчитаны частоты и процентные соотношения. Для исследования взаимосвязи между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. При сравнении двух независимых коэффициентов корреляции применялся Z-критерий Фишера (метод преобразования Фишера, Fisher's r-to-z transformation).

Результаты

Социально-демографические и клинические характеристики

В исследование были включены больные с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя» (АЗ): 101 (73,2%) мужчина и 37 (26,8%) женщин, медианный возраст составил 27,0 лет [20,0; 35,0] (med [min; max]). У обследованных АЗ высшее образование имели 49 человек (35,5%), неоконченное высшее – 7 (5,1%), среднее – 76 (55,1%), начальное – 6 (4,3%); квалифицированная работа отмечалась у 38 больных (27,5%), малоквалифицированным трудом занимались 30 человек (21,7%), случайный заработок имели 24 пациентов (17,4%), 28 (20,3%) обследованных не работали, 18 (13,1%) являлись учащимися; о хорошем материальном положении сообщили 42 (30,4%) обследованных, удовлетворительном – 25 (18,2%), плохом – 71 (51,4%) пациент; 41 (29,7%) были женаты или замужем, в гражданском браке состояло 28 (20,3%) человек, в разводе – 19 (13,8%), вдовцы – 12 (8,7%), холосты (не замужем) – 38 (27,5%). Медианный возраст начала алкоголизации – 19,7 лет [16,0; 25,0], продолжительность заболевания – 96,0 мес. [24,0; 168,0], синдром отмены сформирован в 23,0 года [19,0; 29,0], длительность синдрома отмены – 6,0 дней [3,0; 10,0]. Количество случаев лечения алкогольной зависимости равно 2,0 [0,0; 10,0], после лечения длительность ремиссий составляла 8,0 мес. [0,0; 48,0], общее число ремиссий в анамнезе – 2,0 [0,0; 8,0], совокупная длительность ремиссий – 12,0 мес. [0,0; 60,0].

Нами обследовано 78 (76,5%) мужчины и 24 (23,5%) женщин с диагнозом «синдром зависимости от стимуляторов» (СЗ), медианный возраст составил 23,0 года [18,0; 34,0] (med [min; max]). Из общего числа СЗ высшее образование имели 15 человек (14,7%), неоконченное высшее – 18 (17,7%), среднее – 55 (53,8%), начальное – 14 (17,7%); квалифицированная работа была у 21 пациента (20,6%), малоквалифицированным трудом занимались 23 человека (22,5%); случайный заработок имели 17 (16,7%), 24 (23,5%) пациента не работали, 17 (16,7%) являлись учащимися; хорошее материальное положение было у 27 (26,5%), удовлетворительное – 26 (25,5%), плохое – 49 (47,0%); женаты или замужем были 20 человек (19,6%), в гражданском браке – 14 (13,7%), в разводе – 11 (10,8%), холост (не замужем) – 57 (55,9%). Медианный возраст начала потребления стимуляторов составил 19,5 лет [16,0; 30,0], длительность заболевания – 48,0 мес. [12,0; 144,0], синдром отмены сформировался в 20,0 лет [16,0; 31,0], продолжительность синдрома отмены – 5,0 дней [2,0; 10,0]. Количество случаев лечения наркотической зависимости составляло 1,0 [0,0; 10,0], длительность ремиссий после лечения составляла 1,0 мес. [0,0; 20,0], общее число ремиссий в анамнезе – 1,0 [0,0; 4,0], а совокупная длительность ремиссий – 4,0 мес. [0,0; 60,0].

Оценка уровня мотивации к изменению и стремления к лечению проводилась с помощью адаптированного и валидизированного опросника SOCRATES. Интегральный показатель теста позволяет оценить степень осознания наркологических проблем, уровень амбивалентности в отношении целесообразности потребления ПАВ, выраженность стремления к изменениям и необходимость действий, направленных на сокращение или прекращение потребления ПАВ. Сравнительный анализ показал, что интегральный показатель готовности к лечению в обеих группах находился на сопоставимом уровне: 64,0 балла [44,0; 93,0] при АЗ и 63,0 балла [35,0; 91,0] при СЗ ($p \leq 0,10$).

Корреляционный анализ

Для выявления значимых взаимосвязей мотивации к лечению с социально-демографическими, клиническими, психоэмоциональными показателями у больных АЗ и СЗ был применен метод корреляционного анализа. В качестве переменных выступали показатели индивидуальной регистрационной карты, а также результаты психометрического тестирования (шкалы SOCRATES, STAI, HDRS, DES, STAXI, ТОБОЛ и PIL). Расчет коэффициентов корреляции выполнялся дифференцированно — отдельно для групп пациентов с АЗ и СЗ. Обобщенные результаты, отражающие структуру выявленных связей между уровнем готовности к изменениям и изученными биопсихосоциальными показателями в обеих выборках, представлены в Таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии как общих коррелятов для обеих групп пациентов, так и ряда значимых различий в структуре взаимосвязей исследуемых параметров у больных с алкогольной (АЗ) и стимуляторной (СЗ) зависимостью.

В обеих группах исследования была выявлена положительная корреляция между уровнем мотивации к лечению и возрастом пациентов ($p \leq 0,001$), что может означать усиление потребности к выздоровлению по мере увеличения возраста зависимых от ПАВ.

У пациентов АЗ готовность к лечению положительно коррелировала с позитивными отношениями с близкими, требованием со стороны семьи прекратить употребление ПАВ и осознанием того, что злоупотребление алкоголем препятствует профессиональной деятельности ($p \leq 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что сохранность конструктивных межличностных взаимоотношений и непримиримость родных к потреблению алкоголя, а также понимание больного необходимости сохранения профессионального статуса являются значимыми социальными ресурсами, способствующими росту мотивации к лечению у алкогользависимых.

В группе с СЗ выявлена положительная корреляция между готовностью к лечению и позитивным отношением отца к пациенту ($p \leq 0,05$). Данный результат подчеркивает важную роль микросоциального окружения и конструктивной позиции родителей в формировании мотивации к получению наркологической помощи у потребителей стимуляторов.

Ряд клинических характеристик также имел значимую взаимосвязь с уровнем мотивации. В группах АЗ и СЗ зафиксирована прямая корреляция с более поздним возрастом формирования синдрома отмены ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,01$, соответственно), а также с его большей продолжительностью ($p \leq 0,001$ для АЗ и СЗ). Это указывает на существенную роль продолжительности абстинентных проявлений у лиц более старшего возраста в формировании потребности к лечению.

В обеих выборках выявлены сильные положительные корреляции мотивации с количеством предшествующих курсов лечения, длительностью ремиссий и коэффициентом отношения суммарной ремиссии к продолжительности заболевания ($p \leq 0,001$). Таким образом, опыт активного обращения за помощью и наличие в анамнезе длительных терапевтических ремиссий выступают мощными показателями, усиливающими текущую готовность пациентов к позитивным изменениям.

У пациентов с зависимостью от стимуляторов длительное употребление ПАВ положительно коррелирует со стремлением к лечению ($p \leq 0,001$), что не отмечается у зависимых от алкоголя ($r=0,12$). Данный факт может быть обусловлен накоплением тяжелых клинических и социальных последствий в процессе длительного употребления стимуляторов. Напротив, при АЗ стаж заболевания не является определяющим фактором мотивации, что, вероятно, связано с более медленным формированием негативных последствий и относительно большей социальной приемлемостью употребления алкоголя.

В обеих выборках выявлена значимая отрицательная корреляция между уровнем депрессии (HDRS) и готовностью к лечению ($p \leq 0,05$). У наркологических больных при наличии аффективных расстройств ухудшается восприятие целесообразности терапии и снижается вовлеченность пациентов в лечебный процесс.

Отрицательно значимая корреляция мотивации с уровнем алекситимии (TAS-26) зафиксирована в группе АЗ ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о том, что при наличии способности к распознаванию, дифференциации и проживанию эмоций у больных выше запрос на помощь. В группе СЗ корреляция между данными показателями отсутствовала ($r = -0,01$).

У больных АЗ низкие значения личностной тревожности (STAI) взаимосвязаны с готовностью к обращению за лечебной помощью ($p \leq 0,05$). При меньшем уровне тревожного восприятия жизненных ситуаций у алкогользависимых увеличивается вероятность терапевтического комплаенса, что не выявлено у зависимых от стимуляторов.

Также в группе АЗ зафиксирована значимая отрицательная связь между склонностью к гневу (STAXI) и стремлением к лечению ($p \leq 0,001$). Выраженная гневливость, вероятно, выступает барьером для формирования потребности к изменениям у зависимых от алкоголя, при этом у пациентов с СЗ подобной закономерности не обнаружено.

У зависимых от стимуляторов выявлена прямая корреляционная связь между потребностью в лечебной помощи и эмоцией вины (DES) ($p \leq 0,01$), что демонстрирует важное значение осознания негативных последствий наркотизации для здоровья и благополучия у пациентов с зависимостью от стимуляторов, тогда как в группе АЗ эта связь была слабой и незначимой.

Кроме того, в группе СЗ наблюдалась положительная связь между высоким показателем эмоции интереса (DES) и готовности к лечению ($p \leq 0,001$). Можно предположить, что сохранность познавательной способности в оценке своего статуса и окружающего мира способствует вовлечению пациентов с СЗ в лечебный процесс, помогает больному формировать стремление к лечению.

При АЗ установлена значимая отрицательная корреляция между выраженностью тревожного типа отношения к болезни (ТОБОЛ) и мотивацией к лечению ($p \leq 0,05$). Вероятно, превалирование страха перед последствиями заболевания и лечения снижает готовность к изменениям у данной категории больных. В группе СЗ указанная взаимосвязь была статистически незначима.

В обеих группах отмечалась положительная корреляция мотивации к лечению с показателем «Результативность жизни» (при АЗ $p \leq 0,001$, при СЗ $p \leq 0,05$), что подтверждает

стимулирующую роль позитивной оценки самореализации и чувства значимости прожитой жизни для наркологических больных.

Вместе с тем, только в группе А3 выявлена положительная связь мотивации к лечению с показателем «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни» (PIL) ($p \leq 0,05$). Это может указывать на то, что для пациентов с алкогольной зависимостью экзистенциальная удовлетворенность текущим моментом жизни является значимым мотивационным ресурсом.

Таблица №1. Корреляционные связи мотивации к лечению с социально-демографическими, клиническими, психоэмоциональными показателями у больных с алкогольной зависимостью (А3) и зависимостью от стимуляторов (СЗ).

Показатель	Мотивация к изменению и стремление к лечению (SOCRATES)		Значимые различия корреляционных связей в группах с СЗ и А3 Fisher's r-to-z transformation
	Стимуляторная зависимость (СЗ) (n = 102)	Алкогольная зависимость (А3) (n = 138)	
Возраст	0,32***	0,31***	$p < 0,87$
Отношение больного к родным – хорошее	0,12	0,20*	$p < 0,59$
Отношение отца к больному – хорошее	0,23*	-0,03	$p < 0,07$
Требование родных прекратить потребление ПАВ	0,08	0,18*	$p < 0,43$
Злоупотребление ПАВ мешает работе - постоянно	0,06	0,21*	$p < 0,18$
Длительность заболевания	0,34***	0,12	$p < 0,09$
Возраст формирования синдрома отмены	0,23**	0,45***	$p < 0,05$
Длительность синдрома отмены	0,43***	0,26***	$p < 0,05$
Количество случаев лечения	0,41***	0,42***	$p < 0,95$
Длительность ремиссий после лечения	0,40***	0,54***	$p < 0,16$
Коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания	0,80***	0,73***	$p < 0,87$
«Алекситимия» (ТАС 26)	-0,01	-0,18*	$p < 0,18$
«Личностная тревожность» (STAI)	-0,12	-0,21**	$p < 0,16$
«Депрессия» (HDRS)	-0,21*	-0,23*	$p < 0,42$
«Склонность к гневу» (STAXI)	-0,02	-0,30***	$p < 0,05$
«Вина» (DES)	0,26**	0,14	$p < 0,34$
«Интерес» (DES)	0,49***	0,09	$p < 0,01$
«Тревожный тип отношения к болезни» (ТОБОЛ)	-0,07	-0,19*	$p < 0,34$
«Результативность жизни» (PIL)	0,19*	0,37***	$p < 0,05$
«Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни» (PIL)	0,10	0,22*	$p < 0,36$

Примечание: Коэффициент корреляции Спирмена: * - наличие статистически значимых связей при $p \leq 0,05$, ** - наличие статистически значимых связей при $p \leq 0,01$, *** - наличие статистически значимых связей при $p \leq 0,001$

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о наличии сложной структуры взаимосвязей между мотивацией к лечению и комплексом биопсихосоциальных характеристик у пациентов с алкогольной (АЗ) и стимуляторной (СЗ) зависимостью. Выявленные корреляты позволяют выделить как универсальные факторы, способствующие формированию готовности к терапии, так и специфические особенности, характерные для каждой клинической группы.

Проведенный нами анализ подтверждает значимую роль возрастного фактора: в обеих группах испытуемых более старший возраст ассоциирован с ростом потребности в специализированной наркологической помощи [20, 21]. Это может свидетельствовать о том, что накопленный жизненный опыт способствует более объективной оценке тяжести заболевания, осознанию масштаба негативных медико-социальных последствий аддикции и признанию необходимости заботы о здоровье, что в совокупности повышает готовность к терапии.

Напротив, для пациентов молодого возраста более характерны выраженная анозогнозия (отрицание проблем, связанных с ПАВ), дефицит волевого контроля над поведением и высокая склонность к риску, снижающие у них потребность в получении специализированной помощи [22-25].

По нашим данным микросоциальные показатели оказывают более выраженное и многогранное влияние на мотивацию к лечению в группе пациентов с АЗ, нежели в группе СЗ. Для пациентов с АЗ ключевыми ресурсами формирования готовности к терапии являются позитивные отношения с близкими и активная позиция семьи, требующая прекращения употребления. В то же время для зависимых от стимуляторов специфическим фактором является позитивное отношение отца к пациенту. Это подчеркивает важность дифференцированного подхода к семейной психотерапии.

Данные результаты соотносятся с общепринятыми представлениями о роли семейных отношений в формировании стремления к здоровому образу жизни. Так, конфликты в семье ухудшают эмоциональное состояние пациентов, ослабляют их мотивацию к трезвости и повышают риск срыва [26-29].

Наряду с микросоциальным окружением, важнейшим показателем для мотивации выступает трудовой статус пациента. В данном исследовании установлено, что весомым показателем для группы АЗ является осознание деструктивного влияния болезни на профессиональную сферу. Сохранение трудового статуса выступает для этих пациентов мощным социальным мотивом, побуждающим к обращению за помощью. В ранее проведенных исследованиях также показано, что необходимость в трезвости обусловлена

риском утраты работы и последующим ухудшением социального положения. Трудовая занятость положительно коррелирует с качеством жизни, самооценкой больного и оказывает существенное влияние на готовность преодоления наркологических проблем [1]. Напротив, отсутствие постоянной занятости у пациентов с алкогольной зависимостью коррелирует с более низкой потребностью в специализированной помощи, что может быть связано с ослаблением социального благополучия [30-32]. Вместе с тем, по данным Eddie D. et al. (2020) у потребителей стимуляторов вероятность быть трудоустроенным значительно ниже, чем у тех, кто употребляет в основном алкоголь. Это свидетельствует о том, что социальная реабилитация у зависимых от стимуляторов может протекать тяжело и требует значительных усилий [1].

В изученных нами группах пациентов готовность к лечению положительно коррелирует с более поздним возрастом манифестации синдрома отмены и его большей продолжительностью. Это демонстрирует существенное влияние тяжести клинических проявлений заболевания на мотивационную сферу зависимых от ПАВ.

Специфическим мотивационным показателем для пациентов с СЗ выступает общая продолжительность наркотизации. Длительное и интенсивное воздействие психостимуляторов на организм вызывает выраженную соматическую и психопатологическую симптоматику, которая определяет тяжесть течения заболевания. Выраженный физический дискомфорт и высокий уровень дистресса закономерно усиливают у таких пациентов запрос на получение медицинской помощи [33-35]. Стоит отметить, что при стимуляторной зависимости проявления абстинентного синдрома носят крайне тягостный характер, что требует от специалистов больших усилий для достижения комплаенса и положительных результатов в реабилитации [28, 36].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что мотивация к изменению и готовность к лечению у зависимых от алкоголя и стимуляторов позитивно коррелируют с частотой обращений за наркологической помощью и продолжительностью терапевтических ремиссий, что отражает более благоприятный тип течения заболевания.

Согласно статистическим данным, от половины до двух третей больных, проходящих лечение от расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, срываются в течение года после начала лечения, а риск рецидива остается высоким в первые годы после окончания лечебных мероприятий [37-39]. Как правило, пациентам с зависимостью от ПАВ требуется предпринять многократные попытки обращения в специализированные учреждения, чтобы справиться с проблемой аддиктивного расстройства. Таким образом, рецидив заболевания в лечебной практике является нежелательным, но частым явлением у наркологических больных [40]. Своевременное возобновление лечебно-реабилитационного процесса после срыва существенно повышает шансы на достижение последующих устойчивых ремиссий и снижает риск летальных исходов [41].

В нашем исследовании более низкий уровень депрессивной симптоматики (по шкале HDRS) ассоциирован с более высокой мотивацией к лечению в обеих обследованных группах. Известно, что аффективные нарушения у наркологических больных чаще отмечаются до формирования расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ [42, 43].

Среди пациентов с депрессивными расстройствами 40 % имеют нарушения, связанное с употреблением алкоголя, а 17 % — расстройства, связанные с употреблением наркотических веществ [44]. Наличие коморбидной депрессивной симптоматики существенно утяжеляет клиническую картину основного заболевания, потенцирует личностную и социальную дезадаптацию, а также повышает суицидальный риск [45, 46]. Наличие подобной коморбидности у пациентов в значительной мере затрудняет проведение эффективных лечебных мероприятий [47, 48]. Более того, у пациентов с двойным диагнозом отмечается снижение когнитивного и физического функционирования, при этом наличие депрессии часто выступает предиктором вовлечения в употребление именно стимуляторов [49].

Для алкогользависимых специфической характеристикой, коррелирующей с мотивацией к лечению, является показатель алекситимии: при низких значениях алекситимии отмечается более высокий уровень потребности в наркологической помощи. Под алекситимией понимается комплекс когнитивно-аффективных особенностей, включающий затруднения в идентификации и вербализации собственных чувств, бедность фантазии и экстернальный когнитивный стиль. Установлено, что данный феномен регистрируется у 30–67% больных с АЗ [50, 51]. Выраженный эмоциональный дефицит, характерный для алекситимии, существенно снижает эффективность психотерапевтических интервенций и ухудшает общий прогноз лечения [52].

Результаты нашего исследования указывают на то, что у пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих низкие значения тревоги, выше готовность к получению медицинской помощи. В других работах показано, что наличие нарушений в эмоциональной сфере, в том числе выраженная тревожная симптоматика, является предиктором формирования алкогольной зависимости, более тяжелого течения заболевания и преждевременного прекращения участия в лечебно-реабилитационных программах [53–56].

В группе больных с алкогольной зависимостью стремление лечиться отрицательно коррелирует с тревожным (тревно-депрессивным) типом отношения к болезни (ТОБОЛ). Данный паттерн характеризуется доминированием тревожного фона настроения, непрерывным страхом перед неблагоприятным течением заболевания, боязнью осложнений и пессимистической установкой на неэффективность терапии. Подобная эмоциональная дезадаптация у лиц с АЗ приводит к снижению когнитивного функционирования и формирует стойкие барьеры к получению наркологической помощи. Это, в свою очередь, негативно сказывается на комплаенсе, снижает эффективность

лечебно-реабилитационных мероприятий и ассоциируется с высокой частотой рецидивов [57-59].

Нами установлено, что готовность к обращению за медицинской помощью выше у тех пациентов с АЗ, которые имеют более низкие показатели склонности к гневу. По данным других исследований при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, уровень гнева существенно повышается, причем наиболее высокие показатели этой негативной эмоции наблюдаются при потреблении алкоголя [60]. Высокий уровень гнева усиливает деструктивное и асоциальное поведение зависимых от ПАВ, снижает вероятность полноценного участия в терапевтическом процессе, впоследствии чего требует внедрения специальных психообразовательных программ, направленных на приобретение навыков управления гневом [61-64].

Данные нашего исследования свидетельствуют о наличии специфичной связи между выраженностью эмоции вины и высокой готовностью к изменениям у пациентов с зависимостью от стимуляторов: способность осознавать негативные физические и социальные последствия наркомании мобилизует больного к здоровому образу жизни. Однако, по мнению других исследователей, чувство вины в сочетании выраженной социальной стигматизацией наркозависимого часто являются препятствием к обращению за медицинской помощью, особенно среди женщин [65-67].

В группе с зависимостью от стимуляторов наблюдается положительная взаимосвязь между позитивной эмоцией интереса и стремлением к лечению. Сохранность у больных интереса к жизни способствует поддержанию оптимального уровня когнитивного функционирования (внимания, концентрации, целенаправленности) и детерминирует формирование конструктивного поведения. Ранее в наших исследованиях также было отмечено значимое влияние эмоции интереса на стремление к решению наркологических проблем у зависимых от различных ПАВ [32, 68, 69].

В обеих клинических группах готовность к лечению прямо коррелирует с положительным отношением к собственной жизни, субъективной оценкой достигнутых целей, собственной эффективности и реализованности в значимых сферах (PIL). Когнитивная переоценка собственной эффективности в ходе психотерапии способствует трансформации негативной стигматизированной идентичности в позитивную («выздоровливающий»), что существенно повышает комплаентность и долгосрочную результативность реабилитации [21, 70-74].

Специфично для группы АЗ то, что готовность к лечению усиливается при более высоком уровне локуса контроля — убежденности пациента в способности самостоятельно управлять своей жизнью и принимать ответственные решения (шкала PIL). Это подтверждает выдвинутый нами ранее тезис о том, что высокий уровень мотивации характерен преимущественно для тех пациентов, которые способны воспринимать свою жизнь как интересную и наполненную смыслом [46, 75].

Несмотря на полученные значимые результаты, данное исследование имеет ряд ограничений:

1. Использование кросс-секционного (одномоментного) дизайна не позволяет в полной мере установить причинно-следственные связи. Например, остается открытым вопрос: способствует ли низкий уровень депрессии и тревоги более высокой мотивации к лечению, либо само решение обратиться за помощью снижает выраженность негативного аффекта.
2. Объем выборки (138 пациентов с АЗ и 102 с СЗ) является репрезентативным для первичных выводов, однако для экстраполяции данных на всю популяцию зависимых требуются более масштабные мультицентровые исследования.
3. Группа «пациенты с зависимостью от стимуляторов» объединяет лиц, употребляющих разные типы веществ (например, классические амфетамины и современные дизайнерские синтетические катиноны — «соли»). Различия в механизмах действия и тяжести постинтоксикационных состояний этих ПАВ могут накладывать свой отпечаток на динамику мотивационной сферы, что требует более дифференцированного анализа в будущем.
4. В исследовании не проводился углубленный анализ половых различий, что могло бы выявить дополнительные специфические корреляты мотивации у женщин и мужчин.
5. Значительная часть показателей основана на самоотчетах респондентов (психометрические шкалы, данные анамнеза), что допускает вероятность искажений, связанных с социальной желательностью ответов или особенностями когнитивного функционирования пациентов в постабстинентном состоянии.

Заключение

По данным проведенного исследования в структуре мотивации к лечению у пациентов с алкогольной и стимуляторной зависимостью выделяются инвариантные (общие), общие с межгрупповыми различиями и специфические корреляты.

Общими показателями, связанными с мотивацией к лечению для обеих наркологических групп без значимых различий, выступают: старший возраст пациента, более поздний возраст формирования синдрома отмены и его большая длительность; высокая частота случаев лечения, большая продолжительность терапевтических ремиссий и высокий коэффициент отношения длительности ремиссий к длительности заболевания. В психологической сфере универсальными ресурсами мотивации являются позитивная

оценка результативности жизни и низкий уровень выраженности депрессивной симптоматики. При этом среди общих факторов у зависимых от алкоголя более сильная корреляционная связь мотивации наблюдается с более поздним возрастом формирования синдрома отмены, тогда как у зависимых от стимуляторов — с длительностью синдрома отмены.

У пациентов с алкогольной зависимостью специфическая положительная связь мотивации к лечению установлена с позитивным отношением больного к родным, требованиями семьи прекратить употребление ПАВ, осознанием деструктивного влияния аддикции на трудовую сферу и позитивной оценкой процесса жизни. Отрицательная корреляционная связь выявлена с показателями алекситимии, личностной тревожности, склонности к гневу и тревожного типа отношения к болезни.

В группе зависимых от стимуляторов мотивация к лечению избирательно и положительно коррелирует с хорошим отношением отца к больному, большей длительностью заболевания, выраженностью эмоций интереса и вины.

Полученные результаты обосновывают необходимость комплексного учета как универсальных, так и нозологически специфических факторов, влияющих на мотивацию к лечению. Наличие уникальных паттернов биопсихосоциальных характеристик в каждой из изученных клинических групп диктует целесообразность внедрения дифференцированного подхода при планировании и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Eddie D., Vilsaint C.L., Hoffman L.A., Bergman B.G., Kelly J.F., Hoepner B.B. From working on recovery to working in recovery: Employment status among a nationally representative U.S. sample of individuals who have resolved a significant alcohol or other drug problem. *J Subst Abuse Treat.* 2020; 113: 108000. doi: 10.1016/j.jsat.2020.108000.
2. Birkeland B., Weimand B., Ruud T., Maybery D., Vederhus J-K. Perceived family cohesion, social support, and quality of life in patients undergoing treatment for substance use disorders compared with patients with mental and physical disorders. *Addict Sci Clin Pract.* 2021; 16(1): 44. doi:10.1186/s13722-021-00252-8.
3. Siefried K.J., Acheson S.L., Lintzeris N., Ezard N. Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review meta-analysis. *CNS Drugs* 2020; 34(4): 337-365. doi: 10.1007/s40263-020-00711-x.
4. Eddie D., Greene M.C., White W.L., Kelly J.F. Medical burden of disease among individuals in recovery from alcohol and other drug problems in the United States: findings from the national recovery survey. *J Addict Med.* 2019; 13(5): 385-395. doi: 10.1097/ADM.0000000000000512.

5. Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2021 году: Аналитический обзор. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2022. 202 с.
6. Shimu S., Patil S.M., Dadzie E., Tesfaye T., Alag P., Więckiewicz G. Exploring health informatics in the battle against drug addiction: digital solutions for the rising concern. *J Pers Med.* 2024; 14(6): 556. doi: 10.3390/jpm14060556.
7. Armoon B., Grenier G., Cao Z., Huynh C., Fleury M.J. Frequencies of emergency department use and hospitalization comparing patients with different types of substance or polysubstance-related disorders. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2021; 18; 16 (1): 89. doi: 10.1186/s13011-021-00421-7.
8. Probst C., Manthey J., Martinez A., Rehm J. Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2015; 10(1): 32. doi: 10.1186/s13011-015-0028-z.
9. Lappan S.N., Brown A.W., Hendricks P.S. Dropout rates of in-person psychosocial substance use disorder treatments: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2020;115(2): 201-217. doi: 10.1111/add.14793.
10. Leite J.C.C., Luz M.F.D., Walz J.C., Filippin L.I., Saldanha R.P., Drachler M.L. Motivation and adherence to psychosocial treatment for alcohol and drug use-related problems. *Health psychology. Estud. psicol.* 2018; 35(4): 389-398. doi: 10.1590/1982-02752018000400006.
11. Day E., Manitsa I., Farley A., Kelly J.F. The UK National Recovery Survey: nationally representative survey of people overcoming a drug or alcohol problem. *BJPsych Open* 2024; 10(2): e67. doi: 10.1192/bjo.2023.654.
12. Климанова С.Г., Трусова А.В., Киселев А.С., Бернцев В.А., Громыко Д.И., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М. Адаптация русскоязычной версии опросника для оценки готовности к изменениям (SOCRATES). *Консультативная психология и психотерапия* 2018; 3 (101): 80-104. doi: 10.17759/cpp.2018260305.
13. Ереско Д.Б., Исурина Г.Л., Кайдановская Е.В., Карвасарский Б.Д., Карпова Э.Б., Корепанова Т.Г., Крылова Г.С., Тархан А.У., Чехлатый Е.И., Шифрин В.Б. Алекситимия и методы ее определения при пограничных и психосоматических расстройствах: методическое пособие. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005; 25 с.
14. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности. Практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь, 2005. 208 с.
15. Hamilton M. A Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; (23): 56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
16. Леонова А.Б., Капица М.С. Методы субъективной оценки функциональных состояний человека. Практикум по инженерной психологии и эргономике. Под ред. Ю.К. Стрелкова. М.: Академия, 2003. С. 136-167.
17. Соловьева С.Л., Меркурьева А.А., Ковалева М.В. Результаты исследования психометрических свойств русскоязычной версии методики Спилбергера (STAXI). *Сибирский психологический журнал* 2000; (3): 90-93.
18. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2005. 31 с.
19. Леонтьев Д.А. Тест смысловых ориентаций (PIL). 2-е изд. М.: Смысл, 2000. 18 с.
20. Watkins K.E., Ober A., McCullough C., Setodji C., Lamp K., Lind M., Hunter S.B., Chan Osilla K. Predictors of treatment initiation for alcohol use disorders in primary care. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 191: 56-62. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.06.021.

21. Janssen A.G., Kennair L.E.O., Hagen R., Hjemdal O., Havnen A., Solem S. Positive and negative metacognitions about alcohol: Validity of the Norwegian PAMS and NAMS. *Addict Behav.* 2020; 108: 106466. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106466.
22. Beynon C.M., McMinn A.M., Marr A.J.E. Factors predicting drop out from, and retention in, specialist drug treatment services: a case control study in the North West of England. *BMC Public Health* 2008; 8(1): 149. doi: 10.1186/1471-2458-8-149.
23. Cucciare M.A., Ounpraseuth S.T., Curran G.M., Booth B.M. Predictors of mental health and substance use disorder treatment use over 3 years among rural adults using stimulants. *Subst Abus.* 2019; 40(3): 363-370. doi: 10.1080/08897077.2018.1547809.
24. Lee M.R., Sher K.J. «Maturing Out» of binge and problem drinking. *Alcohol Res.* 2018; 39: 31-42. doi: 10.35946/arcr.v39.1.06.
25. Илюк Р.Д., Ерофеева Н.А., Громыко Д.И., Киселев А.С., Крупицкий Е.М. Социально-психологические, клинические и поведенческие корреляты качества жизни опиоидзависимых с ВИЧ-негативным и ВИЧ-позитивным статусами. *Вопросы наркологии* 2019; 7(178): 5-32. doi: 10.47877/0234-0623_2019_7_5.
26. Das P.R., Talukdar R.R., Kumar C.J. Exploring the interplay of abstinence self-efficacy, locus of control, and perceived social support in substance use disorder recovery. *Curr Med Res Opin.* 2024; 40(9): 1625-1635. doi: 10.1080/03007995.2024.2390046.
27. McCrady B.S., Flanagan J.C. The role of the family in alcohol use disorder recovery for adults. *Alcohol Res.* 2021; 41: 6. doi.org/10.35946/arcr.v41.1.06.
28. Härd S., Best D., Sondhi A., Lehman J., Riccardi R. The growth of recovery capital in clients of recovery residences in Florida, USA: a quantitative pilot study of changes in REC-CAP profile scores. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2022; 17(1): 58. doi: 10.1186/s13011-022-00488-w.
29. Cloud W., Granfield R. Conceptualizing recovery capital: expansion of a theoretical construct. *Subst Use Misuse* 2008; 43 (12-13): 1971-1986. doi: 10.1080/10826080802289762.
30. Goodyear K., Vasaturo-Kolodner T.R., Kenna G.A., Swift R.M., Leggio L., Haass-Koffler C.L. Alcohol-related changes in behaviors and characteristics from the baseline to the randomization session for treatment and non-treatment seeking participants with alcohol use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021; 47(6): 760-768. doi: 10.1080/00952990.2021.1961799.
31. Haass-Koffler C.L., Piacentino D., Li X., Long V.M., Lee M.R., Swift R.M., Kenna G.A., Leggio L. Differences in sociodemographic and alcohol related clinical characteristics between treatment seekers and nontreatment seekers and their role in predicting outcomes in the COMBINE study for alcohol use disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2020; 44(10): 2097-108. doi: 10.1111/acer.14428.
32. Громыко Д.И., Нечаева А.И., Алексеева Ю.В., Тихомиров Д.И., Киселев А.С., Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д. Роль социально-демографических, клинических и психоэмоциональных характеристик в формировании мотивации к изменению и лечению у больных с алкогольной зависимостью. *Медицина* 2024; 3: 1-24. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-3-1-24.
33. Kelly J.F., Magill M., Stout R.L. How do people recover from alcohol dependence? A systematic review of the research on mechanisms of behavior change in Alcoholics Anonymous. *Addiction Research & Theory* 2009; 17: 236-259. doi: 10.1080/16066350902770458.
34. Kelly J.F., Bergman B., Hoepfner B.B., Vilsaint C.L., White W.L. Prevalence and pathways of recovery from drug and alcohol problems in the United States population: Implications for practice, research, and policy. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 181: 162-169. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.09.028.

35. Best D., Vanderplasschen W., Van de Mheen D., De Maeyer J., Colman C., Vander Laenen F., Irving J., Andersson C., Edwards M., Bellaert L., Martinelli T., Graham S., Hamer R., Nagelhout G.E. REC-PATH (recovery pathways): overview of a four-country study of pathways to recovery from problematic drug use. *Alcohol Treat Q.* 2018; 36(4): 517-529. doi: 10.1080/07347324.2018.1488550.
36. Cunningham J.A. Remissions from drug dependence: is treatment a prerequisite? *Drug Alcohol Depend* 2000; 59(3): 211-213. doi: 10.1016/S0376-8716(99)00123-4.
37. Witkiewitz K., Masyn K.E. Drinking trajectories following an initial lapse. *Psychol Addict Behav.* 2008; 22(2): 157-167. doi: 10.1037/0893-164X.22.2.157.
38. Scott C.K., Dennis M.L., Foss M.A. Utilizing recovery management checkups to shorten the cycle of relapse, treatment reentry, and recovery. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 78(3): 325-338. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.12.005.
39. Simpson D.D. A national 5 year follow up of treatment outcomes for cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6): 538-544. doi:10.1001/archpsyc.59.6.538.
40. Kelly J.F., Greene M.C., Bergman B.G., White W.L., Hoepfner B.B. How many recovery attempts does it take to successfully resolve an alcohol or drug problem? Estimates and correlates from a national study of recovering U.S. adults. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2019; 43(7): 1533-1544. doi:10.1111/acer.14067.
41. Scott C.K., Dennis M.L., Laudet A., Funk R.R., Simeone R.S. Surviving drug addiction: the effect of treatment and abstinence on mortality. *Am J Public Health* 2011; 101(4): 737-744. doi: 10.2105/AJPH.2010.197038.
42. Marmorstein N.R. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders. *Psychiatry Res.* 2011; 186(2-3): 248-253. doi: 10.1016/j.psychres.2010.10.003.
43. Khosravani V., Sharifi Bastan F., Kolubinski D.C., Amirinezhad A., Ghorbani F. Distress tolerance and special alcohol metacognitions behave differently in the association of negative affect with alcohol-related patterns in men with problematic alcohol use in the abstinence phase. *Clin Psychol Psychother.* 2021; 28(2): 345-354. doi: 10.1002/cpp.2514.
44. Hasin D.S., Goodwin R.D., Stinson F.S., Grant B.F. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1097-1106. doi: 10.1001/archpsyc.62.10.1097.
45. Davis L., Uezato A., Newell J.M., Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21(1): 14-18. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f32408.
46. Илюк Р.Д., Ильюшкина Е.В., Святенко В.С., Джалилова З.О., Громыко Д.И., Ерофеева Н.А., Берно-Беллекур И.В., Торбан М.Н., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М. Сравнительное исследование клинических, социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом. Сообщение 2. Сравнительный анализ личностных характеристик, показателей агрессии и гнева, копинг-стратегий, смысловых ориентаций, стигматизации, качества жизни. *Обзор психиатрии медицинской психологии им. В.М. Бехтерева* 2016; (4): 25-40.
47. Pettinati H.M., O'Brien C.P., Dundon W.D. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am J Psychiatry* 2013; 170(1): 23-30. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010112.
48. Nunes E.V., Hennessy G., Slezer J. Depression in patients with substance use disorders, in Substance Dependence and Co-Occurring Psychiatric Disorders. Edited by Nunes E.V., Selzer J., Levounis P., Davies C.A.. Kingston, NJ, Civic Research Institute, 2010, pp 1.1–1.36.

49. Warden D., Sanchez K., Greer T., Carmody T., Walker R., Dela Cruz A., Toups M., Rethorst C., Trivedi M.H. Demographic and clinical characteristics of current comorbid psychiatric disorders in a randomized clinical trial for adults with stimulant use disorders. *Psychiatry Res.* 2016; 246: 136-141. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.007.
50. Cruise K.E., Becerra R. Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addictive Behaviors* 2018; 77: 232-246. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.09.025.
51. Thorberg F.A., Young R.M., Sullivan K.A., Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addictive Behaviors* 2009; 34(3): 237-245. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.
52. Swan J.E., Votaw V.R., Stein E.R., Witkiewitz K. The role of affect in psychosocial treatments for substance use disorders. *Current Addiction Reports* 2020; 7: 108-116. doi: 10.1007/s40429-020-00304-0.
53. Rudenstine S., Espinosa A., Kumar A.J. Depression and anxiety subgroups across alcohol use disorder and substance use in a National Epidemiologic Study. *Dual Diagn.* 2020; 16(3): 299-311. doi: 10.1080/15504263.2020.1784498.
54. Rinehart L.M., Anker J., Unruh A., Degeneffe N., Thuras P., Norden A., Hartnett L., Kushner M. Supplemental Intervention for alcohol use disorder treatment patients with a co-occurring anxiety disorder: technical development and functional testing of an autonomous digital program. *JMIR Form Res.* 2024; 8:e62995. doi: 10.2196/62995.
55. Magidson J.F., Liu S.M., Lejuez C.W., Blanco C. Comparison of the course of substance use disorders among individuals with and without generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 659-666. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.011.
56. Fuchshuber J., Andres D., Prandstätter T., Roithmeier L., Schmautz B., Schwerdtfeger A., Unterrainer H.F. Influence of anxious attachment on the relationship between primary emotions and substance-related addictive behaviors. *Front Public Health* 2024; 12: 1380539. doi: 10.3389/fpubh.2024.1380539.
57. Schuler M.S., Puttaiah S., Mojtabei R., Crum R.M. Perceived barriers to treatment for alcohol problems: a latent class analysis. *Psychiatr Serv.* 2015; 66(11): 1221-1228. doi: 10.1176/appi.ps.201400160.
58. Chou S.P., Lee H.K., Cho M.J., Park J.I., Dawson D.A., Grant B.F. Alcohol use disorders, nicotine dependence, and co-occurring mood and anxiety disorders in the United States and South Korea-a cross-national comparison. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36(4): 654-62. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01639.x.
59. Le Berre A.P. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology* 2019; 33(6): 808-821. doi: 10.1037/neu0000572.
60. Miloslavich K., Wardle M. Anger is more strongly associated with alcohol and tobacco use and use disorders compared to other substances in American adults. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2024; 50(4): 433-441. doi: 10.1080/00952990.2024.2331721.
61. Batmaz M., Yazici H.G., Akhan L.U. Trait anger – Anger expression style and coping with stress in alcohol and substance use disorders: A randomized and controlled study. *Arch Psychiatr Nurs.* 2023; 43: 43-49. doi: 10.1016/j.apnu.2022.12.018.
62. Laitano H.V., Ely A., Sordi A.O., Schuch F.B., Pechansky F., Hartmann T., Hilgert J.B., Wendland E.M, Von Dimen L., Scherer J.N., Calixto A.M., Narvaez J.C.M., Ornell F., Kessler F.H.P. Anger and substance abuse: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry* 2022; 44 (1): 103-110. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1133.
63. Serafini K., Toohey M.J., Kiluk B.D., Carroll K.M.J. Anger and its association with substance use treatment outcomes in a sample of adolescents. *Child Adolesc Subst Abuse* 2016; 25(5): 391-398. doi: 10.1080/1067828X.2015.1049394.

64. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Kiselev A.S., Torban M.N., Krupitsky E.M. Hostility and anger in patients dependent on different psychoactive drugs. *Activitas Nervosa Superior* 2012; 54 (3-4): 125-134. doi: 10.1007/BF03379590.
65. Brady T.M., Ashley O.S., editors. Women in substance abuse treatment: results from the alcohol and drug services study (adss) rockville, md: substance abuse and mental health services administration, office of applied studies; 2005. DHHS Publication No. SMA 04-3968, Analytic Series A-26. 104p.
66. Hellem T.L., Lundberg K.J., Renshaw P.F. A review of treatment options for co-occurring methamphetamine use disorders and depression. *J Addict Nurs*. 2015; 26(1): 14–E1. doi: 10.1097/JAN.0000000000000058
67. Eddie D., White W.L., Vilsaint C.L., Bergman B.G., Kelly J.F. Reasons to be cheerful: Personal, civic, and economic achievements after resolving an alcohol or drug problem in the United States population. *Psychol Addict Behav*. 2021; 35(4): 402-414. doi: 10.1037/adb0000689.
68. Громыко Д.И., Нечаева А.И., Ерофеева Н.А., Киселев А.С., Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д. Исследование роли социально-демографических, клинических и психоэмоциональных характеристик в формировании мотивации к изменению и лечению у больных с синдромом зависимости от опиоидов. *Наркология* 2021; 20 (11): 12-23. doi: 10.25557/1682-8313.2021.11.12-23.
69. Громыко Д.И., Нечаева А.И., Ерофеева Н.А., Алексеева Ю.В., Киселев А.С., Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д. Особенности социально-демографических, клинических, психоэмоциональных показателей и личностных характеристик, зависящих от стимуляторов с различным уровнем мотивации к лечению. *Наркология* 2022; 21 (10): 16-30. doi: 10.25557/1682-8313.2022.10.16-30.
70. D'Amico E.J., Houck J.M., Hunter S.B., Miles J.N.V., Osilla K.C., Ewing B.A. Group motivational interviewing for adolescents: Change talk and alcohol and marijuana outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2015; 83(1): 68-80. doi: 10.1037/a0038155.
71. Miller W.R., Moyers T.B. The forest and the trees: Relational and specific factors in addiction treatment. *Addiction* 2015; 110 (3): 401-413. doi: 10.1111/add.12693.
72. Best D., Beckwith M., Haslam C., Haslam S.A., Jetten J., Mawson E., Lubman D.I. Overcoming alcohol and other drug addiction as a process of social identity transition: the social identity model of recovery (SIMOR). *Addict Res Theory* 2016; 24: 111-123. doi:10.3109/16066359.2015.1075980.
73. Day E., Manitsa I., Farley A., Kelly J.F. A UK national study of prevalence and correlates of adopting or not adopting a recovery identity among individuals who have overcome a drug or alcohol problem. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2023; 18(1): 68. doi: 10.1186/s13011-023-00579-2.
74. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Тархан А.С., Пименова Л.В., Овечкина И.В. Нейрокогнитивные расстройства у больных с опиатной зависимостью и их нейропсихологическая диагностика, пособие для врачей. СПб: ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, 2008. 48 с.
75. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Берно-Беллекур И.В. Исследование влияния клиничко-психологических факторов на мотивацию к отказу от потребления психоактивных веществ. *Психическое здоровье* 2010; 7(50): 36-42.

Comparative analysis of psychoemotional, clinical and social correlates of motivation for treatment in alcohol versus stimulant dependence

Gromyko D. I.

Nechaeva A. I.

Alekseeva Yu. V.

Roerich D. S.

Vuks A. Ya.

Krupitsky E. M.

Ilyuk R. D.

Corresponding author: Dmitry I. Gromyko; **e-mail:** dmgram@list.ru

Funding. The study had no sponsorship support.

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

Received: 20.03.2026

Accepted: 29.04.2026

Abstract

Introduction. The presence of treatment motivation determines the likelihood of achieving positive outcomes in substance use treatment. An integrative study of the correlates of motivation for treatment in patients with alcohol and stimulant dependence may help identify common and specific biopsychosocial characteristics associated with the need for substance use treatment. **Objective:** To study and conduct a comparative analysis of the correlations between motivation for treatment and sociodemographic, clinical, and psychological characteristics in patients with alcohol dependence (AD) and stimulant dependence (SD). **Materials and Methods.** A cross-sectional study included 138 patients with alcohol dependence (F10.20; F10.21) and 102 patients with stimulant dependence (F15.20; F15.21). The study used data from the following sources: patients' clinical charts, the "Stages of Change Readiness and Treatment Eagerness Scale" (SOCRATES), the Differential Emotions Scale (DES), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI), the "Type of Attitude Toward Illness" questionnaire (TOBOL), the Toronto Alexithymia Scale (TAS), and the Purpose-in-Life Test (PIL). **Results.** For both groups, common positive correlates of motivation for treatment were identified, including older age, later age of onset of withdrawal syndrome, number of previous treatment episodes, duration of remissions following treatment, the ratio of remission duration to illness duration, and the "Life Productivity" (PIL) score. A negative correlation between motivation for treatment and the severity of "Depression" (HDRS) was observed in both groups. In patients with SD, motivation for treatment was associated with a good relationship with the father, longer illness duration, and the explicit emotions of "Guilt" (DES) and "Interest" (DES). In patients with AD, treatment motivation was correlated with a positive attitude toward relatives, family demands to stop substance use, awareness that substance use interferes with work, and the "Life Process" (PIL) score. Additionally, in the AD group, treatment motivation negatively correlated with the severity of "Alexithymia" (TAS-26), "Trait Anxiety" (STAI), "Anger Proneness" (STAXI), and an anxious type of attitude toward illness (TOBOL). Comparative analysis indicates that in the SD group, motivation for treatment is more strongly associated with the duration of withdrawal syndrome and the emotion "Interest" (DES) than in patients with AD. In patients with AD, motivation for treatment is more strongly positively associated with the age of onset of withdrawal syndrome and the "Life Productivity" (PIL) score. The AD group shows a significantly stronger negative correlation between readiness for treatment and "Anger Proneness" (STAXI) compared to the SD group. **Conclusion.** The identified common and specific correlates of motivation in patients with AD and SD justify the need for a differentiated approach to treatment and rehabilitation interventions.

Keywords: alcohol dependence, stimulant dependence, correlates, motivation for treatment, emotions, social and clinical factors

References

1. Eddie D., Vilsaint C.L., Hoffman L.A., Bergman B.G., Kelly J.F., Hoepfner B.B. From working on recovery to working in recovery: Employment status among a nationally representative U.S. sample of individuals who have resolved a significant alcohol or other drug problem. *J Subst Abuse Treat.* 2020; 113: 108000. doi: 10.1016/j.jsat.2020.108000.
2. Birkeland B., Weimand B., Ruud T., Maybery D., Vederhus J-K. Perceived family cohesion, social support, and quality of life in patients undergoing treatment for substance use disorders compared with patients with mental and physical disorders. *Addict Sci Clin Pract.* 2021; 16(1): 44. doi:10.1186/s13722-021-00252-8.
3. Siefried K.J., Acheson S.L., Lintzeris N., Ezard N. Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review meta-analysis. *CNS Drugs* 2020; 34(4): 337-365. doi: 10.1007/s40263-020-00711-x.
4. Eddie D., Greene M.C., White W.L., Kelly J.F. Medical burden of disease among individuals in recovery from alcohol and other drug problems in the United States: findings from the national recovery survey. *J Addict Med.* 2019; 13(5): 385-395. doi: 10.1097/ADM.0000000000000512.
5. Kirzhanova V.V., Grigorova N.I., Bobkov E.N., Kirzhanov V.N., Sidorjuk O.V. Dejatel'nost' narkologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Analiticheskij obzor. [Activities of the Narcological Service in the Russian Federation in 2021: Analytical Review]. M.: FGBU «NMIC PN im. V.P. Serbskogo» Minzdrava Rossii, 2022. 202 p. (In Russ.)
6. Shimu S., Patil S.M., Dadzie E., Tesfaye T., Alag P., Więckiewicz G. Exploring health informatics in the battle against drug addiction: digital solutions for the rising concern. *J Pers Med.* 2024; 14(6): 556. doi: 10.3390/jpm14060556.
7. Armoon B., Grenier G., Cao Z., Huynh C., Fleury M.J. Frequencies of emergency department use and hospitalization comparing patients with different types of substance or polysubstance-related disorders. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2021; 18; 16 (1): 89. doi: 10.1186/s13011-021-00421-7.
8. Probst C., Manthey J., Martinez A., Rehm J. Alcohol use disorder severity and reported reasons not to seek treatment: a cross-sectional study in European primary care practices. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2015; 10(1): 32. doi: 10.1186/s13011-015-0028-z.
9. Lappan S.N., Brown A.W., Hendricks P.S. Dropout rates of in-person psychosocial substance use disorder treatments: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2020;115(2): 201-217. doi: 10.1111/add.14793.
10. Leite J.C.C., Luz M.F.D., Walz J.C., Filippin L.I., Saldanha R.P., Drachler M.L. Motivation and adherence to psychosocial treatment for alcohol and drug use-related problems. *Health psychology. Estud. psicol.* 2018; 35(4): 389-398. doi: 10.1590/1982-02752018000400006.
11. Day E., Manitsa I., Farley A., Kelly J.F. The UK National Recovery Survey: nationally representative survey of people overcoming a drug or alcohol problem. *BJPsych Open* 2024; 10(2): e67. doi: 10.1192/bjo.2023.654.
12. Klimanova S.G., Trusova A.V., Kiselev A.S., Berncev V.A., Gromyko D.I., Iljuk R.D., Krupickij E.M. Adaptacija russkojazychnoj versii oprosnika dlja ocenki gotovnosti k izmenenijam. [Adaptation of the Russian-language version of the questionnaire to assess readiness for change] (SOCRATES). Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija [Counseling psychology and psychotherapy]. 2018; 3 (101): 80-104. doi: 10.17759/cpp.2018260305. (In Russ.)
13. Eres'ko D.B., Isurina G.L., Kajdanovskaja E.V., Karvasarskij B.D., Karpova Je.B., Korepanova T.G., Krylova G.S., Tarhan A.U., Chehlatyj E.I., Shifrin V.B. Aleksitimija i metody ee opredelenija pri pogranichnyh i psihosomaticheskix rasstrojstvax: metodicheskoe posobie. [Alexithymia and methods of its determination in borderline and psychosomatic disorders: methodological manual]. Sankt-Petersburg: S.-Pb. NIPNI im. V.M. Behtereva, 2005. 25 p. (In Russ.)
14. Bataršev A.V. Bazovyje psihologicheskie svojstva i samoopredelenie lichnosti. Praktičeskoe rukovodstvo po psihologičeskoj diagnostike. [Basic psychological properties and self-determination of personality. A Practical Guide to Psychological Diagnosis]. SPb.: Rech', 2005. 208 p. (In Russ.)

15. Hamilton M. A Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; (23): 56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
16. Leonova A.B., Kapica M.S. Metody sub#ektivnoj ocenki funkcional'nyh sostojanij cheloveka. Praktikum po inzhenernoj psihologii i jergonomike. Pod red. Ju.K. Strelkova [Methods for subjective assessment of human functional states. Workshop on engineering psychology and ergonomics. Ed. Yu.K. Strelkova]. M.: Akademiya, 2003. p. 136-167. (In Russ.)
17. Solovjova S.L., Merkurjeva A.A., Kovaliova M.V. Rezul'taty issledovanija psihometricheskikh svojstv russkojazychnoj versii metodiki Spilbergera (STAXI). [The researching results of the psychometric properties of the russian version Spilberger's methodic (STAXI)]. *Sibirskij psihologicheskij zhurnal [Siberian journal of psychology]* 2000; (3): 90-93. (In Russ.)
18. Vasserman L.I., Iovlev B.V., Karpova Je.B., Vuks A.Ja. Psihologicheskaja diagnostika otnoshenija k bolezni. [Psychological diagnosis of attitude to the disease]. St. Petersburg: SPb NIPNI im. V.M. Behtereva, 2005 (In Russ.)
19. Leont'ev D.A. Test smyslozhiznennyh orientacij. 2-e izd. [Meaningful life orientations test. Second ed.]. M.: Smysl, 2000. 18 p. (In Russ.)
20. Watkins K.E., Ober A., McCullough C., Setodji C., Lamp K., Lind M., Hunter S.B., Chan Osilla K. Predictors of treatment initiation for alcohol use disorders in primary care. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 191: 56-62. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.06.021.
21. Janssen A.G., Kennair L.E.O., Hagen R., Hjemdal O., Havnen A., Solem S. Positive and negative metacognitions about alcohol: Validity of the Norwegian PAMS and NAMS. *Addict Behav.* 2020; 108: 106466. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106466.
22. Beynon C.M., McMinn A.M., Marr A.J.E. Factors predicting drop out from, and retention in, specialist drug treatment services: a case control study in the North West of England. *BMC Public Health* 2008; 8(1): 149. doi: 10.1186/1471-2458-8-149.
23. Cucciare M.A., Ounpraseuth S.T., Curran G.M., Booth B.M. Predictors of mental health and substance use disorder treatment use over 3 years among rural adults using stimulants. *Subst Abuse.* 2019; 40(3): 363-370. doi: 10.1080/08897077.2018.1547809.
24. Lee M.R., Sher K.J. «Maturing Out» of binge and problem drinking. *Alcohol Res.* 2018; 39: 31-42. doi: 10.35946/arcr.v39.1.06.
25. Ilyuk R.D., Erofeeva N.A., Gromyko D.I., Kiselev A.S., Krupitsky E.M. Social'no-psihologicheskie, klinicheskie i povedencheskie korrelyaty kachestva zhizni opioidzavisimyh s VICH-negativnym i VICH-pozitivnym statusami. [Socio-psychological, clinical and behavioral correlates of the quality of life of opioid addicts with HIV-negative and HIV-positive statuses]. *Voprosy narkologii [Narcology questions]* 2019; 7 (178): 5-32. doi: 10.47877/0234-0623 (In Russ.)
26. Das P.R., Talukdar R.R., Kumar C.J. Exploring the interplay of abstinence self-efficacy, locus of control, and perceived social support in substance use disorder recovery. *Curr Med Res Opin.* 2024; 40(9): 1625-1635. doi: 10.1080/03007995.2024.2390046.
27. McCrady B.S., Flanagan J.C. The role of the family in alcohol use disorder recovery for adults. *Alcohol Res.* 2021; 41: 6. doi.org/10.35946/arcr.v41.1.06.
28. Härd S., Best D., Sondhi A., Lehman J., Riccardi R. The growth of recovery capital in clients of recovery residences in Florida, USA: a quantitative pilot study of changes in REC-CAP profile scores. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2022; 17(1): 58. doi: 10.1186/s13011-022-00488-w.
29. Cloud W., Granfield R. Conceptualizing recovery capital: expansion of a theoretical construct. *Subst Use Misuse* 2008; 43 (12-13): 1971-1986. doi: 10.1080/10826080802289762.
30. Goodyear K., Vasaturo-Kolodner T.R., Kenna G.A., Swift R.M., Leggio L., Haass-Koffler C.L. Alcohol-related changes in behaviors and characteristics from the baseline to the randomization session for treatment and non-treatment seeking participants with alcohol use disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021; 47(6): 760-768. doi: 10.1080/00952990.2021.1961799.

31. Haass-Koffler C.L., Piacentino D., Li X., Long V.M., Lee M.R., Swift R.M., Kenna G.A., Leggio L. Differences in sociodemographic and alcohol related clinical characteristics between treatment seekers and nontreatment seekers and their role in predicting outcomes in the COMBINE study for alcohol use disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2020; 44(10): 2097-108. doi: 10.1111/acer.14428.
32. Gromyko D.I., Nechaeva A.I., Alekseeva Y.V., Tikhomirov D.I., Kiselev A.S., Krupitsky E.M., Ilyuk R.D. Rol' social'no-demograficheskikh, klinicheskikh i psihoemocional'nykh harakteristik v formirovanii motivacii k izmeneniyu i lecheniyu u bol'nykh s alkogol'noj zavisimost'yu. [The role of sociodemographic, clinical, psychological, and emotional characteristics in the shaping of the motivation for change and readiness for treatment in patients with alcohol dependence]. *Medicina* 2024; 3: 11-24. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-3-1-24.
33. Kelly J.F., Magill M., Stout R.L. How do people recover from alcohol dependence? A systematic review of the research on mechanisms of behavior change in Alcoholics Anonymous. *Addiction Research & Theory* 2009; 17: 236-259. doi: 10.1080/16066350902770458.
34. Kelly J.F., Bergman B., Hoepfner B.B., Vilsaint C.L., White W.L. Prevalence and pathways of recovery from drug and alcohol problems in the United States population: Implications for practice, research, and policy. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 181: 162-169. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.09.028.
35. Best D., Vanderplasschen W., Van de Mheen D., De Maeyer J., Colman C., Vander Laenen F., Irving J., Andersson C., Edwards M., Bellaert L., Martinelli T., Graham S., Hamer R., Nagelhout G.E. REC-PATH (recovery pathways): overview of a four-country study of pathways to recovery from problematic drug use. *Alcohol Treat Q.* 2018; 36(4): 517-529. doi: 10.1080/07347324.2018.1488550.
36. Cunningham J.A. Remissions from drug dependence: is treatment a prerequisite? *Drug Alcohol Depend* 2000; 59(3): 211-213. doi: 10.1016/s0376-8716(99)00123-4.
37. Witkiewitz K., Masyn K.E. Drinking trajectories following an initial lapse. *Psychol Addict Behav.* 2008; 22(2): 157-167. doi: 10.1037/0893-164X.22.2.157.
38. Scott C.K., Dennis M.L., Foss M.A. Utilizing recovery management checkups to shorten the cycle of relapse, treatment reentry, and recovery. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 78(3): 325-338. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.12.005.
39. Simpson D.D. A national 5 year follow up of treatment outcomes for cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6): 538-544. doi:10.1001/archpsyc.59.6.538.
40. Kelly J.F., Greene M.C., Bergman B.G., White W.L., Hoepfner B.B. How many recovery attempts does it take to successfully resolve an alcohol or drug problem? Estimates and correlates from a national study of recovering U.S. adults. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2019; 43(7): 1533-1544. doi:10.1111/acer.14067.
41. Scott C.K., Dennis M.L., Laudet A., Funk R.R., Simeone R.S. Surviving drug addiction: the effect of treatment and abstinence on mortality. *Am J Public Health* 2011; 101(4): 737-744. doi: 10.2105/AJPH.2010.197038.
42. Marmorstein N.R. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders. *Psychiatry Res.* 2011; 186(2-3): 248-253. doi: 10.1016/j.psychres.2010.10.003.
43. Khosravani V., Sharifi Bastan F., Kolubinski D.C., Amirinezhad A., Ghorbani F. Distress tolerance and special alcohol metacognitions behave differently in the association of negative affect with alcohol-related patterns in men with problematic alcohol use in the abstinence phase. *Clin Psychol Psychother.* 2021; 28(2): 345-354. doi: 10.1002/cpp.2514.
44. Hasin D.S., Goodwin R.D., Stinson F.S., Grant B.F. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1097-1106. doi: 10.1001/archpsyc.62.10.1097.
45. Davis L., Uezato A., Newell J.M., Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21(1): 14-18. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f32408.
46. Ilyuk R.D., Il'jushkina E.V., Svjatenko V.S., Dzhalilova Z.O., Gromyko D.I., Erofeeva N.A., Berno-Bellekur I.V., Torban M.N., Kiselev A.S., Neznakov N.G., Krupitsky E.M. Sravnitel'noe issledovanie social'no-psihologicheskikh, povedencheskikh i klinicheskikh harakteristik opioidzavisimyykh s VICH-pozitivnym i VICH-negativnym statusami. Soobshhenie 2: Sravnitel'nyj analiz lichnostnykh harakteristik, pokazatelej agressii i gneva, koping-strategij,

smyslozhiznennyh orientacij, stigmatizacii, kachestva zhizni. [Comparative study of socio-psychological, behavioral and clinical characteristics of opioid addicts with HIV-positive and HIV-negative statuses. Message 2: Comparative analysis of personality characteristics, indicators of aggression and anger, coping strategies, meaningful life orientations, stigmatization, quality of life]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva* [Review of Psychiatry and Medical Psychology named by V.M. Bekhterev]. 2016; (4): 25-41. EDN XRIEMF. (In Russ.)

47. Pettinati H.M., O'Brien C.P., Dundon W.D. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target. *Am J Psychiatry* 2013; 170(1): 23-30. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12010112.

48. Nunes E.V., Hennessy G., Slezer J. Depression in patients with substance use disorders, in *Substance Dependence and Co-Occurring Psychiatric Disorders*. Edited by Nunes E.V., Selzer J., Levounis P., Davies C.A.. Kingston, NJ, Civic Research Institute, 2010, pp 1.1–1.36.

49. Warden D., Sanchez K., Greer T., Carmody T., Walker R., Dela Cruz A., Toups M., Rethorst C., Trivedi M.H. Demographic and clinical characteristics of current comorbid psychiatric disorders in a randomized clinical trial for adults with stimulant use disorders. *Psychiatry Res.* 2016; 246: 136-141. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.007.

50. Cruise K.E., Becerra R. Alexithymia and problematic alcohol use: A critical update. *Addictive Behaviors* 2018; 77: 232-246. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.09.025.

51. Thorberg F.A., Young R.M., Sullivan K.A., Lyvers M. Alexithymia and alcohol use disorders: A critical review. *Addictive Behaviors* 2009; 34(3): 237-245. doi: 10.1016/j.addbeh.2008.

52. Swan J.E., Votaw V.R., Stein E.R., Witkiewitz K. The role of affect in psychosocial treatments for substance use disorders. *Current Addiction Reports* 2020; 7: 108-116. doi: 10.1007/s40429-020-00304-0.

53. Rudenstine S., Espinosa A., Kumar A.J. Depression and anxiety subgroups across alcohol use disorder and substance use in a National Epidemiologic Study. *Dual Diagn.* 2020; 16(3): 299-311. doi: 10.1080/15504263.2020.1784498.

54. Rinehart L.M., Anker J., Unruh A., Degeneffe N., Thuras P., Norden A., Hartnett L., Kushner M. Supplemental Intervention for alcohol use disorder treatment patients with a co-occurring anxiety disorder: technical development and functional testing of an autonomous digital program. *JMIR Form Res.* 2024; 8:e62995. doi: 10.2196/62995.

55. Magidson J.F., Liu S.M., Lejuez C.W., Blanco C. Comparison of the course of substance use disorders among individuals with and without generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 659-666. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.011.

56. Fuchshuber J., Andres D., Prandstätter T., Roithmeier L., Schmautz B., Schwerdtfeger A., Unterrainer H.F. Influence of anxious attachment on the relationship between primary emotions and substance-related addictive behaviors. *Front Public Health* 2024; 12: 1380539. doi: 10.3389/fpubh.2024.1380539.

57. Schuler M.S., Puttaiah S., Mojtabai R., Crum R.M. Perceived barriers to treatment for alcohol problems: a latent class analysis. *Psychiatr Serv.* 2015; 66(11): 1221-1228. doi: 10.1176/appi.ps.201400160.

58. Chou S.P., Lee H.K., Cho M.J., Park J.I., Dawson D.A., Grant B.F. Alcohol use disorders, nicotine dependence, and co-occurring mood and anxiety disorders in the United States and South Korea—a cross-national comparison. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36(4): 654-62. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01639.x.

59. Le Berre A.P. Emotional processing and social cognition in alcohol use disorder. *Neuropsychology* 2019; 33(6): 808-821. doi: 10.1037/neu0000572.

60. Miloslavich K., Wardle M. Anger is more strongly associated with alcohol and tobacco use and use disorders compared to other substances in American adults. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2024; 50(4): 433-441. doi: 10.1080/00952990.2024.2331721.

61. Batmaz M., Yazici H.G., Akhan L.U. Trait anger – Anger expression style and coping with stress in alcohol and substance use disorders: A randomized and controlled study. *Arch Psychiatr Nurs.* 2023; 43: 43-49. doi: 10.1016/j.apnu.2022.12.018.

62. Laitano H.V., Ely A., Sordi A.O., Schuch F.B., Pechansky F., Hartmann T., Hilgert J.B., Wendland E.M., Von Dimen L., Scherer J.N., Calixto A.M., Narvaez J.C.M., Ornell F., Kessler F.H.P. Anger and substance abuse: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry* 2022; 44 (1): 103-110. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1133.
63. Serafini K., Toohey M.J., Kiluk B.D., Carroll K.M.J. Anger and its association with substance use treatment outcomes in a sample of adolescents. *Child Adolesc Subst Abuse* 2016; 25(5): 391-398. doi: 10.1080/1067828X.2015.1049394.
64. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Kiselev A.S., Torban M.N., Krupitsky E.M. Hostility and anger in patients dependent on different psychoactive drugs. *Activitas Nervosa Superior* 2012; 54 (3-4): 125-134. doi: 10.1007/BF03379590.
65. Brady T.M., Ashley O.S., editors. Women in substance abuse treatment: results from the alcohol and drug services study (adss) rockville, md: substance abuse and mental health services administration, office of applied studies; 2005. DHHS Publication No. SMA 04-3968, Analytic Series A-26. 104p.
66. Hellem T.L., Lundberg K.J., Renshaw P.F. A review of treatment options for co-occurring methamphetamine use disorders and depression. *J Addict Nurs*. 2015; 26(1): 14–E1. doi: 10.1097/JAN.0000000000000058
67. Eddie D., White W.L., Vilsaint C.L., Bergman B.G., Kelly J.F. Reasons to be cheerful: Personal, civic, and economic achievements after resolving an alcohol or drug problem in the United States population. *Psychol Addict Behav*. 2021; 35(4): 402-414. doi: 10.1037/adb0000689.
68. Gromyko D.I., Nechaeva A.I., Erofeeva N.A., Kiselev A.S., Krupitsky E.M., Ilyuk R.D. Issledovanie roli social'no-demograficheskikh, klinicheskikh i psihojemocional'nykh harakteristik v formirovanii motivacii k izmeneniju i lecheniju u bol'nykh s sindromom zavisimosti ot opioidov. [Study of the role of socio-demographic, clinical and psycho-emotional characteristics in the formation of motivation for change and treatment in patients with opioid addiction syndrome]. *Narkologija [Narcology]* 2021; 20 (11): 12-23 (In Russ.)
69. Gromyko D.I., Nechaeva A.I., Erofeeva N.A., Alekseeva Ju.V., Kiselev A.S., Krupitsky E.M., Ilyuk R.D. Osobennosti social'no-demograficheskikh, klinicheskikh, psihojemocional'nykh pokazatelej i lichnostnykh harakteristik zavisimyykh ot stimulatorov s razlichnym urovnem motivacii k lecheniju. [Features of socio-demographic, clinical, psycho-emotional indicators and personal characteristics of people addicted to stimulants with different levels of motivation for treatment]. *Narkologija [Narcology]* 2022; 21 (10): 16-30. doi: 10.25557/1682-8313.2022.10.16-30. (In Russ.)
70. D'Amico E.J., Houck J.M., Hunter S.B., Miles J.N.V., Osilla K.C., Ewing B.A. Group motivational interviewing for adolescents: Change talk and alcohol and marijuana outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2015; 83(1): 68-80. doi: 10.1037/a0038155.
71. Miller W.R., Moyers T.B. The forest and the trees: Relational and specific factors in addiction treatment. *Addiction* 2015; 110 (3): 401-413. doi: 10.1111/add.12693.
72. Best D., Beckwith M., Haslam C., Haslam S.A., Jetten J., Mawson E., Lubman D.I. Overcoming alcohol and other drug addiction as a process of social identity transition: the social identity model of recovery (SIMOR). *Addict Res Theory* 2016; 24: 111-123. doi:10.3109/16066359.2015.1075980.
73. Day E., Manitsa I., Farley A., Kelly J.F. A UK national study of prevalence and correlates of adopting or not adopting a recovery identity among individuals who have overcome a drug or alcohol problem. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2023; 18(1): 68. doi: 10.1186/s13011-023-00579-2.
74. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Tarhan A.S., Pimenova L.V., Ovechkina I.V. Nejrokognitivnye rasstrojstva u bol'nykh s opiatnoj zavisimost'ju i ih nejropsiologicheskaja diagnostika: posobie dlja vrachej [Neurocognitive disorders in patients with opiate addiction and their neuropsychological diagnosis: a manual for physicians]. Sankt-Peterburg: federal'noe gosudarstvennoe bjudzhethoe uchrezhdenie «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psichiatrii i nevrologii imeni V.M. Behtereva» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2008. 48 p. ISBN 978-5-94651-035-6. EDN JaLTESB. (In Russ.)
75. Ilyuk R.D., Gromyko D.I., Berno-Bellekur I.V. Issledovanie vlijaniya kliniko-psihologicheskikh faktorov na motivaciju k otkazu ot potrebleniya psihoaktivnykh veshhestv. [Study of the influence of clinical and psychological factors on the motivation to refuse the use of psychoactive substances]. *Psihicheskoe zdorov'e [Mental health]* 2010; 7 (50): 36-42. (In Russ.)

Седация как метод нейропротекции у пациентов с ЧМТ в интенсивной терапии: современные данные и перспективы (обзор литературы)

Козин А. И.¹

оператор научной роты;

ORCID: 0009-0004-1845-3865

1 – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6Ж

Автор для корреспонденции: Козин Александр Игоревич; **e-mail:** virko-viktor@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.04.2026

Принята в печать: 11.05.2026

Аннотация

Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Ключевым звеном патогенеза является вторичное повреждение головного мозга, обусловленное эксайтотоксичностью, нейровоспалением, оксидативным стрессом и апоптозом нейронов. Седативная терапия в нейрореанимации традиционно используется для контроля внутричерепного давления и синхронизации с респиратором, однако современные данные свидетельствуют о ее потенциале как активного нейропротективного вмешательства. **Цель.** Проанализировать современные представления о молекулярных механизмах нейропротекции, реализуемых при применении седативных и анестетических препаратов у пациентов с тяжелой ЧМТ, оценить клиническую эффективность различных стратегий седации и определить перспективные направления развития метода. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы за период 2012–2026 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, eLibrary, Cochrane Library. Включены систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации, рандомизированные клинические исследования и экспериментальные работы, посвященные нейропротективным эффектам седативных препаратов. **Результаты.** Седативные средства реализуют нейропротективные эффекты через модуляцию ключевых звеньев вторичного повреждения: ингибирование NMDA-рецепторов (ксенон, кетамин), активацию PI3K/Akt/mTOR и Nrf2 сигнальных путей (севофлуран, ксенон), подавление NLRP3-инфламмосомы и нейровоспаления (дексмететомидин, севофлуран). В клинических исследованиях продемонстрировано, что пропофол и севофлуран эффективно снижают внутричерепное давление, а дексмететомидин и ксенон улучшают церебральную оксигенацию и неврологические исходы. Перспективными направлениями являются ингаляционная седация (севофлуран, ксенон, аргон), применение новых препаратов (ципрофол, ремимазолам) и комбинированные стратегии. **Выводы.** Седативная терапия при ЧМТ выходит за рамки симптоматического контроля, приобретая значение активного нейропротективного вмешательства. Оптимальная стратегия требует персонализированного подхода с учетом фармакологических свойств препаратов, особенностей течения травмы и индивидуальных факторов пациента.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекция, седация, внутричерепное давление, нейровоспаление, внутривенные анестетики, ингаляционные анестетики

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-120-145

Для цитирования: Козин А. И. Седация как метод нейропротекции у пациентов с ЧМТ в интенсивной терапии: современные данные и перспективы (обзор литературы). *Медицина* 2026; 14(2): 120-145. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-120-145

Введение

Черепно-мозговая травма представляет собой одну из значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 50 млн случаев ЧМТ, при этом данная патология занимает ведущее место среди причин смертности и инвалидизации лиц молодого и среднего трудоспособного возраста [1, 2]. У 10–15% пострадавших развивается тяжелая форма травмы, сопровождающаяся длительным нарушением сознания и высоким риском летального исхода [3, 4].

Патофизиология ЧМТ характеризуется двухфазным течением. Первичное повреждение возникает в момент травматического воздействия и проявляется механическим разрушением паренхимы мозга, разрывом аксонов и сосудов. Вторичное повреждение развивается в последующие часы и дни и обусловлено каскадом патохимических реакций, включающих эксайтотоксичность, оксидативный стресс, нейровоспаление, митохондриальную дисфункцию и апоптоз нейронов [5, 6]. Именно вторичное повреждение является основной мишенью для терапевтических вмешательств, включая седативную терапию.

Традиционно седативные препараты в нейрореанимации применялись для обеспечения комфорта пациента, синхронизации с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и контроля внутричерепного давления (ВЧД). Однако данные последних двух десятилетий свидетельствуют, что многие седативные средства обладают самостоятельными нейропротективными свойствами, реализуемыми через модуляцию ключевых звеньев вторичного повреждения [7, 8].

Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о молекулярных механизмах нейропротекции, клинической эффективности различных стратегий седации и перспективным направлениям развития метода.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Настоящая работа представляет нарративный обзор литературы, посвященный анализу нейропротективных эффектов седативных препаратов у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Стратегия поиска. Поиск литературы выполнен в базах PubMed, Scopus, eLibrary и Cochrane Library за период 2012 - 2026 гг. Языковых ограничений не устанавливали. Использовали комбинации ключевых слов и MeSH-терминов: traumatic brain injury, sedation, neuroprotection, intracranial pressure, neuroinflammation, excitotoxicity, intravenous sedation,

analgo-sedation, inhaled sedation, noble gas, xenon, argon. Дополнительно анализировались списки литературы в найденных публикациях и систематических обзорах.

Критерии отбора. В обзор включали систематические обзоры, мета-анализы, клинические рекомендации, рандомизированные контролируемые исследования и экспериментальные работы, посвященные нейропротективным эффектам седативных препаратов у пациентов с ЧМТ. Исключали тезисы конференций, клинические случаи и исследования, рассматривающие только процедурную седацию.

Отбор и анализ данных. Первичный отбор проводили по названиям и аннотациям, затем оценивали полные тексты. Из публикаций извлекали сведения о типе исследования, препаратах, режимах дозирования, оцениваемых исходах (внутричерепное давление (ВЧД), неврологический статус, частота осложнений), основных результатах и выводах. Данные систематизировали по тематическим разделам с использованием описательного (нарративного) метода. Качество клинических рекомендаций оценивали по уровню доказательности. Систематические обзоры анализировали по критериям PRISMA. При анализе рандомизированных клинических исследований учитывали наличие рандомизации, ослепления, полноту представленных данных о выбывании пациентов. Экспериментальные работы оценивали по дизайну исследования, объему выборки, статистической обработке данных и воспроизводимости результатов.

Результаты

Патофизиологические основы нейропротекции при ЧМТ

Понимание механизмов вторичного повреждения головного мозга является ключевым для обоснования нейропротективных эффектов седативных препаратов. В основе вторичного повреждения лежат несколько взаимосвязанных патофизиологических процессов.

Эксайтотоксичность - универсальный механизм гибели нейронов при различных видах патологии. Избыточное высвобождение глутамата и аспартата из синаптических окончаний приводит к перевозбуждению NMDA-рецепторов, открытию кальциевых каналов, накоплению внутриклеточного кальция и запуску деструктивных реакций [9, 10, 11].

В дополнение к каскаду эксайтотоксичности при избыточной активации NMDA-рецепторов, оксидативный стресс реализуется через избыточную генерацию активных форм кислорода и азота, вызывающих перекисное окисление липидов клеточных мембран, окислительную модификацию белков и повреждение ДНК [12]. При этом активация ядерного транскрипционного фактора Nrf2, регулирующего экспрессию антиоксидантных ферментов (гемоксигеназы-1, супероксиддисмутаза, каталазы), является важным механизмом эндогенной защиты [13, 14].

Травматическое повреждение запускает стерильную воспалительную реакцию, опосредованную активацией микроглии и астроцитов (нейровоспаление). Ключевую роль в этом процессе играет NLRP3-инфламасома, активация которой приводит к продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и IL-18 [15, 16].

Митохондриальная дисфункция в виде нарушения энергетического метаболизма и открытия митохондриальных пор (mPTP) приводят к высвобождению цитохрома С и активации каспазного каскада, инициирующего апоптоз нейронов. Ключевым регулятором этого процесса является гликогенсинтаза-киназа-3 β (GSK-3 β), инаktivация которой путем фосфорилирования по остатку серина-9 препятствует открытию митохондриальной поры и ограничивает апоптоз нейронов, что играет важную роль в нейропротекции при черепно-мозговой травме [17, 18].

Таким образом, эффективная нейропротективная стратегия должна воздействовать на несколько звеньев вторичного повреждения, что обуславливает интерес к седативным препаратам с плеiotропными механизмами действия.

1. Классические внутривенные седативные средства

1.1. Пропофол

Пропофол — наиболее широко используемый седативный препарат в нейрореанимации. Преимущества: быстрое начало действия, короткий период полувыведения, отсутствие кумуляции, возможность частых неврологических осмотров. Согласно Клиническим рекомендациям по ведению пациентов с очаговой травмой головного мозга (2022), пропофол рекомендован для контроля ВЧД у пострадавших с тяжелой ЧМТ [19].

Нейропротективные механизмы пропофола многообразны. Препарат потенцирует ГАМК-ергическую передачу, что способствует снижению церебрального метаболизма и потребления кислорода [20]. Экспериментальные исследования демонстрируют способность пропофола подавлять апоптоз нейронов путем увеличения экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и снижения экспрессии проапоптотического Bax [21, 22]. Кроме того, пропофол активирует PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь, что способствует выживанию нейронов в условиях ишемии [23] и участвует в ингибировании глутамат-индуцированного внутриклеточного накопления кальция и подавлении эксайтотоксичности [24].

1.2. Дексмететомидин

Дексмететомидин — высокоселективный агонист α 2-адренорецепторов, обладающий уникальным профилем седативного и анальгетического действия без существенного угнетения дыхания [25]. В последние годы накоплены убедительные данные о нейропротективных свойствах этого препарата.

Механизмы нейропротекции дексметомидина включают:

- подавление нейровоспаления путем ингибирования NLRP3-инфламмасомы в гиппокампе и снижения продукции IL-1 β и IL-18 [15, 26];
- активацию антиоксидантной защиты через Nrf2-зависимую индукцию гемоксигеназы-1 и супероксиддисмутазы [27];
- ингибирование пироптоза за счет фосфорилирования GSK-3 β и стабилизации митохондриальной мембраны, а также снижение экспрессии эффекторного белка пироптоза Gasdermin D (GSDMD) через активацию пути PI3K/AKT/GSK-3 β [28].
- снижение эксайтотоксичности путем уменьшения высвобождения глутамата в синаптическую щель и модуляции глутаматергической передачи [29].
- ингибирование нейронального апоптоза за счёт снижения экспрессии Bax (проапоптотического белка семейства Bcl-2) и повышением экспрессии HSP70 (белка теплового шока 70 кДа) и белка B cell lymphoma 2 (внутриклеточного белкового фактора, основной представитель семейства Bcl-2) [30].

Клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность дексметомидина у пациентов с ЧМТ. В рандомизированном исследовании Yang G. и соавт. (2020) показано, что применение дексметомидина в сравнении со стандартной терапией сопровождается улучшением неврологического статуса по шкале Глазго и снижением длительности ИВЛ [31]. Согласно систематическому обзору Hatfield J. и соавт. (2024), дексметомидин безопасен и эффективен для седации пациентов с ЧМТ, не оказывая клинически значимого влияния на колебания ВЧД [32].

Особый интерес представляет способность дексметомидина предотвращать развитие делирия — частого осложнения у пациентов с ЧМТ. В исследовании Reade M.C. и соавт. (2016) показано, что дексметомидин снижает продолжительность делирия и время нахождения на ИВЛ по сравнению с традиционными седативными средствами [33].

Помимо прямых нейропротективных эффектов, важным аспектом действия дексметомидина является его способность устранять дисфункцию автономной нервной системы, проявляющуюся симпатической гиперактивностью. В рандомизированном контролируемом исследовании Кирычкова Ю.Ю. и соавт. (2020) продемонстрирована клиническая эффективность при коррекции симпатической гиперактивности у пациентов с повреждением головного мозга по средством применения препарата под контролем вариабельности ритма сердца (BPC), что ассоциировалось со снижением летальности с 54,3% до 10,8%, частоты ОРДС и септического шока с 41,3% до 13,5%, а также регрессом (улучшением) уровня сознания на один и более уровень по градации «кома —

вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание» и увеличением доли пациентов, переведенных в отделение нейрореабилитации, с 26,1% до 83,7% [34].

1.3. Кетамин

Кетамин долгое время считался противопоказанным при ЧМТ из-за опасений повышения ВЧД. Однако данные последних лет опровергают этот постулат, открывая новые перспективы для применения препарата в нейрореанимации [35].

Нейропротективные свойства кетамина реализуются через неконкурентную блокаду NMDA-рецепторов, что непосредственно подавляет эксайтотоксичность [36]. Кроме того, кетамин обладает противовоспалительным действием, снижая продукцию провоспалительных цитокинов и активацию микроглии [37]. Важным свойством является подавление кортикальных распространяющихся деполяризаций, которые играют ключевую роль в расширении зоны вторичного повреждения [38]. Дополнительным преимуществом кетамина считается его способность поддерживать системную гемодинамику и церебральный кровоток, что особенно ценно при нестабильной гемодинамике у пациентов с политравмой.

В систематическом обзоре Gregers M.C.T. и соавт. (2020), включившем 11 исследований с участием 334 пациентов, не было выявлено доказательств негативного влияния кетамина на ВЧД и церебральную перфузию [39].

В работе Hertle D.N. и соавт. (2012) показано, что кетамин снижает частоту кортикальных распространяющихся деполяризаций, что ассоциируется с улучшением неврологических исходов [38]. Эти данные позволяют рассматривать кетамин как перспективный компонент мультимодальной анальгоседации у пациентов с ЧМТ.

1.4. Новые гипнотики: ципрофол и ремимазолам

В 2024 году Китайское общество анестезиологов опубликовало обновленные клинические рекомендации по тотальной внутривенной анестезии, основанные на систематическом обзоре и консенсусе экспертов [40]. В документе представлены 22 рекомендации по 12 ключевым вопросам, включая применение новых гипнотиков — ципрофола и ремимазолама, которые могут найти применение и в нейрореанимации.

Ципрофол является новым алкилфенолом, структурно близким к пропофолу. Согласно систематическому обзору и мета-анализу Akhtar S.M.M. и соавт. (2024), включившему 13 рандомизированных клинических исследований с участием 1998 пациентов, ципрофол демонстрирует сопоставимую с пропофолом эффективность при индукции анестезии, но характеризуется достоверно меньшей частотой боли при инъекции и более стабильной гемодинамикой (значимо более низкий риск гипотензии) [41]. Эти свойства делают ципрофол перспективным для применения у пациентов с ЧМТ, у которых поддержание

стабильной гемодинамики критически важно для профилактики вторичного ишемического повреждения.

Ремимазол — ультракороткодействующий бензодиазепин, метаболизирующийся тканевыми эстеразами, что обеспечивает независимость его клиренса от функции печени и почек. Препарат имеет специфический антагонист (флумазенил), что повышает безопасность его применения. Согласно систематическому обзору и мета-анализу Wu X. и соавт. (2023), включавшему 8 рандомизированных клинических исследований с участием 998 пациентов, ремимазол ассоциируется с меньшей частотой угнетения дыхания и гипотензии по сравнению с пропофолом, особенно при проведении эндоскопических процедур [42]. У пациентов с ЧМТ эти свойства могут быть особенно ценны, поскольку гипотензия и гипоксемия являются ключевыми факторами, усугубляющими вторичное повреждение мозга.

2. Ингаляционные анестетики

2.1. Севофлуран

Ингаляционная седация севофлураном с использованием устройства AnaConDa получает все более широкое распространение в отделениях реанимации. Преимуществами метода являются высокая управляемость, быстрое пробуждение и отсутствие кумуляции [43].

Нейропротективные эффекты севофлурана связаны с фосфорилированием и инактивацией GSK-3 β , что препятствует открытию митохондриальной поры и развитию апоптоза [44]. В экспериментальном исследовании Гребенчикова О.А. и соавт. (2020) показано, что севофлуран увеличивает содержание фосфорилированной формы GSK-3 β в головном мозге крыс в 2 раза и уменьшает гибель нейронов в поле С1 гиппокампа на 45% при ишемии-реперфузии [45].

В пилотном рандомизированном исследовании, проведенном Сафиуллиным Д.Р. и соавт. (2024) у пациентов с тяжелой ЧМТ, применение ингаляционной седации севофлураном в сравнении с пропофолом, сопровождалось более выраженным снижением ВЧД на 2-е и 3-и сутки при сопоставимой глубине седации по данным BIS-мониторинга. Кроме того, в группе севофлурана отмечено значимое снижение частоты развития пневмоний и общего количества инфекционных осложнений.

Важным преимуществом ингаляционной седации является положительное влияние на оксигенирующую функцию легких, индекс P/F в группе севофлурана был значимо выше, чем в группе пропофола, уже с 1-х суток и сохранял преимущество до 7-х суток [46].

2.2. Перспективные ингаляционные агенты: инертные газы (ксенон и аргон)

Ксенон — инертный газ, обладающий уникальными нейропротективными свойствами.

Являясь антагонистом NMDA-рецепторов, ксенон эффективно подавляет эксайтотоксичность, не вызывая при этом значимых побочных эффектов [47].

Экспериментальные исследования демонстрируют способность ксенона инактивировать GSK-3 β , что приводит к повышению уровня антиоксидантных ферментов: гемоксигеназы на 50% и Mn-супероксиддисмутазы на 60% [48]. В работе Ершова А.В. и соавт. (2023) показано, что ингаляция ксенона в концентрации 0,5 МАК в течение 60–120 минут после ишемического инсульта увеличивает содержание инактивированной формы GSK-3 β в 2,1–2,3 раза, что свидетельствует о торможении апоптоза нейронов [49].

Клинические исследования подтверждают нейропротективный потенциал ксенона. В работе Гребенчикова О.А. и соавт. (2022) у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом ингаляционная седация ксеноном в концентрации 40% в течение 6 часов значимо повышала уровень сознания по шкале комы Глазго и улучшала неврологический исход по шкале NIHSS в сравнении с внутривенной седацией пропофолом [50]. Уровень белка S100b, маркера повреждения нервной ткани, на 3-и сутки в группе ксенона был значимо ниже, чем в группе пропофола.

Аргон — еще один инертный газ, проявляющий выраженные нейропротективные свойства.

В отличие от ксенона, аргон не является антагонистом NMDA-рецепторов, его защитное действие реализуется через активацию PI3K/Akt сигнального пути и повышение экспрессии Nrf2 [47, 51, 52].

В экспериментальном исследовании Antonova V.V. и соавт. (2024) показано, что трехкратные 2-часовые ингаляции аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) после открытой ЧМТ у крыс значимо улучшают неврологический статус на 14-е сутки и уменьшают объем повреждения по данным МРТ (40,8 мм³ против 60,2 мм³, $p=0,0088$). Молекулярные механизмы нейропротекции включают снижение экспрессии провоспалительных маркеров TNF α и CD68, а также активацию Nrf2 и фосфорилирование Akt [53].

В систематическом обзоре и мета-анализе Barros M. и соавт. (2025), посвященном перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, показано, что ксенон обеспечивает нейропротективный эффект в 39,7%, а аргон в 70,3%, что свидетельствует о высоком потенциале инертных газов как нейропротекторов [54].

3. Стратегии седации в нейрореанимации

3. 1. Аналигоседация

Принцип аналигоседации (analgo-sedation), предполагающий первоочередное назначение анальгетиков с добавлением седативных препаратов только при необходимости, является современным стандартом ведения пациентов в отделениях реанимации [55, 56]. Для

пациентов с ЧМТ этот подход приобретает особое значение, поскольку неконтролируемая боль способствует повышению ВЧД и развитию делирия [57].

В консенсусном заявлении международных экспертов (Prabhakar Н. и соавт., 2021) сформулированы следующие рекомендации по анальгоседации в нейрореанимации [58]:

- всем пациентам следует проводить анальгезию перед седацией (71,1% согласия);
- предпочтительным способом введения анальгетиков у пациентов на ИВЛ является непрерывная инфузия (73,7%);
- фентанил и ацетаминофен являются предпочтительными анальгетиками (76,3%);
- для количественной оценки боли следует использовать шкалу Behavioral Pain Scale или Critical Care Pain Observation Tool (76,3%);
- пропофол и дексмедетомидин могут использоваться в качестве первичных седативных средств (84,2%).

3.2. Мониторинг глубины седации

Современные рекомендации подчеркивают важность объективной оценки глубины седации для предотвращения как недостаточной, так и избыточной седации [55], по средством валидизированных шкал и аппаратуры. Наиболее широко используемыми клиническими шкалами являются Ричмондская шкала агитации и седации (RASS) и шкала седации-ажитации (SAS).

Для пациентов с ЧМТ целевые значения RASS составляют от –2 до 0 баллов при отсутствии внутричерепной гипертензии. При необходимости контроля ВЧД может потребоваться более глубокая седация (RASS (– 3) – (– 4)) [59].

В китайских клинических рекомендациях по ТИВА (2024) особое внимание уделяется инструментальным методам мониторинга [41]. Мониторинг обработанной электроэнцефалограммы (рEEG), в частности биспектрального индекса (BIS), рекомендован для поддержания адекватной глубины анестезии, предотвращения передозировки и интраоперационного пробуждения (уровень доказательности 1a). У пожилых пациентов рEEG-мониторинг ассоциируется со снижением риска послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции [60].

Количественный мониторинг нейромышечной проводимости (TOF-мониторинг) также рекомендован для снижения частоты остаточной миорелаксации (уровень доказательности 1b). В нейрореанимации, где применение миорелаксантов нередко

необходимо для контроля внутричерепной гипертензии и синхронизации с респиратором, этот метод особенно актуален [61].

3.3. Прерывание седации

Стратегия ежедневного прерывания седации доказала свою эффективность в общей популяции реанимационных пациентов, сокращая длительность ИВЛ и пребывания в отделении. Однако у пациентов с ЧМТ этот подход требует осторожности.

Согласно рекомендациям Celis-Rodriguez E. и соавт. (2020), пациентам с внутричерепной гипертензией не показаны ежедневные прерывания седации, поскольку они часто сопровождаются эпизодами повышения ВЧД, десатурации и снижением церебрального перфузионного давления что приводит к неблагоприятным метаболическим изменениям и отрицательно влияют на состояние головного мозга [62].

В международном консенсусе SIBICC (2019) подчёркивается, что у пациентов с высоким риском внутричерепной гипертензии рутинное пробуждение не показано, а проведение неврологического теста пробуждения должно быть строго индивидуализировано, а решение о его проведении должно приниматься индивидуально с учётом данных мультимодального мониторинга. Рекомендуется использовать ступенчатый подход к снижению глубины седации, оценивая ответные изменения ВЧД и церебральной перфузии, а при нестабильных показателях — воздерживаться от пробуждения [63].

4. Клинические исходы

Оценка влияния седативной терапии на отдаленные исходы у пациентов с ЧМТ остается сложной задачей ввиду гетерогенности популяции и множества влияющих факторов. Тем не менее, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальных преимуществах определенных стратегий.

В крупном ретроспективном исследовании Ху J. и соавт. (2022) с использованием анализа Propensity Score Matching показано, что применение дексметомидина у пациентов с ЧМТ ассоциируется со снижением госпитальной летальности [64]. Аналогичные результаты получены в исследовании Khalili H. и соавт. (2023), где применение дексметомидина у пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени сопровождалось значимым улучшением функционального исхода через 6 месяцев по расширенной шкале исходов Глазго [65].

В рандомизированном контролируемом исследовании Кирячкова Ю.Ю. и соавт. (2020) показано, что применение дексметомидина по методике под контролем вариабельности ритма сердца (BPC) у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза позволяет объективно титровать дозу препарата: стартовая доза составляет 0,12–0,24 мкг/кг/ч, а эффективная доза — $0,26 \pm 0,03$ мкг/кг/ч, достигаемая к 9–10-м суткам инфузии [35].

В работе Беды Е.Е. и соавт. (2024) на модели открытой ЧМТ у крыс показано, что 60-минутная ингаляция ксенона в концентрации 0,25 и 0,5 МАК статистически значимо уменьшает неврологический и когнитивный дефицит на 7-е и 14-е сутки, причем увеличение концентрации не приводило к усилению нейропротективного эффекта [66].

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что седативные препараты обладают широким спектром плейотропных эффектов, выходящих за рамки простого угнетения сознания. Молекулярные механизмы, выявленные в экспериментальных работах (модуляция GSK-3 β , Nrf2, NLRP3-инфламмосомы, NMDA-рецепторов), создают теоретическую основу для использования этих средств в качестве активной нейропротекции.

Синтез и сравнение стратегий

Среди внутривенных агентов пропофол остается наиболее изученным для контроля ВЧД, однако его применение ограничено риском гипотензии и синдрома инфузии пропофола при длительном использовании в высоких дозах. Дексмедетомидин выделяется уникальным сочетанием седативного, анальгетического и противовоспалительного действия, а также способностью предотвращать делирий и симпатическую гиперактивность. Клинические данные подтверждают его безопасность в отношении ВЧД и возможное преимущество в отдаленных исходах [32, 64, 65].

Кетамин, долгое время считавшийся нежелательным при ЧМТ, в настоящее время реабилитирован: современные исследования не подтверждают его негативного влияния на ВЧД, а способность подавлять кортикальные распространяющиеся деполяризации и поддерживать гемодинамику делает его ценным компонентом анальгоседации [38, 39].

Ингаляционная седация севофлураном представляет собой альтернативу внутривенным препаратам с преимуществами в виде быстрого пробуждения и возможного снижения инфекционных осложнений [46]. Перспективные инертные газы — ксенон и аргон — демонстрируют мощные нейропротективные свойства в доклинических и первых клинических исследованиях, действуя через взаимодополняющие механизмы (антагонизм NMDA-рецепторов для ксенона и активация Nrf2/Akt для аргона) [47, 50, 53].

Анализ противоречий и нерешенных вопросов

Несмотря на обнадеживающие данные, ряд вопросов остается открытым.

Во-первых, отсутствуют крупные многоцентровые рандомизированные исследования, непосредственно сравнивающие различные стратегии седации (например, пропофол vs севофлуран vs дексмететомидин) с первичной конечной точкой - функциональным исходом через 6 - 12 месяцев у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Во-вторых, противоречивыми остаются подходы к прерыванию седации: хотя ежедневное пробуждение ассоциировано с лучшими исходами в общей реанимационной популяции, у пациентов с ЧМТ и внутричерепной гипертензией оно может быть опасным, и необходимы четкие алгоритмы индивидуализации [62, 63].

В-третьих, оптимальная глубина седации при отсутствии внутричерепной гипертензии окончательно не определена; современные данные склоняются к минимально достаточной седации, но требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

Ограничения существующих исследований

Большинство клинических работ по седации при ЧМТ имеют ограничения: небольшие выборки, гетерогенность популяций, различия в протоколах сочетанной терапии (температурный контроль, хирургические вмешательства), отсутствие стандартизации оценки неврологических исходов. Экспериментальные исследования часто проводятся на моделях, не полностью воспроизводящих клиническую картину тяжелой ЧМТ (например, без сочетанной травмы, без ИВЛ). Кроме того, длительность наблюдения в клинических исследованиях зачастую ограничена периодом пребывания в стационаре, что не позволяет оценить истинный нейропротективный эффект в отдаленном периоде.

Перспективные направления

Дальнейшее развитие метода седации как нейропротекции связано с несколькими ключевыми направлениями:

- 1. Биомаркер-ориентированный подход.** Изучение роли биомаркеров (GFAP, NfL, S100b, UCH-L1) для персонализации длительности и глубины седации, а также оценки эффективности нейропротекции.
- 2. Комбинированные стратегии.** Современные международные рекомендации подчёркивают важность таргетного температурного контроля (включая терапевтическую гипотермию) как ключевого компонента нейропротекции при тяжёлой ЧМТ, что реализуется на фоне седативной терапии [61, 68, 69].

Седативная терапия является обязательным компонентом протоколов терапевтической гипотермии [69], обеспечивая:

- контроль дрожи - ключевого осложнения, повышающего метаболические потребности на 40–60%. Наибольшую эффективность в этом аспекте демонстрируют дексмететомидин и опиоиды;
- синхронизацию с ИВЛ и снижение церебрального метаболизма, что потенцирует эффекты гипотермии;
- возможность проведения мультимодального мониторинга (ЭЭГ, церебральной оксиметрии) без артефактов от двигательной активности.

Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальном синергизме нейропротективных механизмов седативных препаратов и гипотермии — в частности, через общую модуляцию NLRP3-инфламмосомы, активацию Nrf2-зависимой антиоксидантной защиты и ингибирование апоптоза [69].

Экспериментальные исследования демонстрируют синергизм гипотермии и ксенона, а также гипотермии и аргона.

3. Новые седативные препараты и оценка комбинаций. Ципрофол и ремимазолам обладают благоприятным фармакокинетическим профилем и могут найти применение в нейрореанимации, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой и высоким риском осложнений [42, 43]. Необходимость в РКИ, сравнивающие эти препараты с пропофолом и ингаляционную седацию севофлураном с пропофолом у пациентов с ЧМТ.

4. Искусственный интеллект и закрытые системы. Развитие систем автоматизированного управления седацией на основе электроэнцефалографии, церебральной оксиметрии и других параметров мониторинга, которые позволят оптимизировать глубину седации и снизить риск осложнений [70]. Помогать в принятии решение о прерывании седации, так как решение должно приниматься индивидуально с учетом тяжести повреждения, динамики ВЧД и церебральной перфузии, предпочтительно в рамках алгоритмизированного подхода, основанного на данных мультимодального мониторинга.

Заключение

Седативная терапия у пациентов с тяжелой ЧМТ выходит за рамки симптоматического контроля, приобретая значение активного нейропротективного вмешательства. Пропофол, дексмететомидин, кетамин, севофлуран, ксенон и аргон обладают способностью модулировать ключевые звенья вторичного повреждения головного мозга — эксайтотоксичность, нейровоспаление, оксидативный стресс и апоптоз.

Оптимальная стратегия седации требует персонализированного подхода, учитывающего фармакологические свойства препаратов, особенности течения травмы, динамику ВЧД и индивидуальные факторы пациента. Приоритетными направлениями являются анальгоседация, использование небензодиазепиновых препаратов, объективный мониторинг глубины седации (включая рЕЕГ/BIS и TOF-мониторинг) и индивидуальный подход к прерыванию седации.

Дальнейший прогресс в области нейропротективной седации связан с внедрением новых препаратов, биомаркер-ориентированных алгоритмов, комбинированных стратегий (включая таргетный температурный контроль) и проведением крупных рандомизированных исследований для уточнения показаний, сроков и комбинаций седативных препаратов, а также оценки их влияния на отдаленные неврологические исходы.

Список источников

1. Крылов ВВ, Петриков СС, Талыпов АЭ, Пурас ЮВ, Солодов АА, Левченко ОВ, Григорьева ЕВ, Кордонский АЮ. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2013;(4):39–47. EDN: RWNQXN.
2. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. Surg Clin North Am. 2017 Oct;97(5):1015-1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003. PMID: 28958355; PMCID: PMC5747306.
3. Шабанов АК, Картавенко ВИ, Петриков СС, Марутян ЗГ, Розумный ПА, Черненькая ТВ, Папышев ИП, Талыпов АЭ, Владимирова ЕС, Кузовлев АН. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017;6(4):324–330. doi:10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330.
4. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, Liu JF, Wang YH, Qiu BH, Huang XJ. Traumatic brain injury in China. Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):286-295. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30784557.
5. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. Front Cell Neurosci. 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528. PMID: 31827423; PMCID: PMC6890857.
6. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. J Mol Neurosci. 2021 Sep;71(9):1725-1742. doi: 10.1007/s12031-021-01841-7. Epub 2021 May 6. PMID: 33956297.
7. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. Crit Care. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.
8. Wang K, Wang Y, Zhang T, Chang B, Fu D, Chen X. The Role of Intravenous Anesthetics for Neuro: Protection or Toxicity? Neurosci Bull. 2025 Jan;41(1):107-130. doi: 10.1007/s12264-024-01265-4. Epub 2024 Aug 17. PMID: 39153174; PMCID: PMC11748649.
9. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. World Neurosurg. 2019 Nov;131:126-132. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301445.

10. Yang Q, Huang Q, Hu Z, Tang X. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Front Neurosci*. 2019 Sep 27;13:1036. doi: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768; PMCID: PMC6777147.
11. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869-881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9. Epub 2016 May 11. PMID: 27180033.
12. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(9):689-695. doi: 10.2174/1871527317666180627120501. PMID: 29952272.
13. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Sep;73(17):3221-47. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27100828; PMCID: PMC4967105.
14. Wu AG, Yong YY, Pan YR, Zhang L, Wu JM, Zhang Y, Tang Y, Wei J, Yu L, Law BY, Yu CL, Liu J, Lan C, Xu RX, Zhou XG, Qin DL. Targeting Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response in Traumatic Brain Injury: Therapeutic Perspectives of Phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Apr 4;2022:1015791. doi: 10.1155/2022/1015791. PMID: 35419162; PMCID: PMC9001080.
15. Zheng B, Zhang S, Ying Y, Guo X, Li H, Xu L, Ruan X. Administration of Dexmedetomidine inhibited NLRP3 inflammasome and microglial cell activities in hippocampus of traumatic brain injury rats. *Biosci Rep*. 2018 Oct 17;38(5):BSR20180892. doi: 10.1042/BSR20180892. PMID: 30232232; PMCID: PMC6435454.
16. Kalra S, Malik R, Singh G, Bhatia S, Al-Harrasi A, Mohan S, Albratty M, Albarrati A, Tambuwala MM. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2022 Aug;30(4):1153-1166. doi: 10.1007/s10787-022-01017-8. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802283; PMCID: PMC9293826.
17. Cheng PW, Wu YC, Wong TY, Sun GC, Tseng CJ. Mechanical Stretching-Induced Traumatic Brain Injury Is Mediated by the Formation of GSK-3 β -Tau Complex to Impair Insulin Signaling Transduction. *Biomedicines*. 2021 Nov 9;9(11):1650. doi: 10.3390/biomedicines9111650. PMID: 34829879; PMCID: PMC8615493.
18. Лихванцев ВВ, Гребенчиков ОА, Борисов КЮ, Шайбакова ВЛ, Шапошников АА, Черпаков РА, Шмелева ЕВ. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 β прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012;8(6):37–42. doi: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
19. Ассоциация нейрохирургов России. Очаговая травма головного мозга: клинические рекомендации. 2025. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/732_2 (дата обращения 01.02.2026)
20. Qiao H, Li Y, Xu Z, Li W, Fu Z, Wang Y, King A, Wei H. Propofol Affects Neurodegeneration and Neurogenesis by Regulation of Autophagy via Effects on Intracellular Calcium Homeostasis. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):490-501. doi: 10.1097/ALN.0000000000001730. PMID: 28614084; PMCID: PMC5561483.
21. Wang X, Yang X, Han F, Gao L, Zhou Y. Propofol improves brain injury induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Food Sci Nutr*. 2021 May 5;9(6):2801-2809. doi: 10.1002/fsn3.1915. PMID: 34136148; PMCID: PMC8194753.
22. Qi A, Cao Y, Wang A. Ketamine and Propofol Protect Neuron Cells from Oxygen-Glucose Deprivation-Induced Injury through SAPK/JNK Signalling Pathway. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 15;2020:8868839. doi: 10.1155/2020/8868839.
23. Sun B, Ou H, Ren F, Huan Y, Zhong T, Gao M, Cai H. Propofol inhibited autophagy through Ca²⁺/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway in OGD/R-induced neuron injury. *Mol Med*. 2018 Nov 23;24(1):58. doi: 10.1186/s10020-018-0054-1. PMID: 30470173; PMCID: PMC6251140.

24. Li X, Yao L, Liang Q, Qu H, Cai H. Propofol Protects Hippocampal Neurons from Hypoxia-Reoxygenation Injury by Decreasing Calcineurin-Induced Calcium Overload and Activating YAP Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jun 26;2018:1725191. doi: 10.1155/2018/1725191. PMID: 30046369; PMCID: PMC6038584.
25. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug;56(8):893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7. PMID: 28105598; PMCID: PMC5511603.
26. Sun YB, Zhao H, Mu DL, Zhang W, Cui J, Wu L, Alam A, Wang DX, Ma D. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 18;10(3):167. doi: 10.1038/s41419-019-1416-5. PMID: 30778043; PMCID: PMC6379430.
27. Li F, Wang X, Zhang Z, Zhang X, Gao P. Dexmedetomidine Attenuates Neuroinflammatory-Induced Apoptosis after Traumatic Brain Injury via Nrf2 signaling pathway. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Sep;6(9):1825-1835. doi: 10.1002/acn3.50878. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478596; PMCID: PMC6764501.
28. Wei B, Liu W, Jin L, Guo S, Fan H, Jin F, Wei C, Fang D, Zhang X, Su S, Duan C, Li X. Dexmedetomidine Inhibits Gasdermin D-Induced Pyroptosis via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway to Attenuate Neuroinflammation in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jun 21;16:899484. doi: 10.3389/fncel.2022.899484. PMID: 35800132; PMCID: PMC9253293.
29. Hu Y, Zhou H, Zhang H, Sui Y, Zhang Z, Zou Y, Li K, Zhao Y, Xie J, Zhang L. The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 20;13:965661. doi: 10.3389/fphar.2022.965661. PMID: 36204225; PMCID: PMC9531148.
30. Zhang MH, Zhou XM, Cui JZ, Wang KJ, Feng Y, Zhang HA. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression. *Mol Med Rep*. 2018 Jun;17(6):8079-8086. doi: 10.3892/mmr.2018.8898. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29693126; PMCID: PMC5983975.
31. Yang G, Guo X, Mao G, Zhang J, Wang Y, Yang C. [Clinical research of early goal directed sedation applying in acute brain injury]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020 Mar;32(3):345-349. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00092. PMID: 32386001.
32. Hatfield J, Soto AL, Kelly-Hedrick M, Kaplan S, Komisarow JM, Ohnuma T, Krishnamoorthy V. Safety, Efficacy, and Clinical Outcomes of Dexmedetomidine for Sedation in Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2024 Apr 1;36(2):101-108. doi: 10.1097/ANA.0000000000000907. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36791389; PMCID: PMC10425561.
33. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2016.2707. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):775. doi: 10.1001/jama.2016.9458. PMID: 26975647.
34. Кирячков ЮЮ, Петрова МВ, Муслимов БГ, Босенко СА, Горлачев ММ. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрофизиологического мониторинга дексмедетомидина у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза. *Вестник РАМН*. 2020;75(5):490–9. doi: 10.15690/vramn1271.
35. Bell JD. In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. *Anesth Analg*. 2017 Apr;124(4):1237-1243. doi: 10.1213/ANE.0000000000001856. PMID: 28079589.
36. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2018 Oct;70(4):879. doi: 10.1124/pr.116.015198err. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.

37. Zanza C, Piccolella F, Racca F, Romenskaya T, Longhitano Y, Franceschi F, Savioli G, Bertozzi G, De Simone S, Cipolloni L, La Russa R. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. *Healthcare (Basel)*. 2022 Mar 17;10(3):566. doi: 10.3390/healthcare10030566. PMID: 35327044; PMCID: PMC8949520.
38. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, Shutter LA, Vidgeon S, Strong AJ, Kowoll C, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Bruckner T, Unterberg AW, Sakowitz OW; Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2390-8. doi: 10.1093/brain/aww152. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22719001.
39. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 2020 Aug;33(1):273-282. doi: 10.1007/s12028-020-00975-7. PMID: 32328972; PMCID: PMC7223585.
40. Feng Y, Xu J, Ma H, Wang E, Bian J, Fang X, Shen L, Zhu T, Liu K, Jiang L, Yang J, Chen X, Luo Y, Luo A, Peng Y, Dong H, Miao C, Wei K, Wang T, Yu W, Xiong L; Chinese Society of Anaesthesiology Working Group on Clinical Practice Guidelines for Total Intravenous Anaesthesia in China (2024 edition). Chinese clinical practice guidelines for total intravenous anaesthesia: a systematic review and expert consensus-based recommendations☆. *Br J Anaesth*. 2026 Mar;136(3):876-896. doi: 10.1016/j.bja.2025.09.038. Epub 2025 Nov 14. PMID: 41238462.
41. Akhtar SMM, Fareed A, Ali M, Khan MS, Ali A, Mumtaz M, Kirchoff R, Asghar MS. Efficacy and safety of Ciprofol compared with Propofol during general anesthesia induction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCT). *J Clin Anesth*. 2024 Jun;94:111425. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111425. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38412619.
42. Wu X, Wang C, Gao H, Bai X, Zhang Z, Chen R, Huang X, An L, Yi J, Tong R. Comparison of remimazolam and propofol about safety outcome indicators during general anesthesia in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2023 Jun;89(6):553-564. doi: 10.23736/S0375-9393.23.17034-9. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852570.
43. Гребенчиков ОА, Кулабухов ВВ, Шабанов АК, Игнатенко ОВ, Антонова ВВ, Черпаков РА, Редкин ИВ, Боева ЕА, Кузовлев АН. Перспективы применения ингаляционной седации в интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(3):84–98. doi: 10.17116/anaesthesiology202203184.
44. Гребенчиков ОА, Скрипкин ЮВ, Герасименко ОН, Каданцева КК, Бачинский АЛ, Берикашвили ЛБ, Лихванцев ВВ. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):26–45. doi: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
45. Гребенчиков ОА, Аврущенко МШ, Борисов КЮ, Ильин ЮВ, Лихванцев ВВ. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. *Клиническая патофизиология*. 2014;(2):57–65. EDN: WDJMJT.
46. Сафиуллин ДР, Черпаков РА, Шабанов АК, Поляков ПА, Гребенчиков ОА. Применение севофлурана у пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2024;20(4):4–12. doi: 10.15360/1813-9779-2024-4-4-12.
47. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth*. 2019 Nov;123(5):601-609. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.010. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470983; PMCID: PMC6871267.
48. Кузовлев АН, Шпичко АИ, Рыжков ИА, Гребенчиков ОА, Шабанов АК, Хусаинов ШЖ, Цоколаева ЗИ, Лобанов АВ. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(4):564–572. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572.

49. Ершов АВ, Крюков ИА, Антонова ВВ, Баева АА. Влияние ксенона на активность гликоген-синтазы киназы-3 β в перифокальной зоне ишемического инсульта (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2023;19(2):60–7. doi: 10.15360/1813-9779-2023-2-2274.
50. Гребенчиков ОА, Евсеев АК, Кулабухов ВВ, Кузовлев АН, Петриков СС, Рамазанов ГР, Хусаинов ШЖ, Черпаков РА, Шабанов АК, Шпичко АИ. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2022;11(4):561–572. doi: 10.23934/2223-9022-202211-4-561-572.
51. Ulbrich F, Goebel U. The Molecular Pathway of Argon-Mediated Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 31;17(11):1816. doi: 10.3390/ijms17111816. PMID: 27809248; PMCID: PMC5133817.
52. Zhao H, Mitchell S, Ciechanowicz S, Savage S, Wang T, Ji X, Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. *Oncotarget*. 2016 May 3;7(18):25640–51. doi: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422; PMCID: PMC5041933.
53. Antonova VV, Silachev DN, Plotnikov EY, Pevzner IB, Ivanov ME, Boeva EA, Kalabushev SN, Yadgarov MY, Cherpakov RA, Grebenchikov OA, Kuzovlev AN. Positive Effects of Argon Inhalation After Traumatic Brain Injury in Rats. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 26;25(23):12673. doi: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384; PMCID: PMC11640893.
54. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2025 Aug 1;141(2):327–342. doi: 10.1213/ANE.0000000000007223. Epub 2024 Oct 25. PMID: 39453983; PMCID: PMC12220577.
55. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerf B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825–e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
56. Tanios M, Nguyen HM, Park H, Mehta S, Epstein SK, Youssef F, Beltran A, Flores G, Sidhom R, Sehgal A, Leo J, Devlin JW. Analgesia-first sedation in critically ill adults: A U.S. pilot, randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2019 Oct;53:107–113. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.008. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31228760.
57. Kvolik S, Koruga N, Skiljic S. Analgesia in the Neurosurgical Intensive Care Unit. *Front Neurol*. 2022 Jan 25;12:819613. doi: 10.3389/fneur.2021.819613. PMID: 35185756; PMCID: PMC8848763.
58. Prabhakar H, Tripathy S, Gupta N, Singhal V, Mahajan C, Kapoor I, Wanchoo J, Kalaivani M. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Feb;25(2):126–133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712. PMID: 33707888; PMCID: PMC7922463.
59. Choo YH, Seo Y, Oh HJ. Deep Sedation in Traumatic Brain Injury Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2023 May 31;19(2):185–194. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e19. PMID: 37431376; PMCID: PMC10329893.
60. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD003843. doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4. PMID: 31557307; PMCID: PMC6763215.
61. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, Dutton RP, Lien CA, Grant SA, Szokol JW, Eriksson LI, Yaster M, Grant MD, Agarkar M, Marbella AM, Blanck JF, Domino KB. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists

Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*. 2023 Jan 1;138(1):13-41. doi: 10.1097/ALN.0000000000004379. PMID: 36520073.

62. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, Birchenall C, Caballero López J, Argüello BM, Castillo Abrego G, Castorena Arellano G, Dueñas Castell C, Jáuregui Solórzano JM, Leal R, Pardo Oviedo JM, Arroyo M, Raffán-Sanabria F, Raimondi N, Reina R, Rodríguez Lima DR, Silesky Jiménez JI, Ugarte Ubiergo S, Gómez Escobar LG, Díaz Aya DP, Fowler C, Nates JL. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Apr;44(3):171-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2019.07.013. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492476.

63. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diringer M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C, Chesnut RM. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019 Dec;45(12):1783-1794. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659383; PMCID: PMC6863785.

64. Xu J, Xiao Q. Assessment of the effects of dexmedetomidine on outcomes of traumatic brain injury using propensity score analysis. *BMC Anesthesiol*. 2022 Sep 2;22(1):280. doi: 10.1186/s12871-022-01822-2. PMID: 36056318; PMCID: PMC9438148.

65. Khalili H, Niakan A, Rajabpour-Sanati A, Shaghaghian E, Hesam Alavi M, Dehghankhalili M, Ghaffarpasand F. Effect of Dexmedetomidine hydrochloride (Percedex®) on functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2023 Aug;114:146-150. doi: 10.1016/j.jocn.2023.06.018. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37421901.

66. Беда ЕЕ, Гребенчиков ОА, Долгих ВТ, Антонова ВВ. Когнитивный и неврологический статус крыс после моделирования острой черепно-мозговой травмы на фоне применения различных концентраций ксенона. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2024 May 31 ;17(1):92–8. doi: 10.35266/2949-3447-2024-1-13.

67. Sun X, Xu S, Wang J, Li X, Sun H, Zhao W. Long-term hypothermia amplified neuroprotection by antagonizing intracranial pressure rebound after severe traumatic brain injury in rats. *Neuroreport*. 2024 Dec 4;35(17):1107-1116. doi: 10.1097/WNR.0000000000002106. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39423323.

68. Lavinio A, Coles JP, Robba C, Aries M, Bouzat P, Chean D, Frisvold S, Galarza L, Helbok R, Hermanides J, van der Jagt M, Menon DK, Meyfroidt G, Payen JF, Poole D, Rasulo F, Rhodes J, Sidlow E, Steiner LA, Taccone FS, Takala R. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care*. 2024 May 20;28(1):170. doi: 10.1186/s13054-024-04951-x. PMID: 38769582; PMCID: PMC11107011.

69. Керадманд Д, Гэми М. Нейропротекторные стратегии и терапевтическая гипотермия при черепно-мозговой травме: современные данные и перспективы на будущее: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2026 Jan. 31;1:187–197. doi: 10.21320/1818-474X-2026-1-187-197.

70. Coeckelenbergh S, Boelefahr S, Alexander B, Perrin L, Rinehart J, Joosten A, Barvais L. Closed-loop anesthesia: foundations and applications in contemporary perioperative medicine. *J Clin Monit Comput*. 2024 Apr;38(2):487-504. doi: 10.1007/s10877-023-01111-4. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38184504.

Sedation as a method of neuroprotection in patients with traumatic brain injury in the intensive care unit: current evidence and perspectives (a literature review)

Kozin A. I.¹

Scientific department of Russian armed forces;

ORCID iD: 0009-0004-1845-3865

1 - Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «S. M. Kirov Military Medical Academy», Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kozin Alexander Igorevich; **e-mail:** virko-viktor@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 03.04.2026

Accepted for publication: 11.05. 2026

Abstract

Severe traumatic brain injury (TBI) remains one of the leading causes of death and disability worldwide. The key pathogenetic mechanism is secondary brain injury driven by excitotoxicity, neuroinflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis. Sedative therapy in neurocritical care has traditionally been used to control intracranial pressure and synchronize with the ventilator, but current evidence indicates its potential as an active neuroprotective intervention. **Objective.** To analyze current understanding of the molecular mechanisms of neuroprotection achieved with sedative and anesthetic agents in patients with severe TBI, evaluate the clinical efficacy of various sedation strategies, and identify promising directions for the development of this method. A review of Russian and international literature from 2012 to 2026 was conducted using PubMed, Scopus, eLibrary, and Cochrane Library databases. Systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines were included, randomized controlled trials, experimental studies on neuroprotective effects of sedative drugs. **Results.** Sedative agents exert neuroprotective effects by modulating key components of secondary injury: inhibition of NMDA receptors (xenon, ketamine), activation of PI3K/Akt/mTOR and Nrf2 signaling pathways (sevoflurane, xenon), and suppression of NLRP3 inflammasome and neuroinflammation (dexmedetomidine, sevoflurane). Clinical studies have demonstrated that propofol and sevoflurane effectively reduce intracranial pressure, while dexmedetomidine and xenon improve cerebral oxygenation and neurological outcomes. Promising directions include inhaled sedation (sevoflurane, xenon, argon), the use of new drugs (ciprofol, remimazolam), and combined strategies. **Conclusions.** Sedative therapy in TBI extends beyond symptomatic control, becoming an active neuroprotective intervention. An optimal strategy requires a personalized approach that considers the pharmacological properties of the drugs, the specific features of the injury course and individual patient factors.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotection, sedation, intracranial pressure, neuroinflammation, intravenous anesthetics, inhalation anesthetics

References

1. Krylov VV, Petrikov SS, Talypov AE, Puras IuV, Solodov AA, Levchenko OV, Grigoreva EV, Kordonskii Alu. Sovremennye printsiipy khirurgii tyazhelyoy cherepno-mozgovoy travmy. [Modern principles of surgery for severe traumatic brain injury]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]. 2013;(4):39–47. EDN: RWNQXN. (In Russ.)
2. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. Surg Clin North Am. 2017 Oct;97(5):1015-1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003. PMID: 28958355; PMCID: PMC5747306.
3. Shabanov AK, Kartavenko VI, Petrikov SS, Marutian ZG, Rozumnyi PA, Chernenkaia TV, Papishev IP, Talypov AE, Vladimirova ES, Kuzovlev AN. Tyazhelaya sochetannaya cherepno-mozgovaya travma: osobennosti klinicheskogo techeniya i iskhody. [Severe combined traumatic brain injury: features of clinical course and outcomes]. Zhurnal

im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]. 2017;6(4):324–330. doi:10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330. (In Russ.)

4. Jiang JY, Gao GY, Feng JF, Mao Q, Chen LG, Yang XF, Liu JF, Wang YH, Qiu BH, Huang XJ. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):286–295. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30469-1. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30784557.

5. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci*. 2019 Nov 27;13:528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528. PMID: 31827423; PMCID: PMC6890857.

6. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic Brain Injury: Mechanistic Insight on Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *J Mol Neurosci*. 2021 Sep;71(9):1725–1742. doi: 10.1007/s12031-021-01841-7. Epub 2021 May 6. PMID: 33956297.

7. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.

8. Wang K, Wang Y, Zhang T, Chang B, Fu D, Chen X. The Role of Intravenous Anesthetics for Neuro: Protection or Toxicity? *Neurosci Bull*. 2025 Jan;41(1):107–130. doi: 10.1007/s12264-024-01265-4. Epub 2024 Aug 17. PMID: 39153174; PMCID: PMC11748649.

9. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2019 Nov;131:126–132. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301445.

10. Yang Q, Huang Q, Hu Z, Tang X. Potential Neuroprotective Treatment of Stroke: Targeting Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *Front Neurosci*. 2019 Sep 27;13:1036. doi: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768; PMCID: PMC6777147.

11. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869–881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9. Epub 2016 May 11. PMID: 27180033.

12. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, Datusalia AK. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(9):689–695. doi: 10.2174/1871527317666180627120501. PMID: 29952272.

13. Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Sep;73(17):3221–47. doi: 10.1007/s00018-016-2223-0. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27100828; PMCID: PMC4967105.

14. Wu AG, Yong YY, Pan YR, Zhang L, Wu JM, Zhang Y, Tang Y, Wei J, Yu L, Law BY, Yu CL, Liu J, Lan C, Xu RX, Zhou XG, Qin DL. Targeting Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response in Traumatic Brain Injury: Therapeutic Perspectives of Phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Apr 4;2022:1015791. doi: 10.1155/2022/1015791. PMID: 35419162; PMCID: PMC9001080.

15. Zheng B, Zhang S, Ying Y, Guo X, Li H, Xu L, Ruan X. Administration of Dexmedetomidine inhibited NLRP3 inflammasome and microglial cell activities in hippocampus of traumatic brain injury rats. *Biosci Rep*. 2018 Oct 17;38(5):BSR20180892. doi: 10.1042/BSR20180892. PMID: 30232232; PMCID: PMC6435454.

16. Kalra S, Malik R, Singh G, Bhatia S, Al-Harrasi A, Mohan S, Albratty M, Albarrati A, Tambuwala MM. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2022 Aug;30(4):1153–1166. doi: 10.1007/s10787-022-01017-8. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802283; PMCID: PMC9293826.

17. Cheng PW, Wu YC, Wong TY, Sun GC, Tseng CJ. Mechanical Stretching-Induced Traumatic Brain Injury Is Mediated by the Formation of GSK-3 β -Tau Complex to Impair Insulin Signaling Transduction. *Biomedicines*. 2021 Nov 9;9(11):1650. doi: 10.3390/biomedicines9111650. PMID: 34829879; PMCID: PMC8615493.
18. Likhvantsev VV, Grebenchikov OA, Borisov Klu, Shaibakova VL, Shaposhnikov AA, Cherpakov RA, Shmeleva EV. Mekhanizmy farmakologicheskogo prekontsionirovaniya mozga i sravnitel'naya effektivnost' preparatov – inhibitorov glikogen-sintetazy-kinazy-3 β pryamogo i nepryamogo deystviya (eksperimental'noe issledovanie). [Mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and comparative efficacy of direct and indirect glycogen synthase kinase-3 β inhibitors (experimental research)]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2012;8(6):37–42. doi: 10.15360/1813-9779-2012-6-37. (In Russ.)
19. Association of Neurosurgeons of Russia. Ochagovaya travma golovnoy mozga: klinicheskie rekomendatsii. [Focal Traumatic Brain Injury: Clinical Guidelines]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/732_2 (Accessed: 01.02.2026). (In Russ.).
20. Qiao H, Li Y, Xu Z, Li W, Fu Z, Wang Y, King A, Wei H. Propofol Affects Neurodegeneration and Neurogenesis by Regulation of Autophagy via Effects on Intracellular Calcium Homeostasis. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):490-501. doi: 10.1097/ALN.0000000000001730. PMID: 28614084; PMCID: PMC5561483.
21. Wang X, Yang X, Han F, Gao L, Zhou Y. Propofol improves brain injury induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Food Sci Nutr*. 2021 May 5;9(6):2801-2809. doi: 10.1002/fsn3.1915. PMID: 34136148; PMCID: PMC8194753.
22. Qi A, Cao Y, Wang A. Ketamine and Propofol Protect Neuron Cells from Oxygen-Glucose Deprivation-Induced Injury through SAPK/JNK Signalling Pathway. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 15;2020:8868839. doi: 10.1155/2020/8868839.
23. Sun B, Ou H, Ren F, Huan Y, Zhong T, Gao M, Cai H. Propofol inhibited autophagy through Ca²⁺/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway in OGD/R-induced neuron injury. *Mol Med*. 2018 Nov 23;24(1):58. doi: 10.1186/s10020-018-0054-1. PMID: 30470173; PMCID: PMC6251140.
24. Li X, Yao L, Liang Q, Qu H, Cai H. Propofol Protects Hippocampal Neurons from Hypoxia-Reoxygenation Injury by Decreasing Calcineurin-Induced Calcium Overload and Activating YAP Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jun 26;2018:1725191. doi: 10.1155/2018/1725191. PMID: 30046369; PMCID: PMC6038584.
25. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug;56(8):893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7. PMID: 28105598; PMCID: PMC5511603.
26. Sun YB, Zhao H, Mu DL, Zhang W, Cui J, Wu L, Alam A, Wang DX, Ma D. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis. *Cell Death Dis*. 2019 Feb 18;10(3):167. doi: 10.1038/s41419-019-1416-5. PMID: 30778043; PMCID: PMC6379430.
27. Li F, Wang X, Zhang Z, Zhang X, Gao P. Dexmedetomidine Attenuates Neuroinflammatory-Induced Apoptosis after Traumatic Brain Injury via Nrf2 signaling pathway. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Sep;6(9):1825-1835. doi: 10.1002/acn3.50878. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478596; PMCID: PMC6764501.
28. Wei B, Liu W, Jin L, Guo S, Fan H, Jin F, Wei C, Fang D, Zhang X, Su S, Duan C, Li X. Dexmedetomidine Inhibits Gasdermin D-Induced Pyroptosis via the PI3K/AKT/GSK3 β Pathway to Attenuate Neuroinflammation in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Front Cell Neurosci*. 2022 Jun 21;16:899484. doi: 10.3389/fncel.2022.899484. PMID: 35800132; PMCID: PMC9253293.
29. Hu Y, Zhou H, Zhang H, Sui Y, Zhang Z, Zou Y, Li K, Zhao Y, Xie J, Zhang L. The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 20;13:965661. doi: 10.3389/fphar.2022.965661. PMID: 36204225; PMCID: PMC9531148.

30. Zhang MH, Zhou XM, Cui JZ, Wang KJ, Feng Y, Zhang HA. Neuroprotective effects of dexmedetomidine on traumatic brain injury: Involvement of neuronal apoptosis and HSP70 expression. *Mol Med Rep.* 2018 Jun;17(6):8079-8086. doi: 10.3892/mmr.2018.8898. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29693126; PMCID: PMC5983975.
31. Yang G, Guo X, Mao G, Zhang J, Wang Y, Yang C. [Clinical research of early goal directed sedation applying in acute brain injury]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020 Mar;32(3):345-349. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00092. PMID: 32386001.
32. Hatfield J, Soto AL, Kelly-Hedrick M, Kaplan S, Komisarow JM, Ohnuma T, Krishnamoorthy V. Safety, Efficacy, and Clinical Outcomes of Dexmedetomidine for Sedation in Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2024 Apr 1;36(2):101-108. doi: 10.1097/ANA.0000000000000907. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36791389; PMCID: PMC10425561.
33. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F, Harley N, Knight D, McGuinness S, Mulder J, O'Donoghue S, Simpson N, Young P; DahLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Apr 12;315(14):1460-8. doi: 10.1001/jama.2016.2707. Erratum in: *JAMA.* 2016 Aug 16;316(7):775. doi: 10.1001/jama.2016.9458. PMID: 26975647.
34. Kiriachkov Iulu, Petrova MV, Muslimov BG, Bosenko SA, Gorlachev MM. Randomizirovannoe kontroliruemo issledovanie effektivnosti elektrofiziologicheskogo monitoringa deksmedetomidina u patsientov s povrezhdeniem golovnog mozga razlichnogo geneza. [Randomized controlled trial of the effectiveness of electrophysiological monitoring of dexmedetomidine in patients with brain damage of various origins]. *Vestnik RAMN [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences].* 2020;75(5):490–9. doi: 10.15690/vramn1271. (In Russ.)
35. Bell JD. In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. *Anesth Analg.* 2017 Apr;124(4):1237-1243. doi: 10.1213/ANE.0000000000001856. PMID: 28079589.
36. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev.* 2018 Oct;70(4):879. doi: 10.1124/pr.116.015198err. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.
37. Zanza C, Piccolella F, Racca F, Romenskaya T, Longhitano Y, Franceschi F, Savioli G, Bertozzi G, De Simone S, Cipolloni L, La Russa R. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. *Healthcare (Basel).* 2022 Mar 17;10(3):566. doi: 10.3390/healthcare10030566. PMID: 35327044; PMCID: PMC8949520.
38. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, Shutter LA, Vidgeon S, Strong AJ, Kowoll C, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Bruckner T, Unterberg AW, Sakowitz OW; Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012 Aug;135(Pt 8):2390-8. doi: 10.1093/brain/awr152. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22719001.
39. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2020 Aug;33(1):273-282. doi: 10.1007/s12028-020-00975-7. PMID: 32328972; PMCID: PMC7223585.
40. Feng Y, Xu J, Ma H, Wang E, Bian J, Fang X, Shen L, Zhu T, Liu K, Jiang L, Yang J, Chen X, Luo Y, Luo A, Peng Y, Dong H, Miao C, Wei K, Wang T, Yu W, Xiong L; Chinese Society of Anaesthesiology Working Group on Clinical Practice Guidelines for Total Intravenous Anaesthesia in China (2024 edition). Chinese clinical practice guidelines for total intravenous anaesthesia: a systematic review and expert consensus-based recommendations☆. *Br J Anaesth.* 2026 Mar;136(3):876-896. doi: 10.1016/j.bja.2025.09.038. Epub 2025 Nov 14. PMID: 41238462.
41. Akhtar SMM, Fareed A, Ali M, Khan MS, Ali A, Mumtaz M, Kirchoff R, Asghar MS. Efficacy and safety of Ciprofol compared with Propofol during general anesthesia induction: A systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials (RCT). J Clin Anesth. 2024 Jun;94:111425. doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111425. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38412619.
42. Wu X, Wang C, Gao H, Bai X, Zhang Z, Chen R, Huang X, An L, Yi J, Tong R. Comparison of remimazolam and propofol about safety outcome indicators during general anesthesia in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Minerva Anesthesiol. 2023 Jun;89(6):553-564. doi: 10.23736/S0375-9393.23.17034-9. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36852570.
43. Grebenchikov OA, Kulabukhov VV, Shabanov AK, Ignatenko OV, Antonova VV, Cherpakov RA, Redkin IV, Boeva EA, Kuzovlev AN. Perspektivy primeneniya ingalyatsionnoy sedatsii v intensivnoy terapii. [Prospects for the use of inhaled sedation in intensive care]. Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and Intensive Care]. 2022;(3):84–98. doi: 10.17116/anaesthesiology202203184. (In Russ.)
44. Grebenchikov OA, Skripkin IuV, Gerasimenko ON, Kadantseva KK, Bachinskii AL, Berikashvili LB, Likhvantsev VV. Neanestheticheskie efekty sovremennykh galogensoderzhashchikh anestetikov. [Non-anesthetic effects of modern halogen-containing anesthetics]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Circulation Pathology and Cardiac Surgery]. 2020;24(2):26–45. doi: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45. (In Russ.)
45. Grebenchikov OA, Avrushchenko MSh, Borisov Klu, Ilin IuV, Likhvantsev VV. Neyroprotektornye efekty sevoflurana na modeli total'noy ishemii-reperfuzii. [Neuroprotective effects of sevoflurane in a model of global ischemia-reperfusion]. Klinicheskaya patofiziologiya [Clinical Pathophysiology]. 2014;(2):57–65. EDN: WDJMJT. (In Russ.)
46. Safiullin DR, Cherpakov RA, Shabanov AK, Poliakov PA, Grebenchikov OA. Primenenie sevoflurana u patsientov v ostrom periode tyazhyoloy cherepno-mozgovoy travmy. [The use of sevoflurane in patients in the acute period of severe traumatic brain injury]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]. 2024;20(4):4–12. doi: 10.15360/1813-9779-2024-4-4-12. (In Russ.)
47. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. Br J Anaesth. 2019 Nov;123(5):601-609. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.010. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470983; PMCID: PMC6871267.
48. Kuzovlev AN, Shpichko AI, Ryzhkov IA, Grebenchikov OA, Shabanov AK, Khusainov ShZh, Tsokolaeva ZI, Lobanov AV. Vliyanie ksenona na fosforilirovanie kinazy glikogensintazy-3 β i antioksidantnye fermenty v mozge krysa. [Effect of xenon on glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation and antioxidant enzymes in the rat brain]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]. 2020;9(4):564–572. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572. (In Russ.)
49. Ershov AV, Kriukov IA, Antonova VV, Baeva AA. Vliyanie ksenona na aktivnost' glikogen-sintazy kinazy-3 β v perifokal'noy zone ishemicheskogo insulta (eksperimental'noe issledovanie). [Effect of xenon on glycogen synthase kinase-3 β activity in the perifocal zone of ischemic stroke (an experimental study)]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]. 2023;19(2):60–7. doi: 10.15360/1813-9779-2023-2-2274. (In Russ.)
50. Grebenchikov OA, Evseev AK, Kulabukhov VV, Kuzovlev AN, Petrikov SS, Ramazanov GR, Khusainov ShZh, Cherpakov RA, Shabanov AK, Shpichko AI. Neyroprotektivnye efekty ingalyatsionnoy sedatsii ksenonom v sravnenii s vnutrivенной sedatsiei propofolom pri tyazhyolom ishemicheskom insulte. [Neuroprotective effects of inhaled xenon sedation compared to intravenous propofol sedation in severe ischemic stroke]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care]. 2022;11(4):561–572. doi: 10.23934/2223-9022-202211-4-561-572. (In Russ.)
51. Ulbrich F, Goebel U. The Molecular Pathway of Argon-Mediated Neuroprotection. Int J Mol Sci. 2016 Oct 31;17(11):1816. doi: 10.3390/ijms17111816. PMID: 27809248; PMCID: PMC5133817.
52. Zhao H, Mitchell S, Ciechanowicz S, Savage S, Wang T, Ji X, Ma D. Argon protects against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. Oncotarget. 2016 May 3;7(18):25640-51. doi: 10.18632/oncotarget.8241. PMID: 27016422; PMCID: PMC5041933.

53. Antonova VV, Silachev DN, Plotnikov EY, Pevzner IB, Ivanov ME, Boeva EA, Kalabushev SN, Yadgarov MY, Cherpakov RA, Grebenchikov OA, Kuzovlev AN. Positive Effects of Argon Inhalation After Traumatic Brain Injury in Rats. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 26;25(23):12673. doi: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384; PMCID: PMC11640893.
54. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2025 Aug 1;141(2):327-342. doi: 10.1213/ANE.0000000000007223. Epub 2024 Oct 25. PMID: 39453983; PMCID: PMC12220577.
55. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerf B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299. PMID: 30113379.
56. Tanios M, Nguyen HM, Park H, Mehta S, Epstein SK, Youssef F, Beltran A, Flores G, Sidhom R, Sehgal A, Leo J, Devlin JW. Analgesia-first sedation in critically ill adults: A U.S. pilot, randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2019 Oct;53:107-113. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.008. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31228760.
57. Kvolik S, Koruga N, Skiljic S. Analgesia in the Neurosurgical Intensive Care Unit. *Front Neurol*. 2022 Jan 25;12:819613. doi: 10.3389/fneur.2021.819613. PMID: 35185756; PMCID: PMC8848763.
58. Prabhakar H, Tripathy S, Gupta N, Singhal V, Mahajan C, Kapoor I, Wanchoo J, Kalaivani M. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Feb;25(2):126-133. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712. PMID: 33707888; PMCID: PMC7922463.
59. Choo YH, Seo Y, Oh HJ. Deep Sedation in Traumatic Brain Injury Patients. *Korean J Neurotrauma*. 2023 May 31;19(2):185-194. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e19. PMID: 37431376; PMCID: PMC10329893.
60. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD003843. doi: 10.1002/14651858.CD003843.pub4. PMID: 31557307; PMCID: PMC6763215.
61. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, Dutton RP, Lien CA, Grant SA, Szokol JW, Eriksson LI, Yaster M, Grant MD, Agarkar M, Marbella AM, Blanck JF, Domino KB. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*. 2023 Jan 1;138(1):13-41. doi: 10.1097/ALN.0000000000004379. PMID: 36520073.
62. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, Birchenall C, Caballero López J, Argüello BM, Castillo Abrego G, Castorena Arellano G, Dueñas Castell C, Jáuregui Solórzano JM, Leal R, Pardo Oviedo JM, Arroyo M, Raffán-Sanabria F, Raimondi N, Reina R, Rodríguez Lima DR, Silesky Jiménez JI, Ugarte Ubiergo S, Gómez Escobar LG, Díaz Aya DP, Fowler C, Nates JL. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Apr;44(3):171-184. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medint.2019.07.013. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31492476.
63. Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diringier M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C, Chesnut RM. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2019

Dec;45(12):1783-1794. doi: 10.1007/s00134-019-05805-9. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659383; PMCID: PMC6863785.

64. Xu J, Xiao Q. Assessment of the effects of dexmedetomidine on outcomes of traumatic brain injury using propensity score analysis. *BMC Anesthesiol.* 2022 Sep 2;22(1):280. doi: 10.1186/s12871-022-01822-2. PMID: 36056318; PMCID: PMC9438148.

65. Khalili H, Niakan A, Rajabpour-Sanati A, Shaghaghian E, Hesam Alavi M, Dehghankhalili M, Ghaffarpasand F. Effect of Dexmedetomidine hydrochloride (Percedex®) on functional outcome of patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci.* 2023 Aug;114:146-150. doi: 10.1016/j.jocn.2023.06.018. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37421901.

66. Beda EE, Grebenchikov OA, Dolgikh VT, Antonova VV. Kognitivnyy i nevrologicheskiy status krysa posle modelirovaniya ostroy cherepno-mozgovoy travmy na fone primeneniya razlichnykh kontsentratsiy ksenona. [Cognitive and neurological status of rats after modeling acute traumatic brain injury against the background of using various concentrations of xenon]. *Vestnik SurGU [Vestnik SurGU Meditsina].* 2024 May 31 ;17(1):92–8. doi: 10.35266/2949-3447-2024-1-13. (In Russ.)

67. Sun X, Xu S, Wang J, Li X, Sun H, Zhao W. Long-term hypothermia amplified neuroprotection by antagonizing intracranial pressure rebound after severe traumatic brain injury in rats. *Neuroreport.* 2024 Dec 4;35(17):1107-1116. doi: 10.1097/WNR.0000000000002106. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39423323.

68. Lavinio A, Coles JP, Robba C, Aries M, Bouzat P, Chean D, Frisvold S, Galarza L, Helbok R, Hermanides J, van der Jagt M, Menon DK, Meyfroidt G, Payen JF, Poole D, Rasulo F, Rhodes J, Sidlow E, Steiner LA, Taccone FS, Takala R. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care.* 2024 May 20;28(1):170. doi: 10.1186/s13054-024-04951-x. PMID: 38769582; PMCID: PMC11107011.

69. Keradmand D, Geemi M. Neyroprotektornye strategii i terapevticheskaya gipotermiya pri cherepno-mozgovoy travme: sovremennye dannye i perspektivy na budushchee: obzor literatury. [Therapeutic hypothermia and neuroprotection in traumatic brain injury: biomarker-guided strategies and translational challenges: a narrative review]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova. [Annals of Critical Care].* 2026 Jan. 31;1:187–197. doi: 10.21320/1818-474X-2026-1-187-197. (In Russ.)

70. Coeckelenbergh S, Boelefahr S, Alexander B, Perrin L, Rinehart J, Joosten A, Barvais L. Closed-loop anesthesia: foundations and applications in contemporary perioperative medicine. *J Clin Monit Comput.* 2024 Apr;38(2):487-504. doi: 10.1007/s10877-023-01111-4. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38184504.

Изучение влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза и реологические показатели крови

Лебедева С. А.

д.б.н., доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹,
профессор кафедры медицинской элементологии²
ORCID: 0000-0001-8769-1040; SPIN-код: 4031-4932

Бабасиева В. С.

аспирант кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹
ORCID: 0000-0003-2846-4133; SPIN-код: 4422-1100

Пономарев А. В.

аспирант кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹
ORCID: 0009-0000-9966-703X; SPIN-код: 6469-4166

Рылина Е. В.

к.ф.н., доцент кафедры медицинской элементологии²
ORCID 0000-0002-9375-309X; SPIN-код: 4372-9977

Самородов А. В.

д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина¹,
научный сотрудник³
ORCID: 0000-0001-9302-499X; SPIN-код: 2396-1934

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

2 – Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

3 – Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д.25, стр. 2

Автор для корреспонденции: Лебедева Светлана Анатольевна; **e-mail:** lebedeva502@yandex.ru

Финансирование. Фундаментальное научное исследование №FGWS-2025-0008 «Гипоксия критических состояний – ведущие механизмы развития, персонализированная диагностика и лечение».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.01.2026

Принята к печати: 02.04.2026

Аннотация

Введение. Цинк является ключевым кофактором множества ферментов и регуляторных белков, влияя на гемостаз, реологию крови и процессы микроциркуляции, при этом его дефицит и избыток по-разному модифицируют тромбообразование и текучесть крови. Комплексные соединения цинка с N-алкенилимидазолами ранее продемонстрировали антигипоксические, противовоспалительные и ранозаживляющие свойства, что обусловило изучение их влияния на систему гемостаза и микроциркуляцию. **Цель исследования** – оценить влияние комплексных соединений хлорида цинка с N-алкенилимидазолами на систему гемостаза и реологические показатели крови. **Материалы и методы.** Исследовали комплексные

соединения хлорида цинка (Ацизол-Cl, Аллил-Cl, Аллил-2-Cl, Пропаргил-Cl) в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК), пентоксифиллином и гепарином *in vitro* на крови здоровых доноров и *in vivo* на крысах-самцах. Оценивали агрегацию тромбоцитов, экспрессию Р-селектина (CD62P), показатели коагулограммы, параметры микрогемодинамики и тканевой оксигенации с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической оксигенации и вейвлет-анализа колебаний кровотока. **Результаты.** Комплексные соединения хлорида цинка удлиняли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) без изменения протромбинового времени (ПВ) и уровня фибриногена, а Аллил-Cl и Аллил-2-Cl проявили выраженную антиагрегантную активность, сопоставимую с АСК, при более значимом увеличении латентного периода агрегации. Все комплексы практически полностью подавляли активацию тромбоцитов (экспрессию CD62P), а Аллил-Cl и Аллил-2-Cl улучшали микроциркуляцию, повышая перфузию и флукс, усиливая утилизацию кислорода и эффективность кислородного обмена, а также увеличивая амплитуды нейрогенных, миогенных и пульсовых колебаний кровотока. **Заключение.** Комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами обладают сочетанием антиагрегантного и слабого антикоагулянтного действия с улучшением микроциркуляции и тканевой оксигенации. Аллильные производные (Аллил-Cl, Аллил-2-Cl) представляют особый интерес как потенциальные средства для профилактики и лечения тромбозов и состояний, сопровождающихся микроциркуляторными и гипоксическими нарушениями, что требует дальнейших доклинических и клинических исследований.

Ключевые слова: цинк, гемостаз, комплексные соединения цинка, микроциркуляция, микрогемодинамика, оксигенация, Р-селектин

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-146-161

Для цитирования: Лебедева С. А., Бабасиева В. С., Пономарев А. В., Рылина Е. В., Самородов А. В. Изучение влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза и реологические показатели крови. *Медицина* 2026; 14(2): 146-161. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-146-161

Введение

Цинк является эссенциальным микроэлементом, выступающим в качестве кофактора более 300 энзимов. В составе почти 10% человеческого протеома цинк выполняет каталитические, структурные и регуляторные функции, оказывая антигипоксические, антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные, гемостатические эффекты. Цинк стимулирует клеточную пролиферацию и миграционную активность, способствуя репаративной регенерации на всех этапах ранозаживления: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Дефицит цинка ассоциирован с кровоточивостью и нарушениями свертывания крови, что указывает на его ключевую роль в гемостазе и тромбозе [11]. Активированные тромбоциты высвобождают Zn^{2+} из гранул, за счет чего локальная концентрация цинка в зоне формирующегося тромба возрастает и становится достаточной для модуляции тромбоцитарных рецепторов и плазменных белков [17].

Ионы цинка связывают множество плазменных белков (фибриноген, высокомолекулярный кининоген, гистидин-богатый гликопротеин и др.), изменяя их структуру и функциональную активность в свертывании и фибринолизе [16]. Экзогенный цинк в субмиллимолярных концентрациях способен индуцировать агрегацию тромбоцитов через фибриногеновый рецептор ($\alpha IIb\beta 3$) и усиливать ответ на субпороговые стимулы (АДФ, коллаген), тем самым поддерживая формирование первичной тромбоцитарной пробки [19].

Известно, что ионы цинка участвуют в активации фактора XII. В частности, показано, что связывание и активация FXII на поверхности стимулированных тромбоцитов является Zn^{2+} -зависимым и необходимо для FXII-зависимой генерации тромбина [5]. Цинк также изменяет активность ряда факторов свертывания (например, VIIa, XI, XII) и их взаимодействие с кофакторами и сосудистыми поверхностями, тем самым тонко регулируя скорость и локализацию тромбогенеза [17]. Zn^{2+} связывается с фибриногеном и фибрином, влияет на ультраструктуру и механическую прочность фибриновой сети, изменяя толщину волокон, плотность сети и устойчивость сгустка к механическим и ферментативным воздействиям. Цинк способен модифицировать взаимодействие фибрина и гликозаминогликанов, а также функциональную активность регуляторов фибринолиза, что отражается на скорости лизиса тромба [17]. При системных воспалительных состояниях и инфекциях (включая COVID-19) изменения цинкового статуса и локальной Zn^{2+} -сигнализации рассматриваются как фактор, способный как усиливать, так и ограничивать тромбообразование в зависимости от микросреды [3].

Известно, что дефицит цинка ассоциирован с повышенной жесткостью мембраны эритроцитов, снижением их деформируемости и увеличением вязкости цельной крови при одинаковом гематокрите [6]. Экспериментальные и клинические работы показывают, что снижение цинка в эритроцитах ухудшает их реологические свойства за счет изменения липидного слоя мембраны, белков спектрина и усиления оксидативного стресса [6]. В то же время добавление цинка *in vitro* или пероральная коррекция дефицита повышают деформируемость эритроцитов и снижают рост вязкости крови при нагрузке, в том числе у спортсменов [20]. Оптимальный уровень цинка поддерживает нормальную деформируемость эритроцитов и умеренную вязкость крови, обеспечивая адекватный микрокровооток [8]. Дефицит цинка, повышая вязкость крови, парадоксально может снижать тромбообразование, а избыток цинка усиливает тромбоцитарную реактивность, агрегацию и стабилизацию фибринового сгустка, повышая риск тромбозов [20].

Таким образом, цинк влияет на реологию крови разнонаправленно: при дефиците он ухудшает деформируемость эритроцитов и повышает вязкость, при умеренном повышении уровня улучшает текучесть, а при избытке усиливает тромбоцитарную агрегацию и склонность к тромбозу [8].

Проведённые нами доклинические исследования оригинальных отечественных комплексов цинка с N-алкенилимидазолами позволили выявить комплекс диацетата цинка Пилим-1 с выраженными ранозаживляющими, противовоспалительными, антимикробными, анальгезирующими и антигипоксическими свойствами [7]. Учитывая важную роль гемостаза в ранозаживлении и актуальность поиска новых эффективных средств для профилактики и лечения тромбоза, **цель нашего исследования** – изучение влияния новых комплексных соединений хлорида цинка с N-алкенилимидазолами на систему гемостаза и реологические показатели крови.

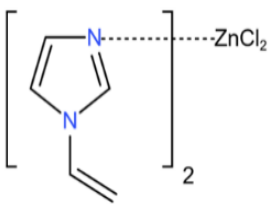
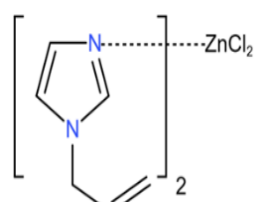
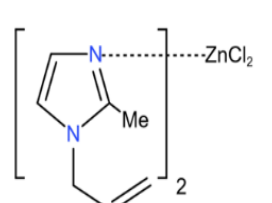
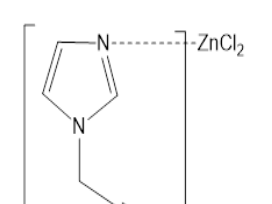
Материалы и методы исследования

Цинковые комплексы с N-алкенилимидазолами представляют собой координационные соединения Zn (II) с имидозольным лигандом, несущим алкенильный заместитель на атоме азота [1]. Алкенильный заместитель увеличивает липофильность и влияет на упаковку в кристалле и возможное образование координационных полимеров или димеров [13]. Цинковые комплексы с N-алкенилимидазолами показали антигипоксическое, антиоксидантное, противовоспалительное, ранозаживляющее, антиульцерогенное и анальгезирующее действие [1][7][9]. Они обладают высокой биодоступностью, хорошей переносимостью и рассматриваются как перспективная платформа для фармакотерапии состояний, связанных с нарушением репаративной регенерации и тканевой гипоксией [10].

Изученные нами вещества синтезированы в Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского и представлены в таблице 1.

В качестве референтных препаратов использовали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Кою, ЛТД, Китай), пентоксифиллин (ОАО «Дальхимфарм, Россия) и гепарин натрия (ОАО «Синтез», Россия).

Таблица 1. Комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами

Вещество	Химическое название	Структурная формула	Химическая формула
Ацизол-Cl	Бис(N-винил-имидазол)цинкхлорид		$C_{10}H_{12}N_4ZnCl_2$ M = 324,5246 C = 37,01 H = 3,73 N = 17,26 Cl = 21,85 Zn = 20,15
ALL-Cl	Бис(N-аллил-имидазол)цинкхлорид		$C_{12}H_{16}N_4ZnCl_2$ M = 352,5778 C = 40,88 H = 4,57 N = 15,89 Cl = 20,11 Zn = 18,55
ALL-2-Cl	Бис(N-аллил-2-метил-имидазол)цинкхлорид		$C_{14}H_{20}N_4ZnCl_2$ M = 380,6310 C = 44,18 H = 5,30 N = 14,72 Cl = 18,63 Zn = 17,18
Пропаргил-Cl	(Бис-N-пропаргил-имидазол)цинкдихлорид		$C_{12}H_{12}N_4ZnCl_2$ M = 348,5460 C = 41,35 H = 3,47 N = 16,07 Cl = 20,34 Zn = 18,76

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – наиболее распространенный и широко используемый нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) с анальгетическим, жаропонижающим и выраженным антиагрегантным действием, основанным на необратимом ингибировании

Пентоксифиллин – метилксантиновый неселективный ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) с иммуномодулирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием, улучшает микроциркуляторные процессы и реологические свойства крови за счет уменьшения вязкости [4][15][18].

Препарат обладает антиагрегантным действием, снижая синтез тромбоксана, увеличивая образование простациклина, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию к сосудистой стенке [2]. Пентоксифиллин уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии на эндотелии, пролиферацию лимфоцитов и моноцитов, а также миграцию лейкоцитов, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и компонентов межклеточного матрикса, оказывая, таким образом, антифибротический эффект [2].

Гепарин натрия является парентеральным прямым антикоагулянтом, представляющий смесь сульфатированных гликозаминогликанов. Применяется для профилактики и лечения тромбозов за счёт усиления активности антитромбина III и инактивации тромбина (IIa) и фактора Ха [14].

Исследуемые комплексы хлорида цинка и препараты сравнения для определения влияния на функциональную активность тромбоцитов и антикоагуляционную активность применяли в конечных концентрациях 2×10^{-3} моль/л и 5×10^{-4} г/мл соответственно. Исследование было одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 25-25 от 15.12.2025 г.).

Исследование системы гемостаза. Эксперименты по изучению системы гемостаза проведены *in vitro* на крови здоровых мужчин-доноров 18-25 лет. Кровь забирали из кубитальной вены. Тесты проводили на обогащенной и обедненной тромбоцитами плазме, которую получали центрифугированием цитратной крови при 1000 об/мин 10 минут и при 3000 об/мин в течение 20 минут соответственно.

Влияние соединений хлорида цинка на агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), оценивали по максимальной амплитуде, скорости агрегации, времени достижения максимальной амплитуды и дезагрегации тромбоцитов. При коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период активации фосфолипазы С и образования вторичных посредников, приводящих к образованию тромбоцитарных гранул и синтезу тромбоксана A_2 .

Активацию тромбоцитов оценивали по изменению экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов цитофлуориметрическим методом (NovoCyte, Agilent, США). В образцы обогащенной тромбоцитами плазмы, разведенные в 100 раз 0,15 М фосфатно-солевым буферным раствором pH 7,0-7,5, вносили исследуемые вещества и инкубировали в течение 5 минут. Для активации тромбоцитов в пробы добавляли АДФ до конечной концентрации 20 мг/кг и перемешивали. Через 15 минут клетки фиксировали добавлением 1% раствора формалина и окрашивали мышинными моноклональными антителами CD62, меченными APC (алофикоцианином) (Becton Dickinson, США). «Тромбоцитарное окно» выделяли по параметрам прямого (FCS) и малоугольного (SSC) светорассеяний в логарифмической шкале координат с оценкой позитивных (%) по CD62 клеток.

Антикоагуляционную активность определяли клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Россия). Определяли показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), концентрацию фибриногена.

Все исследования проведены с использованием тестов производства «Технология-Стандарт», г. Барнаул, Россия.

Исследование микроциркуляции проводили в области кожи задней конечности крысы с использованием лазерного анализатора кровотока ЛАКК-М (НПП «ЛАЗМА», Россия) методом доплеровской лазерной флоуметрии (ЛДФ), широко используемым в медицине. Использование лазерного анализатора кровотока ЛАКК-М для комплексного исследования состояния микроциркуляторного обеспечения тканей позволяет осуществлять объективную регистрацию параметров микрогемодинамики и транспорта кислорода при воздействии биологически активных веществ. Вычисляли уровень перфузии ткани (ПМ) в перфузионных единицах (пф. ед.), среднее квадратичное отклонение, характеризующее временную изменчивость потока эритроцитов (σ или флакс, пф. ед.), а также соотношение между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней перфузией (ПМ), выражаемое в коэффициенте вариации (Kv) – показателе вазомоторной активности микрососудов. С помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли амплитуды колебаний кровотока (А, пф. ед.) активного тонусформирующего диапазона частот (эндотелиального NO-зависимого 0,0095-0,02 Гц, нейрогенного симпатического 0,02–0,046 Гц, миогенного 0,07–0,15 Гц) и амплитуды колебаний в пассивных частотных диапазонах (дыхательного 0,2–0,4 Гц и сердечного 0,8–1,6 Гц) [21].

Методом оптической оксигенации определяли индекс перфузионной сатурации кислорода в крови (S_m) и параметр удельного потребления кислорода в ткани (U). Данные показатели отражают связь между движущимся потоком крови (перфузией) и сатурацией крови и находятся в обратной зависимости от скорости потребления тканью кислорода и общим потреблением кислорода циркулирующей крови соответственно [22]. Также определяли относительный объем фракции эритроцитов в области исследования.

Полученные данные обработаны с применением статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Нормальность результатов проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как вид распределения отличался от нормального, в работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для дисперсионного анализа использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты сравнительного изучения влияния комплексных соединений хлорида цинка на систему гемостаза представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Влияние комплексных соединений хлорида цинка и референтных препаратов на систему гемостаза в условиях *in vitro*, Ме (0,25–0,75)

Вещество	Латентный период	Максимальная амплитуда	Скорость агрегации	Время достижения максимальной амплитуды	АПТВ
Ацизол-Cl	+4,6(4,1-5,8)*#•	-7,1(6,9-8,5)*#•	-9,4(9,1-11,3)*#	+14,6(12,5-15,4)*#	+7,2(5,6-9,4)*
Аллил-Cl	+11,2(9,3-12,5)*#•	-12,4(10,3-14,8)*•	-9,2(8,6-12,7)*•	+14,8(13,1-16,2)*•	+8,4(5,6-9,5)*
Аллил-2-Cl	+10,1(9,8-12,7)*#•	-11,8(9,5-14,1)*•	-13,8(10,4-14,2)*•	+10,7(9,1-12,8)*•	+8,3(7,7-10,2)*
Пропаргил-Cl	+11,7(10,4-13,8)*#•	-21,2(17,7-24,5)*#•	-24,1(18,5-25,9)*#•	+23,6(20,4-25,7)*#•	+7,2(6,7-9,3)*
АСК	-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4)*	-10,5 (7,6-12,3)*	+10,5 (8,7-13,4)*	-
Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6)*#	-48,4 (42,7-56,5)*#	-34,9 (28,7-39,6)*	+32,1 (27,6-36,4)*#	-
Гепарин натрия	-	-	-		+20,3(19,7-21,4)*

АСК – Ацетилсалициловая кислота, * $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем, # $p \leq 0,05$ в сравнении с АСК, • $p \leq 0,05$ в сравнении с Пентоксифиллином. $p \leq 0,05$ в сравнении с Гепарином натрия по значению АПТВ. Данные представлены в % к контролю.

Таблица 3. Экспрессия CD62 тромбоцитов в присутствии комплексных соединений хлорида цинка и референтных препаратов, Ме (0,25-0,75)

Вещество	CD62 АДФ+	CD62 АДФ-
Контроль	1,3 (1,1-1,4)	16,8 (16,1-19,4) ‡‡
Ацизол-Cl	1,1(0,7-1,2)*	1,5(1,2-1,7)**‡
Аллил-Cl	1,2(0,9-1,4)*	1,1(0,5-1,4)**‡
Аллил-2-Cl	1,2(1,0-1,4)*	1,3(1,2-1,4)**‡
Пропаргил-Cl	1,1(1,1-1,2)*	1,2(1,1-1,5)**‡
АСК	1,3 (1,1-1,4)*	16,4 (14,5-17,3)* ‡‡
Пентоксифиллин	1,2 (1,1-1,4)*	1,5 (1,3-1,6)** ‡

Уровень статистической значимости различий признаков в сравнении с контролем: * – $p > 0,05$, ** – $p \leq 0,05$; уровень статистической значимости различий признаков групп после активации АДФ: ‡ – $p > 0,05$, ‡‡ – $p \leq 0,05$. CD62 АДФ- – экспрессия CD62 до воздействия АДФ, CD62 АДФ+ – экспрессия CD62 после воздействия АДФ.

Из таблицы 2 видно, что изученные соединения влияли на плазменный компонент системы гемостаза, что проявлялось в изменении показателя внутреннего пути свертывания крови – АПТВ, не изменяя при этом показатель концентрации фибриногена и ПВ. Вещества Аллил-Cl и Аллил-2-Cl проявили антиагрегационную активность на уровне АСК, увеличивая при этом lag-период более эффективнее, чем АСК. Изученные комплексы хлорида цинка полностью подавляли активацию тромбоцитов в изученных концентрациях в отличие от АСК.

Система микроциркуляции

Исследования по изучению влияния комплексных соединений цинка на систему микроциркуляции проведены на 40 крысах-самцах Wistar массой 300-350 г.

Влияние на микрогемодинамику. В контрольной группе животных показатели интенсивности микроциркуляции были следующие: ПМ – $15,6 \pm 2,44$ пф. Ед., σ – $4,7 \pm 0,72$ пф. Ед., Kv – $46,3 \pm 7,10$ усл. ед. (Таблица 4).

Таблица 4. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на микрогемодинамику у крыс ($n = 8$)

Вещество и характер воздействия	ПМ		σ		Kv	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контроль	$15,6 \pm 2,44$	100	$4,7 \pm 0,72$	100	$46,3 \pm 7,10$	100
Ацизол-Cl	$18,1 \pm 0,92$	116	$4,8 \pm 0,75$	103	$51,2 \pm 3,56$	112
Аллил-Cl	$19,9 \pm 1,54$	128*	$6,3 \pm 0,64$	135*	$34,7 \pm 2,12$	75*
Аллил-2-Cl	$19,5 \pm 1,76$	125*	$6,9 \pm 1,03$	146*	$44,4 \pm 4,20$	96
Пропаргил-Cl	$17,6 \pm 1,98$	113	$5,0 \pm 0,78$	107	$49,1 \pm 3,76$	106

Через 1 час после в/б введения Аллил-Cl увеличивались показатели ПМ, уровня флкса на 28% и 35% соответственно и снижался Kv на 25% по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$). Введение Аллил-2-Cl приводило к статистически значимому увеличению ПМ и уровня флкса на 25% и 46% соответственно и не изменяло Kv по сравнению с контрольными значениями ($p \leq 0,05$). Увеличение уровня перфузии тканей и флкса при введении комплексных соединений хлорида цинка указывает на их способность улучшать микроциркуляцию и механизмы модуляции тканевого кровотока. Ацизол-Cl и Пропаргил-Cl не изменяли данные показатели микрогемодинамики.

Влияние на тканевую оксигенацию. В контрольной группе животных сатурация кислородом смешанной крови (SO_2) достигала $69,0 \pm 4,70\%$, а среднее значение перфузии (М), характеризующее содержание кислорода в смешанной крови микроциркуляторного русла, не превышало $60,6 \pm 4,2\%$. Индекс перфузионной сатурации кислорода в крови (Sm)

составлял $4,8 \pm 0,58$ усл. ед. Из исследуемого объема крови утилизировалось $1,9 \pm 0,39$ усл. ед. кислорода (Таблица 5).

Таблица 5. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на тканевую оксигенацию ($n = 8$)

Вещество	SO ₂		M		Sm		U	
	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%
Контроль	67,0±4,70	100	60,6±4,20	100	4,8±0,58	100	1,9±0,39	100
Ацизол-Cl	70,4±4,01	105	57,6±4,45	95	4,9±0,33	101	1,8±0,56	97
Аллил-Cl	83,1±2,46	124*	62,4±5,48	103	3,4±0,68	70*	2,4±0,57	126*
Аллил-2-Cl	79,7±5,37	119	58,2±3,89	96	4,0±0,43	84*	2,3±0,39	125*
Пропаргил-Cl	71,7±6,59	107	58,2±2,47	96	4,6±0,89	95	2,0±0,69	103

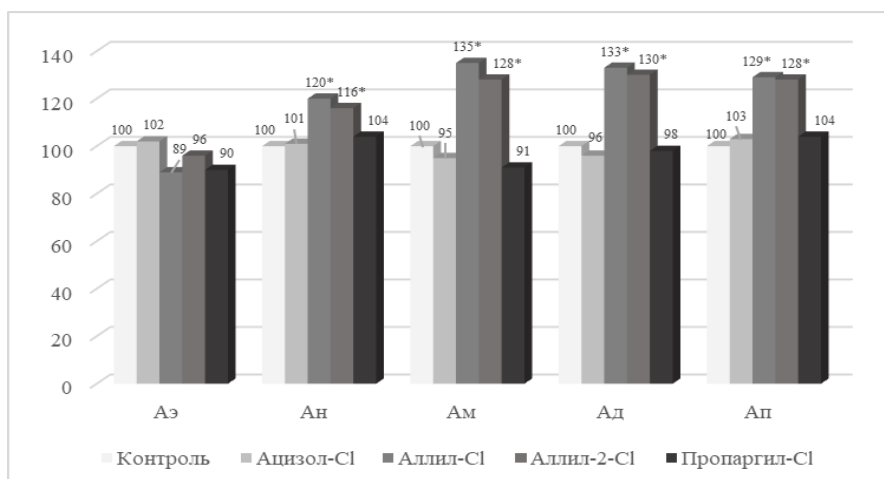
При введении Аллил-Cl показатель SO₂ повышался на 24% и усиливалась утилизация кислорода в тканях, о чем свидетельствует увеличение на 26% показателя U. Введение Аллил-2-Cl не изменяло SO₂ и приводило к увеличению U на 25%. Показатель M не изменялся при введении обоих соединений, а Sm уменьшался на 30 (Аллил-Cl) и 16% (Аллил-2-Cl) по сравнению с контролем. При введении соединений Ацизол-Cl и Пропаргил-Cl существенных изменений показателей тканевой оксигенации выявлено не было. При введении Аллил-Cl увеличивался параметр эффективности кислородного обмена (ЭКО) на 25% (Таблица 6).

Таблица 6. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на Vr и ЭКО ($n=8$)

Вещество	Vr, %			ЭКО, %		
	M±m	%	p	M±m	%	p
Контроль	6,2±0,35	100	—	25,2±4,22	100	—
Ацизол-Cl	7,1±0,28	115	0,05	26,2±2,15	104	0,05
Аллил-Cl	6,3±0,78	102	0,002	31,5±3,95	125	0,01
Аллил-2-Cl	6,9±0,45	111	0,25	24,2±3,48	96	0,05
Пропаргил-Cl	6,5±0,59	105	0,002	26,2±3,56	104	0,05

Изученные нами комплексные соединения хлорида цинка спустя 1 час после в/б не изменяли амплитуду эндотелиальных (Аэ) колебаний, Аллил-Cl и Аллил-2-Cl статистически значимо увеличивали амплитуду нейрогенных колебаний (Ан), амплитуду миогенных колебаний (Ам), амплитуду дыхательных колебаний (Ад) и амплитуду пульсовых колебаний (Ап) на 20 и 15%, 35 и 27%, 33 и 30%, 29 и 28% соответственно по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 1).

Рисунок 1. Влияние комплексных соединений хлорида цинка на показатели микроциркуляции у крыс



Примечание: Данные представлены в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%. * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контрольной группе животных

Обсуждение результатов

Полученные результаты демонстрируют, что комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами не только лишены ожидаемого проагрегантного эффекта свободного цинка, но и проявляют выраженное антиагрегантное и антикоагулянтное действие, сопоставимое или превосходящее референтные препараты. Это позволяет рассматривать их как перспективные модуляторы гемостаза с дополнительным влиянием на микроциркуляцию и тканевую оксигенацию.

Особенно значимым является полное подавление активации тромбоцитов (экспрессии CD62P) всеми цинковыми комплексами как в условиях стимуляции АДФ, так и без нее, в то время как АСК снижала активацию лишь частично.

Изученные нами комплексные соединения хлорида цинка спустя 1 час после в/б не изменяли амплитуду эндотелиальных (Аэ) колебаний, Аллил-Cl и Аллил-2-Cl статистически значимо увеличивали амплитуду нейрогенных колебаний (Ан), амплитуду миогенных колебаний (Ам), амплитуду дыхательных колебаний (Ад) и амплитуду пульсовых колебаний (Ап) на 20 и 15%, 35 и 27%, 33 и 30%, 29 и 28% соответственно по сравнению с контрольной группой животных (Рисунок 1).

Следовательно, изменения в системе микроциркуляции, наблюдаемые под воздействием комплексных соединений хлорида цинка, способствуют повышению гипоксической устойчивости тканей. При этом улучшаются микрогемодинамика, показатели ЭКО, U и увеличивается содержание эритроцитов в микроциркуляторном русле. Увеличение кислородной емкости крови путем активации эритропоэза способствует росту ЭКО, а повышение U, возможно, вызвано ускорением диссоциации оксигемоглобина в тканях. Перечисленные изменения приводят к экономичному функционированию органов и тканей и повышению эффективности метаболизма.

Это указывает на иной, чем у АСК, механизм воздействия, затрагивающий ранние этапы тромбоцитарной активации и дегрануляции, что потенциально может уменьшать тромбовоспалительные взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелием.

В условиях *in vitro* все изученные комплексы удлинляли АПТВ, не изменяя протромбиновое время и концентрацию фибриногена, что указывает на преимущественное влияние на внутренний путь свертывания без выраженного риска гипофибриногенемии. При этом Аллил-Cl и Аллил-2-Cl по антиагрегационной активности не уступали АСК, но более значительно увеличивали lag-период, замедляя инициацию агрегации.

Несмотря на известную способность свободных ионов Zn^{2+} усиливать агрегацию тромбоцитов через рецептор GPIIb/IIIa и модификацию плазменных белков, комплексы Аллил-Cl и Аллил-2-Cl демонстрируют противоположный эффект, что можно объяснить лиганд-опосредованной модуляцией биодоступности и распределения цинка. Связь Zn (II) с N-алкенилимидазолом, вероятно, ограничивает прямое взаимодействие катиона с рецепторами GPVI и GPIIb/IIIa, стабилизирует мембраны тромбоцитов и ослабляет Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути, критические для дегрануляции и экспрессии P-селектина.

Дополнительный вклад могут вносить антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства этих комплексов, ранее показанные для N-алкенилимидазольных производных цинка, что снижает оксидативно опосредованную активацию тромбоцитов и эндотелия. В результате формируется мягко выраженный антикоагулянтный и антиагрегантный профиль без глубокого подавления плазменного звена гемостаза, что потенциально снижает риск кровотечений по сравнению с классическими антикоагулянтами.

Через 1 час после введения Аллил-Cl и Аллил-2-Cl отмечено достоверное увеличение перфузии и флакса, отражающее усиление микроциркуляторного кровотока при сохранении или умеренном снижении коэффициента вариации, что свидетельствует об оптимизации вазомоторной активности микрососудов. Такие изменения указывают на улучшение распределения кровотока в микрососудистом русле и снижение выраженности стазов и спазмов. Аллил-Cl и Аллил-2-Cl также повышали утилизацию кислорода тканями (рост U) при одновременном увеличении SO_2 и ЭКО, что говорит об улучшении обеспечения кислородом и более экономичном его использовании. Отсутствие значимых сдвигов при введении Ацизол-Cl и Пропаргил-Cl показывает структурную избирательность эффекта и подчеркивает роль аллильных заместителей в реализации вазоактивного и антигипоксического действия.

Вейвлет-анализ показал усиление нейрогенных, миогенных, дыхательных и пульсовых колебаний под влиянием Аллил-Cl и Аллил-2-Cl, что отражает активизацию регуляторных звеньев микроциркуляции при отсутствии влияния на метаболические процессы эндотелия, связанные с релизингом оксида азота.

Совокупность данных по микрогемодинамике, оксигенации и колебательным компонентам кровотока указывает на формирование состояния повышенной гипоксической устойчивости тканей под влиянием производных N-алкенилимидазолов. Повышение ЭКО, U и содержания эритроцитов в микроциркуляторном русле может быть

связано как с улучшением реологических свойств крови, так и с увеличением кислородной емкости за счет активации эритропоэза.

Сочетание антиагрегантного действия, слабого антикоагуляционного эффекта и улучшения микроциркуляции делает комплексные соединения хлорида цинка с N-алкенилимидазолами потенциально перспективными для профилактики и лечения тромбозов, особенно на фоне нарушений микроциркуляции и тканевой гипоксии. В отличие от АСК и гепарина, эти соединения не вызывают глубоких изменений традиционных плазменных показателей свертывания и одновременно улучшают кислородный обмен в тканях, что может быть важно при хронических ишемических и раневых процессах.

Однако полученные данные относятся к моделям *in vitro* и острого введения животным, поэтому необходимы дополнительные исследования фармакокинетики, безопасности и эффективности при длительном применении, а также сравнение с современными антиагрегантами и антикоагулянтами. В дальнейшем особый интерес представляют работы по уточнению молекулярных мишеней и возможной органопротективной роли этих комплексов в условиях системной гипоксии и воспаления.

Выводы

Сочетание слабого антикоагуляционного эффекта, выраженного подавления активации тромбоцитов и улучшения микроциркуляции позволяет рассматривать комплексные соединения хлорида цинка производные N-алкенилимидазолов как потенциальные кандидаты для профилактики и лечения тромботических осложнений, особенно на фоне микроциркуляторных и гипоксических нарушений, что требует дальнейших доклинических и клинических исследований.

Вклад авторов

Лебедева С. А. – развитие ключевых целей и задач, редактирование текста статьи, критический пересмотр рукописи и её анализ с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Бабасиева В. С. – подготовка текста статьи, участие в научном дизайне; проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Пономарев А. В. – анализ и интерпретация результатов исследования; подготовка текста статьи; участие в научном дизайне.

Рылина Е. В. – проведение информационно-поисковых исследований, коррекция окончательного варианта статьи.

Самородов А. В. – критический пересмотр рукописи и её анализ с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания.

Список литературы

1. Шахмарданова С.А., Галенко-Ярошевский П.А. Металлокомплексные соединения цинка с N-алкенилимидазолами: биологическая активность и применение в медицине. Сеченовский вестник. 2016; (25): 84–90.
2. Annamaraju P, Patel P, Baradhi KM. Pentoxifylline. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [updated 2024 Feb 29; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559096/>.
3. Ishida T, Saido M, Saitama S. Thrombosis prevention and anti-thrombus formation by zinc (II) ions against COVID-19 infection. *J Clin Case Rep Stud*. 2022;3(6). doi: 10.31579/2690-8808/114.
4. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD005262. doi:10.1002/14651858.CD005262.pub4.
5. Chaudhry SA, Serrata M, Tomczak L, et al. Cationic zinc is required for factor XII recruitment and activation by stimulated platelets and for thrombus formation in vivo. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2318-2328. doi:10.1111/jth.14964.
6. Erken G, Küçükataş MB, Turgut S, et al. The Effects of Electromagnetic Fields Generated from 1800 MHz Cell Phones on Erythrocyte Rheological Parameters and Zinc Level in Rats. *Balkan Med J*. 2012;29(2):139-143. doi:10.5152/balkanmedj.2011.021.
7. Galenko-Yaroshevsky PA, Shelemekh OV, Popkov VL, Zadorozhniy AV, Nektarevskaya IB, Bunyatyan ND, et al. Study of the anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and anti-ulcerogenic activity of N-isopropenylimidazole zinc complex derivative. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(1):23-43. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.443
8. Khaled S, Brun JF, Cassanas G, Bardet L, Orsetti A. Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1999;20(1):1-10. PMID: 11185677.
9. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Fateeva T, Pashin S, Pashina N, Nektarevskaya I, et al. Effective wound healing agents based on N-alkenylimidazole zinc complexes derivatives: future prospects and opportunities. *Res Results Pharmacol*. 2023;9(3):27-39. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10047.
10. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Trofimov B, Parshina L, Shelemekh O, Sergeeva A, et al. Zinc-dependent mechanisms of reparative regeneration: theoretical aspects and translational perspectives. *Rev Clin Pharmacol Drug Ther*. 2025;23(2):105-118. doi: 10.17816/RCF660184.
11. Mammadova-Bach E, Braun A. Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5258. doi:10.3390/ijms20215258.
12. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):289-303. doi: 10.1007/s10555-017-9675-z.
13. Parshina L, Grishchenko L, Smirnov V, Borodina T, Shakhmardanova S, Tarasov V, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of Zn(II) and Co(II) complexes of N-allylimidazole as potential hypoxia-targeting agents. *Polyhedron*. 2019;161:126-131. doi: 10.1016/j.poly.2019.01.005.
14. Patel P, Huang D. Heparin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [Updated 2025 Aug 9; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>
15. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifiha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy?. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13733. doi:10.1111/dth.13733.
16. Sobczak AIS, Pitt SJ, Stewart AJ. Influence of zinc on glycosaminoglycan neutralisation during coagulation. *Metallomics*. 2018;10(9):1180-1190. doi:10.1039/c8mt00159f.
17. Vu TT, Fredenburgh JC, Weitz JI. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):421-430. doi:10.1160/TH12-07-0465.
18. Wen WX, Lee SY, Siang R, Koh RY. Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Adv Ther*. 2017;34(6):1245-1269. doi:10.1007/s12325-017-0547-2

19. Heyns Adu P, Eldor A, Yarom R, Marx G. Zinc-induced platelet aggregation is mediated by the fibrinogen receptor and is not accompanied by release or by thromboxane synthesis. *Blood*. 1985 Jul;66(1):213-9. PMID: 2988668.
20. Marx G, Krugliak J, Shaklai M. Nutritional zinc increases platelet reactivity. *Am J Hematol*. 1991;38(3):161-165. doi:10.1002/ajh.2830380302.
21. Крупаткин А.И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем. *Физиология человека*, 2018; 44(5): 103-114. doi: 10.1134/S0131164618050077.
22. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. (ред.) Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 256 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=217> (дата обращения: 30.01.2026)

Research on the impact of zinc chloride complexes on the hemostasis system and blood rheological characteristics

Lebedeva S. A.

Doctor of Biological Sciences, professor of Department of Pharmacology, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy¹, professor of Department of Medical Elementology²
 ORCID: 0000-0001-8769-1040

Babasieva V. S.

graduate student of Department of Pharmacology, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy¹
 ORCID: 0000-0003-2846-4133

Ponomarev A. V.

graduate student of Department of Pharmacology, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy¹
 ORCID: 0009-0000-9966-703X

Rylina E. V.

Ph.D. of Pharmaceutical Sciences associate professor of Department of Medical Elementology²
 ORCID 0000-0002-9375-309X

Samorodov A. V.

Doctor of Medical Sciences professor of Department of Pharmacology¹, A.P. Neljubin Institute of Pharmacy³
 ORCID: 0000-0001-9302-499X

1 – Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Trubetskaya St., 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

2 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Miklukho-Maklaya St., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

3 – Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, st. Petrovka, 25, building 2, 107031, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Lebedeva Svetlana; **e-mail:** lebedeva502@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. Fundamental scientific research No. FGWS-2025-0008 "Hypoxia in critical conditions – leading mechanisms of development, personalized diagnostics and treatment."

Received: 30.01.2026

Accepted for publication: 02.04.2026

Abstract

Introduction. Zinc is a key cofactor of many enzymes and regulatory proteins, affecting hemostasis, blood rheology and microcirculation processes, while its deficiency and excess modify thrombosis and blood fluidity in different ways. Zinc complex compounds with N-alkenylimidazoles have previously demonstrated antihypoxic, anti-inflammatory and wound healing properties, which led to the study of their effect on the hemostasis system and

microcirculation. **Objective of the study:** to evaluate the effect of zinc chloride complexes with N-alkenylimidazoles on the hemostasis system and blood rheology parameters. **Material and methods.** Zinc chloride complex compounds (Acizol-Cl, Allyl-Cl, Allyl-2-Cl, Propargyl-Cl) were studied in comparison with acetylsalicylic acid (ASA), pentoxifylline, and heparin in vitro on the blood of healthy donors and in vivo on male rats. Platelet aggregation, P-selectin (CD62P) expression, coagulogram parameters, microhemodynamic parameters, and tissue oxygenation were evaluated using laser flowmetry, optical oxygenation, and wavelet analysis of blood flow fluctuations. **Results.** Zinc chloride complexes prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) without changing prothrombin time (PV) and fibrinogen levels, while Allyl-Cl and Allyl-2-Cl showed pronounced antiplatelet activity comparable to ASA with a more significant increase in the latency period of aggregation. All complexes almost completely suppressed platelet activation (CD62P expression), and Allyl-Cl and Allyl-2-Cl improved microcirculation, increasing perfusion and flux, enhancing oxygen utilization and efficiency of oxygen metabolism, as well as increasing the amplitudes of neurogenic, myogenic, and pulse fluctuations in blood flow. **Conclusion.** Zinc chloride complex compounds, N-alkenylimidazole derivatives, have a combination of antiplatelet and mild anticoagulant effects with improved microcirculation and tissue oxygenation. Allyl derivatives (Allyl-Cl, Allyl-2-Cl) are of particular interest as potential agents for the prevention and treatment of thrombosis and conditions accompanied by microcirculatory and hypoxic disorders, which requires further preclinical and clinical studies.

Key words: zinc, hemostasis, zinc complexes, microcirculation, microhemodynamics, oxygenation, P-selectin

References

1. Shakhmardanova SA, Galenko-Yaroshevsky PA. Metal complex compounds of zinc with N-alkenylimidazoles: biological activity and application in medicine (review). *Sechenov Bull.* 2016;(3):84-90.
2. Annamaraju P, Patel P, Baradhi KM. Pentoxifylline. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [updated 2024 Feb 29; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559096/>.
3. Ishida T, Saido M, Saitama S. Thrombosis prevention and anti-thrombus formation by zinc (II) ions against COVID-19 infection. *J Clin Case Rep Stud.* 2022;3(6). doi: 10.31579/2690-8808/114.
4. Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD005262. doi:10.1002/14651858.CD005262.pub4.
5. Chaudhry SA, Serrata M, Tomczak L, et al. Cationic zinc is required for factor XII recruitment and activation by stimulated platelets and for thrombus formation in vivo. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2318-2328. doi:10.1111/jth.14964.
6. Erken G, Küçükataş MB, Turgut S, et al. The Effects of Electromagnetic Fields Generated from 1800 MHz Cell Phones on Erythrocyte Rheological Parameters and Zinc Level in Rats. *Balkan Med J.* 2012;29(2):139-143. doi:10.5152/balkanmedj.2011.021.
7. Galenko-Yaroshevsky PA, Shelemekh OV, Popkov VL, Zadorozhniy AV, Nektarevskaya IB, Bunyatyan ND, et al. Study of the anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and anti-ulcerogenic activity of N-isopropenylimidazole zinc complex derivative. *Research Results in Pharmacology.* 2024;10(1):23-43. doi: 10.18413/rrpharmacology.10.443
8. Khaled S, Brun JF, Cassanas G, Bardet L, Orsetti A. Effects of zinc supplementation on blood rheology during exercise. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999;20(1):1-10. PMID: 11185677.
9. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Fateeva T, Pashin S, Pashina N, Nektarevskaya I, et al. Effective wound healing agents based on N-alkenylimidazole zinc complexes derivatives: future prospects and opportunities. *Res Results Pharmacol.* 2023;9(3):27-39. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10047.

10. Lebedeva S, Galenko-Yaroshevsky P, Trofimov B, Parshina L, Shelemekh O, Sergeeva A, et al. Zinc-dependent mechanisms of reparative regeneration: theoretical aspects and translational perspectives. *Rev Clin Pharmacol Drug Ther.* 2025;23(2):105-118. doi: 10.17816/RCF660184.
11. Mammadova-Bach E, Braun A. Zinc Homeostasis in Platelet-Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5258. doi:10.3390/ijms20215258.
12. Ornelas A, Zacharias-Millward N, Menter DG, Davis JS, Lichtenberger L, Hawke D, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):289-303. doi: 10.1007/s10555-017-9675-z.
13. Parshina L, Grishchenko L, Smirnov V, Borodina T, Shakhmardanova S, Tarasov V, et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of Zn(II) and Co(II) complexes of N-allylimidazole as potential hypoxia-targeting agents. *Polyhedron.* 2019;161:126-131. doi: 10.1016/j.poly.2019.01.005.
14. Patel P, Huang D. Heparin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. [Updated 2025 Aug 9; cited 2026 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538247/>
15. Seirafianpour F, Mozafarpour S, Fattahi N, Sadeghzadeh-Bazargan A, Hanifiha M, Goodarzi A. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy?. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13733. doi:10.1111/dth.13733.
16. Sobczak AIS, Pitt SJ, Stewart AJ. Influence of zinc on glycosaminoglycan neutralisation during coagulation. *Metallomics.* 2018;10(9):1180-1190. doi:10.1039/c8mt00159f.
17. Vu TT, Fredenburgh JC, Weitz JI. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):421-430. doi:10.1160/TH12-07-0465.
18. Wen WX, Lee SY, Siang R, Koh RY. Repurposing Pentoxifylline for the Treatment of Fibrosis: An Overview. *Adv Ther.* 2017;34(6):1245-1269. doi:10.1007/s12325-017-0547-2
19. Heyns Adu P, Eldor A, Yarom R, Marx G. Zinc-induced platelet aggregation is mediated by the fibrinogen receptor and is not accompanied by release or by thromboxane synthesis. *Blood.* 1985 Jul;66(1):213-9. PMID: 2988668.
20. Marx G, Krugliak J, Shaklai M. Nutritional zinc increases platelet reactivity. *Am J Hematol.* 1991;38(3):161-165. doi:10.1002/ajh.2830380302.
21. Kuropatkin AI. The importance of oscillatory processes in the diagnosis of the state of microcirculatory tissue systems. *Hum Physiol.* 2018;44(5):103-114. doi: 10.1134/S0131164618050077.
22. Krupatkin AI, Sidorov VV, editors. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation [Internet]. Moscow: OJSC "Medicine" Publishing House; 2005. (Available at: <https://lazma.ru/rus/article.php?r=101&d=217> (cited by: 30.01.2026))

Возможности моделирования эндокринопатий на примере заболеваний надпочечников

Ганцгорн Е. В.¹

к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии,
ORCID 0000-0003-0627-8372

Цхвитава Т. Б.¹

студент лечебно-профилактического факультета,
ORCID 0009-0004-5369-6053

Токова А. З.¹

студентка лечебно-профилактического факультета,
ORCID 0009-0003-4647-2548

Кхан С. Дж.

врач по специальности «Лечебное дело»,
ORCID 0009-0002-6369-6124

Папахчян А. Н.¹

студент лечебно-профилактического факультета,
ORCID 0009-0002-1828-1034

1 – ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29

Автор для корреспонденции: Ганцгорн Елена Владимировна; **e-mail:** gantsgorn@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.01.2026

Принята к печати: 02.03.2026

Аннотация

Актуальность. Моделирование является неотъемлемой частью экспериментальной медицины, основой для проведения фундаментальных исследований и доклинических испытаний лекарственных средств. Совершенствование возможностей в области моделирования, их валидации и экстраполяции на клинические данные ассоциировано с большими трудностями, но представляется крайне важным. Это в полной мере касается моделирования эндокринопатий. Особенно ограничено число подобных методических подходов в отношении моделирования надпочечниковых дисфункций. **Цель работы** – провести анализ имеющихся экспериментальных методов моделирования эндокринных патологий на примере заболеваний надпочечников для оценки современных возможностей доклинических исследований в эндокринологии и фармакологии, дальнейшего совершенствования фармакотерапии данных патологий. **Материалы и методы.** Выполнен поиск и анализ российских и зарубежных источников литературы за 2005-2025 гг. по ключевым словам: «моделирование эндокринопатий», «патологии надпочечников», «экспериментальная эндокринология», «modeling of endocrinopathies», «adrenal pathology», «experimental endocrinology» в базах данных PubMed, eLIBRARY, Web of Science, Google Scholar. **Результаты и обсуждение.** Современные модели эндокринопатий отходят от стандартных и «грубых» методов подавления секреции надпочечниками большими дозами ГКС, или другими агентами, а также проведения радикальной адреналэктомии. Новые методы, в целом, фокусируются на поисках животных моделей, имеющих морфологическое и функциональное сходство с организмом человека и более подходящих под стандарты человеческих патологий, как, например, мыши Asomys, золотистые хомячки. Также выводятся специфические линии с определенной редкой нозологией, не воспроизводимой без методов генной инженерии: мыши H-2W18,

Clcn2R180Q/+. Нельзя не заметить тенденцию к переходу эксперимента в теоретическое поле математического моделирования патологических процессов, что дополняет эксперименты *in vivo*.
Заключение. Дальнейшее совершенствование методик для моделирования надпочечниковых эндокринопатий способствует как изучению патологии надпочечников, так и коррекции имеющихся тактик применения лекарственных средств, реализующих свою фармакодинамическую активность через гормональные системы адреналовых желез.

Ключевые слова: моделирование эндокринопатий, патологии надпочечников, экспериментальная эндокринология

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-162-175

Для цитирования: Ганцгорн Е. В., Цхвитава Т. Б., Токова А. З., Кхан С. Дж., Папахчян А. Н. Возможности моделирования эндокринопатий на примере заболеваний надпочечников. *Медицина* 2026; 14(2): 162-175.
doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-162-175

Введение

Впервые надпочечники были описаны в 1564 году в книге Бартоломео Эустахио, который назвал данный парный орган «железой, расположенной около почек». На протяжении нескольких столетий исследования надпочечников ограничивались изучением их анатомической структуры, до тех пор, пока Томас Аддисон в 1855 году не связал соматические и висцеральные симптомы пациентов и дисфункцию надпочечников в единую нозологию, выделенную в отдельный синдром, теперь названный в его честь. Сам орган гетерогенен, что является следствием его эмбрионального развития из разных клеточных источников: корковое вещество развивается из мезодермального зачатка клеток спланхнотома между урогенитальным гребнем и аортой, мозговой - из мигрировавших в эту область клеток нервного гребня [1]. Такая сложность развития морфологического субстрата надпочечников обуславливает их включение в различные функциональные системы, отвечающие за поддержание артериального давления, реализацию половой, иммунной и когнитивной функции, стресс-реакций, контроль метаболизма углеводов, белков, липидов, электролитов. Регуляция деятельности надпочечников также осуществляется различными иерархическими системами. Секреция минералокортикоидов регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, глюкокортикоидов и половых стероидов - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системой, а секреция катехоламинов мозговым слоем зависит от работы симпатoadреналовой системы.

В связи с таким разнообразием функций надпочечников и надорганных систем их регуляции остро стоит вопрос моделирования эндокринопатий, поражающих их, что является довольно непростой задачей, для реализации которой необходим учет большого количества факторов. Как известно, создание подконтрольных систем с множеством переменных – непростая задача, ещё сложнее – экстраполяция на популяцию данных, полученных в ходе такого исследования, из-за высоких рисков погрешности. Однако создание новых лекарственных средств или развитие имеющихся тактик лечения невозможно без проведения доклинических испытаний, основанных на процессах моделирования патологий и апробации способов их лечения. В связи с этим, очевидна необходимость расширения знаний в области патологической физиологии,

экспериментальной эндокринологии и фармакологии и совершенствование, валидация новых методов моделирования патологий адреналовых желез.

Стандартные методы моделирования долгое время были радикальными: для создания условия гипопункции применялась односторонняя или двусторонняя адреналэктомия экспериментальных животных, в то время как для изучения гиперфункции вводились дополнительные супрафизиологические дозы в основном глюкокортикоидных гормонов (ГКГ). Сегодня, учитывая свежие сведения об участии надпочечников в патогенезе ряда нозологий, создаются новые методы более тонкого изучения патологий этих желез. В частности наиболее популярные и доступные методы связаны с генной инженерией и выведением новых линий животных с повреждением в том или ином гене регуляторе функций надпочечников. Более экономичный способ исследовать патологии надпочечников человека заключается в поиске аналогичных нарушений среди «нестандартных» животных моделей, что также нашло свое применение. Тем не менее, в контексте поиска новых методов диагностики и лечения некоторых заболеваний надпочечников сохраняется большой интерес, что обусловлено ограниченностью знаний о внутри- и экстраорганных процессах, начиная с молекулярного уровня.

Цель исследования

Провести анализ имеющихся экспериментальных методов моделирования эндокринных патологий на примере заболеваний надпочечников для оценки современных возможностей доклинических исследований в эндокринологии и фармакологии, дальнейшего совершенствования фармакотерапии данных патологий.

Задачи

1. Провести систематический обзор литературных данных о существующих экспериментальных моделях дисфункций надпочечников.
2. Оценить преимущества имеющихся экспериментальных моделей, их ограничения и соответствие ключевым патогенетическим механизмам у человека.
3. Обозначить перспективные направления для разработки новых или усовершенствования существующих моделей, включая использование современных технологий (геномного редактирования, компьютерного моделирования).

Материалы и методы

Тип исследования – обзор литературы.

Был выполнен анализ актуальных российских и зарубежных исследований. Поиск и отбор литературы проводился по ключевым словам: «моделирование эндокринопатий»,

«патологии надпочечников», «экспериментальная эндокринология», «modeling of endocrinopathies», «adrenal pathology», «experimental endocrinology» в базах данных PubMed, eLIBRARY, Web of Science, Google Scholar. Глубина поиска соответствовала периоду 2005-2025 гг.

Критериями включения в обзор являлись полнотекстовые статьи и монографии на английском или русском языке, представляющие собой оригинальные экспериментальные исследования, патенты, а также метаанализы и систематические обзоры. При обнаружении в литературе противоречивых данных для минимизации субъективности и повышения достоверности выводов приоритет отдавался более крупным исследованиям, работам с высоким уровнем доказательности и публикациям в журналах с высоким импакт-фактором.

После исключения дублирующих публикаций, а также работ, не соответствующих целям обзора, в настоящий обзор были включены 25 наиболее релевантных источников, одобренных всеми авторами публикации.

Результаты и их обсуждение

Говоря о проявлениях патологии надпочечников, можно глобально выделить: тотальную и частичную надпочечниковую недостаточность (например, болезнь Аддисона и некоторые формы адреногенитального синдрома, соответственно), тотальную и частичную надпочечниковую гиперфункцию (например, синдром Иценко-Кушинга и синдром Конна, соответственно), нейроэндокринные опухоли (феохромоцитомы) [2]. В среднем, в мире на 1 миллион населения Земли приходится около 371 пациента с различными видами надпочечниковой недостаточности, а врожденной дисфункцией коры надпочечников страдают 83 ребенка на 1 миллион новорожденных [3, 4]. Что касается феохромоцитомы, то систематический обзор, обобщающий результаты 14 исследований, свидетельствует об её общей распространенности - 19,8 случаев на 1 000 000 человек [5].

Для оказания помощи пациентам с различными видами надпочечниковой недостаточности, по большей части, используется заместительная гормональная терапия. С подбором заместительной терапии при врожденной гипоплазии надпочечников, однако, до сих пор возникают такие трудности, как необходимость учитывать взаимосвязь между действием глюкокортикоидов и минералокортикоидов; склонность надпочечников к повышенной выработке андрогенов, что требует избыточного применения ГКГ; опасные для жизни надпочечниковые кризы с гипогликемией [6]. В свою очередь, введение регулярное экзогенных гормонов ассоциировано с развитием ряда нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, костно-мышечной системы, иммунитета и т.д. Гормонотерапия представляет собой особую проблему в контексте лечения младенцев и детей младшего возраста [4, 7]. Кроме того, терапевтический режим не позволяет точно воспроизвести сложный физиологический суточный ритм секреции гормонов. Кроме этого, длительное воздействие глюкокортикоидов также может привести к развитию глюкокортико-индуцированной надпочечниковой недостаточности, которая возникает в результате отрицательной обратной связи в отношении высвобождения как кортиколиберина, так и

адренокортикотропного гормона с последующим нарушением секреции кортизола надпочечниками [8, 9, 10].

С целью обхода ограничений по исследованию эндокринопатий и расширения терапевтических возможностей разрабатываются различные способы моделирования, которые будут описаны ниже.

Еще в 1992 году был смоделирован гипокортицизм, что вызвало интерес к дальнейшим попыткам получения ценной информации путем моделирования. Тюленев В.И. с соавт. вводили экспериментальному животному внутрибрюшинно гистоны, выделенные из тимуса телят, в дозе 100-500 мкг на 100 г массы тела однократно. Они выяснили, что это не вызывает гибели животных, а приводит к снижению содержания кортикостероидов в крови за более короткий срок и позволяет получить обратимую модель гипокортицизма [11].

В дальнейшем было показано, что широкий спектр химических и физических факторов стресса окружающей среды изменяет репродуктивные процессы у рыб, вмешиваясь в эндокринную функцию. Нарушения репродуктивной функции у самок были выявлены на основании изменения уровня половых стероидных гормонов, атипичные концентрации гонадотропина и вителлогенина в кровотоке, а также аномальный рост гонад и ооцитов. Указанное иллюстрирует потенциальную пользу данной модели для интерпретации репродуктивных эндокринных биомаркеров, измеренных у рыб, собранных из деградировавших сред [12].

Совсем недавно Bilyalova A. и др. привели подробный анализ гистологической структуры, путей стероидогенеза и генетических характеристик нестандартных животных моделей (рис. 1).

Рис. 1. Сравнительная характеристика «неклассических» животных моделей (адаптировано из [13]).

	ХОРЕК	СОБАКА	МОРСКАЯ СВИНКА	ЗОЛОТИСТЫЙ ХОМЯЧОК	СВИНЬЯ	ПРИМАТЫ	КОЛЮЧАЯ МЫШЬ
Преимущества	- Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Экспрессия Гена CYP17A1	- Простота в обращении - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Простота в обращении - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Экспрессия Гена CYP17A1	- Строение надпочечников аналогично человеческому - Простота в обращении - Экспрессия Гена CYP17A1
Недостатки	- Низкий синтез андрогенов - Ограниченная доступность - Генетическая гетерогенность - Сложные лабораторные манипуляции	- Низкий синтез андрогенов - Отсутствие гена CYP11B1 - Различия в стероидогенезе - Сложные лабораторные манипуляции	- Основным андрогеном является 11β-гидроксандростендион	- Ограниченный набор генетических инструментов	- Отсутствие гена CYP11B1 - Ограниченная доступность - Сложная операция по прерыванию беременности	- Ограниченная доступность - Сложные лабораторные манипуляции	- Ограниченный набор генетических инструментов

Среди рассматриваемых видов выделяются иглистая (колючая) мышь и золотистый хомяк, имеющие морфологическое и функциональное сходство с надпочечниками человека. Их анатомическое строение, синтез стероидных гормонов, который инициируется острым стероидогенным регуляторным белком, и в дальнейшем зависит от зоны коры надпочечников и экспрессии ферментов реакций гидроксилирования, делает их наиболее перспективной моделью для исследований в области этих эндокринопатий [13].

Развитие молекулярных генетических и физиологических исследований мышей *Acomys* и золотистых хомячков могут помочь установить их полное сходство с человеческими надпочечниками и выявить потенциальные сходства и различия в патологиях [14]. Это может привести к разработке «золотого стандарта» модели животных для изучения заболеваний надпочечников человека, что, в свою очередь, способствует более точному пониманию механизмов этих заболеваний и разработке новых методов лечения [13].

Наряду с моделированием тотальных патологий надпочечников, особый интерес представляет биомоделирование состояний частичных гипер- и гипофункций надпочечников, что, в свою очередь, довольно часто бывает связано с врожденными мутациями генов. Экспрессия этих мутантных генов приводит к частичной или полной нехватке ферментов различных зон адреналовых желез, направляющих стероидогенез по цепочкам реакций, приводящих к синтезу определенных гормонов в определенных зонах (рис. 2).

Рис. 2. Схема строения зон коры надпочечников человека с указанием основных экспрессируемых генов и соответствующих им стероидов (адаптировано из [15]).

Гены, экспрессирующиеся в соответствующих зонах коры надпочечников	Зоны коры надпочечников	Стероиды, производимые в соответствующей зоне коры надпочечников
AT1R MC5R SF1 HSD3B2 StarR CYP11A1 CYP21A2 CYP11B2	 Клубочковая зона	Холестерол → Прегненолон → → Прогестерон → → Дезоксикортикостерон → → Кортикостерон → → Альдостерон
MC5R SF1 StarR PKA HSD3B2 CYP11A1 CYP11B1 CYP17A1 CYP11A1 CYP21A2 CYP11B1	 Пучковая зона	Холестерол → Прегненолон → → 17α-гидроксипрегненолон → → 17α-гидроксипрогестерон → → 11-деоксикортизол → → Кортизол
CYP11A1 CYP17A1	 Сетчатая зона	Холестерол → Прегненолон → → 17α-гидроксипрегненолон → → ДГЭА/ДЭАС

Моделирование стероидогенных путей могут помочь преодолеть некоторые ограничения, которые часто сопровождают экспериментальное изучение этих процессов. Так, еще в 1988 году был выведен штамм мышей (Н-2W18) с мутацией в гене, кодирующем *Cyp21a1*, гомозиготность по которому приводит к отсутствию активности 21-гидроксилазы,

катализирующей превращение прогестерона в дезоксикортикостерон, что в дальнейшем приводило к остановке синтеза кортикостерона (основной глюкокортикоид грызунов, аналог человеческого кортизола). В дальнейшем штамм этих мышей использовался для проведения доклинических испытаний генно-инженерной терапии с введением в клетки надпочечников аденовирусного вектора с человеческим геном *Cyp21a1*, также исследовались векторы на основе аденоассоциированного вируса, вводимого в мышцу бедра, а также внутривенно. Во всех случаях у мышей наблюдалось снижение прогестерон-дезоксикортикостеронового соотношения, что говорит об успешности проведения терапии [15].

Также известны модели изучения гиперальдостеронизма, в частности семейного гиперальдостеронизма II типа, не связанного с повышенной секрецией ренина. При данной патологии была обнаружена мутация *CLCN2*, кодирующая ClC-2 - хлорные каналы. Такая модификация трансмембранного белка приводит к повышенной проницаемости мембраны для анионов хлора, что в свою очередь повышает концентрацию внутриклеточного кальция клубочковой зоны (ZG) коры надпочечников. Такое изменение ионного состава приводит к индукции *Cyp11b2* (активность альдостерона синтазы). С помощью методов генной инженерии была выведена линия мышей, *Clcn2R180Q/+*, с мутацией в гомологическом локусе, соответствующей человеческой мутации. Такие мыши имеют повышенное содержание альдостерона в крови, повышенное альдостерон-рениновое соотношение, а также отклоняющиеся от нормы показатели артериального давления [16]. Исследования на этой линии мышей позволят подробно изучать первичный гиперальдостеронизм и подбирать методы его лечения и коррекции симптомов.

Для изучения патологий надпочечников используются и более современные методы моделирования, такие как компьютерное моделирование. Хотя анализ системы *in silico* не обязательно устраняет необходимость экспериментальной работы, он может преодолеть разрыв между экспериментальными результатами *in vitro* и динамикой надпочечникового расстройства *in vivo*. Данный подход был продемонстрирован при моделировании гипокортицизма, наблюдаемого у южно-африканской ангорской козы. Этот метод потенциально может быть применен для управления моделями биосинтеза стероидов у человека, в частности, баланса в производстве кортизола и предшественников андрогенов и возможных нарушений [17].

Исследования подтверждают, что системный подход к биомоделированию, в частности гибридное моделирование, демонстрирует высокую эффективность при решении задач современной науки, в том числе при создании моделей высших нервных функций и сложных интегративных процессов. Данная методология, базирующаяся на принципах функциональных систем, рассматривает организм как комплекс нелинейных, вероятностно-детерминированных систем, обладающих обратными связями. Для анализа устойчивости таких биологических систем к различным воздействиям, включая фармакологические, применяется математический аппарат теории автоматического управления. Суть гибридного моделирования заключается в интегративном процессе,

который выходит за рамки решения стандартных уравнений и сочетает в себе формально-логические, математические и экспериментальные методы, применяя полидисциплинарный инструментарий [18].

В данном контексте особый интерес представляет моделирование кодирования сигнала синтеза и секреции глюкокортикоидных гормонов в системе ГГН. В конце 40х Harris G. выдвинул свою нейрогуморальную теорию, согласно которой контроль уровня ГКГ в крови осуществляется непосредственно по иерархической системе от гипоталамуса, секретирующего кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин, КЛ). Он, в свою очередь, стимулирует выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) из переднего гипофиза, что в дальнейшем способствует усилению синтеза и секреции ГКГ корой надпочечников. И гормоны надпочечников оказывают влияние на высший центр регуляции их концентрации - гипоталамус. Однако современные взгляды на реализацию этих сигналов отличаются. Анализ гормонального статуса у людей и грызунов, позволил выделить два ритмичных паттерна секреции ГКГ: циркадный и ультрадианный [19]. За реализацию первого, действительно, отвечает гипоталамус, а точнее мелкоклеточные нейроны супрахиазматического ядра. Но ритмы, период которых составляет меньше суток (примерно час), регулируются субгипоталамически. Предположительно генератором ультрадианных колебаний концентрации ГКГ является передняя доля гипофиза. Это доказывается различными моделями *in vivo* (на моделях мышей, обезьян), а также *in silico*. Было показано, что при физическом разъединении гипоталамуса и гипофиза ультрадианные ритмы все равно сохраняются, более того эти ритмы также имеют место при поддержании сигнала КЛ на постоянном уровне [20].

Для изучения динамики секреции ГКГ и роли их рецепторов проводились эксперименты на мышах линии Спрег-Доули. Животных подвергли билатеральной адреналэктомии для полного устранения эндогенной секреции кортикостерона. Это позволяло контролировать гормональный профиль с помощью заместительной инфузии кортикостерона через подкожно имплантированные помпы, подключенные к автоматизированной системе инфузии. Система была запрограммирована на создание серии импульсов гормона, что точно имитировало естественный ультрадианный ритм. В этих строго контролируемых условиях было установлено: минералокортикоидные рецепторы (МР), благодаря высокому сродству к кортикостерону, постоянно активированы даже в фазу низкой концентрации гормона между импульсами. Через этот механизм МР в нейронах гипоталамуса опосредуют тоническое ингибирование и отвечают за стабильность базового циркадного ритма. В отличие от них, низкоаффинные глюкокортикоидные рецепторы (ГР), преимущественно находящиеся в переднем гипофизе, активируются волнообразно с каждой пульсацией кортикостерона и роста его концентрации, следовательно, они ответственны за ультрадианные ритмы, являющиеся как бы срочным ответом на изменение уровня кортикостерона в крови [21, 22]. Это также было показано в теоретической модели Walker J.J., в которой с помощью метода численного продолжения и построения дифференциальных уравнений удалось охарактеризовать, как поведение системы зависит от ее параметров и выявить механизмы, вызывающие естественные

колебательные ритмы в ГН оси, путем введения в уравнения динамики ответов ГР [23]. Модель демонстрирует, что именно нелинейность в ответе ГР гипофиза на различные концентрации кортизола является «мотором» ультрадианных пульсаций.

В заключение, следует отметить, что одной из наиболее важных стратегий моделирования в экспериментальной медицине является принцип 3R (*Replacement* - замена, *Reduction* – сокращение и *Refinement* - уточнение), который впервые выдвинули Russell & Burch в 1959 году [24]. 1R (*Replacement*) является сугубо индивидуальным компонентом, так как только определенные животные могут подойти под воссоздание нужной клинической ситуации. 2R (*Reduction*) заключается в снижении до минимума количества используемых экспериментальных животных, однако при слишком жестком подходе может возникнуть ситуация, при которой выборка составит слишком малое количество «первичного материала». И, наконец, 3R (*Refinement*) – это соблюдение благополучия лабораторных животных, проявляющегося в достаточной анальгезии, условиях содержания на время проведения опытов, гуманной эвтаназии. Высокие результаты также демонстрирует дрессировка животных, вследствие чего можно было избежать дополнительного воздействия седативными ЛС [24, 25].

Успешное развитие клинической медицины вне базирования на результатах доклинических исследований невозможно, поэтому совершенствование и расширение возможностей экспериментальных *in vivo* и *in vitro* исследований представляется крайне важным. При этом моделирование ряда состояний ассоциировано с большими трудностями и, в частности, это касается моделирования эндокринопатий. Особенно ограничено число подобных методических подходов в отношении моделирования надпочечниковых дисфункций, что обусловлено, в том числе, и анатомо-физиологическими особенностями самого органа, в частности, гетерогенной и уникальной структурой, разнообразием его функций, сложностью иннервации, а также циркадным ритмом гормональной активности.

Выводы

1. Моделирование эндокринопатий и, в частности, патологий надпочечников, до сих пор остается ещё не совершенной областью экспериментальной медицины, не теряет своей актуальности и имеет перспективы для дальнейшего развития.
2. Современные модели отходят от стандартных и «грубых» методов подавления секреции надпочечниками большими дозами ГКС, или другими агентами, а также проведения радикальной адреналэктомии.
3. Новые методы, в целом, фокусируются на поисках животных моделей, имеющих морфологическое и функциональное сходство с организмом человека и более подходящих под стандарты человеческих патологий, как, например, мыши *Acomys*, золотистые хомячки.

Также выводятся специфические линии с определенной редкой нозологией, не воспроизводимой без методов генной инженерии: мыши H-2W18, Clcn2R180Q/+. Нельзя не заметить тенденцию к переходу эксперимента в теоретическое поле математического моделирования патологических процессов, однако, на примере модели гипокортицизма у южно-африканской ангорской козы можно отметить, что появление таких возможностей не заменяет эксперименты *in vivo*, но дополняет их, делая исследования более валидными и менее затратными.

4. В ходе множества исследований научный мир нашел близкие к физиологическим способы лечения эндокринных нозологий, однако многие патофизиологические особенности невозможно изучить в связи с ограниченностью экспериментальных исследований.

5. Дальнейшее совершенствование методик для моделирования надпочечниковых эндокринопатий способствует как изучению патологии надпочечников, так и коррекции имеющихся тактик применения лекарственных средств, реализующих свою фармакодинамическую активность через гормональные системы адреналовых желез.

Список литературы

1. Налобин Д.С., Каримова М.В., Алипкина С.И. Эмбриогенез, регенерация и заболевания надпочечников. *Успехи современной биологии* 2019; 139(3): 292-301. doi: 10.1134/S0042132419030049.
2. Коптева Е.С., Устюгова К.В., Пономаренко Е.В. Нарушения секреции и патологии надпочечников. *Научное обозрение. Педагогические науки* 2019; 5(3): 81-84.
3. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Анализ распространенности и заболеваемости надпочечниковой недостаточностью в мире. *Атеросклероз* 2022; 18(4): 426-429. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-426-429.
4. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В. и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм* 2021; 18(3): 345-382. doi: 10.14341/omet12787.
5. Vitturi G., Crisafulli S., Alessi Y., et al. Global epidemiology of pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(12): 2813-2825. doi: 10.1007/s40618-025-02639-9.
6. Mallappa A., Merke D.P. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(6): 337-352. doi: 10.1038/s41574-022-00655-w.
7. Slominski R.M., Tuckey R.C., Manna P.R. et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Genes Immun* 2020; (21): 150-168. doi: 10.1038/s41435-020-0096-6.
8. Leliavski A., Dumbell R., Ott V., Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms* 2015; 30(1): 20-34. doi: 10.1177/0748730414553971.
9. Improda N., Chioma L., Capalbo D., Bizzarri C., Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(1): 37-52. doi: 10.1007/s40618-024-02461-9.

10. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect* 2019; 8(2): 86-94. doi: 10.1530/EC-18-0281.
11. Тюленев В. И., Тюленева Г. В., Искренко Н. Я. Способ моделирования гипокортицизма: А. с. 1720076 А1 СССР: МПК G09B 23/28 1992.
12. Murphy C.A., Rose K.A., Thomas P. Modeling vitellogenesis in female fish exposed to environmental stressors: predicting the effects of endocrine disturbance due to exposure to a PCB mixture and cadmium. *Reprod Toxicol* 2005; 19(3): 395-409. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.09.006.
13. Bilyalova A., Bilyalov A., Filatov N., et al. Non-classical animal models for studying adrenal diseases: advantages, limitations, and implications for research. *Lab Anim Res* 2024; 40(1): 25. doi: 10.1186/s42826-024-00212-8.
14. Rystrom T.L., Prawitt R.C., Richter S.H., et al. Repeatability of endocrine traits and dominance rank in female guinea pigs. *Front Zool* 2022; (19): 4. doi: 10.1186/s12983-021-00449-2.
15. Глазова О.В., Воронцова М.В., Шевкова Л.В., Сакр Н., Онянов Н.А., Казиахмедова С.А., Волчков П.Ю. Генная и клеточная терапия функциональных патологий надпочечников: достижения и перспективы. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67(6): 80-89. doi: 10.14341/probl12818.
16. Schewe J., Seidel E., Forslund S., et al. Elevated aldosterone and blood pressure in a mouse model of familial hyperaldosteronism with CIC-2 mutation. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5155. doi: 10.1038/s41467-019-13033-4.
17. Louw C., van Schalkwyk E.J., Conradie R., et al. Computational modelling of the $\Delta 4$ and $\Delta 5$ adrenal steroidogenic pathways provides insight into hypocortisolism. *Mol Cell Endocrinol* 2021; (526): 111-194. doi: 10.1016/j.mce.2021.111194.
18. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с.
19. Le Tissier P., Fiordelisio Coll T., Mollard P. The Processes of Anterior Pituitary Hormone Pulse Generation. *Endocrinology* 2018; 159(10): 3524-3535. doi: 10.1210/en.2018-00508.
20. Churilov A.N., Milton J.G. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 8480. doi: 10.1038/s41598-022-12513-w.
21. Lightman S.L., Birnie M.T., Conway-Campbell B.L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev* 2020; 41(3): bnaa002. doi: 10.1210/endrev/bnaa002.
22. Conway-Campbell B.L., George C.L., Pooley J.R., Knight D.M., Norman M.R., Hager G.L., Lightman S.L. The HSP90 molecular chaperone cycle regulates cyclical transcriptional dynamics of the glucocorticoid receptor and its coregulatory molecules CBP/p300 during ultradian ligand treatment. *Mol Endocrinol* 2011; 25(6): 944-54. doi: 10.1210/me.2010-0073.
23. Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci* 2010; 277(1688): 1627-33. doi: 10.1098/rspb.2009.2148.
24. MacArthur Clark J. The 3Rs in research: a contemporary approach to replacement, reduction and refinement. *British Journal of Nutrition* 2018; 120(s1): S1-S7. doi: 10.1017/S0007114517002227.
25. Matilda R.K., Lydia F.D.G., Anna G.R., et al. The use of mice in diabetes research: The impact of experimental protocols. *Diabet Med* 2021; (38): e14705. doi: 10.1111/dme.14705.

Possibilities of modeling endocrinopathies using adrenal diseases as an example

Gantsgorn E. V.¹

Tskhvitava T. B.¹

Tokova A. Z.¹

Khan S. J.

Papakhchyan A. N.¹

1 – Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding Author: Gantsgorn Elena Vladimirovna; **e-mail:** gantsgorn@inbox.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 18.01.2026

Accepted for publication: 02.03.2026

Abstract

Relevance. Modeling is an integral part of experimental medicine, the basis for fundamental research and preclinical drug testing. Improving modeling capabilities, their validation, and extrapolation to clinical data poses significant challenges, but is crucial. This is particularly true for modeling endocrinopathies. Similar methodological approaches for modeling adrenal dysfunction are particularly limited. **Objective.** To analyze existing experimental methods for modeling endocrine pathologies using adrenal diseases as an example to assess current capabilities of preclinical research in endocrinology and pharmacology, and further improve pharmacotherapy for these pathologies. **Materials and methods.** A search and analysis of Russian and foreign literature sources for 2005-2025 was performed using the keywords: “modeling of endocrinopathies”, “adrenal pathology”, “experimental endocrinology”, “modeling of endocrinopathies”, “adrenal pathology”, “experimental endocrinology” in the PubMed, eLIBRARY, Web of Science, and Google Scholar databases. **Results and discussion.** Modern models of endocrinopathies move away from standard and “rough” methods of suppressing adrenal secretion with large doses of GCS or other agents, as well as performing radical adrenalectomy. New methods generally focus on finding animal models that are morphologically and functionally similar to the human body and more closely match the standards for human pathologies, such as Acomys mice and golden hamsters. Specific strains with specific rare nosologies that cannot be reproduced without genetic engineering are also being developed, such as H-2W18 and Clcn2R180Q/+ mice. A noticeable trend is toward the transition of experiments into the theoretical field of mathematical modeling of pathological processes, which complements *in vivo* experiments. **Conclusion.** Further improvement of methods for modeling adrenal endocrinopathies facilitates both the study of adrenal pathology and the correction of existing tactics for the use of drugs that realize their pharmacodynamic activity through the hormonal systems of the adrenal glands.

Key words: modeling of endocrinopathies, adrenal pathology, experimental endocrinology

References

1. Nalobin D.S., Karimova M.V., Alipkina S.I. Embriogenez, regeneraciya i zabollevaniya nadpochechnikov. [Embryogenesis, regeneration, and diseases of adrenal glands]. *Uspekhi sovremennoj biologii [Advances in current biology]* 2019; 139(3): 292-301. doi: 10.1134/S0042132419030049. (in Russ.)
2. Kopteva E.S., Ustyugova K.V., Ponomarenko E.V. Narusheniya sekrecii i patologii nadpochechnikov. [Disorders of adrenal secretion and pathology]. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki [Scientific Review. Pedagogical science]* 2019; 5(3): 81-84. (in Russ.)
3. Yukina M.Y., Nuralieva N.F., Troshina E.A. Analiz rasprostranennosti i zabollevaemosti nadpochechnikovo nedostatochnost'yu v mire. [Analysis of prevalence and morbidity of adrenal insufficiency in the

- world]. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]* 2022; 18(4): 426-429. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-426-429. (in Russ.)
4. Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Adamyan L.V., et al. Klinicheskie rekomendacii «vrozhdannaya disfunkciya kory nadpochechnikov (adrenogenital'nyj sindrom)» [Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia»]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]* 2021; 18(3): 345-382. doi: 10.14341/omet12787. (in Russ.)
5. Vitturi G., Crisafulli S., Alessi Y., et al. Global epidemiology of pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(12): 2813-2825. doi: 10.1007/s40618-025-02639-9.
6. Mallappa A., Merke D.P. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(6): 337-352. doi: 10.1038/s41574-022-00655-w.
7. Slominski R.M., Tuckey R.C., Manna P.R. et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Genes Immun* 2020; (21): 150–168. doi: 10.1038/s41435-020-0096-6.
8. Leliavski A., Dumbell R., Ott V., Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms* 2015; 30(1): 20-34. doi: 10.1177/0748730414553971.
9. Improda N., Chioma L., Capalbo D., Bizzarri C., Salerno M. Glucocorticoid treatment and adrenal suppression in children: current view and open issues. *J Endocrinol Invest* 2025; 48(1): 37-52. doi: 10.1007/s40618-024-02461-9.
10. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., et al. AQUAPE CAH Study Group. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect* 2019; 8(2): 86-94. doi: 10.1530/EC-18-0281.
11. Tiulenev V. I., Tiuleneva G. V., Iskrenko N. Ya. Sposob modelirovaniia gipokortizizma: Avt. svid. 1720076 A1 SSSR: MPK G09B 23/28 1992. [A method for modeling hypocorticism: Author's certificate 1720076 USSR: IPC G09B 23/28 1992.] (in Russ.)
12. Murphy C.A., Rose K.A., Thomas P. Modeling vitellogenesis in female fish exposed to environmental stressors: predicting the effects of endocrine disturbance due to exposure to a PCB mixture and cadmium. *Reprod Toxicol* 2005; 19(3): 395-409. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.09.006.
13. Bilyalova A., Bilyalov A., Filatov N., et al. Non-classical animal models for studying adrenal diseases: advantages, limitations, and implications for research. *Lab Anim Res* 2024; 40(1): 25. doi: 10.1186/s42826-024-00212-8.
14. Rystrom T.L., Prawitt R.C., Richter S.H., et al. Repeatability of endocrine traits and dominance rank in female guinea pigs. *Front Zool* 2022; (19): 4. doi: 10.1186/s12983-021-00449-2.
15. Glazova O.V., Vorontsova M.V., Shevkova L.V., Sakr N., Onyanov N.A., Kaziakhmedova S.A., Volchkov P.Y. Gennaya i kletochnaya terapiya funktsional'nykh patologiy nadpochechnikov: dostizheniya i perspektivy. [Gene and cell therapy of adrenal pathology: achievements and prospects]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]* 2021; 67(6): 80-89. doi: 10.14341/probl12818. (in Russ.)
16. Schewe J., Seidel E., Forslund S., et al. Elevated aldosterone and blood pressure in a mouse model of familial hyperaldosteronism with CIC-2 mutation. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5155. doi: 10.1038/s41467-019-13033-4.
17. Louw C., van Schalkwyk E.J., Conradie R., et al. Computational modelling of the $\Delta 4$ and $\Delta 5$ adrenal steroidogenic pathways provides insight into hypocortisolism. *Mol Cell Endocrinol* 2021; (526): 111-194. doi: 10.1016/j.mce.2021.111194.
18. Karkishchenko N.N. Al'ternativy biomeditsiny. Tom 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodelirovaniya [Biomedicine alternatives. Part1. Basic principles of biomedicine and pharmacomodeling]. Moscow: VPK, 2007. (in Russ.)

19. Le Tissier P., Fiordeliso Coll T., Mollard P. The Processes of Anterior Pituitary Hormone Pulse Generation. *Endocrinology* 2018; 159(10): 3524-3535. doi: 10.1210/en.2018-00508.
20. Churilov A.N., Milton J.G. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 8480. doi: 10.1038/s41598-022-12513-w.
21. Lightman S.L., Birnie M.T., Conway-Campbell B.L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev* 2020; 41(3): bnaa002. doi: 10.1210/endrev/bnaa002.
22. Conway-Campbell B.L., George C.L., Pooley J.R., Knight D.M., Norman M.R., Hager G.L., Lightman S.L. The HSP90 molecular chaperone cycle regulates cyclical transcriptional dynamics of the glucocorticoid receptor and its coregulatory molecules CBP/p300 during ultradian ligand treatment. *Mol Endocrinol* 2011; 25(6): 944-54. doi: 10.1210/me.2010-0073.
23. Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc Biol Sci* 2010; 277(1688): 1627-33. doi: 10.1098/rspb.2009.2148.
24. MacArthur Clark J. The 3Rs in research: a contemporary approach to replacement, reduction and refinement. *British Journal of Nutrition* 2018; 120(s1): S1-S7. doi: 10.1017/S0007114517002227.
25. Matilda R.K., Lydia F.D.G., Anna G.R., et al. The use of mice in diabetes research: The impact of experimental protocols. *Diabet Med* 2021; (38): e14705. doi: 10.1111/dme.14705.

Анализ заболеваемости чесоткой детей в Республике Татарстан

Еремеева Ж. Г.^{1,2}

к.м.н., врач-эпидемиолог, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины;

ORCID 0000-0003-2711-0624; eLibrary SPIN: 9708-6788

Минуллин И. К.¹

главный врач;

ORCID 0000-0003-3005-9938; eLibrary SPIN: 6135-9573

Саляхова Л. Ш.²

ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины;

ORCID 0000-0002-1122-0143; eLibrary SPIN: 1144-9528

1 – ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора А.Г. Ге», 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Толстого, д. 4.

2 – ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Автор для корреспонденции: Еремеева Жанна Григорьевна; **e-mail:** Z.Eremeeva@tatar.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.12.2025

Принята к печати: 05.03.2026

Аннотация

На протяжении многих лет чесотка остаётся одним из наиболее распространённых высококонтагиозных дерматозов. Ведущую роль в эпидемиологии чесотки играет заболеваемость детей и подростков, что связано с более частыми прямыми контактами с кожей больных. **Цель** – ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости чесоткой детей в Республике Татарстан. **Методы.** Проанализированы данные статистической медицинской документации по методике описательного эпидемиологического исследования в программе IBM SPSS Statistics 23. Определены показатели инцидентности на 100 тыс. населения Республики Татарстан, структура пациентов с чесоткой по гендерному, возрастному и социальному факторам среди детей. Сравнение показателей проводилось при помощи критерия хи-квадрата (χ^2) Пирсона. **Результаты.** В Республике Татарстан за 2015-2024 гг. среднегодовое число случаев чесотки составляет $29,1 \pm 10,5$ с максимальным показателем в 2024 году (48,0 на 100 тысяч детского населения) и минимальным значением в 2021 году (19,0 на 100 тыс. детей). За анализируемый период зафиксирована устойчивая регистрация случаев чесотки как у девочек – 47%, так и у мальчиков – 53%. При этом практически одинакова доля заболевших среди дошкольников – 50,9% (в том числе детей до двух лет жизни – 8%) и детей старше 7 лет – 49,1%. **Заключение.** Чесотка остаётся одним из часто встречающихся заразных кожных заболеваний, которая регистрируется в разных возрастно-половых и социальных группах населения.

Ключевые слова: чесотка, дети, заболеваемость

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-176-184

Для цитирования: Еремеева Ж. Г., Минуллин И. К., Саляхова Л. Ш. Анализ заболеваемости чесоткой детей в Республике Татарстан. *Медицина* 2026; 14(2): 176-184. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-176-184

Введение

Чесотка остаётся одним из широко распространённых заразных дерматозов. Актуальность проблемы чесотки определена широкой распространённостью ввиду устойчивой циркуляции среди людей и эпидемиологической значимостью, несмотря на доступные надежные методы диагностики и терапии чесотки [1-3], разработанные и применяемые профилактические и противоэпидемические меры [4-6]. По оценкам экспертов ВОЗ [7], в мире ежегодно фиксируется до 200 миллионов новых случаев инфицирования. В России показатель заболеваемости чесоткой в 2023 году составил 13,3 на 100 тысяч населения, в Приволжском Федеральном округе – 9,5, в Республике Татарстан – 17 (в 2024 году – 21,6). Частота регистрации чесотки не превышает 1-2 случаев из 10 тысяч человек ежегодно (2023, 2024 гг.) [8-10].

Скрытому, но быстрому распространению чесотки ввиду высокой контагиозности инфекции (в т.ч. в семейных очагах и организованных детских коллективах) способствует гиподиагностика или ее отсутствие. Факторами, оказывающими влияние на позднюю диагностику, являются: сходство клинических проявлений с таковыми при других болезнях кожи (экземе, псориазе, розовом лишае), полиморфизм проявлений или стертое клиническое течение (лечение чесотки под различными другими диагнозами); низкая обращаемость пациентов из-за стигматизации, самолечения и ошибочного представления о болезни [11,12]. Случаи, оставшиеся вне поля зрения статистики [13], поддерживают циркуляцию инфекции в обществе, что диктует необходимость повышения настороженности медицинских работников всех специальностей в отношении диагностики и обязательной регистрации всех подозрительных случаев в медицинских организациях независимо от форм собственности и проведения постоянного динамического информирования населения.

В организованных детских коллективах чесотка распространяется особенно быстро, поскольку у детей чаще тесные и опосредованные контакты через предметы обихода: игрушки, письменные принадлежности и т.д.

Цель исследования

Для выявления эпидемиологических закономерностей по чесотке на региональном уровне среди детского населения нами была поставлена **цель исследования** – провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости чесоткой детей в Республике Татарстан.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ данных статистических отчетных форм № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем и заразными кожными болезнями» и № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми

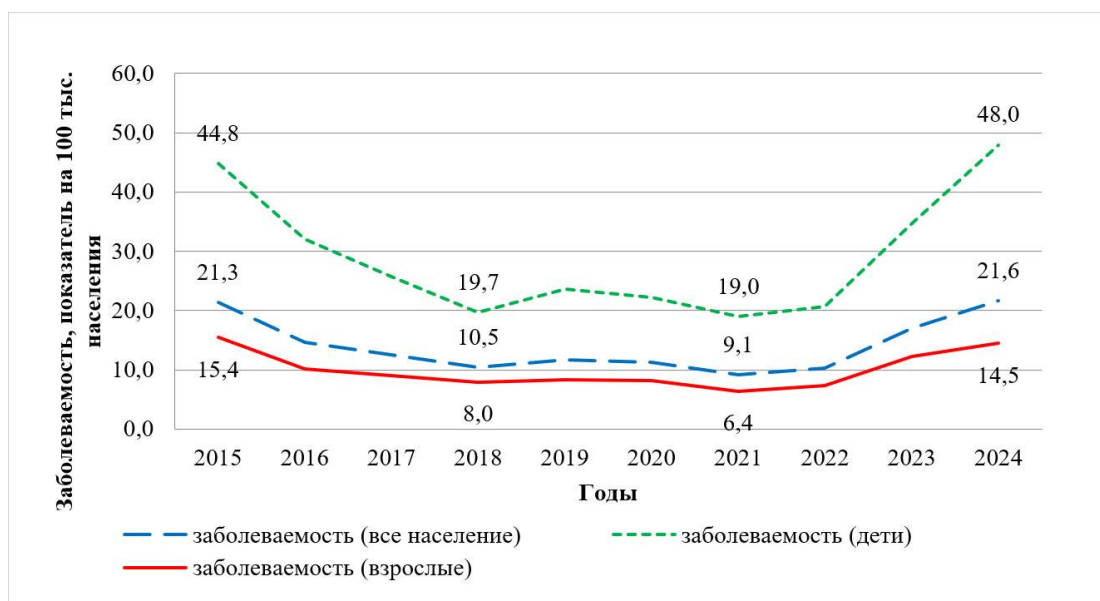
преимущественно половым путем и заразными кожными болезнями» за 2015-2024 гг. по Республике Татарстан.

Дизайн – описательное эпидемиологическое исследование с анализом данных в программе IBM SPSS Statistics 23. Показатели инцидентности рассчитывались на 100 тысяч детского населения Республики Татарстан (РТ). Структура заболевших (%) с учётом гендерного, возрастного и социального факторов. Сравнение показателей проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения $\pm$ значение стандартной ошибки. Сравнение количественных показателей выполнено с применением дисперсного анализа ANOVA, качественных показателей – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Эпидемиологический анализ заболеваемости чесоткой в Республике Татарстан за 2015-2024 гг. позволил установить, что среднемноголетний показатель составил $14,0 \pm 4,6$ на 100 тыс. населения с максимальным уровнем в 2024 г. – 21,6, минимальны в 2021 г. – 9,1 (рисунок 1). Среди детской популяции среднегодовое число случаев чесотки в республике за анализируемый период составило $29,1 \pm 10,5$ с максимальными и минимальными значениями 48,0 и 19,0 на 100 тыс. детей соответственно. Таким образом, динамика заболеваемости чесоткой характеризовалась снижением со стабилизацией показателей на постоянном уровне с 2018 по 2021 гг. Однако с 2022 года отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости и достижением значения в 2024 году уровня 2015 года.

Рис. 1. Динамика заболеваемости чесоткой населения Республики Татарстан в 2015-2024 гг.

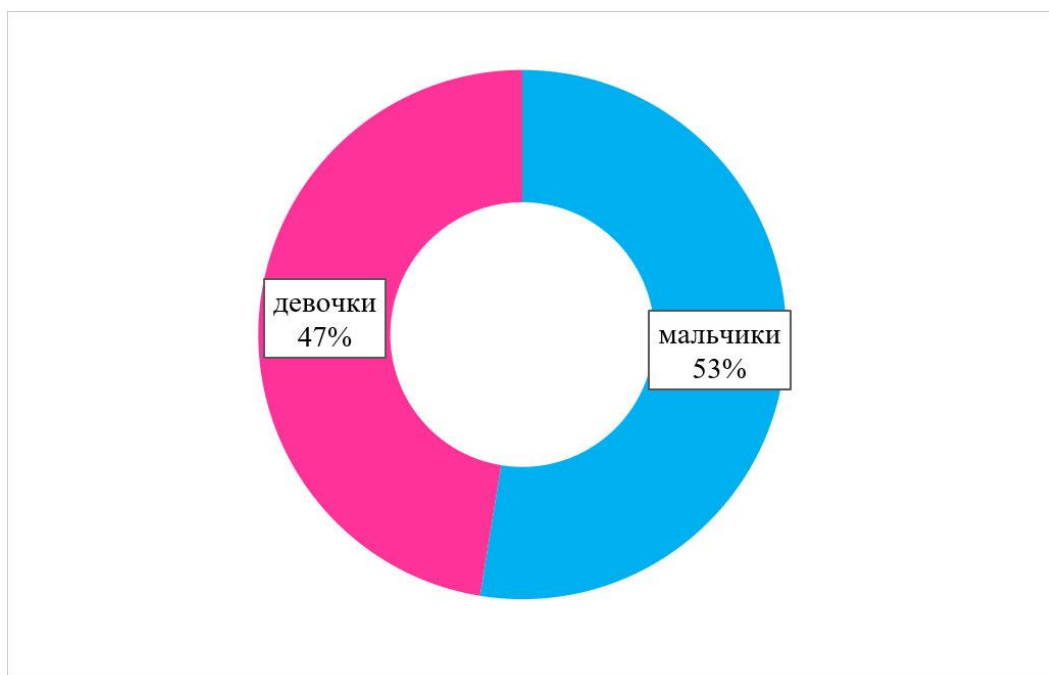


Снижение показателей заболеваемости населения чесоткой в 2020-2021 гг., с высокой долей вероятности обусловлено введенными противоэпидемическими мерами, которые были направлены на предупреждение распространения коронавирусной инфекции.

В возрастной структуре заболевших чесоткой за десятилетний период основная доля (86%) приходится на детей в возрасте 0-14 лет, оставшаяся доля (14%) – на подростков 15-17 летнего возраста. Анализ структуры зарегистрированных случаев по социальному признаку показал отсутствие статистически значимых различий между дошкольниками от 0 до 6 лет (51%), в том числе первых двух лет жизни (8%) и учащимися (49%): по общему суммарному значению за данный период $\chi^2 = 2,14$; d.f.=1, критическое значение 3,84; $p > 0,05$; при анализе по годам $\chi^2 = 3,042$; d.f.=9, критическое значение 16,92, $p > 0,05$.

Изучение распределения заболевших чесоткой детей по полу (рисунок 2), показало практическую равную вовлеченность в эпидемический процесс как девочек, так и мальчиков, с небольшим преобладанием доли (53%) мальчиков. Статистический анализ подтвердил отсутствие достоверных различий в уровнях заболеваемости между разными полами как в целом за период: $\chi^2 = 2,5$; d.f.=1, критическое значение 3,84; $p > 0,05$; так и при анализе по годам в динамике $\chi^2 = 7,08$; d.f.=9, критическое значение 16,92, $p > 0,05$.

Рис. 2. Структура заболевших чесоткой детей в Республике Татарстан по полу в 2015-2014 гг.



Обсуждение

Результаты проведенного анализа в Республике Татарстан (преобладание в структуре заболевших чесоткой детей в возрасте 0-14 лет – 86%, при этом доля дошкольников составила 51%, учащихся 49%) совпадают с результатами аналогичных исследований в Астраханской области: где чесотка преимущественно регистрировалась у дошкольников и школьников 7-14 лет (по 43%) и в меньшей доле у детей с 14 лет (14%) [14]. Также в

Астраханской области отмечается схожая с Республикой Татарстан тенденция к снижению показателей инцидентности у детей: так в 2018 году показатель снизился в 1,9 раз в сравнении с 2013 годом, однако среднегодовое число случаев чесотки у детей составило $116,3 \pm 19,6$ [14], что значительно превышает показатели по Татарстану ($14,0 \pm 4,6$). В Донецкой Республике за 2005-2022 гг. средний многолетний показатель заболеваемости чесоткой всего населения составил 31,1 случай на 100 тыс. населения, при этом с 2017 года также отмечается тенденция к снижению показателей [15].

Согласно результатам исследования, проведенного в Краснодарском крае в период 2013-2017 гг., отмечено снижение показателей заболеваемости чесоткой всего населения вдвое: с 21,3 до 10,7 соответственно, при этом доля детского населения в возрасте от 0 до 14 лет составила всего 33,3-41,2% от общего числа заболевших чесоткой [16].

Официальная статистика в Гомельской области отражает тенденцию к снижению заболеваемости чесоткой населения в период с 2015 по 2019 г. с (24,0 до 14,9 соответственно). Наибольший показатель в 2015 году был в возрастной категории 15–17 лет (43,6%), а в последующие 2016-2018 гг. среди заболевших преобладали дети в возрасте до 14 лет (в 2016 году – 37,7%, в 2017 году – 33,9%, 2018 году – 35,6%) [17].

На разных территориях отмечается единая тенденция к снижению показателей заболеваемости чесоткой, однако эпидемический процесс характеризуется неодинаковой степенью вовлеченности детского населения. В частности, в 2020 г. в Москве было зафиксировано 159 случаев чесотки у детей (показатель инцидентности в 2020 г. 7,57; в 2019 г. – 7,36), при этом групповые очаги в указанный период не выявлены [18].

Быстрое распространение чесотки в детских коллективах связано с множеством факторов, повышающих риск инфицирования, к которым относятся: прямой тесный длительный контакт между детьми или опосредованный через предметы обихода в условиях коллектива, что увеличивает вероятность заражения. Дети, не посещающие детские дошкольные учреждения (неорганизованные), инфицируются в семейных очагах от детей, посещающих образовательные организации, от родителей и лиц, часто контактирующих с ребенком (няни, родственники, соседи, присматривающие за детьми и т.д.). Важным фактором, оказывающим влияние на развитие эпидемического процесса при чесотке, является несвоевременная диагностика/гиподиагностика и самолечение, которые могут стать причиной реинфекций, осложнений в виде норвежской чесотки и скабиозной эритродермии [19,20] и способствовать распространению инфекции.

Заключение

В Республике Татарстан за 2015-2024 гг. среднегодовой показатель заболеваемости чесоткой в детской популяции составил $29,1 \pm 10,5$ на 100 тыс. Максимальный уровень зарегистрирован в 2024 году, минимальный в 2021 году: 48,0 и 19,0 на 100 тыс. детей соответственно. Распределение случаев чесотки по полу было практически равномерным: среди девочек (47%), среди мальчиков (53%). Практически одинакова доля участия дошкольников – 50,9% (в том числе детей первых двух лет жизни – 8%) и детей старше 7

лет – 49,1%. Полученные данные подтверждают существующий равный риск заражения независимо от половой принадлежности, возраста и социального статуса. Результаты определяют необходимость продолжающегося санитарного просвещения детей, родителей, педагогов/воспитателей и поддержание высокого уровня диагностической настороженности медицинских работников любого профиля с обязательной регистрацией каждого подозрительного случая.

Участие авторов

Вклад в концепцию и план исследования – Ж.Г. Еремеева, Л.Ш. Саяхова. Вклад в сбор данных – Ж.Г. Еремеева, И.К. Минуллин, Л.Ш. Саяхова. Вклад в анализ данных и выводы – Ж.Г. Еремеева, Л.Ш. Саяхова. Вклад в подготовку рукописи – Ж.Г. Еремеева, И.К. Минуллин, Л.Ш. Саяхова.

Список литературы

1. Чесотка: клин. рекомендации / Рос. о-во дерматовенерологов и косметологов. 27 с. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://clck.ru/3QnGad> (дата обращения: 06.07.2025).
2. Малярчук А.П., Соколова Т.В. Оценка эффективности лабораторной диагностики чесотки в Российской Федерации. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(2):102-109. EDN: SIJTHX
3. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Дерматоскопия - неинвазивный метод диагностики и оценки эффективности лечения чесотки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(2):90-101. doi: 10.17116/klinderma201716290-101
4. Письмо Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения №13-2/25 от 02 марта 2015 г. О форме N 089/у-кв «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом сифилиса, гонореи, трихомоноза, хламидиоза, герпеса урогенитального, аногенитальными бородавками, микроспории, фавуса, трихофитии, микоза стоп, чесотки». [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://docs.cntd.ru/document/420261395> (дата обращения: 06.07.2025).
5. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: утв. постановлением от 28.01.2021 № 4. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения: 06.07.2025).
6. ОСТ 91500.11.0003-2003 Протокол ведения больных. Чесотка. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://disk.yandex.ru/i/Yxv2vlhOPj2YGW> (дата обращения 07.07.2025).
7. Чесотка // Всемирная организация здравоохранения. 2023. 31 мая. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://clck.ru/3QnGgq> (дата обращения: 07.07.2025).
8. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Кубанов А.А. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2021 году: статист. материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 213 с. doi: 10.21045/978-5-94116-101-0
9. Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 (дата обращения: 07.07.2025).
10. Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Республике Татарстан. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://disk.yandex.ru/i/-mwvdJfOOyzeZQ> (дата обращения: 07.07.2025).

11. Липова Е.В., Хисматуллина З.Р., Терегулова Г.А. и др. Особенности эпидемиологии и клиники чесотки в организованных коллективах. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2020;5:34-38. EDN: YTEQRO
12. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В., Малярчук А.П., Новолоцкая К.М. Критерии эпидемиологической значимости семейных очагов при редких вариантах течения чесотки. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3-2):157-175. doi: 10.17116/klinderma202120032157
13. Соколова Т.В., Гладько В.В., Малярчук А.П. и др. Чесотка: теневая сторона официальной статистики. *Медицинский вестник МВД*. 2020;4(107):68-76. EDN: BZBFZQ
14. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика чесотки у детей. Ретроспективное исследование. *Лечащий врач*. 2023;26(5): 22-28. doi: 10.51793/OS.2023.26.5.004
15. Мельник В.А., Мельник К.В., Лыгина Ю.А., Бояр О.А. Некоторые закономерности эпидемического процесса чесотки по результатам многолетнего мониторинга за этой инфекцией в Донецкой Народной Республике. *Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии*. 2023;1(39):27-31. EDN: PCUWMJ
16. Глузмин М.И., Шевченко А.Г., Егорова Е.В., Глузмина М.М. Тренд контагиозных заболеваний кожи в крупнейшем регионе Юга России в 2013-2017 гг. *Национальное здоровье*. 2018;4:39-48. EDN: YURJYL
17. Островский А.М., Бубен А.Д., Кветинский В.А. Эпидемиологический анализ ситуации по чесотке в Гомельской области. *Дерматовенерология. Косметология*. 2020;6(4):272-278. doi: 10.34883/PI.2020.6.4.009
18. Назарова А.И., Гаджиева М.Н. Эпидемиологическая обстановка заболеваемости чесоткой в Российской Федерации. *Инновационные научные исследования*. 2021;12-3(14):27-32. doi: 10.5281/zenodo.5849471
19. Потеекаев Н.Н., Касихина Е.И., Бишарова А.С., Острецова М.Н., Толстогузова Э.В., Жукова О.В., Фасахова Р.Р. Чесотка у детей: современные особенности эпидемиологии, клиники и диагностики. *Медицинский совет*. 2024;18(13):216-224. doi: 10.21518/ms2024-176
20. Беликов А.Н., Голубева П.А., Петренко Е.В. и др. Норвежская чесотка в детской практике. Клинический случай. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;4:349-351. doi: 10.26442/26586630.2022.4.201885

Analysis of the incidence of scabies in children in the Republic of Tatarstan

Eremeeva Zh. G.^{1,2}

Minullin I. K.¹

Salyahova L. Sh.²

1 - State Autonomous Institution «Republican Clinical Dermatovenerologic dispensary», Kazan, Russia

2 - Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding Author: Eremeeva Zhanna; **e-mail:** Z.Eremeeva@tatar.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 29.12.2025

Accepted for publication: 05.03.2026

Abstract

For many years, scabies has remained one of the most common highly contagious dermatoses. The leading role in the epidemiology of scabies is played by the incidence of children and adolescents, which is often due to their lack of immunity to the pathogen and more frequent direct contact with the skin of patients. The aim is a retrospective epidemiological analysis of the incidence of scabies in children in the Republic of Tatarstan. Methods. The data of statistical medical documentation were analyzed using the descriptive epidemiological study methodology in the IBM SPSS Statistics 23 program. The incidence rates per 100 thousand of the population of the Republic of Tatarstan,

the structure of patients with scabies by gender, age and social factors among children were determined. The comparison of indicators was carried out using the Pearson chi-square (χ^2) test. Results. In the Republic of Tatarstan for 2015-2024, the average annual number of scabies cases is 29.1 ± 10.5 with a maximum rate in 2024 (48.0 per 100 thousand children) and a minimum value in 2021 (19.0 per 100 thousand children). During the analyzed period, there was a stable registration of scabies cases both among girls - 47% and boys - 53%. At the same time, the share of cases among preschoolers is almost the same - 50.9% (including children under two years of age - 8%) and children over 7 years of age - 49.1%. Conclusion. Scabies remains one of the most common contagious skin diseases, which is registered in different age, sex and social groups of the population.

Keywords: scabies, children, morbidity

References

1. Chesotka: klin. rekomendacii / Ros. o-vo dermatovenerologov i kosmetologov [Scabies: clinical recommendations] / [Russian Society of Dermatovenerologists and cosmetologists] 27 p. Available at: <https://clck.ru/3QnGad> Accessed: 06.07.2025. (In Russ).
2. Malyarchuk AP, Sokolova TV. Otsenka effektivnosti laboratornoy diagnostiki chesotki v Rossiyskoy Federatsii [Evaluation of the effectiveness of laboratory diagnosis of scabies in the Russian Federation] *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University] 2014;13(2):102-109. EDN: SIJTHX (In Russ.).
3. Sokolova TV, Malyarchuk AP. Dermatioskopiya — neinvazivnyy metod diagnostiki i otsenki effektivnosti lecheniya chesotki [Dermatoscopy is a non-invasive method for diagnosing and evaluating the effectiveness of scabies treatment] *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology] 2017;16(2):90-101. doi: 10.17116/klinderma201716290-101 (In Russ.).
4. Letter of the Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare No. 13-2/25 dated March 02, 2015 «O forme N 089/u-kv «Izveshchenie o bol'nom s vnov' ustanovlennym diagnozom sifilisa, gonorei, trikhomonoza, khlamidioza, gerpesa urogenital'nogo, anogenital'nymi borodavkami, mikrosporii, favusa, trikhofitii, mikoza stop, chesotki» [About form N 089/u-kv «Notification of a patient with a newly diagnosed syphilis, gonorrhea, trichomoniasis, chlamydia, urogenital herpes, anogenital warts, microsporia, favus, trichophytia, mycosis of the feet, scabies»] Available at: <https://docs.cntd.ru/document/420261395> Accessed: 06.07.2025. (In Russ).
5. SanPiN 3.3686-21 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei»: utv.postanovleniem ot 28.01.2021 N 4. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> Accessed: 06.07.2025. (In Russ).
6. OST 91500.11.0003-2003 Protokol vedeniya bol'nykh. Chesotka [Protocol of patient management. Scabies] Available at: <https://disk.yandex.ru/i/Yxv2vlhOPj2YGw> Accessed: 07.07.2025. (In Russ).
7. World Health Organization. Chesotka [Scabies] Available at: <https://clck.ru/3QnGgq> Accessed: 07.07.2025. (In Russ).
8. Kotova EG, Kobayakova OS, Kubanov AA, et al. Resursy i deyatelnost' meditsinskikh organizatsii dermatovenerologicheskogo profilya [Resources and activities of medical organizations of dermatovenerological profile] *Zabolevaemost' infektsiyami, peredavaemymi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi v 2021 godu: stat. materialy* [The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2021: statistical materials. Moscow: Central Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation] 2022. 213 p. doi: 10.21045/978-5-94116-101-0 (In Russ.).
9. State Reports of Federal Agency for Surveillance in the Field of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 Accessed: 07.07.2025. (In Russ).

10. State Reports of Federal Agency for Surveillance in the Field of Consumer Rights Protection and Human Well-being in the Republic of Tatarstan. Available at: <https://disk.yandex.ru/i/-mwvdJfOOyzeZQ> Accessed: 07.07.2025. (In Russ).
11. Lipova EV, Khismatullina ZR, Teregulova GA, et al. Osobennosti epidemiologii i kliniki chesotki v organizovannykh kollektivakh [Features of the epidemiology and clinic of scabies in organized groups] *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Bashkir State Medical University]* 2020;5:34-38. EDN: YTEQRO (In Russ.).
12. Sokolova TV, Lopatina YuV, Malyarchuk AP, Novolotskaya KM. Kriterii epidemiologicheskoy znachimosti semeynykh ochagov pri redkikh variantakh techeniya chesotki [Criteria for the epidemiological significance of familial foci in rare variants of scabies] *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya [Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology]* 2021;20(3-2):157-175. doi:10.17116/klinderma202120032157 (In Russ.).
13. Sokolova TV, Gladko VV, Malyarchuk AP, et al. Chesotka: tenevaya storona ofitsial'noy statistiki [Scabies: the seamy side of official statistics] *Meditsinskiy vestnik MVD [Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs]* 2020;4(107):68-76. EDN: BZBFZQ (In Russ.).
14. Kharchenko GA, Kimirilova OG. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika chesotki u detey. Retrospektivnoe issledovanie [Clinical and epidemiological characteristics of scabies in children. A retrospective study] *Lechashchiy vrach [The attending physician]* 2023;26(5):22-28. doi: 10.51793/OS.2023.26.5.004 (In Russ.).
15. Melnik VA, Melnik KV, Lygina YuA, Boyar OA. Nekotorye zakonomernosti epidemicheskogo protsessa chesotki po rezul'tatam mnogoletnego monitoringa za etoy infektsiei v Donetskoy Narodnoy Respublike [Some patterns of the epidemic process of scabies based on the results of long-term monitoring of this infection in the Donetsk People's Republic] *Torsuevskie chteniya [Torsuev readings: a scientific and practical journal on dermatology, venereology and cosmetology]* 2023;1(39):27-31. EDN: PCUWMJ (In Russ.).
16. Gluzmin MI, Shevchenko AG, Egorova EV, Gluzmina MM. Trend kontaktioznykh zabolevaniy kozhi v krupneyshem regione Yuga Rossii v 2013-2017 gg. [The trend of contagious skin diseases in the largest region of the South of Russia in 2013-2017] *Natsional'noe zdorov'e [National health]* 2018;4:39-48. EDN: YURJYL (In Russ.).
17. Ostrovsky AM, Buben AD, Kvetinsky VA. Epidemiologicheskii analiz situatsii po chesotke v Gomel'skoy oblasti [Epidemiological analysis of the scabies situation in the Gomel region] *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya [Dermatovenereology. Cosmetology]* 2020;6(4):272-278. doi: 10.34883/PI.2020.6.4.009 (In Russ.).
18. Nazarova AI, Hajiyeva MN. Epidemiologicheskaya obstanovka zabolevaemosti chesotkoy v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiological situation of scabies incidence in the Russian Federation] *Innovatsionnye nauchnye issledovaniya [Innovative scientific research]* 2021;12-3(14):27-32. doi: 10.5281/zenodo.5849471 (In Russ.).
19. Potekaev NN, Kasikhina EI, Bisharova AS, Ostretsova MN, Tolstoguzova EV, Zhukova OV, Fasakhova RR. Chesotka u detey: sovremennye osobennosti epidemiologii, kliniki i diagnostiki [Scabies in children: modern features of epidemiology, clinical presentation and diagnosis] *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2024;(13):216-224. doi: 10.21518/ms2024-176 (In Russ.).
20. Belikov AN, Golubeva PA, Petrenko EV, et al. Norvezhskaya chesotka v detskoy praktike. Klinicheskii sluchay [Norwegian scabies in children. Case report] *Pediatrica. Consilium Medicum [Pediatrics. Consilium Medicum]* 2022;4:349-351. doi: 10.26442/26586630.2022.4.201885 (In Russ.).

Механизм образования повреждений при гужевой травме

Жерновой М. Г.

старший преподаватель кафедры патологии

ORCID: 0009-0006-7372-0262

Пилькевич Н. Б.

д.м.н., профессор кафедры патологии

ORCID: 0000-0001-7260-4629; SPIN: 5422-3042

Марковская В. А.

к.б.н. заведующая кафедрой патологии

ORCID: 0000-0003-4410-9318; SPIN: 1189-0353

Яворская О. В.

преподаватель медицинского колледжа

ORCID: 0009-0003-3288-9289; SPIN: 5295-7981

Смирнова А. П.

Студентка

ORCID: 0009-0001-3087-0037; SPIN: 5155-6645

Халанская О. М.

ассистент кафедры госпитальной хирургии

ORCID: 0009-0005-3733-2441

Аль-Машвали Амтталлах Мансур Али

ассистент кафедры патологии

ORCID: 0009-0008-2144-6905

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород,
Российская Федерация*

Автор для корреспонденции: Пилькевич Н. Б.; **e-mail:** pilkevich@bsuedu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 24.02.2026

Принята к печати: 10.04.2026

Аннотация

Цель исследования. Анализ публикаций, посвященных изучению механизма образования повреждений при гужевой травме. **Материалы и методы.** Проведен анализ 26 источников. Поиск проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY.RU с 2012 по февраль 2026 годы. **Выводы.** Рассматриваемая тема связана со специфичностью повреждений, полученных вследствие гужевой травмы. Специфика обусловлена механизмом, приведшим к повреждениям. Травмы могут быть нанесены как самим животным (при движении или в покое), так и повозкой, приводимой в движение гужевым транспортом. Механизм получения повреждений пострадавшим в результате гужевой травмы, возникшие вследствие падения с животного или выпадение из гужевой повозки. Повреждения, возникшие в результате действия копыт вьючных животных. Травмы, полученные при действии на тело и конечности пострадавшего когтей и/или зубов животных (ездовые собаки в собачьих упряжках) привлекаемых к перевозке грузов и транспортировке людей. Особенности полученных травм зависят в значительной степени от географии, где с той или иной целью применяются гужевые животные.

Ключевые слова: гужевой транспорт, повреждения, травма, конный спорт

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-185-195

Для цитирования: Жерновой М. Г., Пилькевич Н. Б., Марковская В. А., Яворская О. В., Смирнова А. П., Халанская О. М., Аль-Машвали Амтталлах Мансур Али. Механизм образования повреждений при гужевой травме. *Медицина* 2026; 14(2): 185-195. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-185-195

Введение

Вплоть до первой трети XX века гужевой транспорт являлся основным средством передвижения пассажиров, транспортировки грузов и почтовом сообщении. При использовании в этих целях гужевых животных были нередки случаи получения травм, как человека, управляющего гужевым транспортом, так и лиц, ставших жертвой гужевой травмы [1]. Повреждения, возникающие в результате гужевой травмы весьма разнообразны. Это могут быть травмы, полученные в результате падения с объекта гужевого транспорта (находящегося в статическом положении или в движении); при перекачивании гужевой повозки через конечности, голову или тело пострадавшего; повреждения в результате действия копыт животного; травмы, полученные при выпадении из повозки; опрокидывание гужевой повозки при движении либо отделение ее от везущего гужевого животного при неисправности или поломке сцепного механизма. Одной из основных причин гибели жертв гужевой травмы являются сочетанные и множественные травмы различной локализации. Значительная доля таких повреждений сопровождается черепно-мозговой травмой [2].

В настоящее время гужевой транспорт используется редко. Это связано с урбанизацией и автоматизацией труда. В основном он применяется для работы и нужд населения в сельской местности, а также в некоторых странах в виде конной полиции [3].

Популярным видом спорта во всем мире является конный спорт, который может быть как соревновательным, так и расслабляющим времяпрепровождением [4, 5]. Так, только в США ежегодно около 30 миллионов человек занимаются верховой ездой, причем примерно 2 миллиона участников моложе 19 лет [3, 5].

Также могут получить повреждения спортсмены конного вида спорта, наездники при активном отдыхе или в развлекательных целях с использованием копытных животных (сопровождение свадеб, прогулки граждан в открытых и крытых повозках, катание на лошадях и других копытных животных) [5].

Цель исследования

Целью исследования является анализ публикаций, посвященных изучению механизма образования повреждений при гужевой травме.

Материалы и методы

В данном обзоре мы рассмотрели литературные источники, посвященные изучению механизмов получения гужевой травмы. Поиск проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY.RU с 2012 по февраль 2026 годы с

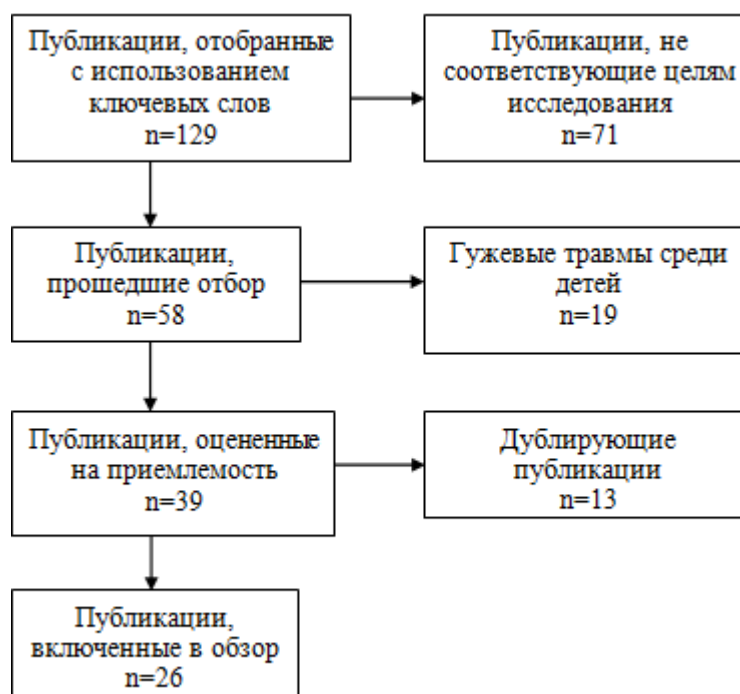
акцентом на публикации за последние пять лет, то есть с 2020 года. Ключевые слова для поиска включали: гужевой транспорт (horse-drawn transport), повреждения (damage), травма (injury), конный спорт (equestrian sport).

Наше исследование проводилось аналитическим методом, включающим в себя теоретический анализ и обобщение данных научной литературы. Анализ включал участие публикаций на русском и английском языках.

Было найдено 129 публикаций, после того, как прочли название и аннотацию к каждой статье, исключили 103 публикации.

Блок-схема последовательности выбора представлена на рис. 1.

Рис. 1. Блок-схема последовательности выбора публикаций для анализа.



Повреждения, возникшие на теле пострадавшего при падении с объекта гужевого транспорта

Травмы, полученные в результате падения с гужевого транспорта, можно разделить на две категории:

- 1) повреждения, возникшие в статическом положении гужевого транспорта (выпадение из повозки, травмы, нанесенные самим животным), которые будут во многом совпадать с травмами, полученными при падении с небольшой высоты. При падении в статическом положении следует различать повреждения головы,

туловища и конечностей. При повреждении скелета черепа возможны оскольчатые и многооскольчатые переломы мозгового и лицевого отделов черепа, сопровождающиеся деформацией костных структур и нарушением анатомической целостности органов (головного мозга, глазных яблок, органов челюстно-лицевого аппарата и шеи). В случае травмы корпуса может случиться ушиб внутренних органов. Повреждение костного скелета и связочного аппарата конечностей часто приводит к вывихам и переломам [6, 7].

2) повреждения, возникшие в результате динамического движения (падение с объекта гужевого транспорта, выпадение из гужевой повозки во время движения или травмы, нанесенные животным при передвижении по местности, а также травмы, полученные в ходе спортивных соревнований) [6-8].

Повреждения, образующиеся на теле пострадавшего при занятии гужевым спортом

При спортивной гужевой травме повреждения наиболее значительны в силу весьма высокой скорости передвижения животного. Львиная доля таких травм приходится на конный спорт или верховую езду [9, 10].

Характер травм весьма разнообразен, это связано с тем, что всадник сидит на высоте примерно 3 м над землей на животном, которое может весить от 500 [10] до 900 кг, и в зависимости от породы, развивать скорость до 64-80 км в час [5].

Это может быть: выпадение из седла с зацепом конечности в стремя с последующим волочением тела пострадавшего по грунту или его одномоментное опрокидывание на горизонтальную поверхность. По мнению ряда авторов, наиболее распространенным механизмом травмы является падение (66,9%), за которым следует удар ногой (13,6%) [9-11]. Голова (25,5% травм) [9, 10] и средние части лица (15,0%) [4] являются наиболее часто поражаемыми областями, далее следуют верхние и нижние конечности (21,1% и 12% соответственно) [9]. Среди травм верхних конечностей наиболее распространены переломы, на долю которых приходится 17,6% всех травм [10, 12]. Franzén Lindgren E. и соавт. [12] объясняют, это тем, что всадник для смягчения падения выставляет руки вперед.

В свою очередь, Crawford AE. и соавт. считают, что из всех травм, связанных с лошадьми, наиболее распространенными являются черепно-мозговые травмы, которые составляют от 20-48%. Патофизиология ЧМТ включает повреждение тканей, приводящее к компрессии и уменьшению мозгового кровотока, вызывая как локальные ушибы, так и диффузное повреждение коры головного мозга. Травмы позвоночника составляют около 25% от описанных типов травм в конном спорте и преимущественно происходят между 11-м грудным и 2-м поясничным позвонками (T11-L2). Авторы предполагают, что это происходит из-за осевых нагрузок, возникающих при падении всадника. Травмы грудной клетки включают широкий спектр повреждений, в том числе переломы ребер, пневмоторакс,

ушибы внутренних органов и раздавливающие травмы [3]. Также возможны тупые травмы брюшной полости [13], с повреждением двенадцатиперстной кишки, они возникают в результате прямого воздействия на брюшную стенку, преимущественно в правом верхнем квадранте. Кинетический механизм тупой травмы двенадцатиперстной кишки в основном связан с раздавливанием или сжатием, при котором на брюшную стенку воздействует прямая сила, которая затем передается на двенадцатиперстную кишку, сдавливаемую позвоночником [14].

Также следует отметить, что особенность характера повреждений будет зависеть от вида конных состязаний. При так называемых гладких скачках на небольшие дистанции (400-600 метров), когда проверяется возможность максимального ускорения животного, скорость весьма высока. Соответственно, и повреждения, полученные при падении с лошади в этом случае, будут аналогичны таким, которые образуются при падении с небольшой высоты во время динамического движения (ссадины, переломы, ушибы, гематомы, черепно-мозговые травмы) [8, 12].

Если соревнования проходят в форме конных бегов с использованием тележек-качалок, то повреждения могут быть получены пострадавшим как в результате выпадения из тележки, так и при ее опрокидывании. Травмы на теле пострадавшего от гужевой травмы могут образоваться в результате удара с последующим скольжением по грунту ипподрома, при переезде колесами повозки, опрокидывании тележки-качалки или повреждения, причиненные самим животным (копытами или корпусом) [2, 15, 16].

При таком виде конных состязаний, как конкур, упражнения подразумевают под собой преодоление различного вида преград (прыжки лошади через различные «стенки» и «шлагбаума» различной высоты и ширины). При выполнении упражнения возможно выпадение наездника из седла во время прыжка лошади через препятствие с дальнейшим его протаскиванием по покрытию поля-площадки для соревнований. Либо удар жокея при падении о внешние контуры препятствий с получением различных травм и повреждений, характерных для таких же, как при падении на твердый предмет с ограниченной поверхностью [15, 17, 18].

Выездка является одним из наименее травматичных упражнений с использованием гужевых животных в спортивных целях. Данный вид упражнения не сопровождается скоростными и силовыми упражнениями. Учитывается лишь покладистость животного, способность его к дрессировке и взаимодействия с жокеем [19]. По этой причине травматизм наездника при данном виде конных соревнований весьма редок [6, 17].

Еще одним видом соревнований с участием гужевого транспорта является драйвинг. Его суть заключается в состязании конных упряжек. При выполнении такого элемента соревнований количество животных в упряжке может быть различным (от одного до нескольких). По этой причине в случае повреждений, полученных в результате гужевой травмы, необходимо дифференцировать, одним или несколькими животными причинены

травмы, определить механизм травмы (действие копыт лошади, перекатывание через тело пострадавшего гужевой повозки или выпадение из нее во время скачки и др.). Учитывают так же особенности рельефа, характер грунта и конструктивные особенности преград и препятствий, которые необходимо преодолеть по время состязаний [2, 15].

Другой разновидностью конных спортивных состязаний является джигитовка. Ранее данный вид спорта считался национальным и заключался в демонстрации наездником незаурядных физических данных и мастерства в управлении лошадью, а также использовался с прикладной целью (поднять на скаку предмет, умение прицельно и метко стрелять, искусно владеть холодным оружием во время боя и др.). При джигитовке лошадь скачет галопом на значительной скорости, что обуславливает тяжесть повреждений наездника в случае падения с животного. Возможно повреждение наездника клинковым или иным видом оружия при выполнении упражнения во время джигитовки [2, 17, 18, 20].

При соревнованиях в конном виде спорта под названием скиджоринг, гужевой транспорт используется с целью перемещения спортсмена на лыжах либо иных средствах перемещения по снегу [21]. Повреждения, полученные при травматизации в данном случае, будут подобны тем, которые образуются в результате падения пострадавшего на скорости со средств передвижения по снегу (лыжи, сноуборд, сани). К ним можно отнести ссадины, кровоподтеки, гематомы, вывихи, переломы, черепно-мозговую травму, ушибы внутренних органов, полученные в результате падения [2, 6, 7, 17, 18], а также внутричерепные кровоизлияния [11].

Соревнования по конному троеборью включают в себя скачки по местности с переменным рельефом, преодоление различного вида препятствий с высотой более одного метра и выездку [23]. Соответственно, учитывая специфику выполняемых упражнений, травмы тоже будут носить специфичный характер, присущий аналогичным при падении с малой высоты во время движения [6, 7, 15, 17].

Отдельно следует отметить национальные виды спорта с участием гужевых животных. В зависимости от правил соревнований и положения наездника (на спине животного или в гужевой повозке) механизм, при котором получены повреждения, так же будет различным. При падении со спины вьючного животного на теле пострадавшего будут обнаруживаться повреждения, отмечающиеся при падении с незначительной высоты в движении. Если гужевой транспорт снабжен повозкой, то при выпадении из нее возможно перекатывание колеса через пострадавшего с оставлением характерных следов на теле [2, 6, 7, 15, 16].

Также имеет особенности гужевая травма, нанесенная ездовыми собаками [6, 7]. Гонки на собачьих упряжках являются соревнованиями на время, в которых участвуют команды ездовых собак, тянущих сани с погонщиком, который стоит на полозьях. Существуют разные виды гонок на собачьих упряжках, которые проводятся на разных поверхностях и на разных дистанциях. Некоторые из них, проходят по снегу с дистанцией 500-1569 км в рамках непрерывного соревнования, которое может длиться до 14 дней [24, 25].

Повреждения могут быть нанесены пострадавшему как самим животным (укусы [26], ссадины от когтей), так и средством передвижения (чаще всего это сани, т.к. подобный способ перемещения, как правило, используется в условиях крайнего севера) [6, 7].

Заключение

Рассматриваемая тема связана со специфичностью повреждений, полученных вследствие гужевой травмы. Специфика обусловлена механизмом, приведшим к повреждениям. Травмы могут быть нанесены как самим животным (при движении или в покое), так и повозкой, приводимой в движение гужевым транспортом. Механизм получения повреждений пострадавшим в результате гужевой травмы, возникшие вследствие падения с животного или выпадение из гужевой повозки. Повреждения, возникшие в результате действия копыт вьючных животных. Травмы, полученные при действии на тело и конечности пострадавшего когтей и/или зубов животных (ездовые собаки в собачьих упряжках) привлекаемых к перевозке грузов и транспортировке людей. Особенности полученных травм зависят в значительной степени от географии, где с той или иной целью применяются гужевые животные.

Следует отметить, что описанная в статье проблематика не слишком широко освещена в учебной и научной литературе. Это обусловлено весьма нечастым в условиях современных реалий использованием гужевого транспорта. Но, несмотря на вышесказанное, и в настоящее время встречаются факты гужевого травматизма, что, несомненно, требует более углубленного и детального изучения.

Список литературы

1. Журин Н.П. Гужевой транспорт как активная составляющая крупного сибирского города начала XX века. *Баландинские чтения*. 2018; XIII: 234-236. doi:10.24411/9999-001A-2018-10070
2. Акопов В.И. Судебная медицина: учебник для вузов. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Из-во Юрайт, 2019. 478 с.
3. Crawford AE., Picken LK., Gabriel FD., Quade J., Gould S. CNS and Thorax Injury and Associated Risks Factors in Equestrian Sports. *Sports Health*. 2025; 17(4): 697-702. doi: 10.1177/19417381241275655
4. Schröter C., Schulte-Sutum A., Zeckey C. Winkelmann M, Krettek C, Mommsen P. Unfälle im Reitsport: Analyse von Verletzungsmechanismen und mustern. *Unfallchirurg*. 2017; 120(2): 129-138. doi:10.1007/s00113-015-0074-z
5. Swezey E., Szydziak E., Angus LDG., Mehta V., Cardozo-Stolberg S. Equestrian Trauma in an Urban Environment: A Retrospective Analysis in a Level I Trauma Center. *Cureus*. 2025; 17(4): 81609. doi:10.7759/cureus.81609
6. Попов В.Л. Судебно-медицинская травматология: монография. Санкт-Петербург: Юридический центр, 2022. 607 с.
7. Хохлов В.В. Судебно-медицинская травматология: учебник для вузов. Москва: Издательство Юрайт, 2026. 387 с.
8. Долгова О.Б., Ромодановский П.О. Научно-методическая основа обеспечения качества судебно-медицинской экспертизы механической травмы. *Уральский медицинский журнал*. 2023; 22(6): 136-150. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-136-150

9. Boije Af Gennäs K., Jungmalm J. Youth horse-related injuries (2014-2024): a scoping review of epidemiological and disciplinary insights. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2025; 11(3): 002589. doi: 10.1136/bmjsem-2025-002589
10. Stigson H., Klingegård M. Characteristics of equestrian accidents and injuries leading to permanent medical impairment. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2024; 16(1): 184. doi: 10.1186/s13102-024-00973-8
11. Buccilli B., Almealawi YF., Shahabi K. Atasiei DI, Elsousi K, Khan M, Alshamery S, Alan A, Weinand M. Advancements in neurosurgical techniques for managing sports-related traumatic brain injuries. *Am J Surg.* 2025; 250: 116664. doi: 10.1016/j.amjsurg.2025.116664
12. Franzén Lindgren E., Hammarqvist F., Ahl Hulme R. Horse-riding hazards: an observational cohort study mapping equestrian related injuries at a Scandinavian trauma centre. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2023; 15(1): 46. doi: 10.1186/s13102-023-00646-y
13. Wolyncewicz GEL., Palmer CS., Jowett HE., Hutson JM., King SK., Teague WJ. Horse-related injuries in children - unmounted injuries are more severe: A retrospective review. *Injury.* 2018; 49(5): 933-938. doi: 10.1016/j.injury.2017.12.003
14. Correia Sousa Périssé JP., de Carvalho Miranda Rosati Rocha AL., Lessa Coelho R. Guerra Campanario B, Rosati Rocha LF. Duodenal Laceration Due to Blunt Trauma Caused by Horse Kick: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2020; 21: 927461. doi: 10.12659/AJCR.927461
15. Hitchens PL., Hill AE., Stover SM. Jockey Falls, Injuries, and Fatalities Associated With Thoroughbred and Quarter Horse Racing in California, 2007-2011. *Orthop J Sports Med.* 2013;1(1):2325967113492625. doi:10.1177/2325967113492625
16. Annamov R., Charymyradova Z., Nuryagdyev B. Equestrian sports. *Ceteris paribus.* 2025; 4: 180-181.
17. Стойлов А.Ю., Овчинников Ю.Д. Профессиональный коммерческий конный спорт. *The Scientific Heritage.* 2020; 47-3(47): 28-30.
18. Катковская К.В., Барц К.С. Классификация результатов соревнований по конному спорту на основе метода к-ближайших соседей. *Столыпинский вестник.* 2022; 6: 3418-3426.
19. Александров С.Г., Белинский Д.В. Экспериментальное обоснование эффективности методики технической подготовки спортсменов-конников в дисциплине «Выездка». *Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта* 2021; 4(194): 14-24. doi: 10.34835/issn.2308-1961.2021.4.p14-24
20. Богущий А.Е. Джигитовка как феномен военно-спортивной культуры у енисейских и иркутских казаков. *Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова.* 2012; 1: 56-61.
21. Стойлов А.Ю., Овчинников Ю.Д. Конный скиджоринг. *Современные научные исследования и разработки.* 2018; 4(21): 350-352.
22. Овчинников Ю.Д. Современные формы развития спортизации населения: скиджоринг. *Наука-2020.* 2024; 5(72): 170-175.
23. Мгалоблишвили П.А., Сметанин А.Г. Большой конный спорт. Инновационные подходы к решению современных научных проблем: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции 11 сентября 2024г. Белгород: ООО Агентство перспективных научных исследований (АПНИ), 2024. 61-66.
24. Сапаров Б.М., Медведеских М.С. Скиджоринг как способ развития физической выносливости человека и собаки. *Научные и образовательные основы в физической культуре и спорте.* 2023; 9(1): 16-21. doi: 10.57006/2782-3245-2023-9-1-16-21
25. Сидоренко А.С., Пригода Г.С. Повышение координационной устойчивости в скиджоринге на собаке. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта.* 2019; 9(175): 270-273.
26. Баранова А.В., Власюк И.В. Случай укуса человека лошастью со смертельным исходом. *Судебная медицина.* 2018; 4(3): 39-40. doi: 10.19048/2411-8729-2018-4-3-39-40

The mechanism of injury formation in horse-drawn trauma

Zhernovoy M. G.

Senior Lecturer, Department of Pathology

ORCID: 0009-0006-7372-0262

Pilkevich N. B.

MD, Professor, Department of Pathology

ORCID: 0000-0001-7260-4629; SPIN: 5422-3042

Markovskaya V. A.

Ph.D., head of the Department of Pathology

ORCID: 0000-0003-4410-9318; SPIN: 1189-0353

Yavorskaya O. V.

Lecturer, Medical College

ORCID: 0009-0003-3288-9289; SPIN: 5295-7981

Smirnova A. P.

Student

ORCID: 0009-0001-3087-0037; SPIN: 5155-6645

Khalanskaya O. M.

Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery

ORCID: 0009-0005-3733-2441

Al-Mashwali Ammtallah Mansour Ali

Assistant Professor, Department of Pathology

ORCID: 0009-0008-2144-6905

Belgorod State National Research University, Russian Federation, Belgorod, Russia

Corresponding Author: Pilkevich NB.; **e-mail:** pilkevich@bsuedu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 24.02.2026

Accepted for publication: 10.04.2026

Abstract

The aim of the study. Analysis of publications devoted to the study of the mechanism of injury in horse-drawn trauma. **Materials and methods.** An analysis of 26 sources was conducted. The search was conducted in the electronic databases PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLIBRARY.RU from 2012 to February 2026. **Conclusions.** The topic under consideration is related to the specificity of injuries sustained as a result of horse-drawn trauma. The specificity is determined by the mechanism that led to the damage. Injuries can be inflicted both by the animal itself (during movement or at rest), and by a cart driven by horse-drawn transport. The mechanism of injury to a victim of horse-drawn trauma, caused by a fall from an animal or falling out of a horse-drawn cart. Injuries caused by the action of the hooves of pack animals. Injuries sustained by the claws and/or teeth of animals (sled dogs in dog sleds) used to transport goods and people to the body and limbs of the victim. The specific nature of the injuries depends largely on the geography of the area where the draft animals are used for a particular purpose.

Keywords: horse-drawn transport, damage, injury, equestrian sport

References

1. Zhurin N.P. Guzhevoy transport kak aktivnaya sostavlyayushchaya krupnogo sibirskogo goroda nachala XX veka. [Cargo-drawn transport as an active component of a large Siberian city at the beginning of the 20th century]. *Balandinskiye chteniya [Balandin Readings]*. 2018; XIII: 234-236. doi: 10.24411/9999-001A-2018-10070. (In Russ.)
2. Akopov V.I. Sudebnaya meditsina: uchebnik dlya vuzov. 3-ye izd., pererab. i dop. [Forensic medicine: textbook for universities. 3rd ed., revised and enlarged]. *M.: Iz-vo Yurayt [M: Yurait publishing house]*, 2019. (In Russ.)

3. Crawford AE., Picken LK., Gabriel FD., Quade J., Gould S. CNS and Thorax Injury and Associated Risks Factors in Equestrian Sports. *Sports Health*. 2025; 17(4): 697-702. doi: 10.1177/19417381241275655.
4. Schröter C., Schulte-Sutum A., Zeckey C. Winkelmann M, Krettek C, Mommsen P. Unfälle im Reitsport: Analyse von Verletzungsmechanismen und mustern. *Unfallchirurg*. 2017; 120(2): 129-138. doi: 10.1007/s00113-015-0074-z.
5. Swezey E., Szydziak E., Angus LDG., Mehta V., Cardozo-Stolberg S. Equestrian Trauma in an Urban Environment: A Retrospective Analysis in a Level I Trauma Center. *Cureus*. 2025; 17(4): 81609. doi: 10.7759/cureus.81609.
6. Popov V.L. Sudebno-meditsinskaya travmatologiya: monografiya. [Forensic traumatology: monograph]. *Sankt-Peterburg: Yuridicheskiy tsentr [St. Petersburg: Legal Center]*, 2022. (In Russ.)
7. Khokhlov V.V. Sudebno-meditsinskaya travmatologiya: uchebnik dlya vuzov. [Forensic medical traumatology: textbook for universities]. *Moskva: Izdatel'stvo Yurayt [Moscow: Yurait Publishing House]*, 2026. (In Russ.)
8. Dolgova O.B., Romodanovskiy P.O. Nauchno-metodicheskaya osnova obespecheniya kachestva sudebno-meditsinskoy ekspertizy mekhanicheskoy travmy. [Scientific and methodological basis for ensuring the quality of forensic medical examination of mechanical trauma]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal]*. 2023; 22(6): 136-150. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-136-150. (In Russ.)
9. Boije Af Gennäs K., Jungmalm J. Youth horse-related injuries (2014-2024): a scoping review of epidemiological and disciplinary insights. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2025; 11(3): 002589. doi: 10.1136/bmjsem-2025-002589.
10. Stigson H., Klingegård M. Characteristics of equestrian accidents and injuries leading to permanent medical impairment. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2024; 16(1): 184. doi: 10.1186/s13102-024-00973-8.
11. Buccilli B., Almealawi YF., Shahabi K. Atasiei DI, Elsousi K, Khan M, Alshamery S, Alan A, Weinand M. Advancements in neurosurgical techniques for managing sports-related traumatic brain injuries. *Am J Surg*. 2025; 250: 116664. doi: 10.1016/j.amjsurg.2025.116664.
12. Franzén Lindgren E., Hammarqvist F., Ahl Hulme R. Horse-riding hazards: an observational cohort study mapping equestrian related injuries at a Scandinavian trauma centre. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2023; 15(1): 46. doi: 10.1186/s13102-023-00646-y.
13. Wolyncewicz GEL., Palmer CS., Jowett HE., Hutson JM., King SK., Teague WJ. Horse-related injuries in children - unmounted injuries are more severe: A retrospective review. *Injury*. 2018; 49(5): 933-938. doi: 10.1016/j.injury.2017.12.003.
14. Correia Sousa Périssé JP., de Carvalho Miranda Rosati Rocha AL., Lessa Coelho R. Guerra Campanario B, Rosati Rocha LF. Duodenal Laceration Due to Blunt Trauma Caused by Horse Kick: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2020; 21: 927461. doi: 10.12659/AJCR.927461.
15. Hitchens PL., Hill AE., Stover SM. Jockey Falls, Injuries, and Fatalities Associated With Thoroughbred and Quarter Horse Racing in California, 2007-2011. *Orthop J Sports Med*. 2013; 1(1): 2325967113492625. doi: 10.1177/2325967113492625.
16. Annamov R., Charymyradova Z., Nuryagdyev B. Equestrian sports. *Ceteris paribus*. 2025; 4: 180-181. (In Russ.)
17. Stoylov A.YU., Ovchinnikov YU.D. Professional'nyy kommercheskiy konnyy sport. [Professional commercial equestrian sport]. *Nauchnoye nasledie [Scientific heritage]*. 2020; 47: 28-30. (In Russ.)
18. Katkovskaya K.V., Barts K.S. Klassifikatsiya rezul'tatov sorevnovaniy po konnomu sportu na osnove metoda k-blizhayshikh sosedey. [Classification of equestrian competition results based on the k-nearest neighbors method]. *Stolypinskiy vestnik. [Stolypin Bulletin]*. 2022; 6: 3418-3426.

19. Aleksandrov S.G., Belinskiy D.V. Eksperimental'noye obosnovaniye effektivnosti metodiki tekhnicheskoy podgotovki sportsmenov-konnikov v distsipline «Vyyezdka». [Experimental substantiation of the effectiveness of the methodology of technical training of equestrian athletes in the discipline of "Dressage"]. *Uchenyye zapiski universiteta im. P. F. Lesgafta [Scientific Notes of P.F. Lesgaft University]*. 2021; 4(194): 14-24. (In Russ.) doi: 10.34835/issn.2308-1961.2021.4.p14-24
20. Bogutskiy A.Ye. Dzhigitovka kak fenomen voyenno-sportivnoy kul'tury u yeniseyskikh i irkutskikh kazakov. [Dzhigitovka as a Phenomenon of Military-Sports Culture Among the Yenisei and Irkutsk Cossacks]. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova [Bulletin of the Khakass State University named after N.F. Katanov]*. 2012; 1: 56-61. (In Russ.)
21. Stoylov A.YU., Ovchinnikov YU.D. Konnyy skidzhoring. [Equestrian skijoring. Equestrian skijoring]. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i razrabotki [Modern scientific research and development]*. 2018; 4(21): 350-352. (In Russ.)
22. Ovchinnikov YU.D. Sovremennyye formy razvitiya sportizatsii naseleniya: skidzhoring. [Modern forms of development of population sports: skijoring]. *Nauka-2020 [Science-2020]*. 2024; 5(72): 170-175. (In Russ.)
23. Mgaloblishvili P.A., Smetanin A.G. Bol'shoy konnyy sport. Innovatsionnyye podkhody k resheniyu sovremennykh nauchnykh problem: sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 11 sentyabrya 2024 g. [Equestrian Sport. Innovative Approaches to Solving Contemporary Scientific Problems: A Collection of Scientific Papers Based on the Materials of the International Scientific and Practical Conference, September 11, 2024.]. *Belgorod: OOO Agentstvo perspektivnykh nauchnykh issledovaniy (APNI) [Belgorod: Agency for Advanced Scientific Research (APNI)]*. 2024; 61-66. (In Russ.)
24. Saparov B.M., Medvedeskikh M.S. Skidzhoring kak sposob razvitiya fizicheskoy vynoslivosti cheloveka i sobaki. [Skijoring as a Method for Developing Physical Endurance in Humans and Dogs]. *Nauchnyye i obrazovatel'nyye osnovy v fizicheskoy kul'ture i sporte [Scientific and Educational Foundations in Physical Education and Sports]*. 2023; 9(1): 16-21. doi: 10.57006/2782-3245-2023-9-1-16-21. (In Russ.)
25. Sidorenko A.S., Prigoda G.S. Povysheniye koordinatsionnoy ustoychivosti v skidzhoringe na sobake. [Improving coordination stability in skijoring with a dog]. *Uchenyye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta [Scientific Notes of P.F. Lesgaft University]*. 2019; 9(175): 270-273. (In Russ.)
26. Baranova A.V., Vlasyuk I.V. Sluchay ukusa cheloveka loshad'yu so smertel'nym iskhodom. [A case of a horse bite with a fatal outcome]. *Sudebnaya meditsina [Forensic Medicine]*. 2018; 4(3): 39-40. doi: 10.19048/2411-8729-2018-4-3-39-40. (In Russ.)

Актуальные вопросы этиологии и эпидемиологии хантавирусного кардиопульмонального синдрома

Шахмарданов М. З.

*д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ
ORCID: 0000-0002-3168-2169; eLibrary SPIN: 3312-4052*

Скрябина А. А.

*ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ
ORCID: 0000-0002-2098-222X; eLibrary SPIN: 3692-6818*

Терешкин Н. А.

*ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ
ORCID: 0009-0002-3541-4150; eLibrary SPIN: 6944-5717*

Никифоров В. В.

*д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ
ORCID: 0000-0002-2205-9674; eLibrary SPIN: 9044-5289*

Томилин Ю. Н.

*к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ
ORCID: 0000-0003-2767-4868; eLibrary SPIN: 8938-2621*

*ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1*

Автор для корреспонденции: Шахмарданов Мурад Зияудинович; **e-mail:** mur2025@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.05.2026

Принята к печати: 16.05.2026

Аннотация

Вирусы рода Orthohantavirus вызывают преимущественно две нозологические формы: геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и хантавирусный кардиопульмональный синдром. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом эндемична для РФ, ее эпидемиология, патогенез и клинические проявления хорошо изучены. Случаи хантавирусного кардиопульмонального синдрома в России ранее не регистрировались. Вспышка в мае 2026 года на круизном лайнере MV Hondius, следовавшем из Аргентины в Кабо-Верде, хантавирусного кардиопульмонального синдрома вызвала озабоченность мировой медицинской общественности в отношении возможных угроз пандемического распространения данной инфекции. В статье на основе анализа опубликованных исследований представлены современные сведения об этиологии, распространении, источниках инфекции, механизмах и путях передачи возбудителей хантавирусного кардиопульмонального синдрома. Особое внимание уделено эпидемиологии вируса Андес – единственного из ортохантавирусов, способного передаваться от человека к человеку. Изложены актуальные механизмы и пути его передачи. Высказывается предположение о невозможности пандемического распространения вируса Андес.

Ключевые слова: ортохантавирусы, вирус Андес (Orthohantavirus andesense, ANDV), вирус Син-Номбре (Sin Nombre virus, SNV), хантавирусный кардиопульмональный синдром

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-196-202

Для цитирования: Шахмарданов М. З., Скрябина А. А., Терешкин Н. А., Никифоров В. В., Томилин Ю. Н. Актуальные вопросы этиологии и эпидемиологии хантавирусного кардиопульмонального синдрома. Медицина 2026; 14(2): 196-202. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-2-196-202

Введение

Вспышка хантавирусной инфекции в мае 2026г. на круизном лайнере MV Hondius усилила интерес эпидемиологов, исследователей и практических врачей к вопросам этиологии, распространения и клиническим проявлениям данной нозологии. Случаи тяжелого пульмонального синдрома были зарегистрированы на судне, следовавшем от Аргентины к берегам Кабо-Верде. По данным ВОЗ на 15.05.2026, из 147 пассажиров заболели 11 человек (9 случаев подтверждены лабораторно, 3 летальных исхода). В настоящей статье представлен краткий обзор данных литературы об этиологии и эпидемиологии хантавирусного кардиопульмонального синдрома.

Этиология

Хантавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, принадлежащие к семейству Hantaviridae, порядку Bunyavirales и роду Orthohantavirus [1]. Семейство Hantaviridae в настоящее время включает семь родов и 53 вида. Многие хантавирусы, такие как вирус Хантаан, сеульский вирус, вирус Доброва-Белград, вирус Пуумала, андский вирус (Андес) и вирус Син-Номбре, высокопатогенны для человека [2]. Эти вирусы связаны как с хантавирусным кардиопульмональным синдромом (ХКПС), распространенным в Западной полушарии, так и с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), распространенной повсеместно [1].

Одно из первых описаний ГЛПС относится к периоду 1950-1953гг., когда во время вооруженного конфликта между Кореической Народно-Демократической Республикой (Северная Корея) и Республикой Корея (Южная Корея) у контингента военнослужащих ООН отмечались массовые случаи заболевания, сопровождавшегося лихорадкой и повреждением почек. Идентифицированному в 1978г. вирусу, вызывавшему указанные проявления, присвоили родовое название в честь реки Ханган в Южной Корее [1].

В РФ ежегодно регистрируется несколько тысяч случаев заболевания ГЛПС среди населения, клинические проявления данной нозологической формы хантавирусной инфекции изучены в нашей стране достаточно хорошо. Имеются некоторые различия в клинических проявлениях ГЛПС, вызываемых хантавирусами Пуумала, Куркино и Сочи в европейской части России, и хантавирусами Хантаан, Амур и Сеул на Дальнем Востоке [3].

В 1993 году в регионе Фор-Корнес в США был впервые обнаружен вирус Син-Номбре (Sin Nombre virus, SNV) [4]. SNV в США является основным возбудителем ХКПС, смертность от него составляет 36 %, а большинство случаев приходится на юго-западные штаты [5,6]. В странах Южной Америки зарегистрированы несколько видов хантавирусов, способных вызывать ХКПС: вирус Юкитиба (JUQV) [7], вирус Лечигуанас (LECV) [8] и др.

2 ноября 2018 года в небольшом аргентинском городке Эпуйен началась вспышка инфекции, вызванной вирусом Андес (Orthohantavirus andesense, ANDV), передающегося от человека к человеку. Штамм продемонстрировал высокую способность к устойчивой передаче среди людей, что потребовало введения карантинных мер, тщательного отслеживания контактов, изоляции лиц, контактировавших с зараженными, и активного клинического мониторинга для предотвращения дальнейшего распространения [9, 10]. Однако дальнейшее распространение ХКПС не произошло, т.к. ANDV менее устойчив к воздействию окружающей среды по сравнению с другими оболочечными вирусами и может быть эффективно инактивирован всеми протестированными дезинфицирующими средствами [11].

За последние десятилетия количество задокументированных американских ортохантавирусов значительно возросло, но большинство фундаментальных исследований по-прежнему сосредоточено на двух из них: ANDV и SNV [2, 12].

Эпидемиология

Установлено, что в районах, отличающихся более засушливым климатом, большим разнообразием грызунов и более низким уровнем развития инфраструктуры население более уязвимо в отношении заболеваемости хантавирусной инфекцией. В США это западные регионы [13], в Аргентине – северо-западный регион, на который приходится почти половина случаев заражения [14]. Лидером по количеству подтвержденных случаев ХКПС в Южной Америке является Бразилия, где, согласно исследованию 2024 года, прогнозируется увеличение ареала распространения инфекции [15]. Согласно результатам серологического тестирования на наличие антител к ANDV в сыворотке крови 634 работников, занятых на заготовке тростника в Центральной Бразилии, серопозитивными оказались 44 образца (6,9%) [16].

Большинство людей заражаются хантавирусной инфекцией при контакте с экскрементами инфицированных грызунов. Чем больше разнообразие видов грызунов, тем выше риск заражения хантавирусом [13]. При этом у самих зараженных животных в ряде случаев патологические проявления отсутствуют, т.е. имеет место здоровое носительство вируса [2].

Основным резервуаром SNV являются западная оленья мышь (*Peromyscus sonoriensis*) и олений хомячок (*Peromyscus maniculatus*), [5, 17]. Вирус передается в основном воздушно-капельным путем через экскременты и выделения грызунов [4]. Продуктивной инфекции у грызунов в естественной среде обитания выявлено не было [18].

О значительном уровне зараженности свидетельствуют проведенные серологические исследования, показавшие присутствие у 20% из 1353 пойманных в дикой природе Калифорнии грызунов антител к SNV [19].

В Южной Америке в качестве резервуара ANDV чаще рассматривают *Oligoryzomys flavescens* (карликовый рисовый хомячок, «рисовая крыса») [10] и *Akodon azarae* (травяная мышь Азара) [8]. Возможно присутствие ANDV и у других грызунов. Так, в одном из исследований указывается, что у 10,18% из 103 отловленных грызунов пяти видов (*Oligoryzomys chacoensis*, *Calomys fecundus*, *Calomys musculinus*, *Akodon simulator* и *Euryoryzomys legatus*) были обнаружены антитела к ANDV [14].

Каждый серотип вируса имеет свой уникальный вид грызунов-носителей и передается человеку воздушно-капельным путем, а также через мочу, фекалии и слюну, реже – через укусы зараженного животного [6, 20].

Заражение людей происходит при контакте с инфицированными грызунами в эндемичных районах [21]. А летальность при заражении ANDV может достигать 50% [22].

Хантавирусные инфекции являются зоонозами. Однако ANDV уникален тем, что может передаваться не только от грызунов, но и от человека к человеку [20, 21, 22]. Первый известный случай передачи ANDV (штамм Epilink/96) от человека к человеку произошел в Эль-Большоне, Аргентина, в 1996 году. Клинические исследования с участием пациентов с легочным синдромом, вызванным хантавирусом ANDV, в рамках этой вспышки показали, что пациенты с высокой вирусной нагрузкой и поражением печени чаще других распространяли инфекцию [23].

И если ранее факт передачи ANDV от человека к человеку подтверждался лишь эпидемиологическими данными, то в 2014 году было проведено полногеномное секвенирование вируса, подтверждающее горизонтальную передачу вируса в очаге из трех случаев в Аргентине [24]. В дальнейшем проведенные в эпидочагах ХКПС исследования по генотипированию вирусов также подтвердили горизонтальную передачу патогенов в человеческой популяции [25]. Доказано появление новых изолятов ANDV, способных к распространению от заболевшего к здоровому [23, 26]. В ходе одного исследования были выявлены нуклеотидные изменения в геноме ANDV, которые связаны с ослаблением вирулентности на животной модели и повышением контагиозности у людей [27].

Факторами передачи ANDV в человеческой популяции могут выступать различные биологические жидкости больных.

Молекулярно-биологическим методом было установлено присутствие генетического материала ANDV в крови, назофарингеальном секрете, грудном молоке, слюне, моче в 42% образцов (18 из 43), полученных от пациентов в острой фазе инфекции. После повторного культивирования способность заражать клетки Vero E6 сохранилась у 16 (89 %) из 18 образцов [28]. В одном из исследований были обнаружены геном и белки ANDV в клетках грудного молока инфицированной матери из Чили, которая передала вирус своему ребенку. Таким образом, заражение через грудное молоко может быть одним из путей передачи ANDV от человека к человеку [29]. В другом исследовании описан пациент

мужского пола, у которого через шесть лет после перенесенного ХКПС обнаруживали геном ANDV в репродуктивном тракте. Полученные результаты позволили авторам высказать предположение о возможности полового пути передачи ANDV [30].

Заключение

Накопленные сведения об этиологии и эпидемиологии ХКПС, вызываемого ANDV, свидетельствуют о том, что актуальными механизмами передачи ANDV от больного к здоровому являются, прежде всего, аспирационный (при воздушно-капельном пути передачи) и контактный (при попадании биологических жидкостей, несущих вирус, на слизистые ротоглотки и гениталий). Нет доказательств участия фекально-орального и трансмиссивного механизмов в передаче вируса ANDV от человека к человеку.

Имеющиеся на сегодняшний день данные об этиологии и эпидемиологии ХКПС позволяют исключить возможность пандемического распространения ХКПС, так как указанная нозология приурочена к природным очагам, которые формируют резервуарные хозяева – грызуны, населяющие соответствующие экологические ландшафты Западного полушария. А в человеческой популяции возможности распространения ANDV ограничены низкой резистентностью вируса вне живых организмов.

Литература / References

1. Akram SM, Mangat R, Huang B. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (Archived). 2023 Feb 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. PMID: 29083610.
2. Chen RX, Gong HY, Wang X. et al. Zoonotic Hantaviridae with Global Public Health Significance. *Viruses*. 2023 Aug 8;15(8):1705. doi: 10.3390/v15081705.
3. Tkachenko E, Dzagurova T, Galieva G. et al. Clinical Manifestations of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Various Nosologic Forms and Issues of Hantavirus Infections Terminology. *Viruses*. 2025 Apr 17;17(4):578. doi: 10.3390/v17040578.
4. Jacob AT, Ziegler BM, Farha SM. et al. Sin Nombre Virus and the Emergence of Other Hantaviruses: A Review of the Biology, Ecology, and Disease of a Zoonotic Pathogen. *Biology (Basel)*. 2023 Nov 9;12(11):1413. doi: 10.3390/biology12111413.
5. Goodfellow SM, Nofchissey RA, Ye C, Banther-McConnell JK et al. A human pathogenic hantavirus circulates and is shed in taxonomically diverse rodent reservoirs. *PLoS Pathog*. 2025 Jan 21;21(1):e1012849. doi: 10.1371/journal.ppat.1012849.
6. Klug EA, Rivera DN, Herrera VL et al. Aerostability of Sin Nombre Virus Aerosol Related to Near-Field Transmission. *Pathogens*. 2025 Jul 30;14(8):750. doi: 10.3390/pathogens14080750.
7. Spruill-Harrell B, Ponce-Flores A, Nnamani EI et al. Purifying selection constrains the evolution of Jukitiba virus in wild *Oligoryzomys nigripes* communities. *PLoS Pathog*. 2026 Jan 20;22(1):e1013839. doi: 10.1371/journal.ppat.1013839.
8. Cabrera A, Romero D, Guerrero JC et al. Deciphering the Hantavirus Host Range Combining Virology and Species Distribution Models with an Emphasis on the Yellow Pygmy Rice Rat (*Oligoryzomys flavescens*). *Transbound Emerg Dis*. 2023 Apr 19;2023:2730050. doi: 10.1155/2023/2730050.

9. Coelho R, Kehl S, Periolo N et al. Virological characterization of a new isolated strain of Andes virus involved in the recent person-to-person transmission outbreak reported in Argentina. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025 Jun 16;19(6):e0013205. doi: 10.1371/journal.pntd.0013205.
10. Bellomo CM, Kehl S, Alonso DO et al. Novel Orthohantavirus Associated with Hantavirus Pulmonary Syndrome in Northern Argentina. *Viruses*. 2025 May 16;17(5):717. doi: 10.3390/v17050717.
11. Nilsson-Payant BE, Dafi RF, Krüger S, Rosenthal M et al. Stability of Andes virus and its inactivation by WHO-recommended hand-rub formulations and surface disinfectants. *J Hosp Infect*. 2025 Dec;166:5-11. doi: 10.1016/j.jhin.2025.08.010.
12. Mull N, Jackson R, Sironen T, Forbes KM. Ecology of Neglected Rodent-Borne American Orthohantaviruses. *Pathogens*. 2020 Apr 26;9(5):325. doi: 10.3390/pathogens9050325.
13. Gorris ME, Whitesell A, Telford C et al. Hantavirus is Associated With Open Developed Areas and Arid Climates, Highlighting Increased Risk in the Western United States. *Transbound Emerg Dis*. 2025 Oct 16;2025:7126411. doi: 10.1155/tbed/7126411.
14. Cassinelli F, López W, Coelho R et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Northwestern Argentina: Seroprevalence in rodents of Jujuy province and first seropositive record for *Euryoryzomys legatus*. *Acta Trop*. 2025 Jan;261:107500. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107500.
15. Mello JHF, Muylaert RL, Grelle CEV. Hantavirus Expansion Trends in Natural Host Populations in Brazil. *Viruses*. 2024 Jul 17;16(7):1154. doi: 10.3390/v16071154.
16. Maia RM, Fernandes J, de Mattos LHBV et al. Seroprevalence of Hantavirus among Manual Cane Cutters and Epidemiological Aspects of HPS in Central Brazil. *Viruses*. 2023 Nov 10;15(11):2238. doi: 10.3390/v15112238.
17. Astorga F, Alkiske A, Paansri P et al. Hantavirus in rodents in the United States: Temporal and spatial trends and report of new hosts. *Ecosphere*. 2025 Mar;16(3):e70209. doi: 10.1002/ecs2.70209.
18. Prévost J, Tailor N, Leung A et al. Sin Nombre Virus as Unlikely Reverse Zoonotic Threat. *Emerg Infect Dis*. 2025 Feb;31(2):385-388. doi: 10.3201/eid3102.241532.
19. Jackson BT, Kjemtrup AM, Novak MG et al. Epidemiologic and Environmental Investigations of Reported Hantavirus Cases Inform Exposure Risk in California, 1993-2020. *Am J Trop Med Hyg*. 2025 Oct 16;113(6):1385-1392. doi: 10.4269/ajtmh.25-0270.
20. Ashique S, Sandhu NK, Das S et al. Global Comprehensive Outlook of Hantavirus Contagion on Humans: A Review. *Infect Disord Drug Targets*. 2022;22(3):e050122199975. doi: 10.2174/1871526522666220105110819.
21. Vial PA, Ferrés M, Vial C et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis*. 2023 Sep;23(9):e371-e382. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7.
22. Tortosa F, Carrasco G, Gallardo D et al. Factores pronósticos de síndrome cardiopulmonar y muerte por hantavirus Andes Sur: Estudio de cohorte en San Carlos de Bariloche y su zona de influencia sanitaria [Prognostic factors for cardio-pulmonary syndrome and death by hantavirus Andes Sur: cohort study in San Carlos de Bariloche and health influence area]. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(3):351-360. Spanish. PMID: 35639055.
23. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO et al. «Super-Spreaders» and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2230-2241. doi: 10.1056/NEJMoa2009040.
24. Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM et al. Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Hantavirus Pulmonary Syndrome, Argentina, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr;26(4):756-759. doi: 10.3201/eid2604.190799.
25. Alonso DO, Kehl SD, Coelho RM et al. Orthohantavirus diversity in Central-East Argentina: Insights from complete genomic sequencing on phylogenetics, Geographic patterns and transmission scenarios. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024 Oct 9;18(10):e0012465. doi: 10.1371/journal.pntd.0012465.
26. Barrera A, Ramos H, Fuentes-Luppichini E et al. New Andes virus isolate haplotype obtained during prospective close contacts follow-up of an Hantavirus cardiopulmonary syndrome fatal case, Chile. *Curr Res Microb Sci*. 2025 Sep 16;9:100472. doi: 10.1016/j.crmicr.2025.100472.

27. Bellomo CM, Alonso DO, Pérez-Sautu U et al. Andes Virus Genome Mutations That Are Likely Associated with Animal Model Attenuation and Human Person-to-Person Transmission. *mSphere*. 2023 Jun 22;8(3):e0001823. doi: 10.1128/msphere.00018-23.
28. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Henriquez C et al. Viral shedding and viraemia of Andes virus during acute hantavirus infection: a prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):775-782. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00142-7.
29. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J et al. Mother-to-Child Transmission of Andes Virus through Breast Milk, Chile1. *Emerg Infect Dis*. 2020 Aug;26(8):1885-1888. doi: 10.3201/eid2608.200204.
30. Züst R, Ackermann-Gäumann R, Liechti N et al. Presence and Persistence of Andes Virus RNA in Human Semen. *Viruses*. 2023 Nov 17;15(11):2266. doi: 10.3390/v15112266.

Current issues in the etiology and epidemiology of hantavirus cardiopulmonary syndrome

Shakhmardanov M. Z.

Skryabina A. A.

Tereshkin N. A.

Nikiforov V. V.

Tomilin Y. N.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding Author: Shakhmardanov; **e-mail:** mur2025@rambler.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 15.05.2026

Accepted for publication: 16.05.2026

Abstract

Orthohantavirus viruses cause mainly two nosological forms: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus cardiopulmonary syndrome. Hemorrhagic fever with renal syndrome is endemic in the Russian Federation, and its epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations are well studied. No cases of hantavirus cardiopulmonary syndrome have been reported in Russia before. The outbreak of hantavirus cardiopulmonary syndrome on the MV Hondius cruise ship, which was traveling from Argentina to Cape Verde in May 2026, has raised concerns among the global medical community about the potential for a pandemic spread of this infection. Based on the analysis of published studies, the article presents current information on the etiology, distribution, sources of infection, mechanisms, and routes of transmission of the causative agents of hantavirus cardiopulmonary syndrome. Special attention is paid to the epidemiology of the Andes virus, the only orthohantavirus that can be transmitted from person to person. The article describes the current mechanisms and routes of transmission of the Andes virus. It is suggested that the Andes virus cannot spread in a pandemic manner.

Keywords: orthohantaviruses, Andes virus (Orthohantavirus andesense, ANDV), Sin Nombre virus (SNV), hantavirus cardiopulmonary syndrome