



Том 5

№ 1

2025

ISSN 2782-3806

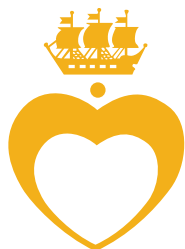
ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 5

№ 1

2025

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины

УЧРЕДИТЕЛЬ:



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

18+

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Vax (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закиян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б.
(Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьников М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-80730 от 29 марта 2021 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1000 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес редакции и издателя:
197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Тел.: + 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»: подписной индекс 79638

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

Все права защищены.

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

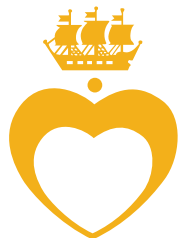
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

© ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2025.

Выход в свет 28.02.2025. Свободная цена

THE FOUNDER:



Federal State Budgetary Institution
“Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

18+

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto
DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi
EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh
(St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

Registration certificate ПИ № ФС77-80730 dated March 29, 2021 issued by Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)

Publication frequency: 6 issues per year.
Circulation: 1,000 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L. P. Popova,
proofreader: A. V. Medvedeva.

Publisher: FOUNDATION "ALMAZOV
FOUNDATION"

Address of editorial office and publishing
house: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341
Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,
advertisement and subscription, please
email your inquiry to pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the Rospechat
catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not
be reproduced, in full or in part, without the
written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility
whatsoever for the contents of
advertisements.

© Almazov National Medical Research Centre,
2025.

Published February 28, 2025. Open price

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

6 Тучина Т. П., Кононова Ю. А.,
Засыпкин Г. Г., Бабенко А. Ю.
**БУРАЯ ИЛИ БЕЖЕВАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ —
ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ
НА УЛУЧШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
ЗДОРОВЬЯ?**

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА

29 Помешкина С. А., Алферова Л. С.,
Яковлева Е. В., Васичкина Е. С., Демченко Е. А.
**СИЛОВЫЕ ТРЕНИРОВКИ В РЕАБИЛИТАЦИИ
ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННОГО
ПОРОКА СЕРДЦА**

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

40 Алдатов Р. Х., Фокин В. А., Труфанов Г. Е.,
Климович А. М., Поспелова М. Л.
**ВОЗМОЖНОСТИ
УСОВЕРШЕНСТВОВАННОГО ПРОТОКОЛА
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЕЙШЕГО
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

50 Береговский Д. А., Филин Я. А.,
Климович А. М., Дорохова Д. Д., Труфанов Г. Е.
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ
ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ
СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА

58 Галагудза М. М., Торопова Я. Г.,
Конради А. О.
**ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО
ИНТЕЛЛЕКТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЕ И В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

66 Бобинов В. В., Рожченко Л. В.,
Горощенко С. А., Гагай А. А., Самочерных К. А.,
Петров А. Е.
**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ
ПОДХОД К ВЫБОРУ ПОЛОЖЕНИЯ
ПРОКСИМАЛЬНОГО КРАЯ СТЕНТА
В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ
АНЕВРИЗМ ОФТАЛЬМИЧЕСКОГО СЕГМЕНТА
ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ**

НЕЙРОХИРУРГИЯ

79 Куканов К. К., Калиниченко А. Н.,
Агапова К. Е., Болозя М. А., Воинов Н. Е.,
Гагиев А. З., Скляр С. С., Самочерных К. А.
**ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО
ИНТЕЛЛЕКТА В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ
ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИОМАМИ**

87 Николаенко М. С., Самочерных К. А.,
Самочерных Н. К., Воеводкина А. Ю.
**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ ГИДРОЦЕФАЛИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ
С МЕДУЛЛОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ**

CONTENT

INTERNAL DISEASES

- 6 Tuchina T. P., Kononova Yu. A.,
Zasyupkin G. G., Babenko A. Yu.
**BROWN OR BEIGE ADIPOSE TISSUE —
A TARGET FOR METABOLIC HEALTH THERAPY?**

RESTORATIVE MEDICINE AND PHYSICAL THERAPY

- 29 Pomeshkina S. A., Alferova L. S.,
Yakovleva E. V., Vasichkina E. S., Demchenko E. A.
**STRENGTH TRAINING IN REHABILITATION
OF CHILDREN AFTER CORRECTION OF
CONGENITAL HEART DISEASE**

RADIOLOGY

- 40 Aldatov R. Kh., Fokin V. A., Trufanov G. E.,
Klimovich A. M., Pospelova M. L.
**THE POSSIBILITIES OF AN IMPROVED
MAGNETIC RESONANCE IMAGING PROTOCOL
IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC
STROKE**

- 50 Beregovskii D. A., Filin Ya. A.,
Klimovich A. M., Dorohova D. D., Trufanov G. E.
**MODERN APPROACHES TO THE APPLICATION
OF RADIATION RESEARCH METHODS FOR
VISUALIZATION OF THE GLYMPHATIC SYSTEM
OF THE BRAIN**

MATHEMATICAL BIOLOGY, BIOINFORMATICS

- 58 Galagudza M. M., Toropova Ya. G.,
Konradi A. O.
**ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN EXPERIMENTAL
STUDIES AND IN DRUG DESIGN**

CARDIOVASCULAR SURGERY

- 66 Bobinov V. V., Rozhchenko L. V.,
Goroshchenko S. A., Gagay A. A.,
Samochnykh K. A., Petrov A. E.
**PERSONALIZED SELECTION OF PROXIMAL-
EDGE POSITION OF STENT IN ENDOVASCULAR
OPHTHALMIC ANEURYSMS TREATMENT**

NEUROSURGERY

- 79 Kukanov K. K., Kalinichenko A. N.,
Agapova K. E., Bolozia M. A., Voinov N. E.,
Gagiev A. Z., Sklyar S. S., Samochernykh K. A.
**ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES
IN THE PERSONALIZED TREATMENT OF
PATIENTS WITH RECURRENT INTRACRANIAL
MENINGIOMAS**

- 87 Nikolaenko M. S., Samochernykh K. A.,
Samochnykh N. K., Voevodkina A. Yu.
**A PERSONALIZED APPROACH TO THE
TREATMENT OF HYDROCEPHALUS
ASSOCIATED WITH MEDULLOBLASTOMA
IN CHILDREN**

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-008.9-08:611.018.26

БУРАЯ ИЛИ БЕЖЕВАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ — ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА УЛУЧШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ?

Тучина Т. П., Кононова Ю. А., Засыпкин Г. Г., Бабенко А. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2024
и принята к печати 16.12.2024

РЕЗЮМЕ

Учитывая низкую эффективность лечения ожирения во всем мире, поиск новых путей решения этой проблемы остается высокоактуальным. Как перспективная мишень внимание исследователей привлекла бурая жировая ткань, которая, в отличие от белой, вовлечена в расход излишков энергии и поддержание метаболического здоровья. В организме человека присутствуют 2 ее подтипа — классическая бурая и бежевая. В настоящем обзоре предпринята попытка определить, есть ли различия в эффектах препаратов на эти подтипы бурой жировой ткани и в последствиях их активации.

Ключевые слова: белая жировая ткань, браунинг, бурая жировая ткань, метаболическое здоровье, ожирение, сахарный диабет

Для цитирования: Тучина Т.П., Кононова Ю.А., Засыпкин Г.Г., Бабенко А.Ю. Бурая или бежевая жировая ткань — цель терапии, направленной на улучшение метаболического здоровья? Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):6-28. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-6-28. EDN: TZSKZE

BROWN OR BEIGE ADIPOSE TISSUE — A TARGET FOR METABOLIC HEALTH THERAPY?

Tuchina T. P., Kononova Yu. A., Zasyppkin G. G., Babenko A. Yu.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Babenko Alina Yu.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

Received 20 November 2024; accepted
16 December 2024

ABSTRACT

The search for new ways to solve the problem of obesity is highly relevant, since the effectiveness of obesity treatment worldwide is low. A possible promising target for researchers is brown adipose tissue. Brown adipose tissue is involved in the expenditure of excess energy and the maintenance of metabolic health, unlike white adipose tissue. In the human body, there are 2 subtypes of brown adipose tissue — classic brown and beige. This review attempts to determine whether there are differences in the effects of drugs on these subtypes of brown adipose tissue and in the consequences of activating these subtypes.

Key words: brown adipose tissue, browning, diabetes mellitus, metabolic health, obesity, white adipose tissue

For citation: Tuchina TP, Kononova YuA, Zasyppkin GG, Babenko AYu. Brown or beige adipose tissue — a target for metabolic health therapy? Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):6-28. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-6-28. EDN: TZSKZE

Список сокращений: 18Ф-ФДГ — 18-фтор-дезоксиглюкоза, АД — артериальное давление, арГПП — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида, БЖТ — белая жировая ткань, БуЖТ — бурая жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ГИП — гастроинтестинальный пептид, ДИО — дейодиназа, ЖК — жирные кислоты, ЖТ — жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КА — катехоламины, кБуЖТ — классическая бурая ЖТ, КИ — клинические исследования, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, мРНК — микро РНК, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, СКЖТ — стволовые клетки, полученные из жировой ткани, СД 2 — сахарный диабет второго типа, СНС — симпатическая нервная система, ТЗ — трийодтиронин, Т4 — тироксин, ТГ — триглицериды, ТЗД — тиазолидиндионы, ТрГ — тироидные гормоны, ФРФ — фактор роста фибробластов, ФТГЛ — жировая триглицерид-липаза, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеины высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, цАМФ — циклическая аденозинмонофосфорная кислота, CREB — циклический связывающий белок элемента ответа, Fex — фексарамин, MTOR — мишень рапамицина у млекопитающих, MYF — миогенетический фактор, MYH — миозин, NP — натрийуретические пептиды, PDGFR α — рецептор фактора роста тромбоцитов альфа, PKA — протеинкиназа А, PPAR γ — пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма, PRDM — PR доменсодержащий протеин, P2RX5 — P2X пуринорецептор, SIRT1 — сиртуин 1, TMEM — трансмембранный протеин, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, UCP1 — разъединяющий белок.

ОБЗОР

Жировая ткань (ЖТ) является сложным многофункциональным органом, который играет ключевую роль в контроле энергетического гомеостаза всего организма, чувствительности к инсулину, артериального давления, ангиогенеза, воспаления и иммунитета путем секреции различных гормонов и адипокинов. У человека ЖТ представлена несколькими фенотипами. Белая жировая ткань (БЖТ) предназначена для хранения энергии. Классическая бурая, или коричневая ЖТ (кБуЖТ), напротив, увеличивает ее расход и отвечает за термогенез. Бежевая ЖТ, или рекрутабельная коричневая ЖТ — это гибридная форма ЖТ, кото-

рая имеет общие характеристики с БЖТ и кБуЖТ. Она тоже вовлечена в расход энергии и выработку тепла, но индуцируется лишь под воздействием специфических факторов, например, при физической активности и в условиях низких температур [1]. Во избежание путаницы, в рамках текущего обзора при обсуждении исследований на людях будет использована следующая терминология: классическая бурая ЖТ, преимущественно лоцированная у взрослого человека в надключичной, шейной, парастеральной и паравертебральной областях, так и будет обозначена — классическая бурая ЖТ (кБуЖТ). Рекрутабельная бурая, или бежевая ЖТ, которая, помимо шейной и супраклавиклярной области, образуется в подкожной или висцеральной белой ЖТ путем браунинга, будет называться — бежевая ЖТ. Термином «браунинг» обозначается адаптивная реакция белой жировой ткани на воздействие индуцирующих факторов, приводящая к образованию бежевых и/или бурых адипоцитов. Существует несколько путей браунинга: дифференцировка *de novo* из различных предшественников (экспрессирующих *PDGFR α* , *CD34*, *SCA1*, *MYH11*) преадипоцитов в адипоциты бежевой ЖТ; дифференцировка из *MYF5*-позитивных клеток-предшественников под действием транскрипционных регуляторов *PRDM16* и *C/EBP β* в адипоциты кБуЖТ; трансдифференцировка зрелых белых адипоцитов в бежевые адипоциты (рис. 1). Кроме того, существует возможность активации «спящих» бежевых адипоцитов. В случае общего описания обоих типов будет использован термин «бурая ЖТ» (БуЖТ). Этот вариант будет самым частым, так как четко отличить кБуЖТ от бежевой возможно только по оценке экспрессии специфичных для этих подтипов генов (табл. 1) [2], а исследования с их оценкой в процессе воздействия различных факторов в литературе встречаются крайне редко. При этом образующиеся бежевые жировые клетки, как и бурые адипоциты, являются источником мощных биологических факторов (батокинов), играющих значительную роль в поддержании метаболического здоровья [3, 4]. При развитии ожирения происходит ряд изменений в ЖТ, которые сопровождаются ее воспалением и фиброзом, уменьшением ее пластичности и депонирующей способности. Также при ожирении происходит повреждение цитоархитектуры БуЖТ, что приводит к побелению (де-браунингу) коричневых адипоцитов и нарушению термогенеза. При этом в экспериментальных исследованиях отмечено, что де-браунинг является одним из наиболее ранних изменений, происходящих в ЖТ при ожирении, и восстановление нормаль-

ного статуса браунинга может существенно замедлить дальнейшее патологическое ремоделирование ЖТ [5]. Дисфункция БуЖТ включает снижение уровня маркеров ангиогенеза, повышение уровня маркеров воспаления и оксидативного стресса. В свою очередь, активация БуЖТ может улучшить метаболические параметры, ухудшение которых ассоциировано с ожирением, такие как резистентность к инсулину, дисгликемия, дислипидемия [6]. БуЖТ является важным местом утилизации глюкозы и клиренса триглицеридов, поэтому потенциально является мишенью в борьбе с ожирением и сопутствующими заболеваниями [6]. Увеличение ее количества ассоциировано с улучшением метаболического здоровья, меньшей массой тела и количеством БЖТ, в том числе висцеральной ЖТ [7, 8]. Обсуждая роль БуЖТ как терапевтической мишени, мы должны учитывать, что кБуЖТ хоть и является менее активной у паци-

ентов с ожирением, ее количество остается все же достаточно стабильным у взрослых людей. В то же время количество бежевых адипоцитов, которые образуются под воздействием термогенных факторов (холод, физическая активность, гормоны, нутриенты и лекарственные препараты), может варьировать в значительной степени, а значит, представляет собой более интересную мишень для терапии ожирения или, точнее — сохранения/восстановления метаболического здоровья при ожирении. Бежевые адипоциты обеспечивают расход энергии не только через *UCPI*-зависимые, но и через *UCPI*-независимые механизмы. Одним из них является АТФ-зависимый кальциевый цикл [9], через который с помощью сарко/эндоплазматического ретикулума Ca^{2+} -АТФаза2b (SERCA2b) и рианодиновый рецептор 2 (RyR2) реализуется *UCPI*-независимый термогенез. При этом значительно увеличивается расход глюкозы за счет

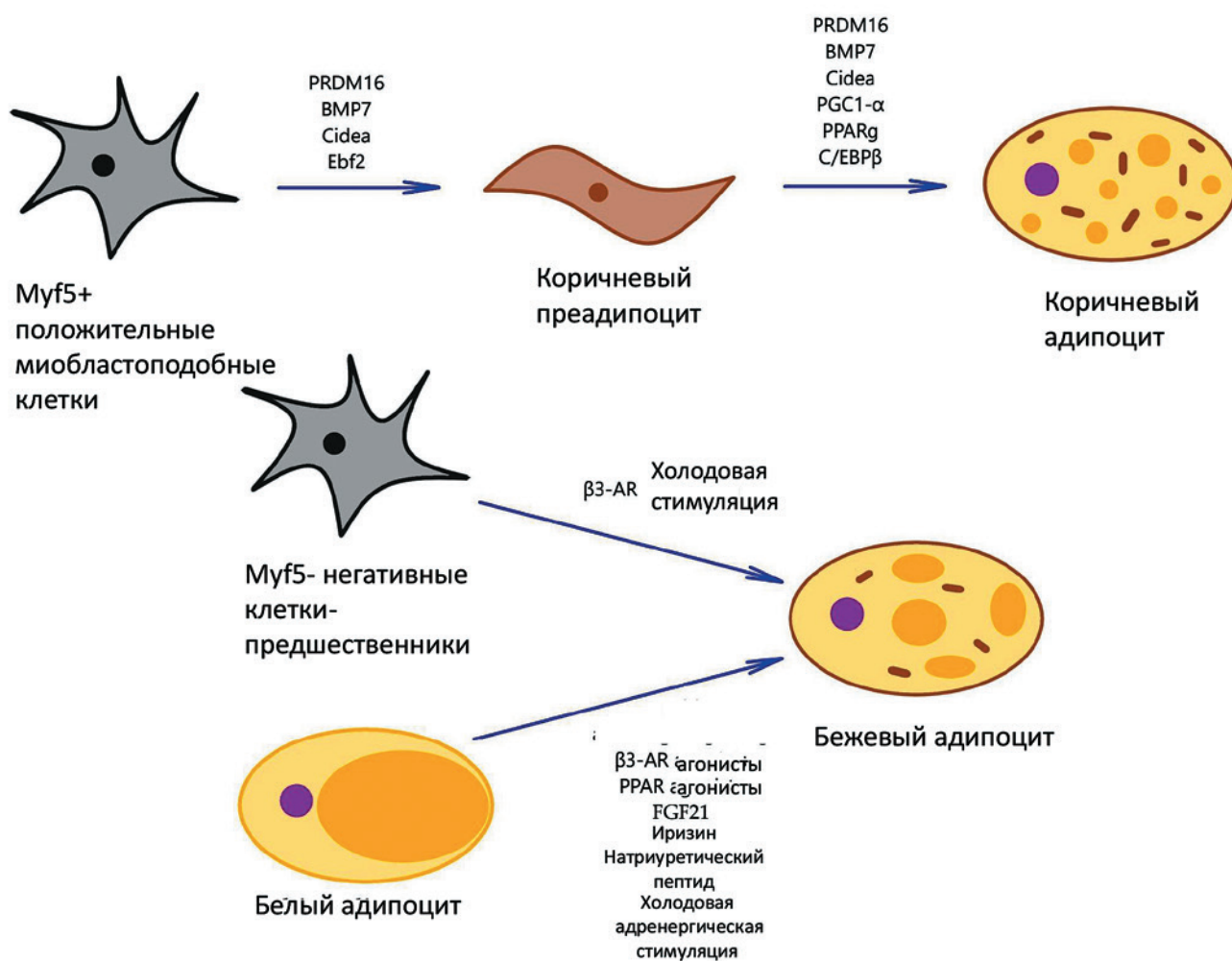


Рис. 1. Происхождение коричневых и бежевых адипоцитов

Figure 1. Origin of brown and beige adipocytes

Таблица 1. Генетические маркеры, специфичные для различных типов жировой ткани (адаптировано из источника Ghesmati Z, et al. [3])

Table 1. Genetic markers, unique for various adipose tissue types (adapted and added from Ghesmati Z, et al. [3])

Параметры	Коричневая жировая ткань	Классическая коричневая жировая ткань	Бежевая (индуцибельная коричневая) жировая ткань
Специфическая экспрессия генов	UCP1 PRDM16 PGC1- α Elovl3 Cidea <i>LHX8</i> <i>PPARg</i> и <i>a</i> <i>Epsti1</i> <i>Dio2</i> <i>Cox8b</i> SIRT1	Dmp7 Ebf2 и 3 Eva1 Myf5 Pdk4 Prex1 Zic1 <i>Hspb7</i> <i>miR-206</i> <i>miR-133b</i> <i>Oplah</i> <i>Acot2</i> <i>Fbxo31</i> <i>Ppargc1a</i>	Adp7 Asc1 CD40 Cited1 Ear2/Nr2F6 Shox2 Sic27A1 Sp100 Tbx1 Tmem26 CD137 CD81 F2RX5 ZFP423 <i>TNFRSF9</i> <i>Sp100</i> <i>Ppargc2a</i> PAT2
Клетки-предшественники		<i>Myf5</i> +позитивные миобластоподобные клетки дифференцируются в бурые преадипоциты под воздействием PRDM16, BMP7 и Ebf2, и в бурые адипоциты под действием транскрипционных регуляторов PRDM16, BMP7, PGC1- α , PPARg и C/EBP β	<i>Myf5</i> -негативные клетки-предшественники под действием холода и β 3-AP могут непосредственно дифференцироваться в бежевые адипоциты или под воздействием холода, КА, β 3-AP агонизма, агонистов PPAR, ФРФ21, иризина трансдифференцироваться из белых адипоцитов
Активирующие микроРНК	MiR-30, MiR-32, MiR-455	MiR-365, MiR-193b, MiR-182, MiR-203, MiR-328, MiR-129, MiR-378	MiR-196a, MiR-let-7, MiR-26
Ингибирующие микроРНК	MiR-34a, MiR-155, MiR-133, MiR-27	MiR-106b, MiR-93	MiR-378, MiR-125

усиленного гликолиза, метаболизма трикарбоновых кислот и активности пируватдегидрогеназы для обеспечения АТФ-зависимого термогенеза по пути SERCA2b. Это позволяет предполагать, что бежевая ЖТ может играть более важную роль в поддержании нормального метаболизма глюкозы, чем кБуЖТ [10].

Для оценки активности БуЖТ в более старых исследованиях использовали методы прямой и непрямой калориметрии, но в последние годы эталонным методом является ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой (18Ф-ФДГ). У взрослых людей кБуЖТ формирует скопления в шейной, надключичной (~80 %), паравerteбральной и парастеральной областях, хотя,

по данным биопсий и оценки экспрессии генов, обнаружено, что как бурые, так и бежевые адипоциты имеются в этих областях. Это делает метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ высокоинформативным для выявления БуЖТ, так как высокий захват глюкозы характерен для метаболически активных тканей [11], к которым она относится. В некоторых исследованиях данный метод используют и для выявления браунинга в различных сайтах белой ЖТ (в подкожной ЖТ (ПЖТ) и висцеральной ЖТ (ВЖТ)), однако его информативность для этой цели значительно ниже. В целом, удобство и комфортность этого метода для пациентов весьма diskutabelны, так как в изотермических условиях активность, а, следовательно, и детектируемость БуЖТ низки. Поэтому для ее выявления выполняется исследование по «холодовому» протоколу, в рамках которого пациенты должны находиться 2 часа при температуре воздуха 16°C в легкой одежде, что вызывает дискомфорт, хотя и повышает информативность данного метода исследования [12]. Кроме того, необходим жесткий контроль температурного режима в предшествующие исследованию дни, контроль характеристик питания, медикаментозной терапии. То есть указанная методика для получения корректных результатов требует соблюдения множества условий, что значительно затрудняет ее выполнение. Поэтому новые методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), при помощи которых можно измерять фракцию жира и тем самым идентифицировать БуЖТ, привлекают все большее внимание. Поскольку содержание жира в коричневых адипоцитах отличается от содержания жира в мышечной ткани и богатых липидами белых адипоцитах [13, 14], это позволяет дифференцировать различные типы ЖТ на МРТ и создавать определенную конкуренцию методике ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Более инвазивным, но и более специфичным методом, который позволяет оценить конкретный фенотип БуЖТ (классическая бурая или бежевая) и активацию тех или иных молекулярно-генетических путей браунинга, является оценка молекулярно-генетических маркеров, вовлеченных в различные процессы (адипогенез, браунинг, воспаление) в разных тканях (ПЖТ, ВЖТ, надпочечная ЖТ — место вероятной локализации БуЖТ, мышцы). Для оценки наличия кБуЖТ и бежевой ЖТ, браунинга используется определение как выраженности экспрессии генов-маркеров, универсальных для коричневой ЖТ (*UCP1*, *PRDM16*, *PPAR γ* , *PGC-1 α* , *SIRT1*), кБуЖТ (*Zic1*, *Eva1*, *MYF5*) и бежевой ЖТ (*TMEM26*, *F2RX5*, *ZFP423*) в ПЖТ и/или ВЖТ, так и экспрессии мРНК, детерминирующих ингибирование (miR133, miR155, miR27) либо ак-

тивацию браунинга (miR26, miR196, miR-let-7) или повышение активности БуЖТ (miR365, miR193, miR182, miR203, miR129, miR328). Особый интерес представляет оценка мРНК с разнонаправленной активностью. Например, miR378 ингибирует браунинг в ПЖТ, но повышает активность классической бурой ЖТ [14].

Накопленные к настоящему времени исследования свидетельствуют о том, что разные механизмы активации отличаются по конечному результату, хотя оценка может быть затруднена эффектами на другие мишени.

Можно выделить следующие пути воздействия на активацию БуЖТ. Физиологические стимулы: холод, стресс, физическая нагрузка. Эндогенные стимулы: повышение уровня катехоламинов (КА), тиреоидных гормонов, батокинов (натрийуретические пептиды, фактор роста фибробластов (ФРФ) 21, ФРФ-19, простагландин E2, оксид азота, аденозин и т. п.). Многие из перечисленных стимулов могут также выступать в качестве экзогенных медикаментозных воздействий: препараты тиреоидных гормонов и адреналин, простагландины, аденозин. На основе ФРФ-21 разработан целый ряд лекарственных препаратов. До обсуждения медикаментозных воздействий стоит также упомянуть компоненты питания, но подробно мы на них останавливаться не будем, так как они описаны в недавнем обзоре [15], и представим их в виде таблицы (табл. 2). Исключение будет сделано лишь для ресвератрола, имеющего наиболее значительную историю изучения и иллюстрирующего механизм действия через сиртуины [16]. И, наконец, лекарственные средства, которые в подавляющем большинстве были разработаны для других целей, но проявили эффекты на активность БуЖТ — препараты для лечения ожирения и/или сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа): метформин, тиазолидинионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1), сибутрамин; препараты для лечения гиперактивного мочевого пузыря: агонисты $\beta 3$ -АР (мирабегрон). Чтобы избежать повторов при описании воздействий с одинаковым основным механизмом, например — эндогенный и экзогенный избыток ТГ, КА и агонистов $\beta 3$ -АР, эти воздействия будут описываться вместе.

Как отмечено выше, у человека в качестве индукторов браунинга могут выступать воздействие холода (термогенез, индуцированный холодом) или стресса ($\beta 3$ -адренергическая активация в условиях гиперактивности СНС). Между тем, пациенты с ожирением имеют низкую приверженность к рекомендациям по закаливанию. Имеются работы, которые показали эффективную индукцию браунинга

Таблица 2. Эффекты различных групп лекарственных препаратов на активацию БУЖТ, бейджинг, браунинг

Table 2. Effects of different groups of drugs on the activation of BAT, beiging and browning

Класс/ Препарат	Влияние у людей на МТ	Влияние у людей на липи- ды	Влияние у людей на глю- козу и ИР	Влияние у людей на АД	Основной механизм активации БУЖТ	Влияние на бейд- жинг/ иБУЖТ	Влияние на бра- унинг/ кБУЖТ
Трийод- тиронин (T3)	↓	↓ ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ	↔↑глю- козы н/т и ИР	↑сАД	Связываясь с рец.ТГ, активируют его, после чего ТрРц формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноевой кислоты и связывается с транскрипционным коактиватором РРАР-γ РGC-1α. ТрРц дополнительно взаимодействуют с циклическим связывающим белком элемента ответа (CREB), действуя синергично с норадреналином и увеличивая экспрессию UCP1	↑	↑↑
Агонисты β3АР, КА	↓	↓ ТГ, ↑ЛПВП	↓ ↑ глю- козы, ИР	↑сАД	Активация β3-адренорецепторов (АР) через р38-МАРК сигнальный путь. Связывание КА с β3АР бурых адипоцитов приводит к повышению внутриклеточного (цАМФ) и последующей активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая затем фосфорилирует белки-мишени и гены, ответственные за разобщение митохондриального дыхания, а также опосредует окисление жиров и высвобождение свободных жирных кислот, которые способствуют активации UCP-1 через ↑ РGC-1α	↑	↑↑
Агонисты РРАРβ Розиг- литазон, пиогли- тазон	↑	↓ ТГ, ↑ЛПВП	↓ИР, глю- коза	↔	Вызывают браунинг через сигнальные пути МАРК и Р13, формирование и активация комплекса РРАРγ/PRDM16/EBF2/ENMT1 обеспечивает дифференцировку предшественников в бурые адипоциты, активируя путь SIRT1-PRDM16	↑, в КИ пио-↓	↑↑

Агонисты PPAR-α (фенофибрат)	↔	↓ОХС, ЛПНП, ↓↓ТГ, ↑ЛПВП	↔глюкоза, ↔/↓ ИР	↔	Активация PPAR-α играет доминирующую роль в регуляции транскрипционной активности <i>UCP1</i> , ↑ экспрессию коактиватора PPAR-γ PGC1α и иридина, с последующим ↑PRDM16, β3-AR, BMP8B и UCP-1 в бурых адипоцитах. ↑ продукцию ФРФ21→бейджинг	↑↑	↑
Селективный модулятор PPAR-γ (гливек)	↔			↔	↑экспрессии термогенных генов (<i>UCP1</i> , <i>PGC-1α</i> , <i>COX-5b</i>) и экспрессию маркеров бежевых адипоцитов (<i>CD137</i> и <i>Tmem26</i>)	↑↑	↑
Метформин	↔↔	ОХС, ↓ТГ,	↓глюкозы, инсулин и ИР,	↔↔ АД	Активирует AMPK, SIRT1 и 3 (путь AMPK/SIRT1/PGC-1α); через их активацию вызывает beiging. ↑ массу БуЖТ, ↑экспрессию в ней термогенных маркеров и ↑ адипогенез и термогенез через передачу сигналов αAMPK-PRDM16; активирует αAMPK кишечника и обеспечивает коммуникацию внутренней БуЖТ. Вовлекает mTOR и продукцию ФРФ21	↑↑	↑
Ресвератрол	↓↔ (дозозависим)	↓ ОХС, ТГ	↓ глюкозы, ↓ ИР	↔↔АД	Способствует образованию бежевых адипоцитов посредством активации SIRT1 путем прямого деацетилирования PPARγ, рекрутируя PRDM16 (путь AMPK/SIRT1/PGC-1α и SIRT1-PPAR-γ), как за счет созревания преадипоцитов, так и за счет индуцирования процесса трансдифференцировки зрелых белых адипоцитов. Вовлекает mTOR	↑↑	↑
арГПП1 эксенатид, лираглутид, семаглутид	↓*	↓ ОХС и ТГ	↑ секрецию инсулина, ↓ глюкозы	↓ АД,	Индукцируют термогенез в БуЖТ и бежевой ЖТ; активируют AMPK с привлечением NO в гипоталамическом вентромедиальном ядре; ↑симп. иннервацию ЖТ	↑	↑

Примечание: ↑ увеличение/улучшение; ↓ уменьшение/ухудшение; МТ – масса тела; ИР – инсулинорезистентность; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧСС – частота сердечных сокращений; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ПЭ – плейотропные эффекты; ЛА – легочная артерия; КА – катехоламины; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Note: ↑ increase/enhancement; ↓ decrease/reduction.

и при локальном охлаждении. Так, в исследовании Finlin B. S. и соавторов использовалось 30-минутное прикладывание куска льда каждый день в течение 10 дней к верхней части бедра. Холод вызвал значительное повышение экспрессии *UCPI*, *STATE 3* и *TMEM26* как у здоровых людей с нормальной массой тела, так и у страдающих ожирением пациентов, вне зависимости от возраста испытуемых. Биопсии ЖТ (10 μ m) выполнялись до и после 10 дней охлаждения, как из бедра, подвергавшегося охлаждению, так и на контралатеральной стороне. Следует отметить наличие неожиданных взаимосвязей экспрессии *TMEM26* с индексом массы тела (ИМТ) и чувствительностью к инсулину. Экспрессия *TMEM26* имела положительную корреляционную связь с ИМТ ($r = 0,54$, $p < 0,01$) и отрицательную — с чувствительностью к инсулину ($r = -0,46$, $p < 0,05$) [17].

Наличие таких взаимосвязей может объясняться тем, что при воздействии холода срабатывают системные механизмы адаптации, которые включают в себя как усиление термогенеза и высвобождения свободного тепла (активация браунинга), так и другие механизмы поддержания температуры тела: усиление поступления энергии в организм (стимуляция чувства голода через центральные симпатические механизмы), активация адипогенеза белой ПЖТ как способа сохранить тепло за счет увеличения толщины подкожной жировой прослойки. С другой стороны, положительные метаболические эффекты были отмечены в более длительных исследованиях с воздействием низких температур. Так, активация БуЖТ холодом в течение 30 дней с суммарной экспозицией холодом 180 ч. сопровождалась повышением чувствительности к инсулину [18], а исследование в течение 42 дней с суммарной экспозицией холодом 84 ч. (2 ч. в день) приводила к снижению массы жира на 5,2 % [19].

Между тем, даже в отношении однократной 2 ч. экспозиции холодом в рамках проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ мы отмечали очень низкую приверженность — около четверти пациентов, выполнивших данное исследование на первом визите, отказались от его повторного выполнения при повторном обследовании. Ожидать высокой приверженности к долгосрочным воздействиям такого рода вряд ли реалистично.

Физическая активность является общепризнанным методом улучшения метаболического здоровья. Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении чувствительности к инсулину и увеличении поглощения глюкозы в печени, ЖТ и мышцах при физических нагрузках. Помимо этого, в печени увеличивается окисление жирных кислот (ЖК) и глюконеогенез, снижается липогенез *de novo*

и воспаление. В мышцах, помимо повышения их массы и силы, отмечается увеличение митохондриального биогенеза и окисление липидов, растет потребление кислорода кардиомиоцитами, улучшается функциональный статус гладкомышечных клеток сосудов и функции эндотелия, вследствие чего снижаются частота пульса и давление в покое. В жировой ткани уменьшается депонирование жира и увеличивается липолиз. Даже в составе микробиома кишечника под влиянием физических нагрузок происходят позитивные изменения: улучшается α - и β -разнообразие, снижается дисбиоз [20]. Проведенные исследования по оценке влияния физических упражнений на браунинг и активность БуЖТ не продемонстрировали убедительных доказательств ее активации. С одной стороны, при физической активности повышается ряд батокинов: интерлейкин-6, В-аминоизомасляная кислота, фактор роста фибробластов-21, натрийуретические пептиды (NP) и лактат в циркуляции. В экспериментальных исследованиях показано, что эффекты физических упражнений на активность БуЖТ опосредованы *PGC1- α* [21], экспрессия которого стимулируется высвобождением гормона (батокина) иризина при нагрузках [22]. Однако в исследовании на людях, выполненном Vosselman M. J. и коллегами, не только не было выявлено повышения активности БуЖТ, но, напротив, было продемонстрировано ее снижение [23] в процессе тренировок. Аналогичным образом, Nakhuda A. и соавторы, по результатам оценки биопсии ЖТ, локализованной в околмышечной области [24], не выявили значимого изменения экспрессии генов-маркеров БуЖТ (*UCPI*, *PRDM16*, *LHX8*) и бурой ЖТ (*EVI1*).

В связи с этим разработка альтернативных методов активации браунинга чрезвычайно актуальна. Активный поиск ведется в направлении выявления способности медикаментов увеличивать браунинг, но выраженные эффекты, продемонстрированные в эксперименте на животных, для многих препаратов в клинических условиях оказывались весьма скромными. Это обусловлено тем, что в большинстве случаев при системном введении веществ, активирующих браунинг, для его активации требуются дозы, существенно превышающие среднетерапевтические. Второй проблемой является развитие существенных побочных эффектов при использовании препаратов в дозах, активирующих браунинг, при системном введении (динитрофенол, трийодтиронин). Для преодоления этих проблем в последние годы все активнее изучаются методы таргетной доставки лекарств непосредственно в ЖТ, позволяющие обеспечить эффекты на браунинг локально [25, 26].

Хорошо изученным воздействием на активность БуЖТ является повышение уровня тиреоидных гормонов (ТрГ).

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ (ТРГ)

Основной механизм

Превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) с участием дейодиназы 2 типа (ДИО2), ген которой экспрессируется в клетках БуЖТ и является ее маркером. Кроме того, рецепторы ТрГ экспрессируются в БуЖТ, и гормоны щитовидной железы вместе с норадреналином увеличивают экспрессию *UCPI* путем воздействия Т3 на рецептор ТрГ β (ТрГ β), через него активируя β 3-AR. Стоит отметить, что симпатическая нервная система действует синергически с тиреоидными гормонами, модулируя активность БуЖТ путем повышения экспрессии ДИО2, который, в свою очередь, повышает доступность ТрГ в БуЖТ. И наоборот, связывание тироксина с рецепторами ТрГ (рцТрГ) усиливает эффекты стимуляции β 3-адренорецепторов на активность БуЖТ [27]. И хотя ТрГ могут вызывать браунинг БЖТ и в отсутствие симпатической активации, их термогенный потенциал будет существенно ослаблен в этом случае [28]. Независимые от СНС прямые эффекты Т3 на браунинг включают прямое влияние на митохондриальную аутофагию через активацию *SIRT1* и ингибирование активности *MTOR* [29].

Экспериментальные исследования. В исследовании на клеточных линиях подкожных преадипоцитов человека коинкубация с Т3 приводила к значительному повышению экспрессии *UCPI* и значительному снижению *PPAR γ* [30]. В экспериментальных моделях гормоны щитовидной железы прямо активируют БуЖТ, увеличивая коричневый адипогенез (Gueerra, et al. 1996) [31], и могут стимулировать БуЖТ косвенно, через повышение продукции тиреотропного гормона (López, et al. 2010) [32]. Длительное лечение Т3 увеличивает рекрутирование термогенной емкости в межлопаточной БуЖТ самцов мышей (зона расположения кБуЖТ у грызунов) [32] путем рцТрГ α опосредованной гиперплазии, способствуя пролиферации клеток-предшественников и увеличению их популяции. При этом наблюдалось снижение, а не повышение уровня мРНК *UCPI*, хотя уровни белка *UCPI* на мг тканевого белка были повышены как после кратковременного, так и после длительного лечения Т3 [33]. В коричневых адипоцитах ТрГ играют существенную роль в термогенезе через *UCPI*-зависимый путь, воздействуя на уровне энхансера *UCPI*, где рцТрГ формируют гетероди-

мерный комплекс с рецептором ретиноевой кислоты и связываются с транскрипционным коактиватором *PPAR γ* *PGC1 α* . РцТрГ дополнительно взаимодействуют с циклическим связывающим белком элемента ответа (CREB), действуя синергично с норадреналином и увеличивая экспрессию *UCPI* [34].

Клинические исследования. Повышение уровня как экзогенных, так и эндогенных ТрГ может индуцировать БуЖТ. Пациенты с гипертиреозом демонстрируют 3-кратное увеличение поглощения глюкозы БуЖТ по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ по сравнению со здоровыми субъектами (Skarulis, et al. 2010) [35]. Broeders E. P. M. и соавторы изучили влияние левотироксина в средней дозе $137,75 \pm 23,75$ мкг/сут в сравнении с воздействием холода на активность БуЖТ по данным ПЭТ/КТ у пациентов с высокодифференцированной карциномой щитовидной железы. Первое обследование было выполнено до начала терапии тироксином, через 6–8 недель после хирургического удаления щитовидной железы (гипотиреоидное состояние), второе исследование — через 6 месяцев терапии левотироксином (субклиническое гипертиреоидное состояние). Было продемонстрировано достоверное увеличение расхода энергии по данным непрямой калориметрии после лечения (BMR: $3,8 \pm 0,5$ кДж/мин против $4,4 \pm 0,6$ кДж/мин, $p = 0,012$). Основной обмен увеличился с 15 ± 10 % до 25 ± 6 % ($p = 0,009$). Средняя метаболическая активность БуЖТ увеличивалась на терапии тироксином ($SUV 4,0 \pm 2,9$ против $2,4 \pm 1,8$, $p = 0,039$) [36]. Влияние повышенного уровня эндогенного тироксина было изучено в исследовании Heinen С. А. и коллег [37], включившем 16 здоровых мужчин без ожирения, которые были рандомизированы в две группы, предполагающие введение 400 мкг ТРГ или 2 мл физиологического раствора. Через 1–3 недели после введения ТРГ поглощение глюкозы БЖТ по данным ПЭТ/КТ заметно повысилось у 4 из 9 испытуемых, по сравнению с группой плацебо. При анализе связи между концентрациями Т4 и уровнями экспрессии мРНК маркеров браунинга в ПЖТ и ВЖТ в образцах, полученных от большой когорты пациентов, было показано, что уровни мРНК *UCPI* и *CIDEA* в ПЖТ и *PRDM16* в ПЖТ и ВЖТ коррелировали с уровнем свТ4 в циркуляции. При многофакторном регрессионном анализе было показано, что уровни св Т4 в сыворотке внесли значительный вклад в изменение уровней мРНК браунинга (*PRDM16*, *CIDEA* и *UCPI*) [38]. В исследовании, выполненном на адипоцитах, полученных при посмертных биопсиях ЖТ в межлопаточной области у младенцев, коинкубация с Т3 значительно повышала уровни экспрессии

мРНК *PGC1α* (в 2,5 раза, $P < 0,05$), *UCP1* (в 10 раз, $P < 0,001$) и *UCP1/FABP4* (в 10 раз, $P < 0,001$) [39]. Однако при попытке снижения массы тела путем назначения высоких доз тироксина его потеря отмечалась только на ранних сроках (первые 8 недель) [40]. Более того, общеизвестным фактом является развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений при длительной экспозиции с высоким уровнем ТрГ [41, 42], что исключает использование ТрГ для снижения веса, однако оставляет актуальной задачу их таргетной доставки в ПЖТ для активации браунинга. Эта опция обеспечивает повышение объема и активности как бурой, так и бежевой ЖТ.

КАТЕХОЛАМИНЫ

Основной механизм влияния на БуЖТ

Повышение уровня КА в плазме является основным эндокринным механизмом, который, действуя через циклическую АМФ (цАМФ) и протеинкиназу А (РКА), фосфорилирует жировую триглицерид-липазу (ФТГЛ), стимулируя липолиз [43]. Активируя β_3 -АР, они стимулируют через РКА путь р38-МАРК, увеличивая экспрессию *ATF2* и *PGC1α* [44]. Как эндогенное повышение при стрессе, так и экзогенное назначение норадреналина и адреналина увеличивают энергетические расходы, и термогенная активность в БЖТ зависит от интактной симпатической стимуляции. Между тем, неселективная катехоламинергическая гиперактивность при наличии некоторых плюсов (увеличение скорости основного обмена и браунинг) характеризуется огромным количеством минусов (тахикардия, артериальная гипертензия, развитие катехоламинзависимой кардиопатии и сердечной недостаточности), наблюдаемых, например, при феохромоцитоме [45].

К препаратам, умеренно повышающим катехоламинергическую активность, можно отнести ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов, в частности сибутрамин, и агонисты β_3 -АР.

СИБУТРАМИН

Данный препарат ингибирует обратный захват нейромедиаторов: серотонина (53 %), норадреналина (54 %) и дофамина (16 %). Повышение концентрации серотонина обеспечивает уменьшение чувства голода и ускорение насыщения, а повышение доступности КА вносит вклад в активацию БуЖТ.

Основной механизм индукции БуЖТ. Ингибирование обратного захвата норадреналина может обеспечивать периферический эффект на термогенез и активацию БуЖТ путем опосредованной активации β_3 -адренорецепторов.

В эксперименте сибутрамин продемонстрировал выраженное усиление экспрессии *UCP1* и термогенного митохондриального белка в кБуЖТ [46]. Активация браунинга в БЖТ была отмечена только в трети случаев. Возможно, для запуска этого механизма требуется большая концентрация препарата в ПЖТ.

Клинические исследования. У людей было продемонстрировано развитие термогенного ответа как на однократное введение сибутрамина [29], так и при длительном (12 недель) лечении пациенток с ожирением (термогенез увеличился с $1,27 \pm 0,29$ ккал/кг/ч до $1,44 \pm 0,13$ ккал/кг/ч на сибутраmine и уменьшился с $1,56 \pm 0,27$ ккал/кг/ч до $1,33 \pm 0,36$ ккал/кг/ч при приеме плацебо [47–49]. Мы изучили эффект терапии сибутраминем на экспрессию некоторых молекулярно-генетических маркеров браунинга в ПЖТ при ожирении [8] и не отметили значимого изменения экспрессии миР-378 — мРНК, вовлеченной в повышение активности бурой ЖТ и ингибирование браунинга в БЖТ. Экспрессия *UCP1* была выявлена лишь у двух пациентов из 32 до лечения и у трех — после лечения, что не позволило судить о влиянии сибутрамина на его экспрессию. В то же время как максимальный (SUV max (g/ml) $2,71 \pm 2,52$ до лечения и $3,74 \pm 1,45$ после лечения, $p = 0,01$), так и средний (SUV mean (g/ml) $1,79 \pm 1,57$ до лечения и $1,98 \pm 0,84$ после лечения, $p = 0,02$) метаболический объем БуЖТ по данным ПЭТ/КТ увеличился на терапии [8].

Между тем, при пероральном приеме сибутрамин имеет ряд ограничений, определяемых как раз его катехоламинергическими эффектами (нарушение сна, сухость во рту, повышение артериального давления (АД) и тахикардия). Это ограничивает использование данного препарата у тех пациентов, которые в высокой степени нуждаются в активации браунинга — лица с сердечно-сосудистой патологией, не способные значительно повысить физическую активность, чтобы увеличить основной обмен. Можно предполагать, что сибутрамин модулирует активность не только кБуЖТ, но и бежевой ЖТ, однако для повышения активности последней требуется либо более высокая доза, что лимитировано побочными эффектами, либо локальная доставка в ПЖТ.

Исходя из того, что в активацию браунинга ЖТ вовлечены в основном β_3 -адренорецепторы, в медикаментозной терапии, направленной на активацию браунинга, будут более безопасны селективные препараты. Соответственно, наибольшее развитие получило изучение влияния на БуЖТ агонистов β_3 -адренорецепторов.

АГОНИСТЫ $\beta 3$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

В настоящее время для клинического применения зарегистрирован препарат мирабегрон, но показанием для его применения является гиперактивный мочевой пузырь.

Основной механизм влияния на БуЖТ — активация $\beta 3$ -адренорецепторов через $p38$ -МАРК сигнальный путь. Активация разных типов β -адренорецепторов (βAR) вовлечена в регуляцию БуЖТ. Агонизм $\beta 1AR$ преимущественно стимулирует рекрутирование БуЖТ, а $\beta 3AR$ — термогенный механизм в зрелых коричневых адипоцитах *in vitro* [50] и в КИ [51]. Связывание КА с рецепторами на плазматической мембране бурого адипоцита приводит к повышению внутриклеточного цАМФ и последующей активации цАМФ-зависимой PKA, которая затем фосфорилирует белки-мишени и гены, ответственные за разобщение митохондриального дыхания [37]. Связывание КА также опосредует окисление жиров и высвобождение свободных ЖК, которые способствуют активации *UCPI* [50].

Доказательства из экспериментальных исследований. В исследовании *in vitro* Сао и коллеги показали, что $\beta 3$ -агонисты стимулируют браунинг БЖТ, увеличивая экспрессию *UCPI* [44, 52]. Авторы продемонстрировали, что эффекты $\beta 3$ -стимуляции на браунинг БЖТ установлены через $p38$ -МАРК сигнальный путь и добавление ингибитора $p38$ -МАРК аннулировало эти эффекты. Применение $\beta 3$ -агониста обеспечило плеiotропные эффекты, включая увеличение липолиза и улучшение чувствительности к инсулину. Мирабегрон был изучен как препарат для активации БуЖТ у грызунов и людей. У страдающих ожирением мышей введение мирабегрона обеспечило на 12 % меньшую массу тела при одинаковых условиях содержания и питания и 14-кратное увеличение экспрессии *UCPI* по сравнению с контролем [53]. В экспериментах *in vitro* мирабегрон стимулирует повышение экспрессии *UCPI* и браунинг в 3T3-L1 белых преадипоцитах и в коричневых преадипоцитах мышей [52].

Исследования на людях. Cypess и коллеги при введении мирабегрона здоровым мужчинам в течение 12 недель отметили более высокую активность БуЖТ (оценка по ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) ($p = 0001$) и скорости метаболизма в покое по сравнению с группой, принимавшей плацебо [53]. Авторы рассчитали, что наблюдаемое увеличение энергетических расходов может обеспечить потерю веса на 5 кг/год. Однако доза, отобранная для исследования (200 мг/день), была выше, чем доза, одобренная FDA для использования в клинической

практике (50 мг/день для лечения гиперактивного мочевого пузыря), и вызывала сердечно-сосудистые побочные эффекты, такие как повышение АД и ЧСС из-за активации $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов. О'Mara А. Е. и коллеги использовали дозу 100 мг/день и нашли, что 4-недельная терапия мирабегроном значимо увеличила метаболическую активность БуЖТ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, расход энергии в покое, уровень ХС-ЛПВП и чувствительность к инсулину у здоровых женщин, но сопровождалась сердечно-сосудистыми симптомами и головными болями у части участниц [53]. Следует отметить, что ни одно из этих исследований не продемонстрировало клинически значимой потери веса (5 % и более), что может быть объяснено их краткосрочностью. Однако у людей с ожирением и ИР, даже при большей длительности вмешательства (12 недель), одобренная FDA доза 50 мг/день не приводила к значительному увеличению расхода энергии в покое или потере веса, но вызывала браунинг ПЖТ и улучшение функции β -клеток поджелудочной железы [51]. Кроме того, в этом исследовании было продемонстрировано, что лечение мирабегроном снижает уровень триглицеридов в скелетных мышцах и увеличивает экспрессию коактиватора *PPAR γ PGC1 α* ($P < 0,05$) и количество волокон I типа ($P < 0,01$). Коактиватор *PPAR γ PGC1 α* является частью транскрипционной сети, которая регулирует определение типа мышечных волокон и способствует окислению ЖК, митохондриальному биогенезу и образованию волокон I типа. Исходя из того, что скелетные миоциты не экспрессируют $\beta 3$ -AR, эти данные косвенно свидетельствуют об эндокринных эффектах, вероятно, через батокины, секретируемые подвергшейся браунингу ПЖТ, на дифференцировку мышечных волокон.

Таким образом, представляет интерес изучение эффектов низких и средних доз мирабегрона в течение более длительных периодов времени (6 мес. и более), чтобы оценить влияние на потерю веса. Между тем, трансдермальная доставка $\beta 3$ -агониста (CL-316243) в ПЖТ с использованием микроигл продемонстрировала выраженные эффекты на браунинг в значительно более низкой эффективной дозе (5 мг в день) [54], при этом отмечалось существенное снижение веса и увеличение экспрессии *UCPI* [55]. Это позволяет ожидать, что трансдермальное введение в ПЖТ обеспечит высокую эффективность $\beta 3$ -агонистов в значительно меньших дозах, что поможет избежать побочных эффектов и уменьшить расходы на лечение.

В целом активация тех молекулярно-генетических путей, в которые вовлечены TrG , КА и препараты,

модулирующие их активность (ингибиторы обратного захвата нейромедиаторов и β 3-адреномиметики), обеспечивает повышение представленности и активности как бурой, так и бежевой ЖТ. Между тем, все перечисленные агенты характеризуются серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы при системном введении, особенно при долговременном введении и/или использовании в высоких дозах. Это делает их плохими кандидатами для улучшения метаболического здоровья, особенно в тех субпопуляциях пациентов с ожирением, которые в наибольшей степени в этом нуждаются — возрастные пациенты/пожилые люди, лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами сердечно-сосудистого риска, такими как артериальная гипертензия. Рассматривать их дальнейшее продвижение в качестве препаратов для активации бурой ЖТ и браунинга стоит преимущественно в варианте таргетной доставки в ЖТ.

Принципиально отличаются эффекты препаратов, которые условно можно назвать сиртуин-миметиками — это метформин и ресвератрол. Последний относится не к официальным лекарственным средствам, а к пищевым добавкам, но в силу высокой изученности в КИ будет обсужден. Все ранее перечисленные препараты также опосредованно влияют на SIRT1, однако, вовлеченность других молекулярно-генетических путей существенно модулирует их результирующий эффект.

РЕСВЕРАТРОЛ

Основной механизм. Ресвератрол, природный фенол и фитоалексин, вырабатываемый несколькими растениями, является известным активатором нескольких сиртуинов (особенно сиртуина-1 и -3 (SIRT-1 и -3)). Через активацию *SIRT1* он повышает экспрессию *PPAR γ* и *PRDM16* [46].

Существенным недостатком ресвератрола как пищевой добавки является присущая ему нестабильность. Нативный ресвератрол чувствителен к повышенной температуре, pH и свету в результате нестабильности лежащей в его основе молекулярной структуры (двойная связь C-C и гидроксильные группы). Решением данной проблемы стало создание трансресвератрола, который стабилен в кислой среде и при комнатной температуре.

В экспериментальных исследованиях ресвератрол уменьшает воспаление ЖТ, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6 в ЖТ. Одновременно наблюдалась повышенная экспрессия генов, связанных с браунингом ЖТ, включая *UCPI* и *PGC1 α* , *SIRT1* и *AMPK*, улучшение митохондриальной функции [46, 56]. Трансресве-

ратрол в эксперименте также индуцировал иррегуляцию *UCPI* и других маркеров браунинга [57].

В клинических исследованиях у родственников первой степени родства пациентов с СД 2 типа, у которых было оценено поглощение глюкозы по ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ, активность бурой ЖТ не изменилась существенно на терапии ресвератролом [58]. В исследовании Bosveik E. и коллег был изучен захват глюкозы по ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ в ПЖТ и ВЖТ у пациентов с СД 2 типа. Авторы отметили, что в ПЖТ захват 18Ф-ФДГ значимо не менялся после лечения ресвератролом ($TBR_{\text{Макс}}$ 1,7 (1,6–1,7)) vs плацебо (1,5 (1,4–1,6); $p = 0,05$). Но в ВЖТ захват 18Ф-ФДГ повысился ($p = 0,024$) [3]. Кроме того, ресвератрол улучшил гликемический и липидный профили в данном исследовании. В единичных КИ изучены эффекты ресвератрола на молекулярно-генетические маркеры БуЖТ у людей [59], включая снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-6) и увеличение экспрессии маркеров термогенеза (*UCPI*, *PRDM16*, *PGC1 α*). Двадцать добровольцев обоих полов в возрасте 30–55 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², были разделены на две группы, в течение четырех недель получавших 500 мг трансресвератрола или плацебо. До и в конце периода лечения были взяты биопсии ПЖТ. Проводили анализ массы тела, приема пищи, гликемического и липидного профилей, экспрессии мРНК из ПЖТ и первичной культуры адипоцитов. Было показано, что ресвератрол улучшает гликемический и +липидный профили наряду с повышением уровней *UCPI*, *PRDM16*, *PGC1 α* и *SIRT1*. В исследованиях последних лет тканевая доставка ресвератрола также привлекла внимание как возможность существенно усилить его эффекты на ЖТ. Zu и соавторы синтезировали липосомы (R-lipo) и инкапсулированные липидные наночастицы (R-nano), содержащие трансресвератрол. R-lipo обладал более высокой стабильностью, чем R-nano, в то время как R-nano имел более длительный период высвобождения, чем R-lipo. Оба метода доставки увеличивали содержание ресвератрола в клетках 3T3-L1. Как R-нано, так и R-липо дозозависимо индуцировали экспрессию мРНК *UCPI*, маркера бежевой ЖТ CD137, супрессировали экспрессию маркера белой ЖТ *IGFBP-3*, в большей степени, чем при пероральном приеме [59]. При этом R-липо более значимо индуцировал экспрессию мРНК *UCPI*, а стимуляция изопротеренолом усиливала эффект R-липо на экспрессию *PGC1 α* . Экспрессия еще одного маркера бежевой ЖТ *TMEM26* в базальных условиях снижалась под воздействием всех форм ресвератрола, а при стимуляции изопротеренолом — усиливалась. Таким образом, для ресве-

трола мы не нашли в литературе убедительных доказательств увеличения экспрессии специфичных маркеров бурой ЖТ, но имеются доказательства увеличения экспрессии маркеров бежевой ЖТ и универсальных термогенных маркеров.

МЕТФОРМИН

Основные механизмы. В исследовании на клеточных линиях адипоцитов ВЖТ и гепатоцитов метформин значимо усиливал экспрессию генетических маркеров БуЖТ (*UCPI*, *PGC1a*, *PRDM16*, *Elovl3* и *CIDEA*) через SIRT3 и 1a AMPK [60]. В качестве дополнительного, косвенного механизма действия метформина можно рассматривать повышение продукции лактата, который также является индуктором браунинга [3, 61].

В эксперименте на мышах C57Bl/6 метформин увеличивал термогенные маркеры в БуЖТ (*UCPI*, *PGC1a*) через адренергические стимулы и ФРФ-21 [62, 63]. Эффекты метформина на экспрессию генов, специфичных для бурой и бежевой ЖТ, были оценены в исследованиях на клеточных линиях 3T3L1 и в висцеральной БЖТ. Под воздействием метформина отмечалось повышение экспрессии универсальных термогенных генов (*UCPI*, *CIDEA*, *COX7a1*, *PGC1a*, *PRDM16*, *ELOVL3*) [62]. В клетках, подвергнутых воздействию среды дифференцировки в присутствии метформина, отмечено усиление экспрессии специфичных для бежевой ЖТ генов *PAT2* и *TMEM26* [63].

В клинических исследованиях предпринимались попытки оценить влияние метформина на активность классической БуЖТ и продукцию некоторых батокинов. В исследовании Oliveira F. R. и соавторов женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) были рандомизированы для получения метформина (1500 мг/сут, $n = 21$) или плацебо ($n = 24$) в течение 60 дней. Активность БуЖТ была оценена по ПЭТ-КТ с 18Ф-ФДГ и уровнями иризина в плазме крови. Группы были схожи по возрасту, ИМТ, метаболическому профилю и фенотипам СПКЯ. Активность БуЖТ существенно не изменилась у женщин, получавших метформин (медиана $\Delta \text{SUV}_{\text{Макс}} = -0,06$ г/мл, $p = 0,484$), по сравнению с получавшими плацебо. Уровни иризина в плазме крови также оставались неизменными в группах, получавших метформин (медиана $\Delta = -98$ нг/мл, $p = 0,310$) и плацебо (медиана $\Delta = 28$ нг/мл, $p = 0,650$). В то же время КИ, продемонстрировавших эффекты метформина на молекулярно-генетические маркеры браунинга в ЖТ, в доступной литературе мы не обнаружили, хотя обширный спектр его влияния на метаболические параметры

(вес [64], липиды и фибринолиз [65, 66]) позволяет надеяться на их наличие. Косвенно эффекты метформина на браунинг были продемонстрированы по модуляции уровня ФРФ-21 у пациентов с метаболическим синдромом и ВИЧ-инфекцией. Как показали фармакокинетические исследования, отсутствие ярко выраженных эффектов метформина на браунинг у человека может объясняться его низкой биодоступностью в ЖТ у людей, которая составляет лишь 40 %. Так, при пероральном введении метформина в терапевтических дозах 1000–3000 мг/сут его концентрация в крови у людей составляет менее 40 мкм. Доза на килограмм массы тела у пациента с ожирением составляет в среднем 20 мг/кг, при этом передозировка метформина может привести к осложнениям [67, 68]. В исследованиях на животных, где изучали браунинг БЖТ, использовались дозировки 200–250 мг/кг/сут, что примерно в 7–10 раз превышает максимальную суточную дозу для человека [69]. При этом трансдермальная доставка метформина с помощью микроигл индуцировала браунинг БЖТ [25].

Еще одной группой с отличным от других препаратов путем реализации эффектов является группа *PPAR* агонистов, включающая тиазолидиндионы, которые действуют непосредственно на *PPAR* γ и фибраты (агонисты *PPAR* α).

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

Основные механизмы. Тиазолидиндионы (ТЗД), агонисты *PPAR* γ , усиливают потемнение адипоцитов через сигнальные пути MAPK и PI3-K [70].

PPAR γ выполняют критические и гетерогенные функции в жировой ткани, которые включают: дифференцировку как белых, так и бурых адипоцитов и депонирование липидов; приобретение идентичности бурых/бежевых адипоцитов. Комплекс *PPAR* γ /*PRDM16*/*EBF2*/*EHMT1* определяет идентичность коричневых/бежевых адипоцитов, и именно *PPAR* γ привлекает *PRDM16*, *EBF2* и *EHMT1*, обеспечивая координацию транскрипционных цепей в направлении коричневого/бежевого пути дифференцировки [71, 72]. Для приобретения бурыми/бежевыми адипоцитами идентичности, *PPAR* γ рекрутирует *PRDM16* для формирования основного транскрипционного комплекса, который определяет развитие бурого адипоцита из скелетной мышечной клетки или трансдифференцировку бежевого адипоцита из белого адипоцита. *PPAR* γ привлекает *EBF2* и коактивирует экспрессию генов, селективных для БуЖТ, таких как *UCPI*, *PPAR* α и *PRDM16* [73]. Между тем, *EBF2* не индуцирует экспрессию

генов, специфичных для бежевой жировой ткани, таких как *CITED1* или *TMEM26*. Таким образом, *EBF2* может перепрограммировать белые адипоциты в бурые адипоциты, но не в бежевые [73]. Это указывает на то, что *PPAR γ* в большей степени вовлечены в формирование бурых, но не бежевых адипоцитов. После дифференцировки бурых/бежевых адипоцитов, комплекс *PPAR γ /PRDM16* привлекает другой набор кофакторов для обеспечения функциональной активности бурой/бежевой ЖТ в адаптивном термогенезе и энергетическом гомеостазе, среди которых коактиватор *PPAR γ PGC1 α* играет центральную роль. В ряде исследований агонисты *PPAR γ* продемонстрировали способность индуцировать образование бурых адипоцитов в ЖТ *in vitro* и в естественных условиях через механизмы, вовлекающие *PPAR γ , C/EBP α PGC1 α* -медиатируемые пути при системном введении.

Экспериментальные исследования однозначно продемонстрировали способность ТЗД активировать БуЖТ, при этом позволили уточнить различия в механизмах активации белой и бурой ЖТ [73]. Селективные активаторы *PPAR γ* , включая ТЗД, способствуют транскрипции генов бурого жира в белых адипоцитах как *in vitro*, так и *in vivo* [74] посредством *SIRT1*-, *PRDM16*-, *C/EBP α* -и *PGC1 α* -опосредованных механизмов [75]. Механистически эти препараты действуют путем непосредственного связывания и активации элементов *PPAR γ* и *PPAR*-ответа (*PPRE*) на промоторе и/или энхансере генов, специфичных для бурой ЖТ. Браунинг, вызванный ТЗД, не связан с увеличением затрат энергии или потерей веса *in vivo*. Однако лечение розиглитазоном в дозе 10 мг/кг в течение 10 дней увеличивало экспрессию специфичных для бурой ЖТ генов (*UCP1*, *CIDEA* и *COX8b*) в подкожных депо БЖТ и, в меньшей степени, в висцеральных депо БЖТ [75]. мРНК *PRDM16*, доминантного регулятора развития классической бурой ЖТ, умеренно увеличивалась под воздействием ТЗД. Это указывает на то, что *PRDM16* необходим для развития коричневых адипоцитов под воздействием ТЗД. В условиях низких уровней белка *PRDM16* активация *PPAR γ* индуцировала дифференцировку белых адипоцитов, тогда как в условиях высоких уровней белка *PRDM16* активация *PPAR γ* способствовала потемнению белых адипоцитов [26]. Агонисты *PPAR γ* индуцируют программу гена бурого жира [26]. Учитывая, что при системном введении ТЗД имеют ряд существенных побочных эффектов, включающих задержку жидкости и усиление костной резорбции в группах риска, в отношении этих препаратов также предприняты попытки оптимизировать их эффекты на браунинг путем тар-

гетной доставки в ПЖТ. На модели мышей с ожирением, индуцированным диетой, было показано, что при введении в сосудистую сеть ЖТ розиглитазона в составе наночастиц, отмечалось усиление как браунинга, так и ангиогенеза в БЖТ [26]. Еще одна команда использовала интегрированные в микроиглы наночастицы с розиглитазоном в качестве агента, вызывающего браунинг. Следует отметить, что как препарат, усиливающий дифференцировку и белых адипоцитов тоже, при системном введении розиглитазон дает существенную прибавку веса. При введении с помощью микроигл было отмечено значимое замедление набора веса и улучшение липидных параметров (холестерин, триглицериды) и инсулина [26, 76, 77].

Исследования на людях. Влияние терапии пиоглитазоном на захват глюкозы по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ было изучено на группе из 14 мужчин без ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, которые были рандомизированы на подгруппы, получающие плацебо (лактоза; $n = 7$, возраст 22 ± 1 год) или пиоглитазон (45 мг/день, $n = 7$, возраст 21 ± 1 год) в течение 28 дней. До лечения забирали субклавикулярную ЖТ для культивирования и оценки эффектов препаратов на молекулярно-генетические маркеры браунинга *in vitro* в человеческих адипоцитах. В данной группе пиоглитазон не только не повысил, а напротив, снизил захват 18Ф-ФДГ. В то же время в исследовании *in vitro* при коинкубации как с пио-, так и с розиглитазоном отмечено увеличение экспрессии *UCP1* и β -АР в адипоцитах человека [78]. В итоге стоит отметить, что недостатком этой группы препаратов является активация адипогенеза как белых, так и коричневых адипоцитов, что приводит к тому, что вес не только не снижается, а, наоборот, повышается в процессе терапии, несмотря на существенное улучшение параметров метаболического здоровья.

АГОНИСТЫ *PPAR α*

Основной механизм

PGC1 α коактивирует ряд ядерных гормональных рецепторов, включая не только *PPAR γ* , но и *PPAR α* , которые участвуют в транскрипции генов бурого жира [79]. В печени *PPAR α* индуцирует секрецию ФРФ-21, который является мощным стимулятором активности бурой ЖТ [80].

Экспериментальные исследования. На модели генетически детерминированного ожирения у мышей активация *PPAR α* вызывала браунинг посредством индукции транскрипции *UCP1*. У леченных фенофибратом животных отмечалось уве-

личение экспрессии *PPARα* и *PPARβ*, а также ассоциированное с ним увеличение экспрессии генов *PGC1α*, *PRDM16*, *BMP8B* [81]. У животных, получавших высокожировое питание в комбинации с фенофибратом, отмечался значительно больший расход энергии и на 11 % более низкая масса тела, при сопоставимом потреблении корма, чем у животных на высокожировом питании без добавления фенофибрата. Также их характеризовал значительно более низкий уровень глюкозы, инсулина, лептина и более высокий уровень иризина. Они имели значительно более низкий Adiposity index (%) и диаметр адипоцитов. В другом исследовании фенофибрат также обеспечивал экспрессию термогенных генов, включая *PPARα*, коактиватор *PPARγ* *PGC1α*, *TFAM*, *PRDM16*, *β3-AR*, *BMP8B* и *UCPI* в бурых адипоцитах, что позволило рассматривать *PPARα* как терапевтическую мишень для коррекции нарушений обмена веществ через индукцию браунинга.

В бурой ЖТ у мышей *PPARα* имеет общие сайты геномного связывания с *PPARγ* (14 233 общих сайта связывания). Между тем, нокаут *PPARα* в бурой ЖТ не оказывал существенного влияния на экспрессию *PPARγ* или *UCPI*, объем и активность бурой ЖТ. Таким образом, активация *PPARα* не является необходимой для повышения активности бурой ЖТ и браунинга, но двойные активаторы *PPARα/γ* лучше активируют браунинг белого жира *in vitro* и *in vivo*, чем только *PPARγ*. Двойные агонисты *PPARα/γ* вызывают браунинг белой ЖТ *in vivo*, частично через усиление продукции ФРФ21 в печени. Действие *PPARγ* в ЖТ и *PPARα*-опосредованное увеличение ФРФ21 синергически вызывают браунинг БЖТ *in vivo*.

СЕЛЕКТИВНЫЙ МОДУЛЯТОР *PPARγ* ГЛИВЕК

Гливек, известное терапевтическое средство против хронического миелолейкоза, является эффективным ингибитором тирозинкиназы Abl, имеющим плейотропные эффекты на *PPARγ*.

Основной механизм. Фосфорилирование *PPARγ* в Ser²⁷³ (pS273) связано с ожирением и резистентностью к инсулину. Фосфорилирование глобально не изменяет транскрипционную активность *PPARγ*, но дисрегулирует определенный набор генов, играющих роль в развитии ожирения и СД. Как ТЗД, так и селективные модуляторы *PPARγ*, в частности, гливек, ингибируют циклин-зависимую киназу (CDK)5-опосредованную *PPARγ* pS273, блокируя опосредованное ею фосфорилирование *PPARγ*. Гливек вызывает значительное

усиление экспрессии термогенных генов, включая *UCPI*, *PGC-1α*, *COX-5b*, а также экспрессию маркеров бежевых адипоцитов (*CD137* и *TMEM26*) и генов β-окисления (*CPT1b*). Провоспалительные гены, такие как интерлейкин-6 (*Il-6*), *MCP-1* и *TNFα*, напротив, были значительно снижены в БФЖТ после лечения. Гиперэкспрессия *PPARγ*^{C273A} способствовала IL-4-опосредованной активации M2-макрофагов.

Экспериментальные исследования. У мышей на высокожировой диете гливек улучшал чувствительность к инсулину и уровень глюкозы без влияния на массу тела. В отличие от ТЗД гливек не только не влияет на вес, но также не вызывает задержку жидкости и не влияет на гемодилюцию и экспрессию генов, участвующих в формировании костной ткани, включая костный сиалопротеин (*Bsp*), остеокальцин (*Ocn*) и остерикс (*Osx*) [82].

Препарат зарегистрирован как противоопухолевый (лечение хронического миелолейкоза) и мало изучен на людях с точки зрения эффектов на БУЖТ. Его широкое использование для улучшения метаболического здоровья маловероятно, с учетом достаточно высокой частоты (примерно 30 %) серьезных побочных эффектов, включающих лейкопению, анемию, тромбоцитопению, тошноту, рвоту, задержку жидкости, приводящую к развитию отеков, диарею, кровотечения, лихорадку, мышечные судороги и боли в костях.

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЛИЯНИЯ НА БУЖТ

1. Ядерные рецепторы и лиганды

Агонисты кишечных фарнезоидных X-рецепторов (FXR) (фексарамин)

Основной механизм. Воздействие на FXR (введение фексарамина (Fex)) обеспечивает устойчивое увеличение продукции ФРФ15, который активирует термогенную программу в БЖТ. Кроме того, Fex обеспечивает фосфорилирование p38, что говорит о вовлеченности этого гена в механизмы реализации эффектов FXR агонистов. При анализе экспрессии генов в процессе лечения Fex продемонстрирована индукция гена, кодирующего эстрогеновый рецептор γ, которая связана с повышением экспрессии *PPARGC1α* (гена, кодирующего *PGC1α*) и *PPARGC1b* (гена, кодирующего *PGC1β*), а также ряда их целевых генов, участвующих в термогенезе, биогенезе митохондрий и окислении жирных кислот в БУЖТ.

Экспериментальные исследования. У мышей DIO, получавших Fex, отмечено заметное снижение липидов, повышение активности протеинкиназы A и фосфорилирования p38, а также повышение

температуры тела, что указывает на скоординированную активацию термогенеза в БЖТ. Количество адипоцитов, экспрессирующих *UCPI*, значительно увеличивалось, как и повышение экспрессии *PGC1α*, *PRDM16*, *PPARγ* у животных, получавших лечение Fex [83].

Клинические исследования. В доступной литературе мы не обнаружили исследований агонистов FXR с оценкой экспрессии термогенных генов по данным биопсии ЖТ. В РКИ были изучены эффекты другого агониста FXR — обетихолиевой кислоты (ОК), на группе пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (23 — в группу плацебо, 20 — на лечение 25 мг ОК и 21 — на лечение 50 мг ОК) на чувствительность к инсулину, метаболические параметры и уровень батокина ФРФ-19 [84]. ФРФ-19, полученный из кишечника, является важнейшим регулятором метаболизма желчных кислот и глюкозы, кроме того, у человека уровни ФРФ-19 в циркуляции напрямую связаны с экспрессией гена *UCPI* в подкожной жировой клетчатке [85]. Чувствительность к инсулину увеличивалась на 28,0 % по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей 25 мг ОК ($P = 0,019$), и на 20,1 % в группе, получавшей 50 мг ОК ($P = 0,060$), тогда как в группе плацебо она снизилась на 5,5 %. Значимое снижение ИМТ отмечалось только в группе, получавшей 50 мг ОК. В группах, получавших ОК, также наблюдалось повышение сывороточных уровней холестерина ЛПНП и ФРФ-19 (в 2 раза по сравнению с исходным в группе, получавшей 35 мг ОК, и в 3 раза в группе, получавшей 50 мг ОК), связанное со снижением уровней 7α-гидрокси-4-холестен-3-она и эндогенных желчных кислот, что указывает на активацию ФРФ [85]. Таким образом, имеются косвенные указания на способность агонистов FXR усиливать браунинг в БЖТ.

2 Эритропоэтин

Основные механизмы. Эритропоэтин (ЭПО) — продукт эндокринных клеток почки, регулирующий эритропоэз. Препарат эритропоэтина зарегистрирован как гемопозитический, но его плеiotропные эффекты включают влияние на БЖТ. ЭПО продемонстрировал способность *cr*-регулировать *PRDM16*, транскрипционный фактор, играющий решающую роль в дифференцировке бурых адипоцитов. Этот эффект реализуется через повышение активности *STAT3*, который стабилизирует *PRDM16*, и подавление фактора миоцитарного энхансера 2с (*Mef2c*) и микроРНК-133а (*miR-133a*) через β3-адренергический рецептор, что в свою очередь увеличивает *UCP1*. Кроме того, ЭПО повышает продукцию батокина ФРФ-21 в ВАТ. Еще одно недавнее исследование

продemonстрировало, что ЭПО регулирует энергетический метаболизм у самцов мышей через ось ЕРО-ЕРОR-RUNX1 [86].

Экспериментальные исследования. Вышеописанные механизмы были продемонстрированы в исследованиях на мышах C57BL/6J, получавших ВЖД и рандомно (половина группы) — внутрибрюшинную инъекцию рекомбинантного человеческого ЭПО (200 МЕ/кг) (HFD-EPO) три раза в неделю в течение четырех недель. Мыши, которым вводили ЭПО, показали к концу эксперимента значительно меньшую массу тела, массу эпидидимальной и подкожной БЖТ, НОМА-IR и уровни глюкозы, несмотря на одинаковое потребление калорий и двигательную активность по сравнению с контрольной группой. При молекулярно-генетическом исследовании были продемонстрированы вышеописанные изменения [87, 88].

Между тем, по результатам экспериментальных исследований создалось впечатление, что для рассматривания ЭПО как терапевтической мишени следует учитывать гендерную специфичность и в целом его полезность должна быть проверена на человеке. Реализация эффектов ЭПО была лимитирована рецепторами эстрогенов-а (рцЭа), и его эффект на уменьшение объема БЖТ и активацию БЖТ был в полной мере представлен у самцов, но у самок — только при делеции рцЭа. Также мы не нашли в доступной литературе данных о влиянии ЭПО на бежевые адипоциты и их специфичные гены. Результаты экспериментов продемонстрировали уменьшение ПЖТ у мышей, и, хотя в эксперименте это было ассоциировано с улучшением метаболических параметров, проверка данной информации в КИ необходима [89].

Несмотря на многочисленность экспериментальных исследований по ЭПО, мы не обнаружили в доступной литературе КИ, посвященных его эффектам на БЖТ, что демонстрирует необходимость дальнейшего изучения.

3 АрГПП1

АрГПП1, в частности лираглутид, зарегистрированы для лечения ожирения и СД 2 типа и на сегодняшний день проявили себя как одни из наиболее эффективных препаратов для снижения массы тела и улучшения метаболического здоровья.

Экспериментальные исследования. В исследовании Veigó и соавторов в БЖТ мышей, получавших лираглутид, были обнаружены более высокие уровни экспрессии термогенных генов, таких как *CIDEA*, *UCPI*, *UCP3*, а также *PRDM16* и батокинов (*ФРФ21*, *BMP7*). Лираглутид также вызывал браунинг БЖТ мышей, с достижением

значимых различий в экспрессии как универсальных генов БуЖТ (*UCPI*, *DIO-2*, *PRDM16*, *COX8b*), так и генов-маркеров бежевых адипоцитов (*CD137*) через 24 часа после инъекции [80, 90]. В исследовании Gutierrez и коллег лираглутид вводили мышам внутривентрикулярно, продемонстрировав увеличение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови и увеличение передачи сигналов рецептора ИЛ-6 в ЖТ. Эти эффекты сопровождалась браунингом БЖТ и увеличением экспрессии термогенных генов. При этом как блокада ИЛ-6 антителами, так и блокада рецепторов ИЛ-6 аннулировали эффекты лираглутида на браунинг [80]. Лираглутид в эксперименте увеличил активность ДИО2 в БуЖТ, что позволяет предположить наличие среди механизмов его действия на активность БуЖТ увеличение внутриклеточной активации рцТрГ [91]. В других работах было отмечено, что значительная часть эффектов реализуется путем активации рецептора ГПП1 в головном мозге. При центральном введении лираглутида мышам, он стимулировал термогенез БуЖТ, браунинг белых адипоцитов и снижение потребления пищи с последующей потерей веса [75]. Интересно отметить, что арГПП1 в определенной степени проявляют себя как сиртуинимиметики и агонисты *PPARα*. Так, в экспериментальном исследовании с использованием эксенатида отмечены повышенные уровни липолитических сигнальных белков, включая *SIRT1*. Уровни белка *PPARα*, *PGC1α*, *UCPI* и *SIRT1* значительно увеличились после лечения эксенатидом [91].

Еще одним обсуждаемым механизмом их действия является модуляция состава микробиоты [79], что обеспечивает повышение продукции короткоцепочечных жирных кислот (бутират, лактат), которые также рассматриваются как стимуляторы браунинга [3].

Клинические исследования. Результаты КИ на людях неоднозначны. Так, в КИ продемонстрировано снижение расхода энергии по данным непрямой калориметрии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с ожирением в процессе лечения лираглутидом (арГПП1) в течение 26 недель. При этом объем БуЖТ, измеренный по МРТ в надключичном депо, не изменился [75]. В нашем исследовании терапия лираглутидом в течение 6 месяцев у пациентов с ожирением, без нарушений метаболизма глюкозы приводила к увеличению метаболического объема БуЖТ по данным ПЭТ/КТ с 18Ф-ФДГ. КИ, опубликованное Janssen и соавторами, также продемонстрировало, что арГПП1 эксенатид увеличил метаболический объем (+28 %, $p < 0,05$) и поглощение глюкозы ($SUV_{\text{среднее}}$) (+11 %, $p < 0,05$) шейных и надключичных депо БуЖТ у здо-

ровых молодых мужчин. Аналогичные результаты наблюдались при дополнительном включении депо БуЖТ верхнего средостения, подмышечных и паравертебральных областей — зон локализации классической бурой ЖТ [92]. В то же время эксенатид не влиял на поглощение 18Ф-ФДГ в ПЖТ или ВЖТ, что также указывает на то, что эксенатид оказывает эффект именно на классическую бурую ЖТ. Таким образом, имеющиеся исследования подтвердили способность арГПП1 активировать классическую бурую ЖТ у людей. Дискордантные результаты в исследовании van Eyk и соавторов могут объясняться тем, что в него были включены пациенты с СД. Совсем недавно получены данные, что 6-месячная терапия семаглутидом у лиц с СД2 и ожирением может усиливать пролиферацию стволовых клеток, полученных из жировой ткани (СКЖТ), и адипогенез как белых, так и бежевых адипоцитов, продемонстрировав восстановление функций обновления СКЖТ [93].

В отношении двойных и тройных агонистов, включающих комбинации инкретинных (ГПП1 и гастроинтестинальный пептид (ГИП)) и инкретинных с глюкагоном (ГПП1 и глюкагон), изучение эффектов на БуЖТ только начинается. В экспериментах на самцах мышей C57BL/6 было исследовано влияние высокожировой диеты и терапии котадутидом (арГПП1 и глюкагона) на БуЖТ. Высокожировая диета вызывала побеление ЖТ с восстановлением БуЖТ при терапии котадутидом. Котадутид повышал экспрессию генов-маркеров термогенеза (*PPARα*, *UCPI*), β 3АР, интерлейкина-6, снижал уровень провоспалительных маркеров и улучшал ангиогенез. Таким образом, экспериментальные данные продемонстрировали термогенное влияние котадутидом на индуцибельную бурую ЖТ у мышей с ожирением, обозначив этот эффект как один из механизмов его действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из сформированных в последние годы представлений, кБуЖТ присутствует у взрослых людей в достаточно стабильном количестве, хотя ее активность вариабельна и зависит от возраста, пола, ИМТ и ряда других параметров. Количественная оценка кБуЖТ резко затруднена огромным количеством факторов, влияющих на ее активность, и тем, что современные методы диагностики позволяют оценить именно активную бурую ЖТ, а объем неактивной бурой ЖТ не поддается точной оценке. В любом случае кБуЖТ составляет лишь около 2 % от объема ЖТ взрослого человека и ее вклад в метаболическое здоровье вряд ли является

ведущим. Значительно большая роль может принадлежать бежевой ЖТ, которая может образовываться как из преадипоцитов путем дифференцировки, так и из зрелых белых адипоцитов путем трансдифференцировки, через активацию различных молекулярно-генетических механизмов. Между тем, анализ подходов, позволяющих оценить влияние различных факторов и лекарственных препаратов на отдельные механизмы, только начинается. Так как универсальным эффектом препаратов, активирующих экспрессию генов-маркеров БуЖТ, является улучшение параметров метаболического здоровья — чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня липидов, ассоциированных с ожирением (ТГ), и глюкозы, эта задача представляется важной. Снижение массы тела не является ключевым результатом активации бурой ЖТ или браунинга. Более того, динамика массы тела на препаратах, воздействующих через разные генные пути, крайне вариабельна, что обусловлено их влиянием на активность других тканей. Так, активация *PPAR γ* сопровождается повышением адипогенной дифференцировки как в белой, так и в бурой ЖТ, и результирующим эффектом агонистов *PPAR γ* является повышение массы тела, а не снижение. Не менее важный момент заключается в системном усилении симпатoadреналовых эффектов при воздействии на ключевой механизм индукции как активности БуЖТ, так и браунинга БЖТ — активацию β АР. Селективное воздействие на β ЗАР уменьшает, но не ликвидирует эту проблему. Учитывая, что бежевая ЖТ, вероятно, вносит большой вклад в улучшение метаболического здоровья, использование тех воздействий, которые будут приоритетно влиять на ее образование, выглядит привлекательной идеей. Однако в доступной литературе крайне скудно представлены данные о селективности воздействия, и в большинстве работ, выполненных с использованием биопсии ЖТ, изучена экспрессия универсальных генов-маркеров и бурой, и бежевой ЖТ. Лишь единичные исследования продемонстрировали увеличение представленности и активности бежевой ЖТ при физической активности, введении метформина и ресвератрола, в эксперименте — для арГПП1.

Следует отметить, что эти препараты, которые мы обозначили в данном обзоре как сиртуиномиметики, проявили наилучший профиль безопасности из всех обсужденных соединений. Это поднимает вопрос о целесообразности дальнейших исследований по оценке сиртуиномиметиков как индукторов бежевой ЖТ. Еще одной особенностью данных препаратов является наиболее широкий спектр положительных эффектов — это не толь-

ко активация браунинга, но и противовозрастной, противоопухолевый эффекты. В то же время более слабый эффект при системном введении по сравнению с другими соединениями заставляет нас обратить пристальное внимание на разработку методов таргетной доставки данных препаратов в ПЖТ.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Harb E, Kheder O, Poopalasingam G, et al. Brown adipose tissue and regulation of human body weight. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; 39(1):e3594. DOI: 0.1002/dmrr.3594.
2. Pilkington AC, Paz HA, Wankhade UD, et al. Beige Adipose Tissue Identification. *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12:599134. DOI: 10.3389/fendo.2021.599134.
3. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, et al. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024; 25:279–308. DOI: 10.1007/s11154-023-09850-0.
4. Ziqubu K, Dlodla P, Mabhidia S, et al. Brown adipose tissue-derived metabolites and their role in regulating metabolism. *Metabolism*. 2024; 150:155709. doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155709.
5. FernandesdaSilva A, Rangel-Azevedo C, Santana-Olivera DA. Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. *J Nutritional Biochemistry*. 2022;105:109002. DOI: 10.1007/s00394-021-02542-y.
6. Scheele C, Wolfrum C. Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism. *Endocrine Reviews*. 2020; 41:53–65. DOI: 10.1210/endrev/bnz007.
7. McNeill BT, Suchacki KJ, Stimson RH. Mechanism in endocrinology: Human brown adipose tissue as a therapeutic target: Warming up or cooling down? *Eur J Endocrinol*. 2021;184:R243–R259. DOI: 10.1530/EJE-20-1439.
8. Markina NO, Matveev GA, Zasytkin GG, et al. Role of Brown Adipose Tissue in Metabolic Health and Efficacy of Drug Treatment for Obesity. *J Clin Med*. 2024;13:4151. In Russian [Маркина Н.О., Матвеев Г.А., Засыткин Г.Г. и др. Роль бурой жировой ткани в метаболическом здоровье и эффективности медикаментозного лечения ожирения. *Клиническая медицина*. 2024; 13:4151]. DOI: 10.3390/jcm13144151.
9. Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated

calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med.* 2017;23(12):1454–1465. DOI:10.1038/nm.4429.

10. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, et al. A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell.* 2015;163(3):643–655. DOI:10.1016/j.cell.2015.09.035.

11. Chondronikola M, Beeman SC, Wahl RL. Non-invasive methods for the assessment of brown adipose tissue in humans. *J Physiol.* 2018; 596(3):363–378. DOI: 10.1113/JP274255.

12. Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, et al. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging STudies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans. *Cell Metab.* 2016;24(2):210–222. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.014.

13. Chen YC, Cypess AM, Palmer M, et al. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging. *J Nucl Med.* 2013;54:1584–1587. DOI: 10.2967/jnumed.112.117275. *Med.* 2013;54:1584–1587.

14. Hu HH, Chung SA, Nayak KS, et al. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35:65–71. DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181fc2150.

15. Pan R, Liu J, Chen Y. Treatment of obesity-related diabetes: significance of thermogenic adipose tissue and targetable receptors. *Front Pharmacol.* 2023;14:1144918. DOI: 10.3389/fphar.2023.1144918.

16. Liu Z, Liao W, Yin X, et al. Resveratrol-induced brown fat-like phenotype in 3T3-L1 adipocytes partly via mTOR pathway. *Food Nutr Res.* 2020;14:64. doi: 10.29219/fnr.v64.3656.

17. Finlin BS, Memetimin H, Confides AL, et al. Human adipose beiging in response to cold and mirabegron. *JCI Insight.* 2018;3(15):e121510. DOI: 10.1172/jci.insight.121510.

18. Lee P, Smith S, Linderman J, et al. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2014;63(11):3686–3698. DOI: 10.2337/db14-0513.

19. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Investigation.* 2013;123(8):3404–3408. DOI: 10.1172/JCI67803.

20. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia.* 2012;55:542–551. DOI: 10.1007/s00125-011-2403-2.

21. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463–469. DOI:10.1038/nature07206.

22. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463–468. DOI:10.1038/nature10777.

23. Vosselman MJ, Hoeks J, Brans B, et al. Low brown adipose tissue activity in endurance-trained compared with lean sedentary men. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(12):1696–702. DOI: 10.1038/ijo.2015.130.

24. Nakhuda A, Josse AR, Gburcik V, et al. Biomarkers of browning of white adipose tissue and their regulation during exercise- and diet-induced weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:557–65. DOI: 10.3945/ajcn.116.132563.

25. Abbasi M, Fan Z, Dawson JA, et al. Transdermal Delivery of Metformin Using Dissolving Microneedles and Iontophoresis Patches for Browning Subcutaneous Adipose Tissue. *Pharmaceutics.* 2022;14:879. DOI:10.3390/pharmaceutics14040879.

26. Hiradate R, Khalil IA, Matsuda A, et al. A novel dual-targeted rosiglitazone-loaded nanoparticle for the prevention of diet-induced obesity via the browning of white adipose tissue. *J Control Release.* 2021;10:665–675. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.10.002.

27. Sentis SC, Oelkrug R, Mittag J. Thyroid hormones in the regulation of brown adipose tissue thermogenesis. *Endocr Connect.* 2021;10(2):106–R115. DOI:10.1530/EC-20-0562.

28. Johann K, Cremer AL, Fischer AW, et al. *Cell Rep.* 2019;27(11):3385–3400. DOI:10.1016/j.celrep.2019.05.054.

29. Winifred W, Brijesh K, Lesmana R, et al. Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and mTOR-mediated mitophagy. *Autophagy.* 2019;15:131–150. DOI:10.1080/15548627.2018.1511263.

30. De Oliveira M, Mathias LS, Rodrigues BM, et al. The roles of triiodothyronine and irisin in improving the lipid profile and directing the browning of human adipose subcutaneous cells. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2020;506:110744. DOI:10.1016/j.mce.2020.110744.

31. Guerra C, Roncero C, Porras A, et al. Triiodothyronine induces the transcription of the uncoupling protein gene and stabilizes its mRNA in fetal rat brown adipocyte primary cultures. *J. Biol. Chem.* 1996;271:2076–2081. DOI:10.1074/jbc.271.4.2076.

32. Lypez M, Varela L, Vázquez MJ, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med.* 2010;16(9):1001–8. DOI:10.1038/nm.2207.

33. Liu S, Shen S, Yan Y, et al. Triiodothyronine (T3) promotes brown fat hyperplasia via thyroid hormone receptor α mediated adipocyte progenitor cell proliferation. *Nat Commun.* 2022;13(1):3394. DOI:10.1038/s41467-022-31154-1.

34. Weiner J, Hankir M, Heiker JT, et al. Thyroid hormones and browning of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;15:156–159. DOI:10.1016/j.mce.2017.01.011.
35. Skarulis MC, Celi FS, Mueller E, et al. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):256–62. DOI:10.1210/jc.2009-0543.
36. Broeders EPM, Vijgen GHEJ, Havekes B, et al. Thyroid hormone activates brown adipose tissue and increases non-shivering thermogenesis - a cohort study in a group of thyroid carcinoma patients. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0145049. DOI:10.1371/journal.pone.0145049.
37. Heinen CA, Zhang Z, Klieverik LP, et al. Effects of intravenous thyrotropin-releasing hormone on (18) F-fluorodeoxyglucose uptake in human brown adipose tissue: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):31–8. DOI:10.1530/EJE-17-0966.
38. Martínez-Sánchez N, Moreno-Navarrete JM, Contreras C, et al. Thyroid hormones induce browning of white fat. *J Endocrinol*. 2017;232(2):351–362. DOI:10.1530/JOE-16-0425.
39. Wang XY, You LH, Cui XW, et al. Evaluation and optimization of differentiation conditions for human primary brown adipocytes. *Sci Rep*. 2018;8(1):5304. DOI:10.1038/s41598-018-23700-z.
40. Hollingsworth DR, Amatruda TT, Scheig R. Quantitative and qualitative effects of L-triiodothyronine in massive obesity. *Metabolism Clin Exp*. 1970;19(11):934–945. DOI:10.1016/0026-0495(70)90040-5.
41. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(8):431–43. DOI:10.1038/nrendo.2010.105.
42. Babenko AY, Bairamov A, Grineva E, et al. Thyreotoxic Cardiomyopathy. In the book: *Cardiomyopathies*. InTech: Moscow, 2011. Charter 25. P. 553–580. In Russian [Бабенко А.Ю., Байрамов А.А., Гринева Е.Н. и др. Тиреотоксические кардиомиопатии. В кн.: Кардиомиопатии. М.: Медицинское издательство, 2011. С. 553–580].
43. Aldiss P, Betts J, Sale C, et al. Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism*. 2018;81:63–70. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.009.
44. Cao W, Medvedev AV, Daniel KW, et al. beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27077–27082. DOI:10.1074/jbc.M101049200.
45. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med*. 2020;9(8):2435. DOI:10.3390/jcm9082435.
46. Liu Z, Liao W, Yin X, et al. Resveratrol-induced brown fat-like phenotype in 3T3-L1 adipocytes partly via mTOR pathway. *Food Nutr Res*. 2020;14:64. doi: 10.29219/fnr.v64.3656.
47. Rotstein A, Inbar O, Vaisman N. The effect of sibutramine intake on resting and exercise physiological responses. *Ann Of Nutr Metab*. 2008;52(1):17–23. DOI:10.1159/000114290.
48. Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, et al. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1180–6. DOI:10.1093/ajcn/68.6.1180.
49. Saraç F, Pehlivan M, Çelebi G, et al. Effects of sibutramine on thermogenesis in obese patients assessed via immersion calorimetry. *Adv Ther*. 2006;23(6):1016–29. DOI:10.1007/BF02850222.
50. Hao L, Scott S, Abbasi M, et al. Beneficial metabolic effects of mirabegron in vitro and in high-fat diet-induced obese mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;369(3):419–427. DOI:10.1124/jpet.118.255778.
51. Finlin BS, Memetimin H, Zhu B, et al. The β_3 -adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. *J Clin Investigation*. 2020;130(5):2319–2331. DOI:10.1172/JCI134892.
52. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a β_3 -adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*. 2015;21(1):33–38. DOI:10.1016/j.cmet.2014.12.00.
53. O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2209–2219. DOI:10.1172/JCI131126.
54. Than A, Liang K, Xu S, et al. Transdermal Delivery of Anti-Obesity Compounds to Subcutaneous Adipose Tissue with Polymeric Microneedle Patches. *Small Methods*. 2017;1(11):1700269. DOI:10.1002/smtd.201700269.
55. Xie Y, Shao R, Lin Y, et al. Improved Therapeutic Efficiency against Obesity through Transdermal Drug Delivery Using a Microneedle Arrays. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):827. DOI:10.3390/pharmaceutics13060827.
56. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab*. 2012;15(5):675–90. DOI:10.1016/j.cmet.2012.04.003.
57. Zu Y, Overby H, Ren G, et al. Resveratrol liposomes and lipid nanocarriers: comparison of characteristics and inducing browning of white adipocytes. *Colloids Surf B: Biointerfaces*. 2018;164:414–23. DOI:10.1016/j.colsurfb.2017.12.044.
58. Yoshino J, Conte C, Fontana L, et al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance.

Cell Metab. 2012;16(5):658–64. DOI:10.1016/j.cmet.2012.09.015.

59. Gospin R, Sandu O, Gambina K, et al. Resveratrol improves insulin resistance with anti-inflammatory and 'browning' effects in adipose tissue of overweight humans. *Journal of Investigative Medicine*. 2016;3:814–815. DOI:10.1136/jim-2016-000080.35.

60. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, et al. Effects of Short Term Metformin Treatment on Brown Adipose Tissue Activity and Plasma Irisin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Horm Metab Res*. 2020;52:718–723. DOI:10.1055/a-1157-0615.

61. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041. DOI:10.3390/nu12072041.

62. Cruciani S, Garroni G, Pala R, et al. Metformin and vitamin D modulate adipose-derived stem cell differentiation towards the beige phenotype. *Adipocyte*. 2022;11(1):356–365. DOI:10.1080/21623945.2022.2085417.

63. Kim EK, Lee SH, Jhun JY, et al. Prevents Fatty Liver and Improves Balance of White/Brown Adipose in an Obesity Mouse Model by Inducing FGF21. *Mediators Inflamm*. 2016;5813030. DOI:10.1155/2016/5813030.

64. Hong-Hong N, Jiong L, Shu-Lan Q. Reply to "Methodological issues in meta-analysis of the metformin effects on simple obesity". *Endocrine*. 2018;62:528–534. DOI:10.1007/s12020-019-01971-4.

65. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:64–6. DOI:10.2337/diacare.19.1.64.

66. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *NEJM*. 1995;333:541–9. DOI:10.1056/NEJM19950831333090.

67. Kaur G, Grewal J, Jyoti K, et al. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*; Grumezescu, A.M.: ed.: NY: William Andrew Publishing. 2018. Chapter 15. P. 567–626.

68. Kim H, Park H, Lee SJ. Effective method for drug injection into subcutaneous tissue. *Sci Rep*. 2017;7:9613. DOI:10.1038/s41598-017-10110-w.

69. Yuan T, Li J, Zhao W-G, et al. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol. Metab Syndr*. 2019;27:96. DOI:10.1186/s13098-019-0490-2.

70. Fayyad AM, Khan AA, Abdallah SH, et al. Rosiglitazone enhances browning adipocytes in

association with MAPK and PI3-K pathways during the differentiation of telomerase-transformed mesenchymal stromal cells into adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1618. DOI:10.3390/ijms20071618.

71. Kroon T, Harms M, Maurer S, et al. PPAR γ and PPAR α synergize to induce robust browning of white fat in vivo. *Mol Metab*. 2020;36:100964. DOI:10.1016/j.molmet.2020.02.007.

72. MacDonald JA, Storey KB. cAMP-dependent protein kinase from brown adipose tissue: temperature effects on kinetic properties and enzyme role in hibernating ground squirrels. *J Comp Physiol B Biochem Syst Environ Physiol*. 1998;168(7):513–25. DOI:10.1007/s003600050172.

73. Imai T, Takakuwa R, Marchand S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:4543–4547. DOI:10.1073/pnas.0400356101.

74. Giordano A, Centemeri C, Zingaretti MC, et al. Sibutramine-dependent brown fat activation in rats: an immunohistochemical study. *International Journal of Obesity*. 2002;26(3):354–60. DOI:10.1038/sj.ijo.0801926.

75. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, et al. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metabol*. 2012;15:395–404. DOI:10.1016/j.cmet.2012.01.019.

76. Zhang Y, Jicheng Y, Wen D, et al. The potential of a microneedle patch for reducing obesity. *Expert Opin Drug Deliv*. 2018;15(5):431–433. DOI:10.1080/17425247.2018.1449831.

77. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1(6):361–70.

78. Loh RKC, Formosa MF, Eikelis N, et al. Pioglitazone reduces cold-induced brown fat glucose uptake despite induction of browning in cultured human adipocytes: a randomised, controlled trial in humans. *Diabetologia*. 2018;61(1):220–230. DOI:10.1007/s00125-017-4479-9.

79. Lin K, Dong C, Zhao B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist regulates fat browning by altering the gut microbiota and ceramide metabolism. *MedComm*. 2023;20:e416. DOI:10.1002/mco2.416.

80. Gutierrez AD, Gao Z, Hamidi V, et al. Anti-diabetic effects of GLP1 analogs are mediated by thermogenic interleukin-6 signaling in adipocytes. *Cell Rep Med*. 2022;3:100813. DOI:10.1016/j.xcrm.2022.100813.

81. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab*. 2007;5(6):426–37. DOI:10.1016/j.cmet.2007.05.002. PMID: 17550778.

82. Choi S-S, Kim E-S, Jung J-E, et al. PPAR γ Antagonist Gleevec Improves Insulin Sensitivity and

Promotes the Browning of White Adipose Tissue. *Diabetes*. 2016;65(4):829–39. DOI:10.2337/db15-1382.

83. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015;21(2):159–165. DOI:10.1038/nm.3760.

84. Jiang L, Zhang H, Xiao D, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:2148–2159. DOI:10.1016/j.csbj.2021.04.029.

85. Morón-Ros S, Uriarte I, Berasain C, et al. FGF15/19 is required for adipose tissue plasticity in response to thermogenic adaptations. *Mol Metab*. 2021;43:101113. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101113.

86. Yin W, Rajvanshi PK, Rogers HM, et al. Erythropoietin regulates energy metabolism through EPO-EpoR-RUNX1 axis. *Nat Commun*. 2024;15(1):8114. DOI:10.1038/s41467-024-52352-z.

87. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H, et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173661. DOI:10.1371/journal.pone.0173661.

88. Zhang R, Chen L, Ge J-M, et al. Effect of EPO on PRDM16, FGF21 expression and STAT phosphorylation of brown adipose tissue in HFD mice. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2018;34(4):294–298. DOI:10.12047/j.cjap.5654.2018.068.

89. Lee J, Walter MF, Korach KS, Noguchi CT. Erythropoietin reduces fat mass in female mice lacking estrogen receptor alpha. *Mol Metab*. 2021;45:101142. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101142.

90. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*. 2014;63(10):3346–58. DOI:10.2337/db14-0302.

91. Xu F, Lin B, Zheng X, et al. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1. *Diabetologia*. 2016;59(5):1059–1069. DOI:10.1007/s00125-016-3896-5.

92. Janssen LG, Nahon KJ, Bracké KF, et al. Twelve weeks of exenatide treatment increases [18F] fluorodeoxyglucose uptake by brown adipose tissue without affecting oxidative resting energy expenditure in nondiabetic males. *Metabolism*. 2020;106:154167. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154167.

93. Stafeev M, Agareva S, Michurina A, et al. Semaglutide 6-months therapy of type 2 diabetes mellitus restores adipose progenitors potential to develop metabolically active adipocytes. *European Journal of Pharmacology*. 2024;970:176476. In Russian [Стафеев М., Агарева С., Мичурина А. и др. 6-месячная терапия сахарного диабета 2 типа семаглутидом восста-

навливает потенциал жировых предшественников для развития метаболически активных адипоцитов. *Европейский журнал фармакологии*. 2024;970:4–8]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176476>

Информация об авторах:

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., заведующий НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тучина Таисия Павловна, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кононова Юлия Алексеевна, лаборант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Засыпкин Герман Георгиевич, младший научный сотрудник НИЛ предиабета и метаболических нарушений НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Babenko Alina Yu., Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Institute of Genetic Risks and Personalized Prevention of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tuchina Taisiia P., endocrinologist of Almazov National Medical Research Centre;

Kononova Yulia A., laboratory assistant of the Department of Endocrinology of Almazov National Medical Research Centre;

Zasyppkin German G., Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders, Research Institute of Genetic Risks and Personalized Prevention of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.825:616.12-007.2-053.2

СИЛОВЫЕ ТРЕНИРОВКИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА

Помешкина С. А., Алферова Л. С., Яковлева Е. В., Васичкина Е. С., Демченко Е. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Помешкина Светлана Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: poveshkina_sa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2024
и принята к печати 13.12.2024

РЕЗЮМЕ

Актуальность. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по физической реабилитации детей с врожденными пороками сердца (ВПС) после хирургической коррекции. До недавнего времени основное внимание уделялось аэробной динамической физической нагрузке на выносливость у пациентов с ВПС, с интенсивностью, определяемой по пиковому потреблению кислорода ($V'O_{2peak}$). Важность силовых тренировок, направленных на укрепление опорно-двигательного аппарата, была изучена меньше и часто упускалась из виду несмотря на то, что величина мышечной силы, определяемой с помощью кистевого динамометра, является предиктором тяжести заболевания у пациентов с ВПС. **Цель.** Оценить эффективность и безопасность силовых тренировок в комплексной программе реабилитации детей после радикального лечения врожденных пороков сердца. **Материалы и методы.** У всех пациентов был проанализирован клинический статус, выполнены физикальное обследование, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ), кардиопульмональное нагрузочное тестирование с физической нагрузкой, сила хвата обеих рук измерялась с помощью кистевого динамометра, силу мышц, выпрямляющих туловище, определяли с помощью станового динамометра. Все участники были рандомизированы на две группы. В первую (контрольную) — вошли пациенты, которым через 3 месяца после радикальной коррекции ВПС проводилась ранняя физическая реабилитация исключительно в виде аэробных динамических тренировок. Вторую (основную) группу составили пациенты, которым рекомендовалась комбинированная тренировка — аэробная динамическая нагрузка с силовыми упражнениями с отягощением, индивидуально подобранным на основе кистевой динамометрии. Все измерения собирались в начале программы и после ее завершения. **Результаты.** При анализе мышечной силы, оцененной с помощью кистевого динамометра, оказалось, что у 36 (94,7 %) детей отмечается

снижение силового индекса. Межгрупповые различия по выраженности силы мышц отсутствовали в сравниваемых группах. У пациентов с ВПС после 2 недель стационарной реабилитации и 12 недель амбулаторной, когда использовалась комбинация аэробных динамических нагрузок с силовыми тренировками с индивидуально рассчитанным для каждого ребенка отягощением, было зафиксировано более выраженное увеличение силы сжатия кисти ($p = 0,03$) и силы мышц туловища ($p = 0,04$), оцененных с помощью функционального тестирования. При сравнении данных спiroвелоэргометрии у детей, которые занимались комбинированными физическими тренировками, отмечалась более высокая работоспособность, чем у детей, не выполнявших силовые тренировки. Кроме того, они продемонстрировали более высокие показатели переносимой мощности при физической нагрузке. **Заключение.** Использование в течение 2 недель стационарной и 12 недель амбулаторной реабилитации комбинированных аэробных динамических нагрузок с силовыми тренировками с индивидуально рассчитанным отягощением не только привело к более выраженному увеличению мышечной силы, оцененной с помощью функционального тестирования, но и повысило физическую работоспособность детей с корригированными врожденными пороками сердца в сравнении с детьми, выполнявшими только динамические аэробные нагрузки.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, динамические аэробные тренировки, кистевая динамометрия, радикальное хирургическое лечение, силовые тренировки, станова-вая проба, физическая реабилитация

Для цитирования: Помешкина С.А., Алферова Л.С., Яковлева Е.В. и др. Силовые тренировки в реабилитации детей после коррекции врожденного порока сердца. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):29-39. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-29-39. EDN: UANCOB

STRENGTH TRAINING IN REHABILITATION OF CHILDREN AFTER CORRECTION OF CONGENITAL HEART DISEASE

Pomeshkina S. A., Alferova L. S., Yakovleva E. V., Vasichkina E. S., Demchenko E. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Pomeshkina Svetlana A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: poveshkina_sa@almazovcentre.ru

Received 20 November 2024; accepted
13 December 2024

ABSTRACT

Background. To date, there are no clear recommendations for the physical rehabilitation of children with congenital heart defects (CHD) after surgical correction. Until recently, the focus was on aerobic dynamic endurance exercise in patients with CHD, with intensity determined by peak oxygen consumption (VO_{2peak}). The importance of strength training aimed at strengthening the musculoskeletal system has been less studied and is often overlooked, despite the fact that the amount of muscle strength determined using a wrist dynamometer is a predictor of the severity of the disease in patients with CHD. **Objective.** To evaluate the effectiveness and safety of strength training in a comprehensive rehabilitation program for children after radical treatment of congenital heart defects. **Materials and methods.** The clinical status of all patients was analyzed, physical examination, echocardiography (EchoCG), daily monitoring of the electrocardiogram (SMECG), cardiopulmonary exercise testing were performed, grip strength of both hands was measured using a wrist dynamometer, the strength of the muscles straightening the trunk was determined using a standing dynamometer. All participants were randomized into two groups. The first (control) group included patients who underwent early physical rehabilitation 3 months after the radical correction of CHD, which consisted of using only aerobic dynamic physical training. The second (main) group consisted of patients who were recommended a combined workout — aerobic dynamic load with strength exercises with weights, individually selected on the basis of wrist dynamometry. All measurements were collected at the beginning of the program and after its completion. **Results.** When analyzing the muscle strength estimated using a wrist dynamometer, it turned out that 36 (94.7 %) children showed a decrease in the strength index. There were no intergroup differences in the severity of muscle strength in the compared groups. In patients with CHD, the use of inpatient rehabilitation for 2 weeks and outpatient rehabilitation for 12 weeks, a combination of aerobic dynamic loads with strength training with weights individually calculated for each child led to a more pronounced increase in hand compression strength ($p = 0.03$) and trunk muscle strength ($p = 0.04$), estimated using functional testing. When comparing the spirometry data, children who were engaged in combined physical training showed higher performance compared to children who did not perform strength training. In addition, they demonstrated higher levels of transferable power during physical exertion. **Conclusion.** The use of combined aerobic dynamic loads with strength training with individually calculated weights during two weeks of inpatient and twelve weeks of outpatient rehabilitation led to a more pronounced increase not only in muscle strength, estimated using functional testing, but also increased the physical performance of children with corrected congenital heart defects in comparison with children who performed only dynamic aerobic loads.

Key words: congenital heart disease, dynamic aerobic training, physical rehabilitation, radical surgical treatment, standing test, strength training, wrist dynamometry

For citation: Pomeskina SA, Alferova LS, Yakovleva EV, et al. Strength training in rehabilitation of children after correction of congenital heart disease. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025; 5(1):29-39. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-29-39. EDN: UANCOB

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие достижения в медикаментозном и хирургическом лечении пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) значительно увеличили ожидаемую продолжительность их жизни, и предполагается, что большинство детей с ВПС достигнут взрослого возраста без каких-либо серьезных физических нарушений [1]. Однако большинство детей с ВПС недостаточно физически активны и имеют низкую физическую работоспособность [2]. Причина снижения физической работоспособности детей с ВПС многофакторная и включает как внешние факторы, а именно: опасения заниматься физическими нагрузками из-за ограничений со стороны врачей, родителей, так и внутренние, в виде гемодинамических ограничений, обусловленных самим ВПС. В результате малоподвижного образа жизни не только снижается физическая работоспособность, но и могут развиваться ожирение и артериальная гипертензия, которые, в свою очередь, способствуют малоподвижному образу жизни с закономерным снижением толерантности к физическим нагрузкам [3].

Соответственно, основы здорового образа жизни должны закладываться еще в раннем детстве, поскольку большинство активных моделей поведения сохраняются и во взрослой жизни [4]. Физические нагрузки все чаще признаются ключевым фактором в оптимизации долгосрочного здоровья пациентов с ВПС, поскольку повышают аэробную выносливость, снижают риск сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, улучшая отдаленный прогноз; их регулярное выполнение способствует формированию приверженности к активному образу жизни, повышает уровень самооценки, уверенности, инициативности, качества жизни и социальных навыков ребенка [5, 6].

С целью улучшения здоровья детей с ВПС все больше внимания уделяется кардиологической реабилитации. Однако на сегодняшний день нет четких рекомендаций по физической реабилитации детей с ВПС после хирургической коррекции. В 2012 году Европейская ассоциация профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний опубликовала гайдлайн по физической активности для детей с врожденными пороками сердца [7], основанный на рекомендациях для здоровых. Кроме того, был сделан вывод, что нет никаких доказательств необходимости ограничения физических нагрузок у пациентов с корригированными ВПС, за исключением лиц с тяжелыми нарушениями ритма. Соответственно, детские кардиологи все больше соглашаются с тем, что нет строгого

запрета для людей с корригированным ВПС вести активный образ жизни и даже заниматься определенными видами спорта [8, 9].

До недавнего времени у пациентов с ВПС основное внимание уделялось аэробной динамической физической нагрузке на выносливость с интенсивностью, определяемой по пиковому потреблению кислорода ($\dot{V}O_{2peak}$). Важность силовых тренировок, направленных на укрепление опорно-двигательного аппарата, была изучена меньше и часто упускалась из виду, несмотря на то, что величина мышечной силы, определяемая с помощью кистевого динамометра, является предиктором тяжести заболевания у пациентов с ВПС [10, 11].

За последние несколько лет появились данные, демонстрирующие, что силовые упражнения представляют безопасный и эффективный метод тренировки здоровых детей [12]. Эти рекомендации являются основой для разработки и внедрения программ силовых тренировок у детей с хроническими заболеваниями, в том числе и с ВПС.

Таким образом, необходима разработка эффективной методики послеоперационной реабилитации детей с ВПС с целью повышения физической работоспособности, физической активности и повышения качества жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность и безопасность силовых тренировок в комплексной программе реабилитации детей после радикального лечения врожденных пороков сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор детей проходил с января 2022 года по сентябрь 2024 года. В исследование было включено 38 пациентов (20 мальчиков и 18 девочек) с ВПС после радикального хирургического лечения в возрасте от 10 до 16 лет ($13,6 \pm 2,1$ года). Все пациенты имели порок средней тяжести по классификации сложности врожденных пороков сердца [13].

Все выполненные исследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Основные критерии включения — возраст детей после радикальной коррекции ВПС в диапазоне

10–16 лет; наличие подписанного информированного согласия родителей на участие в исследовании их детей.

Критерии исключения — наличие состояний, не позволяющих выполнить функциональные тесты и последующие тренировки: недостаточность кровообращения выше III ФК (NYHA), стойко повышенное АД (систолическое давление выше 180 мм рт. ст. или диастолическое более 120 мм рт. ст.), гипертермия, острый тромбофлебит, частая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II и III степеней, стойкая синусовая тахикардия (более 120 уд/мин.), заболевания легких с выраженной дыхательной недостаточностью, тяжелый сколиоз, влияющий на функцию легких, нервно-мышечные заболевания, наличие умственных ограничений.

Всем детям не менее чем за 3 месяца до включения в исследование была выполнена радикальная хирургическая коррекция ВПС по поводу: тетрады Фалло; коарктации аорты; коарктации аорты и гипоплазии дуги аорты; неполной формы общего атриовентрикулярного канала; полной формы атриовентрикулярного канала; врожденной митральной недостаточности 3 степени; пролапса митрального клапана (в структуре синдрома Марфана); выраженного стеноза аортального клапана, недостаточности аортального клапана 2–3 степени; умеренного стеноза аортального клапана, аортальной недостаточности 2 степени; аневризмы восходящего отдела аорты; надклапанного стеноза аорты, стеноза легочной артерии; транспозиции магистральных сосудов (состояние после операции артериального переключения); двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка; anomalies Эбштейна.

У всех пациентов был проанализирован клинический статус, проведено физикальное обследование с анализом индекса массы тела (ИМТ), эхокардиография (ЭхоКГ) (Philips IE 33, Нидерланды), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) (система Инкарт «Кардиотехника 04», Россия). Для оценки уровня физической работоспособности все пациенты выполняли КПНТ. Для газоанализа использовали метод *breath-by-breath* (анализ каждого дыхательного цикла в режиме реального времени) с помощью системы Oхусон Pro (Jaeger, Германия). Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно возрастающую физическую нагрузку (ФН) — RAMP (ступенчатый)-протокол на велоэргометре с увеличением нагрузки на 10 Вт/мин. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), определение насыщения кислородом крови (SpO_2) с помощью пульсоксиметра про-

водили непрерывно в течение всего теста, уровень артериального давления (АД) измеряли каждые 2 минуты. Ответ сердечно-сосудистой и легочной систем на ФН оценивали по совокупности следующих показателей теста: пиковому потреблению кислорода (VO_{2peak}), уровню анаэробного порога (VO_2 на АП), кислородному пульсу ($VO_2/ЧСС$), который является индексом ударного объема (VO), вентилаторному эквиваленту CO_2 (VE/VCO_2) — интегральному показателю, отражающему эффективность минутной вентиляции, насыщению кислородом крови, динамике ЧСС и АД. Значение $VO_{2peak} \geq 85\%$ от должного значения и уровень анаэробного порога, соответствующий 40–60 % от VO_{2peak} , считали нормальными. Субъективные ощущения пациента оценивали по модифицированной (10-балльной) шкале Борга.

Сила хвата обеих рук измерялась с помощью кистевого динамометра ДК-25 (ТУ 64-1-3842-84, АО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия). Пробу проводили в положении стоя. Динамометр помещался в руку циферблатом внутрь. Рука отводилась от туловища до получения с ним прямого угла. Вторая рука была опущена вниз вдоль туловища. Пациент по команде с максимальной силой сжимал динамометр в течение 3 секунд. Выполнялось 3 попытки для каждой руки; выбиралось наибольшее из 3 значений; для дальнейшего анализа использовалась средняя сила хвата (наибольшее значение для левой руки плюс наибольшее значение для правой руки, деленное на 2), чтобы исключить эффект доминирования руки. Силовой индекс (СИ) вычислялся по формуле:

$$[\text{сила мышц кисти (кг)} / \text{масса тела (кг)}] \times 100 (\%) [14],$$

где сила мышц кисти оценивалась по результату кистевой динамометрии.

Силу мышц, выпрямляющих туловище, измеряли с помощью станового динамометра (ДС-200, Россия). Пациент становился на подставку для упора ног, обхватывал обеими руками рукоятку динамометра и тянул вверх, пытаясь выпрямиться при разогнутых в коленях нижних конечностях.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. В первую (контрольную) группу вошли лица, которым через 3 месяца после радикальной коррекции ВПС проводилась ранняя физическая реабилитация: лечебная гимнастика с элементами дыхательных упражнений, аэробных динамических физических тренировок в виде дозированной ходьбы (в стационаре — на тредмиле), дозированной подъёмов по лестнице.

Во вторую (основную) вошли пациенты, которым на фоне лечебной гимнастики с элементами дыхательных тренировок, индивидуально подобранной аэробной динамической нагрузки проводились еще и силовые тренировки на отдельные группы мышц низкой и средней интенсивности с отягощением, индивидуально подобранным на основе кистевой динамометрии. Интенсивность силовых упражнений составляла 30 % от максимального произвольного мышечного сокращения.

Все измерения собирались в начале программы и после ее завершения.

Дети основной группы после коррекции ВПС прошли программу стационарной реабилитации продолжительностью 2 недели и программу домашней физической реабилитации в течение 3 месяцев после выписки из стационара. Стационарный этап реабилитации состоял из 5 занятий в неделю по 40–45 минут. Основной целью представленной физической реабилитации было улучшение мышечной силы и аэробной выносливости. Каждое занятие включало силовые нагрузки, структурированный аэробный компонент (ходьба по дорожке, подъем по лестнице с индивидуально рассчитанной ЧСС) и упражнения на гибкость (разминочные растяжки).

Силовые упражнения включали действия, в которых использовался как собственный вес участника, когда не требовалось оборудование, так и с добавлением веса утяжелителя, но не более 30 % от максимального произвольного изометрического сокращения. Уровень нагрузки контролировался по клиническим показателям, по уровню воспринимаемой нагрузки с использованием шкалы Борга, по ЧСС, безопасные границы которой рассчитывались при КПНТ, по артериальному давлению, периферическому насыщению кислородом крови.

Тренировка была структурирована следующим образом:

1) фаза разминки (5 мин.) включала лечебную гимнастику с элементами дыхательных упражнений, упражнения на подвижность суставов и легкую ходьбу;

2) фаза тренировки:

2а — 15–20 минут аэробных динамических нагрузок на беговой дорожке и ходьбы по лестнице с интенсивностью по модифицированной шкале Борга 4–6 баллов с рекомендованной ЧСС;

2б — 15 минут тренировка силовой направленности; силовые упражнения состояли из двух серий по пять видов упражнений и прорабатывали в основном такие группы мышц, как дельтовидные, двуглавые, трехглавые, разгибатели туловища, четырехглавые мышцы, подколенные

сухожилия и икроножные мышцы; испытуемые выполняли по 10–12 повторений каждого упражнения с 20-секундным отдыхом; тренировка проводилась с использованием эспандеров, утяжелителей или гантелей;

3) фаза заминки (5 мин.) включала легкую ходьбу и упражнения на растяжку.

После окончания стационарного этапа реабилитации с участниками обсуждали предстоящие 12 недель с продолжением программы реабилитации в домашних условиях с частотой 3 раза в неделю по 40–45 минут в том же объеме, как и на стационарном этапе. Беговая дорожка заменена быстрой ходьбой и подъемами по лестнице.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием специализированного программного обеспечения Statistica 10.0. Для проведения аналитических расчетов были определены типы имеющихся данных. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с использованием критерия Shapiro-Wilk. Распределения, отличные от нормального, описаны при помощи медианы (Me), перцентилей и интерквартильного размаха [Q25 – Q75]. В независимых группах применяли непараметрический критерий Mann-Whitney (U-критерий). Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Yeats. Различия считали статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети, включенные в исследование, по основным антропометрическим показателям не различались (табл. 1).

У всех пациентов была сохранная фракция выброса левого желудочка (Me 70 (66; 74) (табл. 2).

По данным ЭКГ покоя и СМЭКГ нарушений ритма и проводимости, требующих коррекции, у детей не отмечалось.

Значимых межгрупповых различий по показателям КПНТ и оценки силы мышц также не было выявлено (табл. 3).

При анализе мышечной силы, оцененной с помощью кистевого динамометра, оказалось, что у 36 (94,7 %) детей отмечалось снижение силового индекса. Межгрупповые различия по выраженности силы мышц отсутствовали в сравниваемых группах (табл. 4).

Исследование продемонстрировало, что комбинация аэробных динамических нагрузок с силовыми тренировками с индивидуально рассчитанным

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика детей после коррекции врожденного порока сердца, Me [Q25 – Q75], M±SD

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of children after correction of congenital heart disease, Me [Q25 – Q75], M±SD

Показатели	Дети с силовыми тренировками, n = 19	Дети без силовых тренировок, n = 19	p
Возраст, года	13,6 ± 2,1	14,1 ± 2,4	0,78
Рост, см	152,3 [136,7; 161,3]	153,0 [139,4; 163,8]	0,64
Вес, см	45,2 [35,3; 51,1]	46,4 [35,0; 53,4]	0,37
ИМТ, кг/м ²	18,4 [15,3; 20,8]	19,4 [15,7; 22,1]	0,71
Жалобы на утомляемость, n (%)	6 (32)	5 (26)	0,42
Жалобы на боли в сердце, n (%)	1 (6)	2 (11)	0,28
Жалобы на сердцебиение, n (%)	3 (16)	2 (11)	0,67

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Note: BMI — body mass index.

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ детей с ВПС в возрасте 10–16 лет после радикальной коррекции, Me [Q25 – Q75]

Table 2. EchoCG parameters of children with CHD aged 10–16 years after radical correction, Me [Q25 – Q75]

Показатели	Дети с силовыми тренировками, n = 19	Дети без силовых тренировок, n = 19	p
ПЖ, мм	26,5 [21,0; 33,5]	27,5 [22,4; 34,6]	0,31
ЛП, мм	34,6 [26,7; 40,9]	37,0 [28,8; 41,3]	0,19
КСР, мм	27,7 [26,2; 32,5]	29,1 [26,9; 33,6]	0,33
КСО, мл	31,5 [27,0; 39,0]	33,5 [28,0; 40,0]	0,46
КДР, мм	44,3 [39,9; 50,0]	46,5 [39,4; 48,8]	0,41
КДО, мл	81,4 [69,0; 112,1]	85,0 [68,9; 118,0]	0,24
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %	68,5 [64,0; 70,3]	65,0 [63,0; 67,0]	0,67
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	22,7 [20,0; 24,0]	23,4 [20,0; 25,0]	0,72

Примечание: ПЖ — правый желудочек, ЛП — левое предсердие, КСР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛА — легочная артерия.

Note: RV is the right ventricle, LP is the left atrium, CSR is the final systolic size, CSR is the final systolic volume, CDR is the final diastolic size, CDR is the final diastolic volume, LVEF is the left ventricular ejection fraction, LA is the pulmonary artery.

Таблица 3. Исходная сравнительная характеристика показателей КПНТ у детей с врожденными пороками сердца после радикальной хирургической коррекции в зависимости от программы физической реабилитации, Ме [Q25 – Q75]

Table 3. Initial comparative baseline characteristics of CPNT indicators in children with congenital heart defects after radical surgical correction, depending on the physical rehabilitation program, Me [Q25 – Q75]

Показатели	Дети с силовыми тренировками, n = 19	Дети без силовых тренировок, n = 19	p
Пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}), мл/кг/мин	21,2 [18,0; 26,3]	22,4 [18,8; 27,1]	0,43
Мощность переносимой нагрузки, Вт	70 [65,0; 100,7]	65,0 [60,0; 100,0]	0,41
ЧСС в покое, уд/мин	94,5 [92,5; 99,5]	98,1 [94,2; 102,4]	0,47
Максимальная частота сердечных сокращений при КНТП, уд/мин	163,0 [148,0; 171,0]	167,5 [139,0; 173,5]	0,75
Сатурация при физической нагрузке, %	96,5 [96,0; 97,0]	97,0 [94,5; 98,0]	0,66
Соотношение прироста пульса к потреблению O_2 (HR/Vkg-slope), (уд/мл/кг)	7,6 [6,4; 8,2]	7,3 [6,8; 8,9]	0,51
Вентиляторный эквивалент CO_2 (VE/ VCO_2)	25,9 [23,0; 27,9]	24,3 [24,2; 27,4]	0,61

Примечание: КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест.
Note: KPNT is a cardiopulmonary exercise test.

Таблица 4. Исходная сравнительная характеристика показателей силовых функциональных проб у детей с врожденными пороками сердца после радикальной хирургической коррекции в зависимости от программы физической реабилитации, Ме [Q25 – Q75]

Table 4. Initial comparative characteristics of strength functional tests in children with congenital heart defects after radical surgical correction, depending on the physical rehabilitation program, Me [Q25 – Q75]

Показатели	Дети с силовыми тренировками, n = 19	Дети без силовых тренировок, n = 19	p
Силовой индекс (обе руки), %	44,6 [36,0; 52,5]	43,4 [35,0; 51,1]	0,71
Средняя сила хвата, кг	23,3 [16,3; 33,2]	22,5 [16,0; 32,4]	0,63
Становая проба, кг	56,0 [46,0; 100,0]	54 [46,0; 95,0]	0,46

отягощением для каждого ребенка, применявшаяся в течение 2 недель стационарной и 12 недель амбулаторной реабилитации пациентов с ВПС, привела к более выраженному увеличению силы сжатия кисти и силы мышц туловища, оцененным с помощью функционального тестирования (табл. 5).

При сравнении данных спiroвелоэргометрии, представленных в таблице 6, оказалось, что у детей, которые занимались силовыми тренировками, были более высокие показатели $V'O_{2peak}$, более низкие показатели $VE/V'CO_2$ и $HR/Vkg-slope$, что говорит о более высокой работоспособности детей,

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей силовых функциональных проб у детей с корригированными врожденными пороками сердца в динамике в зависимости от программы физической реабилитации, Me [Q25 – Q75]

Table 5. Comparative characteristics of strength functional tests in children with corrected congenital heart defects in dynamics depending on the physical rehabilitation program, Me [Q25 – Q75]

Показатели	Дети с силовыми тренировками, n = 19	Дети без силовых тренировок, n = 19	p
Средняя сила хвата, кг	25,4 [20,3; 36,2]	23,1 [18,7; 33,5]	0,03
Становая проба, кг	73,0 [58,0; 115,0]	58 [50,0; 100,0]	0,02

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей спироэргометрии у детей с корригированными ВПС в динамике в зависимости от программы физической реабилитации, Me [Q25 – Q75]

Table 6. Comparative characteristics of spiroergometry in children with corrected CHD in dynamics depending on the physical rehabilitation program, Me [Q25 – Q75]

Показатели	Дети с силовыми тренировками, n = 19	Дети без силовых тренировок, n = 19	p
Пиковое потребление кислорода (VO ₂ peak), мл/кг/мин	24,7 [2,5; 32,5]	23,1 [20,5; 29,4]	0,04
Мощность переносимой нагрузки, Вт	125,0 [65,0; 140,5]	110,0 [60,0; 120,0]	0,04
ЧСС в покое	96,0 [92,5; 102,5]	98,2 [94,0; 104,4]	0,86
Максимальная частота сердечных сокращений при КРТ, уд/мин	170,0 [151,2; 176,5]	166,5 [149,0; 174,5]	0,75
Сатурация при физической нагрузке, %	98,5 [97,0; 99,0]	97,0 [96,5; 98,0]	0,62
Соотношение прироста пульса к потреблению O ₂ (HR/V kg-slope), уд/мл/кг	5,6 [5,2; 8,0]	6,3 [6,0; 8,9]	0,04
Вентиляционный эквивалент CO ₂ (VE/VCO ₂)	23,9 [23,0; 26,3]	24,3 [24,2; 27,4]	0,05

занимающихся ФТ, в сравнении с детьми, не занимающимися силовыми тренировками.

Кроме того, у них были более высокие показатели переносимой мощности при физической нагрузке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В сравнении с аэробными динамическими упражнениями, упражнения с отягощением обеспечивают более мощный анаболический стимул для гипертрофии мышц и увеличения мышечной силы. Важно отметить, что ряд недавних обзоров

подчеркнули положительную корреляционную связь между сниженной силой мышц и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [15, 16]. Таким образом, сниженная мышечная сила становится модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, состояние скелетных мышц является одним из факторов, влияющих на кардиореспираторную выносливость. А у пациентов с хронической сердечной недостаточностью нарушение функций периферических скелетных мышц относится к одному из основных факторов, способ-

ствующих непереносимости физических нагрузок [17, 18]. Таким образом, существует веское физиологическое обоснование необходимости включения силовых тренировок в реабилитацию детей после коррекции ВПС.

По нашим данным, большинство детей имеют сниженную мышечную силу, что согласуется с результатами других исследований [10, 19, 20]. В работе de Souza R. (2020) большинство (96,9 %) детей с ВПС имели низкую мышечную силу [21]. В исследовании Eshuis G. и соавторов (2023) у детей с восстановленной тетрадой Фалло средние значения показателей мышечной силы были ниже, чем у их здоровых сверстников [11].

Недавний метаанализ показал, что у пациентов с корригированными ВПС силовые тренировки привели к увеличению не только мышечной силы, но и к улучшению физической работоспособности в той же степени, что и аэробные нагрузки. Более того, эффекты аэробных тренировок на физическую работоспособность и мышечную силу были значимо усилены при добавлении силовых упражнений к динамическим аэробным тренировкам [22].

В результате проведенного нами исследования было выявлено, что у пациентов с корригированными ВПС использование в течение 2 недель стационарной и 12 недель амбулаторной реабилитации аэробных динамических нагрузок совместно с силовыми тренировками с индивидуально рассчитанным отягощением привело к более выраженному увеличению силы сжатия кисти и силы мышц туловища, оцененных с помощью функционального тестирования. Кроме того, у детей, которые занимались силовыми тренировками, повысилась физическая работоспособность в сравнении с ровесниками, не выполнявшими силовых упражнений, что проявилось более высокими показателями $VO_2\text{peak}$ и более низкими показателями VE/VCO_2 и $HR/V\text{kg-slope}$. Также у них были более высокие показатели переносимой мощности при физической нагрузке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в течение 2 недель стационарной и 12 недель амбулаторной реабилитации комбинированных аэробных динамических нагрузок с силовыми тренировками с индивидуально рассчитанным отягощением не только привело к более выраженному увеличению мышечной силы, оцененной с помощью функционального тестирования, но и повысило физическую работоспособность детей с корригированными врожденными пороками сердца в сравнении с детьми, выполнявшими только динамические аэробные нагрузки.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, et al. Survival in children with congenital heart disease: have we reached a peak at 97%? Journal of the American Heart Association. 2020; 9(22):C. e017704.
2. Böhm B, Oberhoffer R. Vascular health determinants in children. Cardiovascular diagnosis and therapy. 2019; 9(Suppl 2):S269.
3. Brudy L, Häcker AL, Meyer M, et al. Adults with congenital heart disease move well but lack intensity: a cross-sectional study using wrist-worn physical activity trackers. Cardiology. 2022; 147(1):72–80.
4. De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American heart association. Circulation. 2019; 139(13):e603–e634.
5. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. Current opinion in cardiology. 2017; 32(5):541–556.
6. Dulfer K, Helbing WA, Duppen N, et al. Associations between exercise capacity, physical activity, and psychosocial functioning in children with congenital heart disease: a systematic review // European journal of preventive cardiology. 2014; 21(10):1200–1215.
7. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology // European journal of preventive cardiology. 2012; 19(5):1034–65.
8. Tran D, Maiorana A, Ayer J, et al. Recommendations for exercise in adolescents and adults with congenital heart disease. Progress in cardiovascular diseases. 2020; 63(3):350–366.
9. Brudy L, Meyer M, Oberhoffer R, et al. Move more—be happier? Physical activity and health-related quality of life in children with congenital heart disease. American Heart Journal. 2021; 241:68–73.
10. Neidenbach RC, Oberhoffer R, Pieper L, et al. The value of hand grip strength (HGS) as a diagnostic and prognostic biomarker in congenital heart disease. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2019; 9(Suppl 2): S187.
11. Eshuis G, van Duinen H, Lelieveld OT, et al. Decreased muscle strength in children with repaired tetral-

ogy of Fallot: relation with exercise capacity. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(11):e027937.

12. Thompson P. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription Benefits and Risks Associated with Physical Activity. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2017.

13. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: the Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *European heart journal*. 2021; 42(6):563–645.

14. Shcherbakova MA. Physical development of children and adolescents: methodological recommendations. Vitebsk: VSU named after P. M. Mash-erov. 2017; 57 p. In Russian [Физическое развитие детей и подростков: методические рекомендации / М. А. Щербаклова. Витебск: ВГУ им. П. М. Машерова, 2017. 56 с.].

15. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, et al. Lean mass abnormalities in heart failure: the role of sarcopenia, sarcopenic obesity, and cachexia. *Current problems in cardiology*. 2020; 45(11):100417.

16. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, et al. Muscular strength and cardiovascular disease: an updated state-of-the-art narrative review. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2020; 40(5):302–309.

17. Pandey A, Shah SJ, Butler J, et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(11):1166–1187.

18. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(17):2209–2225.

19. Greutmann M, Le TL, Tobler D, et al. Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart*. 2011; 97(14):1164–1168.

20. Meyer M, Wang Y, Brudy L, et al. Impaired grip strength in children with congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2022; 107(1):47–51.

21. de Souza R. Muscle strength in children and adolescents hospitalized with congenital heart disease. *Clinical Nutrition and Hospital Dietetics*. 2020; 40(4):70–76.

22. Hollings M, Mavros Y, Freeston J, et al. The effect of progressive resistance training on aerobic fitness and strength in adults with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24:1242–1259.

Информация об авторах:

Помешкина Светлана Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алферова Любовь Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлева Елена Владимировна, врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации, клиника Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Pomeshkina Svetlana A., Leading Researcher, Research Laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Alferova Lyubov` S., Junior Research Assistant, Research Laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Yakovleva Elena V., Pediatric Cardiologist at the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Clinic of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Demchenko Elena A., PhD, MD, Chief Researcher, Research Laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.831-005.4-073.756.8

ВОЗМОЖНОСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОГО ПРОТОКОЛА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЕЙШЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Алдатов Р. Х.¹, Фокин В. А.², Труфанов Г. Е.², Климович А. М.²,
Поспелова М. Л.²

¹ Федеральное государственное казенное учреждение «Поликлиника № 4 Федеральной таможенной службы», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алдатов Руслан Хаджимуссаевич,
ФГКУ «Поликлиника № 4 Федеральной
таможенной службы»,
Московский пр., д. 141, стр. 1,
Санкт-Петербург, Россия, 196105.
E-mail: ru-ald@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.12.2024
и принята к печати 14.01.2025

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Самое главное преимущество, которое визуализация предоставляет пациенту с ишемическим инсультом, это быстрое выявление тех случаев, когда, вероятнее всего, будет польза от экстренного лечения. Эта группа включает пациентов, которые страдают от тяжелых неврологических симптомов в связи с окклюзией главной артерии, и тех, кто является кандидатом на реканализацию с помощью внутривенного тромболизиса или интравенного вмешательства для удаления тромба. **Цель.** Разработать усовершенствованный протокол (набор импульсных последовательностей) магнитно-резонансной томографии для больных в острейшем периоде ишемического инсульта. **Материалы и методы.** Проанализирован опыт клинического применения МРТ головного мозга в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова у пациентов с ишемическим инсультом. **Результаты.** Наиболее чувствительным при диагностике ишемических изменений в острейшую стадию развития представляется режим диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). ДВИ имеет большую чувствительность к цитотоксическому отеку по сравнению с FLAIR, что говорит о большей информативности при анализе на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). **Заключение.** Разработанный усовершенствованный протокол МР-исследования больных в острейшем периоде ишемического инсульта позволяет в короткие сроки выявить зону ишемии. Время сканирования около 9 мин., что сопоставимо со временем комплексного КТ-исследования, а с учетом усредненного времени укладки пациента 5 мин. относительные различия во времени «укладка+сканирование» КТ и «укладка+сканирование» МРТ составляют всего 30 %.

Ключевые слова: головной мозг, ДВИ, ишемический инсульт, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, FLAIR

Для цитирования: Алдатов Р.Х., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. и др. Возможности усовершенствованного протокола магнитно-резонансной томографии в диагностике острейшего ишемического инсульта. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):40-49. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-40-49. EDN: UANCOB

THE POSSIBILITIES OF AN IMPROVED MAGNETIC RESONANCE IMAGING PROTOCOL IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

Aldatov R. Kh.¹, Fokin V. A.², Trufanov G. E.², Klimovich A. M.², Pospelova M. L.²

¹ Federal State Government Institution "Polyclinic No. 4 of the Federal Customs Service", Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aldatov Ruslan Kh.,
Polyclinic No. 4 of the Federal Customs
Service,
141 Moskovsky Prospekt, building 1, Saint
Petersburg, Russia, 196105.
E-mail: ru-ald@mail.ru

Received 16 December 2024; accepted 14
January 2025

ABSTRACT

Background. The most important advantage that imaging provides to a patient with ischemic stroke is the rapid identification of those patients who are most likely to benefit from emergency treatment. This group includes patients who suffer from severe neurological symptoms due to occlusion of the main artery, and those who are candidates for recanalization using intravenous thrombolysis or intraarterial intervention to remove a blood clot. **Objective.** To develop an improved protocol (set of pulse sequences) of magnetic resonance imaging for patients in the acute period of ischemic stroke. **Materials and methods.** The experience of clinical use of brain MRI at the Almazov National Medical Research Centre in patients with ischemic stroke is analyzed. **Results.** The most sensitive in the diagnosis of ischemic changes in the most acute stage of development is the DWI regime. The DWI exceeds the value on FLAIR, which indicates greater information content on ADC maps. **Conclusion.** The developed improved protocol of MR examination of patients in the acute period of ischemic stroke makes it possible to identify the ischemic zone in a short time. The scan time is about 9 minutes, which is comparable to the time of a comprehensive CT scan, and taking into account the

average patient's 5-minute laying time, the relative differences in the “laying+scanning” CT and “laying+scanning” MRI time are only 30 %.

Key words: brain, computed tomography, DWI, FLAIR, ischemic stroke, magnetic resonance imaging

For citation: Aldatov RKh, Fokin VA, Trufanov GE, et al. The possibilities of an improved magnetic resonance imaging protocol in the diagnosis of acute ischemic stroke. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):40-49. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-40-49. EDN: UANCOB

Список сокращений: ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения, ИДК — измеряемый коэффициент диффузии, ИП — импульсная последовательность, КТ — компьютерная томография, МР — магнитно-резонансная, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТИА — транзиторная ишемическая атака, DWI (Diffusion Weighted Imaging) — диффузионно-взвешенное изображение, FLAIR (FLuid Attenuation Inversion Recovery) — импульсная последовательность с подавлением сигнала от свободной жидкости, GRE (Gradient Echo) — градиентное эхо.

ВВЕДЕНИЕ

По критериям ВОЗ ишемический инсульт определяют как «острое очаговое неврологическое нарушение с клиническими проявлениями, сохраняющимися в течение более 24 ч., наиболее вероятной причиной которого служит ишемия головного мозга» [1].

Заболеваемость инсультом существенно отличается в разных регионах — от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год. Наименьшая заболеваемость зарегистрирована в скандинавских странах, Нидерландах, Швейцарии (0,38–0,47 на 1000), высокая — в странах Восточной Европы (Болгария, Венгрия) и Российской Федерации (РФ) [2, 3].

В мировом масштабе сосудистые заболевания головного мозга являются доминирующими причинами постоянной нетрудоспособности и долгих периодов стационарного лечения больных, что причиняет явный экономический и социальный ущерб [4, 5].

Заболеваемость повторным инсультом составляет 0,79 на 1000 населения. Доля ишемического

инсульта среди повторных инсультов составляет 87,5 %. Показатель распространенности повторного инсульта среди всех инсультов — 25,5 %, что свидетельствует о недостаточной эффективности вторичной профилактики [6].

В настоящее время наблюдается прогресс в диагностике ишемического инсульта. Перспективные методы и методики нейровизуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), МР-спектроскопия, внедряются в клиническую практику, и благодаря им в последние десятилетия удалось изучить и объяснить механизмы кровоснабжения, определить структуру, особенности кровотока и метаболизма головного мозга [7, 8].

Многие авторы считают, что временной фактор имеет решающее значение в системе оказания помощи при развитии церебральной ишемии и ее последствий. Особое внимание уделяется получению доказательств развития инсультов в первые часы от момента неврологической симптоматики. Все это требует применения специальных методов и методик лучевой диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование включены 43 пациента с клинической картиной, подозрительной на острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, поступивших в первые 24 ч. от момента развития неврологической симптоматики, из них — 25 (58 %) мужчин и 18 (42 %) женщин, в возрасте от 55 и до 81 года.

Все 43 больных находились на стационарном обследовании и лечении в отделении неврологии НМИЦ им. В. А. Алмазова. Анализируемый период — 2019–2020 гг.

Исследование пациентов проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Trio A Tim (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла.

Магнитно-резонансную томографию выполняли с применением радиочастотной головной катушки Head Coil. Больной находился в положении на спине. Центровку лазерной метки осуществляли относительно переносицы.

В комплексное магнитно-резонансное исследование входило: градиентное эхо — GRE, FLAIR, МРТ диффузия, МРТ перфузия, бесконтрастная

Таблица 1. Усовершенствованный протокол МР-исследования

Table 1. Improved MR examination protocol

Импульсная последовательность	Время сканирования
Локалайзер в трех плоскостях	10 с.
МР-диффузия	42 с.
GRE	1 мин. 17 с.
FLAIR	1 мин. 54 с.
МРА 3D TOF (42 среза 1 мм)	1 мин. 35 с.
Экстракраниальные артерии	1 мин. 37 с.
МР-перфузия (при планировании внутрисосудистых вмешательств)	1 мин. 17 с.
Итого:	8 мин. 53 с.

Таблица 2. Параметры сканирования МРТ головного мозга

Table 2. Brain MRI Scan Parameters

ИП	Плоскость	ЧС	ТС, мм	TR, мс	TE, мс	FOV, мм	Dist. factor %	Время сканирования
МР-диффузия	аксиальная	19	5	3100	92	230	30	42 с.
GRE	аксиальная	19	5	486	20	250	20	1 мин. 17 с.
FLAIR	аксиальная	25	4	7000	79	220	30	1 мин. 54 с.
МРА 3D TOF	аксиальная	1	1,30	22	3,86	200	-27,5	1 мин. 35 с.
Vessels neck	аксиальная	40	5	18	3,70	200	-20	29 с.
PC 2D	корональная	1	60	38,9	8,4	200	20	24 с.
Прекоонтрастная f13d cor	корональная	1	1,20	2,66	0,9	500	20	16 с.
Care bolus cor	корональная	1	18	44,4	1,56	400	20	12 с.
Постконтрастная f13d cor	корональная	1	1,20	2,66	0,9	500	20	16 с.
МР-перфузия	аксиальная	13	5	1450	45	230	30	1 мин. 17 с.

ангиография (3D TOF) интракраниальных артерий, при необходимости выполняли МР-ангиографию с контрастированием (подробное описание ниже).

Исследование проводилось только в одной (аксиальной) плоскости сканирования.

Нами разработан усовершенствованный протокол МРТ, в который, помимо сосудов головного мозга, были включены и брахиоцефальные артерии. Параметры импульсных последовательностей, а также их порядок и продолжительность представлены в таблице 1. По сравнению со стандартным исследованием головного мозга, которое занимает обычно около 20 мин., длительность данного протокола сокращена более чем в 2 раза, до 9 мин., и позволяет оптимизировать в том числе общее время «от двери до иглы», что крайне важно в определении тактики лечения, особенно у пациентов в рамках «терапевтического окна» до 4,5 ч.

Исследование пациентов начинали с использования Localizer, получали предварительные срезы головного мозга в 3 плоскостях. Эти изображения в последующем использовали для выставления срезов в других плоскостях. Параметры сканирования представлены в таблице 2. Линия наклонной плоскости области интереса головного мозга проходила через нижнюю точку валика и колена мозолистого тела.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МРТ проведена 43 больным. Всем пациентам МРТ была выполнена спустя 4,5 ч. после появления соответствующих жалоб и развития неврологической симптоматики, чаще всего с целью верификации зоны поражения головного мозга при симптомах инсульта.

Применялся наш МРТ-алгоритм, который позволяет за 8 мин. 53 с. определиться с фактом и объемом ишемического повреждения.

Провели анализ между выраженностью неврологической симптоматики и объемом инфаркта в первые 24 ч. по данным ДВИ (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что между показателями обнаружена значимая положительная умеренная корреляция ($p < 0,0001$).

Провели корреляционный анализ между выраженностью неврологической симптоматики и объемом инфаркта в первые 24 ч. по данным ДВИ (рис. 1).

У каждого пациента при больших значениях ДВИ были и высокие цифры NIHSS.

Из таблицы 4 следует, что между показателями есть сильная положительная значимая корреляция $R_s = 0,634$, $p < 0,0001$.

У каждого пациента значение ДВИ превышает значение FLAIR, что говорит о большей информативности на ИДК картах. Из рисунка 2 следует, что между измерениями FLAIR и ДВИ наблюдается высокая статистически значимая корреляция ($p = 2 \cdot 10^{-9}$).

Из таблицы 5 следует, что при поступлении пациентов в сроки от 4,5 до 6 ч. от момента появления патологии чаще обнаруживалось повышение интенсивности МР-сигнала на FLAIR (вазогенный отек) и повышение интенсивности МР-сигнала на ДВИ с фактором взвешивания $b = 1000$ (соответствует цитотоксическому отеку).

Зависимость между значениями FLAIR и ДВИ практически идеально (с высокой точностью в пределах относительной ошибки в 5 %) описывается уравнением линейной регрессии вида $Y = A + B \times X$. Точка пересечения (интерсепт) статистически не отличается от нуля, коэффициент регрессии

Таблица 3. Анализ связи между выраженностью неврологической симптоматики и объемом инфаркта в первые 24 ч. по данным ДВИ

Table 3. Data analysis between the severity of neurological symptoms and the volume of infarction in the first 24 hours according to DWI

Показатель	N	Mean	Median	Min	Max	Lower Quartile	Upper Quartile	Std. Dev.
Объем повреждения по ДВИ	43	11,86	10,80	3,50	24,10	9,20	13,90	4,40
Шкалы инсульта Национального института здоровья NIHSS (при поступлении)	43	4,51	4,00	0,00	14,00	1,00	7,00	4,02

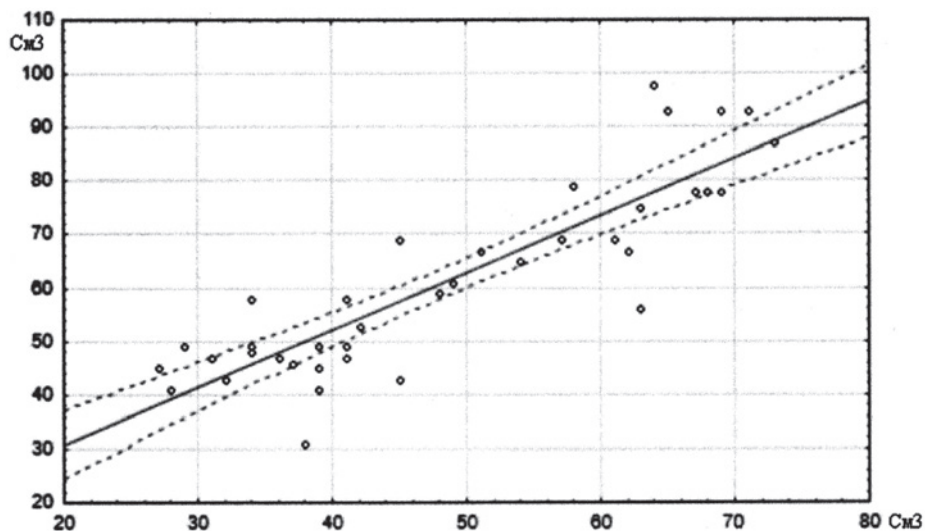


Рис. 1. Корреляционный анализ показателей объема повреждения по ДВИ (b1000) и NIHSS (при поступлении)

Figure 1. Correlation analysis of damage volume indicators for DWI (b1000) and NIHSS (upon admission)

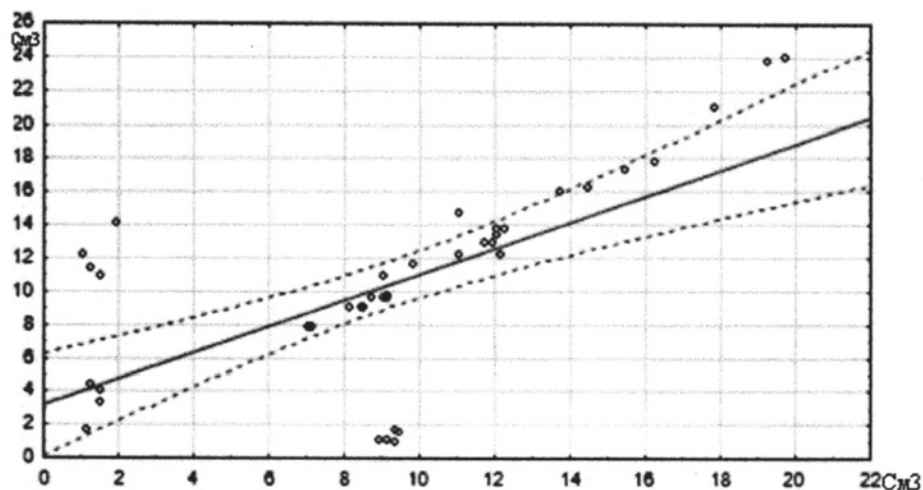


Рис. 2. Корреляционный анализ объема повреждения на ДВИ и FLAIR

Figure 2. Correlation analysis of damage volume on DWI and FLAIR

(наклон) статистически не отличается от 1. Это означает, что согласованность между результатами измерений FLAIR и ДВИ практически идеальная и что с помощью выведенного уравнения регрессии с большой точностью по значению одной из величин можно предсказать значение другой: по значению FLAIR — значение ДВИ и наоборот. В итоге измерения FLAIR и ДВИ через 4,5 ч. после развития у пациентов признаков инсульта практически совпадают и взаимозаменяемы, но статистически значимо в пользу ДВИ.

Таким образом, отсутствие различий в объеме поражения при использовании МРТ в режимах DWI и FLAIR может указывать на время, прошедшее с начала инсульта, как 4,5 ч. и более.

ОБСУЖДЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография становится все более доступной в качестве альтернативы методу визуализации при острейшем инсульте, помимо стандартных импульсных последователь-

Таблица 4. Корреляционный анализ объема повреждения в режимах FLAIR и ДВИ**Table 4. Correlation analysis of damage volume in FLAIR mode and DWI**

Показатель	N	Mean	Median	Min	Max	Lower Quartile	Upper Quartile	Std. Dev.
Объем повреждения в режиме FLAIR	43	9,14	9,10	1,00	19,70	7,10	12,00	4,83
Объем повреждения по ДВИ (b1000)	43	10,39	9,90	1,10	24,10	7,90	13,90	5,91

Таблица 5. Корреляционный анализ объема повреждения в режимах FLAIR и ДВИ у пациентов во временном диапазоне от 4,5 до 6 ч.**Table 5. Correlation analysis of the volume of damage in the FLAIR mode and DWI in patients in the time range from 4.5 to 6 hours**

Показатель	N	Mean	Median	Min	Max	Lower Quartile	Upper Quartile	Std. Dev.
Объем повреждения в режиме FLAIR	9	19,47	0,60	0,00	114,00	0,00	17,00	33,17
Объем повреждения в режиме ДВИ (b1000)	9	28,23	11,60	0,40	118,40	1,90	51,00	35,99

ностей, включает в себя: ангиографию, МР-диффузию и МР-перфузию [9, 10].

Некоторые исследователи утверждают, что наиболее надежным критерием в диагностике инсульта в первые часы является изменение интенсивности МР-сигнала от вещества мозга [11, 12].

В настоящее время актуально использование МРТ в приемном отделении.

В исследовании Honig S. E. и соавторов (2017) после установки МР-томографа в приемное отделение (ПО) увеличилось применение МРТ у пациентов с инсультopodobной клиникой. МРТ в ПО заменило те МРТ, которые раньше выполнялись стационарно, при этом общее количество МРТ на одного пациента не изменилось. У большего числа лиц, поступающих в инсультное отделение, действительно был инсульт, поэтому средний койко-день у пациентов без инсульта уменьшился, поскольку они выписывались быстрее, чем больные с инсультом. Установка МРТ в ПО приводит к повышению эффективности и точности диагностики и лечения пациентов с инсультподобной клиникой, без риска недооценки ТИА или эволюционирующих инсультов при наличии отрицательных МРТ в ПО.

МРТ становится все более доступной в качестве альтернативы методу визуализации при остром инсульте [14, 15].

Долгое время МРТ не могла визуализировать острые кровоизлияния, особенно субарахноидальные, что ограничивало ее применение в первой линии диагностики. Появились градиентное эхо и SWAN (SWI) импульсные последовательности, которые позволяют увидеть даже микрокровоизлияния [16].

ДВИ представляет собой, по мнению большинства авторов, наиболее раннюю чувствительную методику обнаружения цитотоксического отека [17].

По мнению одних экспертов, начальные изменения церебрального кровотока на МР-исследованиях визуализируются в первые минуты от начала неврологической симптоматики. Другие ученые утверждают, что начальные изменения можно выявить не ранее чем через 30–40 мин. [18, 19].

В работе Thomalla G. и коллег (2009) дана сравнительная характеристика возможностей ДВИ и FLAIR в первые часы от момента инсульта. Отмечалось несоответствие при положительном ДВИ и отрицательном FLAIR в первые 3 ч. и ранее, при увеличении временного показателя до 6 ч. чувствительность FLAIR составила 100 %. ДВИ-FLAIR несоответствие — первые исследования продемонстрировали достаточно высокую чувствительность, но низкую специфичность в диагностике сроков давности от 3 до 6 ч. [20]. В последующем

эти работы легли в основу клинических рекомендаций по отбору пациентов для тромболизиса с неизвестной давностью возникновения неврологического дефицита [21].

По мнению одних ученых, изменение интенсивности МР-сигнала на ДВИ определяется в течение первого часа, по мнению других — не ранее 2–3 ч. от дебюта заболевания [22, 23].

Клиническая картина не позволяет достоверно определить тип инсульта (ишемический или геморрагический), поэтому выполнение МРТ головного мозга является обязательным для всех пациентов с подозрением на инсульт [24].

Применение метода диффузионно-взвешенных изображений при МРТ-исследовании позволяет диагностировать патологические изменения в первые минуты и часы от развития ишемического инсульта. По сравнению с традиционными T2- и T1-взвешенными изображениями, ДВИ более чувствительны к ранним изменениям вещества головного мозга при инсульте. Метод ДВИ обладает 94%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью в первые 6 ч. развития инсульта [24].

Разработанный усовершенствованный протокол МР-исследования больных в острейшем периоде ишемического инсульта позволяет в короткие сроки определиться с диагнозом. Сканирование занимает около 9 мин., что сопоставимо с продолжительностью комплексного КТ-исследования, а с учетом усредненного времени укладки пациента (5 мин.) относительные различия во времени «укладка+сканирование КТ» и «укладка+сканирование МРТ» составляют всего 20 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее распространенной неврологической причиной тяжелой инвалидности и смерти.

В мировом масштабе сосудистые заболевания головного мозга доминируют среди причин постоянной нетрудоспособности и долгих периодов стационарного лечения больных, что причиняет явный экономический убыток.

Многие авторы считают временной фактор решающим в развитии церебральной ишемии и ее последствий, особого внимания заслуживает определение инсультов в первые часы от момента неврологической симптоматики, все это требует применения специальных методов и методик лучевой диагностики.

Таким образом, целью нашего исследования явилось улучшение ранней диагностики острейшего ишемического инсульта на основании выполнения

протокола (набор импульсных последовательностей) с учетом применения магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Likhachev SA, Gonchar IA, Nedz'ved' GK. Basic therapy of ischemic stroke in patients with arterial hypertension. Meditsinskie novosti=Medical news. 2006;7:37–41. In Russian [Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзьведь Г.К. Базисная терапия ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией. Медицинские новости. 2006;7:37–41].
2. Gusev EI. Neurology. National leadership. Vol. 1. / E. I. Gusev, A. N. Kononov, V. I. Skvorcova, A. B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. P. 299. In Russian [Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство. Том 1. / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Кононова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 299 с.].
3. Yoshimura S. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region / S. Yoshimura, N. Sakai, H. Yamagami, et al. // N. Engl. J. Med. 2022;386(14):1303–1313.
4. Silva GS. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke / G. S. Silva, R. G. Nogueira // Continuum (Minneapolis). 2020;26(2):310–331.
5. Krotchenkova MV. The main factors determining the prognosis of recovery after ischemic stroke. / M.V. Krotchenkova, A. S. Kadykov, Yu. D. Barhatov, et al. // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova=The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(5–2):333–334. In Russian [Кротенкова М.В. Основные факторы, определяющие прогноз восстановления после ишемического инсульта / М. В. Кротенкова, А. С. Кадыков, Ю. Д. Бархатов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019;119(5–2):333–334].
6. Stahovskaya LV, Klochihina OA, Bogatyreva MD, Chugunova SA. Analysis of epidemiological indicators of recurrent strokes in the regions of the Russian Federation (based on the results of the territorial population registry 2009–2014). Consilium Medicum. 2016;18(9):8–1. In Russian [Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). Consilium Medicum. 2016;18(9):8–11].

7. Hasanova DR. Stroke. Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: methodological recommendations. / D. R. Hasanova, V. I. Danilov. 2nd ed., revised and additional. Moskva: GEOTAR-Media, 2018. P. 30–33. In Russian [Хасанова Д.Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / Под ред. Д. Р. Хасановой, В. И. Данилова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 30–33].
8. Goyal M. Challenging the Ischemic Core Concept in Acute Ischemic Stroke Imaging / M. Goyal, J. M. Ospel, B. Menon, et al. // *Stroke*. 2020;51(10):3147–3155.
9. Fokin VA. MRI in the diagnosis of ischemic stroke: a textbook. / V. A. Fokin, S. N. Yanishevskij, A. G. Trufanov // *Voenno-medicinskaya akademiya im. S. M. Kirova*. SPb: ELBI-SPb, 2012. P. 96. In Russian [Фокин В.А. МРТ в диагностике ишемического инсульта: учебное пособие / В. А. Фокин, С. Н. Янишевский, А. Г. Труфанов // Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2012. 96 с.].
10. Yang SH. Four Decades of Ischemic Penumbra and Its Implication for Ischemic Stroke / S. H. Yang, R. Liu // *Transl. Stroke Res*. 2021;12(6):937–945.
11. Fokin VA. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of ischemic stroke: A textbook. / V. A. Fokin. SPb: VMedA, 2008. P. 69. In Russian [Фокин В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта: учебное пособие / В. А. Фокин. СПб: ВМедА, 2008. 69 с.].
12. Subudhi A. Automated approach for detection of ischemic stroke using Delaunay Triangulation in brain MRI images / A. Subudhi, U. R. Acharya, M. Dash, et al. // *Comput Biol Med*. 2018; 103:116–129.
13. Honig SE. The impact of installing an MR scanner in the emergency department for patients presenting with acute stroke-like symptoms. / S. E. Honig, L. S. Babiarz, E. L. Honig, S. Mirbagheri // *Clin Imaging*. 2017;45:65–70.
14. Praveen GB. Ischemic stroke lesion segmentation using stacked sparse autoencoder / G. B. Praveen, A. Agrawal, P. Sundaram, S. Sardesai // *Comput. Biol. Med*. 2018;99:38–52.
15. Kauw F. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Kauw, R. A. P. Takx, W. A. M. de Jong, et al. // *Cerebrovasc. Dis*. 2018;45(5–6):279–287.
16. Ciccone A. Endovascular treatment for acute ischemic stroke / A. Ciccone, L. Valvassori, M. Nichelatti // *N. Engl. J. Med*. 2013;368(10):904–913.
17. Wenger KJ. Fast MRI sequences for clarification of acute neurological symptoms. / K. J. Wenger, E. Hattingen // *Radiologe*. 2020;60(3):208–215.
18. Diomidova VN. Studying the possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of ischemic stroke / V. N. Diomidova, M. A. Fedorov, L. P. Migushkina, et al. // *Dnevnik kazanskoj medicinskoj shkoly=Diary of the Kazan medical School*. 2016. No. 2. P. 24–28. In Russian [Диомидова В.Н. Изучение возможностей магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемического инсульта / В. Н. Диомидова, М. А. Федоров, Л. П. Мигушкина и др. // *Дневник казанской медицинской школы*. 2016. № 2. С. 24–28].
19. Shin DH. Proximal hyper-intense vessel sign on initial FLAIR MRI in hyper-acute middle cerebral artery ischemic stroke: a retrospective observational study / D. H. Shin, S. K. Han, J. H. Lee // *Acta. Radiol*. 2021;62(7):922–931.
20. Thomalla G. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less / G. Thomalla, P. Rossbach, M. Rosenkranz, et al. // *Ann. Neurol*. 2009;65(6):724–732.
21. Clinical protocol “Reperfusion therapy of ischemic stroke”. Moscow, 2019. In Russian [Клинический протокол «Реперфузионная терапия ишемического инсульта». М., 2019].
22. Levashkina IM. Diffusion tensor MRI is a modern method for assessing microstructural changes in brain matter (literature review) / I. M. Levashkina, S. V. Serebryakova, A. Yu. Efimcev // *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Medicina=Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2016;4:39–54. In Russian [Левашкина И.М. Диффузионно-тензорная МРТ — современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы) / И. М. Левашкина, С. В. Серебрякова, А. Ю. Ефимцев // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2016;4:39–54].
23. Maruyama D. FLAIR vascular hyperintensity with DWI for regional collateral flow and tissue fate in recanalized acute middle cerebral artery occlusion / D. Maruyama, T. Yamada, M. Murakami, et al. // *Eur. J. Radiol*. 2021. No. 135. P. 109490.
24. Clinical guidelines “Ischemic stroke and transient ischemic attack”. Moscow, 2024. In Russian [Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака». М., 2024].

Информация об авторах:

Алдатов Руслан Хаджимуссаевич, к.м.н., заведующий отделением, врач-рентгенолог ФГКУ «Поликлиника № 4 Федеральной таможенной службы»;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им.

В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Климович Анастасия Михайловна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии с клиникой, декан факультета довузовского образования и молодежной науки Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors Information:

Aldatov Ruslan Kh., Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Radiologist at the Polyclinic No. 4 of the Federal Customs Service;

Fokin Vladimir A., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiological Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher of the Radiology Research Department;

Klimovich Anastasia M., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology with Clinic, Dean of the Faculty of Pre-University Education and Youth Science of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre, head of the Research Institute of Neuroclinical Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831.9-008.8-073.756.8

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Береговский Д. А., Филин Я. А., Климович А. М., Дорохова Д. Д.,
Труфанов Г. Е.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Береговский Даниил Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: bereg.daniil96@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.01.2025
и принята к печати 07.02.2025

РЕЗЮМЕ

Глимфатическая система головного мозга играет важную роль в удалении метаболических отходов и поддержании гомеостаза центральной нервной системы. Нарушения ее функционирования связаны с развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Современные методы лучевой диагностики, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастным усилением, функциональную МРТ и диффузионно-взвешенную визуализацию, позволяют изучать динамику ликвотока и процессы глимфатического клиренса.

В данной статье рассматриваются актуальные подходы к визуализации глимфатической системы, их диагностические возможности и перспективы применения в клинической практике.

Ключевые слова: глимфатическая система, лучевая диагностика, нейровизуализация, нейродегенеративные заболевания, МРТ

Для цитирования: Береговский Д.А., Филин Я.А., Климович А.М. и др. Современные подходы к применению лучевых методов исследования для визуализации глимфатической системы головного мозга. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):50-57. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-50-57. EDN: UDMJMF

MODERN APPROACHES TO THE APPLICATION OF RADIATION RESEARCH METHODS FOR VISUALIZATION OF THE GLYMPHATIC SYSTEM OF THE BRAIN

Beregovskii D. A., Filin Ya. A., Klimovich A. M., Dorohova D. D., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Beregovskii Daniil A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: bereg.daniil96@mail.ru

Received 15 January 2025; accepted
07 February 2025

ABSTRACT

The glymphatic system of the brain plays an important role in removing metabolic waste and maintaining the homeostasis of the central nervous system. Disorders of its functioning are associated with the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. Modern methods of radiation diagnostics, including contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI, and diffusion-weighted imaging, allow us to study the dynamics of cerebrospinal fluid flow and glymphatic clearance processes.

This article discusses current approaches to the visualization of the glymphatic system, their diagnostic capabilities and prospects for application in clinical practice.

Key words: glymphatic system, MRI, neurodegenerative diseases, neuroimaging, radiological diagnosis

For citation: Beregovskii DA, Filin YaA, Klimovich AM, et al. Modern approaches to the application of radiation research methods for visualization of the glymphatic system of the brain. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):50-57. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-50-57. EDN: UDMJMF

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследование глимфатической системы головного мозга приобретает все большее значение в связи с ростом распространенности нейродегенеративных заболеваний [1, 2]. Глимфатическая система, впервые описанная в 2012 году группой исследователей под руководством Маикена Недергаарда [1], представляет собой уникальную систему очистки мозга, которая использует цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) для удаления метаболитических отходов через периваскулярные пространства. Глимфатическая система функционирует как специализированная макроскопическая система очистки межклеточного пространства головного мозга, тесно связанная с цереброспинальным кровотоком и лимфатической системой организма [2, 3]. Она играет ключевую роль в поддержании гомеостаза мозга, способствуя удалению метаболитов, включая токсичные белки, такие как амилоид-бета и тау-белок, что особенно важно для предотвращения нейродегенеративных заболеваний [4, 5].

Механизм работы глимфатической системы включает в себя несколько ключевых этапов:

1. введение ЦСЖ в периваскулярные пространства артерий [1, 6];
2. движение жидкости через интерстициальное пространство мозга, обеспечиваемое градиентом давления и активностью аквапоринов [5, 7];
3. выведение продуктов метаболизма и токсинов через венозные сосуды и лимфатические структуры, расположенные в области основания черепа [3, 8, 9].

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С УЧЕТОМ ЕЕ МЕХАНИЗМА РАБОТЫ

Современные методы визуализации позволяют оценивать функциональное состояние глимфатической системы и выявлять ее нарушения. Так как механизм работы системы основан на циркуляции ЦСЖ через периваскулярные пространства, наиболее информативными методами являются: динамическая контрастная МРТ (DCE-MRI), диффузионно-взвешенная МРТ (DWI) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [10].

Применение DCE-MRI позволяет отслеживать движение контрастного вещества в ЦСЖ и его проникновение в ткани мозга, что дает возможность изучать эффективность глимфатического клиренса [11].

DWI и трактография помогают анализировать межклеточный транспорт жидкости и его нарушение

[12], а ПЭТ-сканирование может быть использовано для оценки накопления и удаления нейротоксинов, таких как амилоид-бета и тау-белок [13].

Развитие новых технологий визуализации, включая молекулярные маркеры и усовершенствованные МР-протоколы, позволит более детально исследовать работу глимфатической системы и ее связь с нейродегенеративными процессами [14]. Кроме того, методы оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяют оценивать изменения в ликвородинамике и выявлять аномалии ликворного транспорта [15].

МР-спектроскопия (MRS) дает возможность изучать молекулярный состав тканей мозга и динамику метаболитов, связанных с нарушением глимфатической функции [16].

Радионуклидные методы, такие как однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и ПЭТ, позволяют исследовать метаболические процессы в мозге, выявлять накопление патологических белков и оценивать динамику ликворообращения [17, 18].

Важным направлением остается комбинирование различных методов визуализации, что повышает точность диагностики и эффективность оценки функционального состояния глимфатической системы [19].

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Магнитно-резонансная томография с контрастированием

Использование гадолиний-содержащих контрастных веществ (например, Gadoteridol, Gadobutrol) позволяет отслеживать циркуляцию ЦСЖ и ее проникновение в ткань мозга через периваскулярные пространства [19, 20]. Динамическая контрастная МРТ (DCE-MRI) применяется для оценки эффективности глимфатического клиренса, а также для изучения проникновения и выведения жидкостных маркеров через гематоэнцефалический барьер [21, 22]. Исследования показали, что использование DCE-MRI в сочетании с диффузионно-взвешенной МРТ (DWI) дает возможность более детально анализировать взаимосвязь между ликворным обменом и метаболитическими процессами в головном мозге [23].

Дополнительно используются методики, такие как фазово-контрастная МРТ (PC-MRI), которая позволяет количественно оценивать движение жидкости и выявлять нарушения ликвородинамики [24, 25]. Также применяется артериальная спинозная маркировка (ASL-MRI), обеспечивающая

неинвазивную оценку церебрального кровотока, который тесно связан с ликвородинамическими процессами.

Современные разработки в области молекулярной визуализации предлагают использование специфических контрастных агентов, таких как маркеры аквапоринов, которые могут дать более точную информацию о механизме работы лимфатической системы [26, 27]. Развитие таких методик МРТ, как магнитно-резонансная спектроскопия (MRS), позволяет проводить анализ молекулярного состава тканей и оценивать изменения в динамике метаболитов, отражающих состояние ликворного обмена [28].

Комбинированное использование различных методик, включая мультифазовую МРТ и трактографию, открывает новые перспективы в изучении патологий, связанных с дисфункцией лимфатической системы, таких как нейродегенеративные заболевания и посттравматические изменения мозга [4, 5, 29–32].

Диффузионно-взвешенная МРТ

Диффузионно-взвешенная визуализация и трактография позволяют изучать направление движения воды в мозге, что может быть полезно для исследования ликвородинамики и межклеточного обмена [33]. Методика DTI (diffusion tensor imaging) помогает в картировании путей ликворного транспорта, а также в оценке диффузии жидкости через межклеточные пространства и выявлении возможных нарушений ликворного обмена [34].

Дополнительно DWI применяется для количественной оценки коэффициента диффузии воды, что позволяет выявлять аномалии в мозговых структурах, связанные с нейродегенерацией или воспалительными процессами [35]. Снижение диффузии может указывать на повышенное внутримозговое давление или нарушение ликворообращения, в то время как повышенная диффузия может свидетельствовать о гибели клеток и утрате тканевой целостности [32].

Исследования показывают, что аномалии в диффузионных параметрах могут быть связаны с патологическими изменениями, такими как накопление токсичных метаболитов, отек мозга и нарушения аквапорин-опосредованного транспорта воды [36]. Кроме того, трактография, основанная на данных DTI, дает возможность анализировать изменения в анатомии белого вещества и взаимосвязь между ликвородинамикой и нейрональными путями [1].

В последнее время появилось направление исследования взаимодействия лимфатической системы с различными отделами мозга на основе диффузионных параметров, что открывает новые

перспективы для диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями ликворообмена [37].

Функциональная МРТ

Изучение активности лимфатической системы в разные фазы сна и бодрствования возможно с использованием функциональной МРТ, что позволяет выявлять связи между нарушением сна и патологическими процессами в головном мозге [5]. Исследования показывают, что в фазе медленного сна активность лимфатической системы значительно повышается, что способствует эффективному выведению токсинов, таких как β -амилоид и тау-белок, а также продуктов клеточного метаболизма [1]. Этот процесс связан с усилением циркуляции ЦСЖ через периваскулярные пространства, что способствует очищению межклеточного матрикса мозга [38]. В фазе бодрствования эффективность этого механизма снижается, что может приводить к накоплению патологических белков, развитию воспалительных процессов и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний [39]. Данные функциональной МРТ также свидетельствуют о том, что нарушения сна, в частности снижение продолжительности медленного сна, могут коррелировать с ухудшением работы лимфатической системы и ускорением развития когнитивных нарушений [40].

Использование функциональной МРТ в сочетании с артериальной спиновой маркировкой (ASL) дополнительно позволяет неинвазивно оценивать динамику кровотока, что тесно связано с активностью ликворного обмена [41]. Благодаря данной методике можно визуализировать периваскулярный поток жидкости и определять зоны с потенциальными нарушениями ликворообращения [21]. Изменения в этих параметрах могут служить ранними биомаркерами нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, и предшествовать клиническим проявлениям [5].

Недавние исследования подтверждают, что снижение функциональной связи между различными зонами мозга, выявляемое с помощью фМРТ, может коррелировать с нарушениями работы лимфатической системы и снижением эффективности очистки мозга [38]. В частности, наблюдается корреляция между ухудшением ликворного обмена и накоплением токсичных белков, что может ускорять патологические процессы [39]. Кроме того, функциональная МРТ в сочетании с методикой сосудозависимого контраста (BOLD-фМРТ) позволяет анализировать влияние различных факторов, включая возраст, качество сна и наличие сосудистых патологий, на состояние лимфатической системы [40].

Таким образом, фМРТ с ASL представляет собой важный инструмент в изучении динамики ликворного транспорта и его связи с когнитивными нарушениями [41].

Методики радионуклидной диагностики

Позитронно-эмиссионная томография с использованием радиофармпрепаратов, таких как [18F]-флуордезоксиглюкоза ([18F]-FDG) и [11C]-PIB (Pittsburgh compound B), играет важную роль в исследовании метаболических процессов головного мозга [21]. Эти радиофармпрепараты позволяют визуализировать распределение глюкозного метаболизма и патологическое накопление амилоидных отложений, что важно для ранней диагностики и мониторинга развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [42].

Метод ПЭТ обеспечивает высокую чувствительность при изучении динамики накопления патологических белков, включая β -амилоид и тау-белок, в различных структурах мозга [43]. Это особенно важно для определения предсимптомных стадий заболеваний и оценки эффективности экспериментальных терапий, направленных на очистку мозга от токсичных метаболитов [44]. Современные исследования также используют ПЭТ с новыми радиофармпрепаратами, такими как [18F]-flortaucipir, который селективно связывается с тау-белком, позволяя изучать его накопление в зависимости от стадии заболевания [45].

Дополнительно однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) применяется для оценки мозгового кровотока и функциональной активности различных областей мозга [46]. Эта методика особенно полезна при анализе лимфатического клиренса, так как позволяет изучать механизмы ликвородинамики и выявлять ранние нарушения обмена метаболитов [47]. ОФЭКТ с использованием радиофармпрепаратов — [99mTc]-НМРАО или [123I]-iomazenil, может предоставлять информацию о нейровоспалении и функциональном состоянии нейронных сетей [1].

Благодаря использованию гибридных технологий, таких как ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ, исследователи могут одновременно получать структурную, функциональную и метаболическую информацию о мозге, что повышает точность диагностики и углубляет понимание механизмов нейродегенерации [21]. Будущие направления развития включают создание новых радиофармпрепаратов, способных специфически визуализировать различные компоненты лимфатической системы, а также разработку методик количественного ана-

лиза ликворообращения и метаболических изменений в мозге [43].

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Интеграция данных различных методов визуализации позволяет комплексно оценивать состояние лимфатической системы и ее возможные дисфункции, что особенно важно в диагностике и мониторинге нейродегенеративных заболеваний [49, 24]. В будущем развитие новых контрастных агентов, таких как гадолиний-содержащие соединения, направленные на специфическую маркировку ликворного потока, а также совершенствование методик молекулярной визуализации, позволит получать более точные данные о функциональном состоянии системы [50, 51].

Улучшение пространственного и временного разрешения МРТ, внедрение 7-Тесловых аппаратов и расширение функциональных методик (например, динамической контрастной перфузии) дадут возможность изучать тонкие механизмы клиренса метаболитов в режиме реального времени [52].

Комбинация методов, таких как DCE-MRI, DWI и ПЭТ, а также использование новых радиофармпрепаратов, направленных на отслеживание специфических белков и нейровоспалительных маркеров, позволит получать более точные сведения о состоянии мозгового ликворообращения и выявлять патологические изменения на доклинической стадии [53, 54].

Дополнительные исследования направлены на стандартизацию протоколов визуализации, разработку количественных критериев оценки эффективности работы лимфатической системы и поиск новых биомаркеров, которые могут служить индикаторами раннего развития нейродегенеративных заболеваний [55].

В перспективе возможно применение методов искусственного интеллекта для автоматизированного анализа изображений и выявления скрытых патологических изменений [56].

Перспективными направлениями остаются:

1. Разработка более чувствительных радиофармпрепаратов для ПЭТ-сканирования лимфатической активности [57];
2. Применение искусственного интеллекта для анализа изображений и выявления ранних маркеров патологии [56];
3. Введение методов стимуляции лимфатической системы с целью замедления нейродегенерации [54].

ВЫВОДЫ

Применение лучевых методов исследований в визуализации глимфатической системы головного мозга представляет собой перспективное направление современной нейровизуализации. Использование МРТ, ПЭТ и комбинированных методов визуализации позволяет получать детальную информацию о функционировании этой системы и ее роли в развитии нейродегенеративных заболеваний.

Дальнейшие исследования направлены на улучшение визуализационных методик и внедрение их в клиническую практику для диагностики и мониторинга патологий центральной нервной системы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid Beta. *Science Translational Medicine*. 2012;4(147):147ra111.
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature*. 2015;523(7560):337–341.
3. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991–999.
4. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*. 2015;40(12): 2583–2599.
5. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373–7.
6. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014;76(6):845–861.
7. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends Neurosci*. 2020;43(7):458–466.
8. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2019;5(2):eaav5447.
9. Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, Proulx ST. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun*. 2017;8:1434.
10. Benveniste P, Lee SR, et al. Glymphatic system dysfunction in neurodegeneration. *Neuroimaging*. 2020.
11. Smith HH, Hayes RA, Jackson TK, et al. DCE-MRI applications in glymphatic function assessment. *J. Neurosci. Methods*. 2021.
12. Liu MW, Zhang L, Choi SW, et al. Diffusion tensor imaging in glymphatic circulation. *Neuroimage*. 2019.
13. Brown KR, Johnson AC. PET imaging of amyloid and tau in neurodegenerative diseases. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2021.
14. Morris LG, Anderson SK. Emerging imaging techniques in glymphatic function. *Radiology*. 2022.
15. Harding AF, Wang AC. Optical coherence tomography for assessing CSF dynamics. *Opt. Lett*. 2020.
16. Thomson EM, Thompson BC. MRS in understanding brain glymphatics. *Neuroimage Clin*. 2021.
17. Kwon SW, Smith JM. SPECT/CT in neurodegeneration. *J. Nucl. Med*. 2022.
18. Lee DH, Cheng PG. PET imaging and metabolic evaluation of neurodegenerative diseases. *J. Alzheimer's Dis*. 2020.
19. Harris PL, Watts GN. Combined imaging techniques in glymphatic system diagnostics. *Brain Imaging and Behavior*. 2023.
20. Iliff JJ, et al. Cerebral Arterial Pulsation Drives Paravascular CSF–Interstitial Fluid Exchange in the Murine Brain. *Journal of Neuroscience*. 2013.
21. Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity — Glymphatic pulsation mechanisms? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016.
22. Ringstad G, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight*. 2018.
23. Mestre H, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nature Communications*. 2018.
24. Benveniste H, Liu X, Koundal S, et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*. 2019;65(2):106–119.
25. Yamada S, et al. Visualization of cerebrospinal fluid movement with phase-contrast magnetic resonance imaging. *Neurosurgical Review*. 2015.
26. Taoka T, Naganawa S. Glymphatic imaging using MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51:11–24.
27. Smith AF, et al. Arterial spin labeling MRI and cerebrovascular reactivity in neurodegenerative disease. *Neuroimage: Clinical*. 2020.
28. Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, Petry KG. Aquaporin and brain diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014 May;1840(5):1554–65.
29. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev*. 2022 Apr 1;102(2):1025–1151.

30. MacIntosh BJ, et al. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in neuroscience. *NeuroImage*. 2019.
31. Lundgaard I, et al. Glymphatic clearance of lactate from the rodent brain: The role of astrocytic aquaporin-4. *Journal of Physiology*. 2017.
32. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):1016–1024.
33. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316–329.
34. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*. 2015;40(12):2583–2599.
35. Taoka T, Naganawa S. Neurofluid dynamics and the glymphatic system: A neuroimaging perspective. *Neuroscience*. 2020;437:40–50.
36. Yamada S, Nakagawa S. Cerebrospinal Fluid Physiology and Its Implication for the Pathogenesis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgical Review*. 2019;42(2):275–290.
37. Linninger AA, Tangen K, Hsu CY, Frim DM. Cerebrospinal fluid mechanics and its coupling to cerebrovascular dynamics. *Annual Review of Fluid Mechanics*. 2017;49:117–148.
38. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*. 2020.
39. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of sleep disruption on the glymphatic system in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*. 2015.
40. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science Advances*. 2019.
41. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017.
42. Herholz K. PET studies in dementia. *Annals of Nuclear Medicine*. 2003.
43. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clinical Neuroscience*. 2005.
44. Jack CR Jr, et al. The role of β -amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2010.
45. Villemagne VL, et al. Amyloid imaging with PET in Alzheimer's disease: Progress and perspectives. *Molecular Psychiatry*. 2012.
46. Chien DT, et al. Tau imaging using PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014.
47. Lassen NA. Cerebral blood flow and neuroimaging. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1999.
48. Brooks DJ. Imaging neuroinflammation in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*. 2016.
49. Iliff JJ, Nedergaard M. Glymphatic fluid transport in the central nervous system: implications for neurodegenerative diseases. *Neuron*. 2013.
50. Ringstad G, Eide PK. Glymphatic MRI: Imaging of cerebrospinal fluid influx, diffusivity, and clearance. *Neuroimage*. 2021.
51. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the awake brain. *Nat Commun*. 2018.
52. Lee H, Mortensen K, Sanggaard S, et al. In Vivo Evidence for a Glymphatic System in the Mouse Brain. *Sci Transl Med*. 2014.
53. Harrison IF, Siow B, Akilo AB, et al. Non-invasive imaging of glymphatic function. *Fluids Barriers CNS*. 2018.
54. Reeves BC, Karimy JK, Kuchinad A, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020.
55. Taoka T, Naganawa S. Neurofluid dynamics and glymphatic system imaging: A review. *Front Neurosci*. 2022.
56. van Veluw SJ, Charidimou A, Bounomia N, et al. AI-driven approaches for glymphatic imaging analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023.
57. Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu Rev Pathol*. 2018.

Информация об авторах:

Береговский Даниил Андреевич, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филин Яна Альбертовна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Климович Анастасия Михайловна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дорохова Дария Дмитриевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Beregovskii Daniil A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Filin Yana A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Klimovich Anastasiya M., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Dorohova Dariya D., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., doctor of medical sciences, professor, head of the department of radiation diagnostics and medical imaging with clinic of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 004.8:61:615.014

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ И В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Галагудза М. М., Торопова Я. Г., Конради А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.2025
и принята к печати 29.01.2025

РЕЗЮМЕ

В статье представлены основные направления применения искусственного интеллекта в разработке лекарственных препаратов и в организации и выполнении экспериментальных исследований. Показано, каким образом технологии искусственного интеллекта могут помочь в сокращении сроков трансляционного цикла и в ускорении разработок. Приведены примеры успешной реализации таких проектов. Освещены преимущества подхода и основные тренды.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, медицинский эксперимент, разработка лекарств

Для цитирования: Галагудза М.М., Торопова Я.Г., Конради А.О. Применение искусственного интеллекта в экспериментальной медицине и в разработке новых лекарственных препаратов. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):58-65. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-58-65. EDN: WXFJFJ

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN EXPERIMENTAL STUDIES AND IN DRUG DESIGN

Galagudza M. M., Toropova Ya. G., Konradi A. O.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galagudza Michael M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 09 January 2025; accepted
29 January 2025

ABSTRACT

The paper addresses the role of Artificial intelligence (AI) in modern drug design and experimental work in biomedicine. It is shown how AI technologies can accelerate discovery and innovations and decrease the time of translational cycle. Advantages of AI and modern approaches are presented.

Key words: artificial intelligence, drug design, machine learning, medical experiment

For citation: Galagudza MM, Toropova YaG, Konradi AO. Artificial intelligence in experimental studies and in drug design. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):58-65. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-58-65. EDN: WXF XFJ

Список сокращений: ИИ — искусственный интеллект, КИ — клинические исследования, ЛП — лекарственные препараты, МО — машинное обучение, AI/ML (Artificial intelligence vs. machine learning) — искусственный интеллект/машинное обучение.

Искусственный интеллект (ИИ) относится к программным продуктам, имитирующим «интеллектуальные процессы, характерные для людей, такие как способность рассуждать, находить смысл, обобщать или учиться на прошлом опыте» [1]. Машинное обучение (МО) является основной областью ИИ для создания прогностических моделей путем применения обучающих выборок и постепенного повышения способности к прогнозированию на основе опыта [2]. Интеграция ИИ и МО в исследования на животных показала многообещающие перспективы для улучшения трансляции и воспроизводимости, дополняя традиционные подходы, такие как моделирование патологии на животных. ИИ и МО могут оптимизировать доклинические исследования с использованием моделей на животных, анализируя сложные датасеты, улучшая экспериментальный дизайн и прогнозируя результаты. Эта интеграция позволяет исследователям извлекать более значимую информацию из экспериментов на животных [3]. Объединение проанализированных с помощью ИИ/МО данных, полученных на экспериментальных моделях, с клиническими данными позволяет лучше транслировать результаты. Этот интегрированный подход помогает преодолеть разрыв между доклиническими и клиническими исследованиями, повышая релевантность результатов на экспериментальных моделях для заболеваний человека. Сочетание транскриптомного анализа (изучение паттернов экспрессии генов) в ткани человеческого мозга от пациентов с болезнью Альцгеймера и в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера, выполненное с помощью МО, позволило выявить дисфункциональные сигнальные пути, связанные с возбуждающей нейротрансмиссией — процессом, имеющим решающее значение для функционирования мозга [4]. Это может способствовать стандартизации экспериментальных протоколов и анализа данных в исследованиях на животных, способствуя повышению воспроизводимости. Автоматизированные инструменты анализа помогают снизить вариабельность результатов и повысить надежность результатов в разных лабораториях [5]. Использование алгоритмов МО для оптимизации дозировки лекарств в экспериментальных моделях эпилепсии позволило опре-

делить режимы дозирования, которые снижают частоту и тяжесть приступов, одновременно сводя к минимуму потенциальную токсичность [6]. Интеграция больших данных, полученных как на экспериментальных моделях, так и в исследованиях на людях с использованием ИИ/МО, позволяет ученым выявлять общие черты и различия между видами [7]. ИИ используется для автоматического отслеживания и анализа движений животных в их естественной или контролируемой среде. Это помогает понять модели поведения, социальные взаимодействия и реакции на изменения окружающей среды [8]. Различные платформы, включая MoSeq, DeepHL, DeepPoseKit, SLEAP и DeepLabCut, используют методы глубокого обучения для оценки поведения животных. DeepLabCut, в частности, является широко используемой платформой глубокого обучения для поведенческого анализа, устраняя многочисленные ограничения и обеспечивая надежное отслеживание поведения в различной среде [9]. Алгоритмы МО можно обучить распознавать отдельных животных на основе их индивидуальных анатомических особенностей или метки. Это особенно полезно при изучении социальной иерархии и взаимодействия в группах [10]. Это также ускоряет открытие новых лекарств, прогнозируя потенциальную эффективность и побочные эффекты фармацевтических субстанций [11]. Достижения в области химического синтеза, в том числе с применением микрофлюидики, биологического тестирования и интеграции систем ИИ для итеративного улучшения дизайна синтеза, формируют основу для автоматизации этих процессов [12]. Создание предпочитающих алкоголь и восприимчивых к апоморфину линий крыс путем селективного разведения направлено на экспериментальное моделирование алкоголизма и шизофрении. Эти фенотипы, на которые влияют генетические факторы, требуют тщательного поведенческого анализа [13]. МО может улучшить данный метод, выявляя животных с наиболее подходящим поведением, оптимизируя процесс перед тем, как приступить к более сложной задаче разведения нескольких поколений животных [14].

Байесовские модели МО, обученные на данных высокопроизводительного скрининга, помогли репозиционировать никардипин и аналогичные дигидропиридиновые ингибиторы кальциевых каналов для лечения синдрома Питта-Хопкинса — редкого наследственного заболевания, проявляющегося признаками расстройств аутистического спектра (РАС) [15]. Алгоритмы МО используются для прогнозирования функциональных последствий изменения последовательности аминокислот

в потенциалзависимых кальциевых, а также натриевых ионных каналах, которые были связаны с энцефалопатией, шизофренией и РАС [16, 17].

Применение ИИ в прогнозировании токсичности происходит одновременно с увеличением доступности данных и нарастанием возможностей аналитических алгоритмов [18]. Интегрированные подходы ИИ могут совершить революцию в токсикологии, прогнозируя неблагоприятные эффекты новых химических веществ и уменьшая объем испытаний на животных. Экспертные системы первого поколения в последнее время эволюционировали в статистические модели и модели машинного обучения, такие как количественный анализ структура-активность (QSAR) [19]. Современный этап включает глубокое обучение и использование нейронных сетей для прогнозирования токсичности. Один из инструментов (DeerTox) стандартизирует химическую структуру соединений с последующим вычислением множества химических дескрипторов, используемых в качестве входных данных для методов МО. Впоследствии DeerTox проходит обучение, оценку и сборку наиболее эффективных моделей в ансамбли. В итоге система прогнозирует токсичность новых соединений [20]. Структура глубокого обучения моделирует токсичность, одновременно используя данные *in vitro*, *in vivo* и клинические данные. Предварительно обученные приложения SMILES и отпечатки пальцев Моргана являются двумя различными входными молекулярными моделями. Многозадачная модель глубокого обучения демонстрирует высокую точность прогнозирования токсичности по различным конечным точкам, включая токсичность в клинических условиях [21]. В частности, по сравнению с текущими моделями в продукте MoleculeNet использование предварительно обученных молекулярных приложений SMILES улучшает прогноз клинической токсичности. Новая гибридная нейронная сеть (HNN), названная HNN-Tox, предложена для прогнозирования токсичности в широком диапазоне доз [22]. Этот инновационный подход объединяет две нейронные сети разной структуры, а именно: сверточную нейронную сеть и прямую нейронную сеть типа многослойного персептрона. Интеграция продукта eToxPred в существующие протоколы позволяет создавать настраиваемые библиотеки для виртуального скрининга. Это облегчает исключение молекул-кандидатов, которые могут представлять потенциальные риски токсичности или оказаться сложными для синтеза [23].

Сочетанное использование ИИ/МО и экспериментальных моделей позволяет решать разнообразные проблемы, включая применение в различных

областях и организациях для сбора полных наборов данных, содержащих клиническую, нейровизуализационную, генетическую и биохимическую информацию как от животных, так и от людей. Этот совместный подход будет способствовать разработке надежных моделей AI/ML, умеющих извлекать значимые результаты из различных источников данных [24]. Поскольку технологии AI/ML продолжают развиваться, крайне важно уделять первостепенное внимание этическим соображениям при использовании этих инструментов, особенно при работе с конфиденциальными данными. Обеспечение конфиденциальности и ответственных методов обработки данных имеет важное значение для поддержания общественного доверия и объединения исследовательских усилий [25]. Модели AI/ML, разработанные с использованием экспериментальных данных, должны проходить тщательную проверку в клинических условиях. Валидационные исследования с участием различных человеческих популяций в реальных клинических условиях имеют важное значение для обеспечения надежности и обобщаемости моделей [26]. Следует отметить, что интеграция AI и ML с исследованиями на животных имеет огромный потенциал для научных открытий.

Возможности искусственного интеллекта для более быстрого и эффективного создания лекарств поразили воображение, заставив крупные фармацевтические компании увеличить инвестиции в стартапы и партнерства с использованием искусственного интеллекта. Тем не менее, полное применение этой технологии еще не реализовано. Генеративный ИИ достиг «пика завышенных ожиданий» в 2023 году, масштабное внедрение зрелых инициатив в области ИИ в фармацевтике остается скорее исключением, чем правилом. Недавний всплеск внедрения говорит о том, что технология находится на ранней стадии массового внедрения. Значительное число фармацевтических компаний ожидают от этой технологии повышения эффективности затрат в ближайшем будущем. В общей сложности 40 % руководителей фармацевтических компаний включают ожидаемую экономию от использования искусственного интеллекта в свои бюджеты на 2024–2025 годы, а 60 % поставили цели по снижению затрат или повышению производительности. В то время как искусственный интеллект становится все более распространенным в исследовательских лабораториях, ни один препарат, созданный на основе ИИ, еще не появился на рынке, что свидетельствует о долгом пути от инноваций к реально одобренной терапии.

В целом можно выделить следующие важные тенденции, которые определяют участие ИИ в раз-

работке новых лекарств и экспериментальной медицине [27–29]:

1. Все большее число лекарств-кандидатов, созданных с помощью искусственного интеллекта, проходят клинические испытания. По мере того как технологии искусственного интеллекта становятся все более востребованными в фармацевтике, все большее число лекарств и вакцин, созданных с помощью искусственного интеллекта, проходят клинические испытания. Биотехнологические компании, специализирующиеся на ИИ, и их фармацевтические партнеры с 2015 года включили в клинические испытания 75 созданных на основе ИИ молекул, продемонстрировав ежегодный рост более чем на 60 %. Эти молекулы охватывают широкий спектр потенциальных показаний. Онкология занимает особенно видное

место, на нее приходится около 50 % молекул, обнаруженных с помощью ИИ в ходе испытаний 1-й и 2-й фаз.

2. Молекулы, обнаруженные с помощью ИИ, имеют больше шансов на успех. Молекулы, идентифицированные с помощью ИИ, демонстрируют больший успех в ранних клинических испытаниях, чем те, которые были обнаружены с использованием традиционных методов. Испытания лекарств, созданных с помощью ИИ, на этапе 1 показали, что показатели успеха составляют 80–90 %, что значительно выше, чем средние показатели по отрасли за всю историю (40–65 %). В ходе испытаний фазы 2 вероятность успеха для молекул, обнаруженных с помощью искусственного интеллекта, составляет 40 %, что соответствует средним историче-

Таблица 1. Примеры ЛП, созданных при помощи ИИ в клинических исследованиях (*данные адаптированы с сайта clinicaltrials.gov)

Table 1. Examples of drugs created using AI in clinical trials (*data adapted from the website clinicaltrials.gov)

Препарат	Разработчик	Описание	Фаза КИ	Показание
REC-2282	Recursion	Низкомолекулярный пангистондеацетилазный ингибитор	2/3	Нейрофиброматоз 2 типа
REC-994	Recursion	Низкомолекулярный перехватчик супероксид-аниона	2	Мозговые артериовенозные мальформации
REC-4881	Recursion	Низкомолекулярный ингибитор MEK1 и MEK2	2	Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки
INS018_055	InSilico Medicine	Низкомолекулярный ингибитор	2	Идиопатический легочный фиброз
BEN-2293	Benevolent AI	Топический пантирозинкиназный ингибитор	2a	Атопический дерматит
EXS-21546	Exscientia & Evotec	Антагонист аденозиновых A2A рецепторов	1b/2	Солидные опухоли с высоким уровнем аденозина
RLY-4008	Relay Therapeutics	Ингибитор рецепторов FGF2	1/2	FGF2-ассоциированная холангиокарцинома
EXS-4318	Exscientia	Ингибитор протеинкиназы C- θ	1/2	Воспалительные и аутоиммунные заболевания
BEN-8744	Benevolent AI	Низкомолекулярный ингибитор ФДЭ10	1	Язвенный колит

ским показателям. Но хотя методы ИИ особенно эффективны при определении свойств, сходных с лекарственными, и оптимизации молекул для обеспечения безопасности, предстоит дальнейшая деятельность по разработке методов искусственного интеллекта для повышения эффективности [30].

3. Искусственный интеллект потенциально может удвоить производительность НИОКР. Многообещающие показатели успеха на ранних этапах разработки молекул, созданных с помощью ИИ, указывают на потенциал существенно повысить эффективность данных разработок. Если эти тенденции сохранятся на третьем этапе и далее, можно ожидать повышения вероятности успешного прохождения молекулой всех клинических этапов с 5–10 % до 9–18 %. Такое повышение производительности позволит компаниям-разработчикам либо сократить затраты и ресурсы на тот же объем производства, либо увеличить количество новых лекарств, выводимых на рынок при тех же ограничениях ресурсов [31].

4. Алгоритмы искусственного интеллекта могут помочь разобраться в лавине данных omics-технологий. Наборы данных Omics, охватывающие такие области, как геномика, протеомика и метаболомика, являются ценным источником данных для разработки лекарств, но они также могут быть большими, поскольку объем информации в рамках отдельных исследований достигает терабайта или петабайта. К счастью, методы машинного обучения способны навести порядок в этом хаосе. С точки зрения разработки лекарств, алгоритмы искусственного интеллекта позволяют идентифицировать лекарственные мишени и биомаркеры быстрее, чем традиционные методы. Они также могут пролить свет на механизмы заболевания, предоставляя данные для обучения моделей, которые смогут лучше прогнозировать эффективность лекарств, токсичность и индивидуальную реакцию пациентов [32].

5. Появляются новые инновационные инструменты ИИ. В последние годы интерес к генеративным моделям искусственного интеллекта резко возрос [33–35]. В области разработки лекарств фармацевтическая промышленность изучила потенциал таких моделей для создания малых молекул. Эти модели могут создавать новые химические структуры с желаемыми свойствами, оптимизируя такие факторы, как сродство к связыванию, селективность и фармакокинетические профили. Моделируя молекулярные взаимодействия *in silico*, эти инструменты значительно сокращают время и затраты, связанные с традиционными методами разработки лекарств. Прогностическая аналитика может по-

мочь в определении приоритетности соединений, помогая исследователям решить, какие соединения выбрать. Модели искусственного интеллекта анализируют исторические данные об эффективности лекарств, токсичности и результатах клинических испытаний, чтобы предсказать вероятность успеха новых соединений. Эти знания помогают исследователям сосредоточить свои усилия на наиболее многообещающих кандидатах, тем самым повышая эффективность процесса разработки лекарств. Влияние распространяется не только на клинические исследования. Прогнозируя реакцию пациентов и определяя их оптимальную популяцию, эти инструменты повышают эффективность исследований и показатели успешности. Кроме того, алгоритмы искусственного интеллекта могут непрерывно анализировать данные исследований и рекомендовать корректировки в режиме реального времени для оптимизации безопасности и эффективности. В смежной области технологии искусственного интеллекта также используются для перепрофилирования существующих лекарств для новых терапевтических целей. Анализируя имеющиеся данные об одобренных для клинического использования лекарственных препаратах, модели искусственного интеллекта могут определять для них новые показания, ускоряя процесс разработки и снижая затраты, связанные с выводом новых лекарств на рынок [36].

6. Крупные фармацевтические компании налаживают стратегические партнерские отношения с фирмами, осуществляющими свою деятельность в области информационных технологий, для использования опыта в области искусственного интеллекта. При внедрении новых технологий фундаментальным критерием является определение того, какие инструменты создавать и какие существующие продукты и услуги покупать. В фармацевтической отрасли многие компании предпочитают опираться на стратегические партнерские отношения, одновременно увеличивая штат сотрудников, разбирающихся в искусственном интеллекте, и повышая свой уровень владения данными. Например, Eli Lilly и Novartis заключили важные партнерские соглашения с Isomorphic Labs, дочерней компанией Alphabet, для разработки лекарств на основе искусственного интеллекта. Еще одним вопросом для рассмотрения является обеспечение конфиденциальности информации, что связано с глобальной обеспокоенностью подходом OpenAI к обучению моделей и использованием данных, которые не были одобрены для обучения. Поскольку количество новых общедоступных данных для обучения моделей быстро сокращается, это высвечивает новые под-

ходы, которые такие компании, как OpenAI, могут использовать для получения доступа к частным данным, чтобы продолжать совершенствовать свои модели и повышать конкурентоспособность.

В заключение следует отметить, что революция в науке, обусловленная развитием технологий ИИ, всерьез коснулась сегодня области медицинского эксперимента и дизайна лекарственных препаратов, а также движется в сторону проведения клинических исследований и оценки данных реальной клинической практики [37]. И высока вероятность, что в ближайшие два десятилетия произойдет существенный сдвиг в технологиях, методах и формах проведения медицинских исследований, когда традиционные модели и стадии разработки лекарств сменятся новыми компьютерными технологиями, что ускорит внедрение инноваций и существенно изменит мир медицинской науки.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bali J, Garg R, Bali RT. Artificial intelligence (AI) in healthcare and biomedical research: Why a strong computational/AI bioethics framework is required? *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:3–6.
- Mitchell TM. *Machine Learning*. Nachdr. New York: McGraw-Hill. 2013.
- Cortes C, Vapnik V. Supportvector networks. *Mach Learn*. 1995;20:273–97.
- Khatri P, Roedder S, Kimura N, et al. A common rejection module (CRM) for acute rejection across multiple organs identifies novel therapeutics for organ transplantation. *J Exp Med*. 2013;210:2205–21.
- Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Statistics versus machine learning. *Nat Methods*. 2018;15:233–4.
- Colic S, Wither RG, Lang M, et al. Prediction of antiepileptic drug treatment outcomes using machine learning. *J Neural Eng*. 2017;14:016002.
- Sequencing and beyond: Integrating Molecular “Omics” for Microbial Community Profiling | *Nature Reviews Microbiology*. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3451>. [Last accessed on 2023 Nov 24].
- A Movement Ecology Paradigm for Unifying Organismal Movement Research *PNAS*. Available from: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0800375105>. [Last accessed on 2023 Nov 24].
- DeepLabCut: Markerless Pose Estimation of UserDefined Body Parts With Deep Learning. *Nature Neuroscience*. Available from <https://www.nature.com/articles/s41593-018-0209-y>. [Last accessed on 2023 Dec 16].
- Regularized S-map for Inference and Forecasting with Noisy Ecological Time Series — Cenci — 2019 — *Methods in Ecology and Evolution* — Wiley Online Library. Available from: <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/2041-210X.13150>. [Last accessed on 2023 Nov 24].
- Generating Focused Molecule Libraries for Drug Discovery with Recurrent Neural Networks | *ACS Central Science*. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.7b00512>. [Last accessed on 2023 Nov 24].
- Schneider G. Automating drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:97–113.
- Colombo G, Agabio R, Lobina C, et al. Sardinian alcohol-preferring rats: A genetic animal model of anxiety. *Physiol Behav*. 1995;57:1181–5.
- Dzieweczynski TL, Gill CE, Perazio CE. Opponent familiarity influences the audience effect in male — Male interactions in Siamese fighting fish. *Anim Behav*. 2012;83:1219–24.
- Ekins S, Gerlach J, Zorn KM, et al. Repurposing approved drugs as inhibitors of K (v) 7.1 and Na (v) 1.8 to Treat Pitt Hopkins syndrome. *Pharm Res*. 2019;36:137.
- Heyne HO, Baez-Nieto D, Iqbal S, et al. Predicting functional effects of missense variants in voltage-gated sodium and calcium channels. *Sci Transl Med*. 2020;12:eaay6848.
- Vatansever S, Schlessinger A, Wacker D, et al. Artificial intelligence and machine learningaided drug discovery in central nervous system diseases: Stateofthearts and future directions. *Med Res Rev*. 2021;41:1427–73.
- Hartung T. *Toxicology — The evolving role of artificial intelligence in advancing toxicology and modernizing regulatory science*. *ALTEX*. 2023;40:559–70.
- Cherkasov A, Muratov EN, Fourches D, et al. QSAR modeling: Where have you been? Where are you going to? *J Med Chem*. 2014;57:4977–5010.
- Mayr A, Klambauer G, Unterthiner T, Hochreiter S. DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Front Environ Sci* 2016;3. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2015.00080>. [Last accessed on 2024 Jan 18].
- Sharma B, Chenthamarakshan V, Dhurandhar A, et al. Accurate clinical toxicity prediction using multi-task deep neural nets and contrastive molecular explanations. *Sci Rep*. 2023;13:4908.
- Limbu S, Zakka C, Dakshanamurthy S. Predicting doserange chemical toxicity using novel hybrid deep machine-learning method. *Toxics*. 2022;10:706.
- Pu L, Naderi M, Liu T, et al. eToxPred: A machine learningbased approach to estimate the toxicity of drug candidates. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20:2.

25. Costabal FS, Matsuno K, Yao J, et al. Machine learning in drug development: Characterizing the effect of 30 drugs on the QT interval using Gaussian process regression, sensitivity analysis, and uncertainty quantification. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2019;348:313–33.
26. The Ethics of Algorithms: Mapping the Debate — Brent Daniel Mittelstadt, Patrick Allo, Mariarosaria Taddeo, Sandra Wachter, Luciano Floridi; 2016. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2053951716679679>. [Last accessed on 2023 Nov 24].
27. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *BMC Med.* 2015;13:1.
28. Sahu A, Mishra J, Kushwaha N. Artificial Intelligence (AI) in Drugs and Pharmaceuticals. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2022;25(11):1818–1837. DOI:10.2174/1386207325666211207153943. PMID: 34875986.
29. Sarkar C, Das B, Rawat VS, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 19;24(3):2026. DOI:10.3390/ijms24032026. PMID: 36768346; PMCID: PMC9916967.
30. Gupta R, Srivastava D, Sahu M, et al. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers.* 2021 Aug;25(3):1315–1360. DOI:10.1007/s11030-021-10217-3. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844136; PMCID: PMC8040371.
31. Shiammala PN, Duraimutharasan NKB, Vaseeharan B, et al. Exploring the artificial intelligence and machine learning models in the context of drug design difficulties and future potential for the pharmaceutical sectors. *Methods.* 2023 Nov;219:82–94. DOI:10.1016/j.ymeth.2023.09.010. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37778659.
32. Yang X, Wang Y, Byrne R, et al. Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery. *Chem Rev.* 2019 Sep 25;119(18):10520–10594. DOI:10.1021/acs.chemrev.8b00728. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31294972.
33. Schneider G, Clark DE. Automated Automated de novo drug design: Are we nearly there yet? *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2019;58(32):10792–10803. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201814681> PMID: 30730601
34. Schneider G. Generative models for artificially-intelligent molecular design. *Mol. Inform.* 2018;37(1–2):1880131. <http://dx.doi.org/10.1002/minf.201880131> PMID: 29442446
35. Putin E, Asadulaev A, Ivanenkov Y, et al. Reinforced Adversarial Neural Computer for de novo Molecular Design. *J. Chem. Inf. Model.* 2018;58(6):1194–1204. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00690> PMID: 29762023
36. Hayik SA, Dunbrack R, Jr, Merz KM, Jr. A mixed QM/MM scoring function to predict protein-ligand binding affinity. *J. Chem. Theory Comput.* 2010;6(10):3079–3091. <http://dx.doi.org/10.1021/ct100315g> PMID: 21221417
37. Paul D, Sanap G, Shenoy S, et al. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov. Today.* 2021;26(1):80–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010> PMID: 33099022
38. Ghosh A, Choudhary G, Medhi B. The pivotal role of artificial intelligence in enhancing experimental animal model research: A machine learning perspective. *Indian J Pharmacol.* 2024 Jan 1;56(1):1–3.

Информация об авторах:

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Торопова Яна Геннадьевна, д.б.н., заместитель директора по научной работе Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий НИО артериальной гипертензии, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Galagudza Mikhail M., MD, DSc, director of the Institute Experimental Medicine which is a structural unit of Almazov National Medical Research Centre, professor and corresponding member of the Russian Academy of Sciences;

Toropova Yana G., Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for Scientific Work at the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., PhD, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Research at the Almazov National Medical Research Centre; Head of the Research Institute of Arterial Hypertension, Head of the Department of Healthcare Management and Economics at the Institute of Medical Education at the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.133-089

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ПОЛОЖЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО КРАЯ СТЕНТА В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ АНЕВРИЗМ ОФТАЛЬМИЧЕСКОГО СЕГМЕНТА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Бобинов В. В.¹, Рожченко Л. В.¹, Горощенко С. А.¹, Гагай А. А.²,
Самочерных К. А.¹, Петров А. Е.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», Екатеринбург, Россия

Контактная информация:

Бобинов Василий Витальевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: neyro.bobinov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.2025
и принята к печати 31.01.2025

РЕЗЮМЕ

Введение. Аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии встречаются достаточно редко и составляют не более 5 % от всех внутричерепных аневризм. Стент-ассистенция с использованием laser-cut стентов является важной опцией и до появления плетеных стентов была основной в эндоваскулярном лечении аневризм сложной конфигурации. **Цель.** Исследование направлено на анализ особенностей имплантации ассистирующего стента во внутреннюю сонную артерию с учетом анатомических характеристик ее сифона (место типичного коллапса и недораскрытия стента при остром угле переднего колена), влияющих на повышение радикальности выключения аневризмы из кровотока, а также оценку безопасности и эффективности методики laser-cut стент-ассистенции в лечении аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ пациентов из базы данных с 2013 по 2016 гг. Были включены все пациенты с аневризмами офтальмического сегмента, которым выполнялась окклюзия аневризм с использованием любого laser-cut self-expanding нитинолового ассистирующего стента. Проведен анализ техники имплантации и точек позиционирования стента, интраоперационных и послеоперационных осложнений, первичных и отдаленных ангиографических результатов

(Raymond-Roy Occlusion Classification, RROC). **Результаты.** 57 пациентов с 57 аневризмами офтальмического сегмента внутренней сонной артерии, оперированные с использованием методики laser-cut стент-ассистенции, были включены в исследование (Enterprise I: 53 аневризмы; Neuroform: 4 аневризмы). Первично тотально выключены из кровотока (RROC I) — 37 (64,9 %), субтотально (RROC II) — 14 (24,6 %) и частично (RROC III) — 6 (10,5 %). Радикальное выключение аневризмы из кровотока было достигнуто во всех случаях при использовании модифицированной технологии имплантации стента (proximal-edge position, n = 24) — при использовании короткого, 14 мм, стента Enterprise (n = 8), а также при позиционировании стента Enterprise из средней мозговой артерии во внутреннюю сонную артерию до естественного изгиба артерии в переднем колене сифона (проксимальный конец стента соответствует шейке аневризмы вне зависимости от длины самого стента) (n = 16). Аналогичные результаты по радикальности были достигнуты при использовании стента Neuroform (n = 4). При стандартной имплантации (средняя треть стента соответствует шейке аневризмы) стента Enterprise (n = 29), только в 9 наблюдениях достигнуто радикальное выключение аневризмы из кровотока. На контрольной ангиографии в срок не ранее 6 месяцев аневризмы радикально выключены (RROC I) у 43 (75,4 %) пациентов, субтотально (RROC II) — у 5 (8,8 %) и частично (RROC III) — у 9 (15,8 %). **Заключение.** Эндоваскулярные оперативные вмешательства с использованием стент-ассистенции в лечении больных с аневризмами офтальмического сегмента внутренней сонной артерии являются эффективными, но из-за дизайна стента ключевую роль в достижении радикального результата лечения имеет форма сифона внутренней сонной артерии. Персонализированная оценка анатомических и морфометрических особенностей аневризмы и несущей ее артерии, в частности анализ кривизны естественных изгибов сифона, при выборе типа и длины ассистирующего стента являются ключевыми моментами для достижения оптимального результата операции и снижения рисков развития осложнений. Предлагаемая нами методика имплантации, при которой применяется proximal-edge position, позволяет вне зависимости от длины используемого стента достигнуть радикального результата окклюзии аневризмы и минимизировать риски коллапса стента и ишемических осложнений. Персонализированный подход к выбору коротких ассистирующих стентов является следствием применяемой методики proximal-edge position, так как при этом не требуется выводить избыточную длину стента в среднюю мозговую артерию.

Ключевые слова: внутричерепная аневризма, модификация имплантации стента, офтальмический сегмент внутренней сонной артерии, положение проксимального края стента, стент-ассистенция, эндоваскулярное лечение, laser-cut стент

Для цитирования: Бобинов В.В., Рожченко Л.В., Горощенко С.А. и др. Персонализированный подход к выбору положения проксимального края стента в эндоваскулярном лечении аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2025;5(1):66-78. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-66-78. EDN: WYHVRK

PERSONALIZED SELECTION OF PROXIMAL-EDGE POSITION OF STENT IN ENDOVASCULAR OPHTHALMIC ANEURYSMS TREATMENT

Bobinov V. V.¹, Rozhchenko L. V.¹, Goroshchenko S. A.¹, Gagay A. A.², Samochernykh K. A.¹, Petrov A. E.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author:

Bobinov Vasilii V.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: neyro.bobinov@yandex.ru

Received 09 January 2025; accepted
31 January 2025

ABSTRACT

Background. Aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery are quite rare and account for no more than 5 % of all intracranial aneurysms. Stent-assistance using Laser-cut stents is an important option and before the advent of braided stents was the mainstay in the endovascular treatment of complex aneurysms. The study is aimed at analyzing the peculiarities of assisting stent implantation into the internal carotid artery taking into account the anatomical characteristics of its siphon (the place of typical collapse and under-opening of the stent at acute anterior knee angle), influencing the increase of radicality of aneurysm disconnection from the blood flow, as well as evaluating the safety and efficacy of Laser-cut stent-assistance technique in the treatment of aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery. **Design and methods** a retrospective analysis of patients from the database from 2013 to 2016 was performed. All patients with ophthalmic segment aneurysms who underwent aneurysm occlusion using any laser-cut self-expanding nitinol assisted stent were included. Stent implantation technique and positioning points, intraoperative and postoperative complications, primary and distant angiographic results (Raymond-Roy Occlusion Classification, RROC) were analyzed. **Results.** 57 patients with 57 aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery operated using laser-cut stent-assist technique were included in the study (Enterprise I: 53 aneurysms; Neuroform: 4 aneurysms). Primary total (RROC I) — 37 (64.9 %), subtotal (RROC II) — 14 (24.6 %) and partial (RROC III) — 6 (10.5 %) were switched off from blood flow. Radical aneurysm disconnection from the blood flow was achieved in all cases using a modified stent implantation technique (proximal-edge position $n = 24$) — when using a short 14 mm Enterprise stent ($n = 8$), as well as when positioning the Enterprise

stent from the middle cerebral artery into the internal carotid artery up to the natural bend of the artery in the anterior knee of the siphon (the proximal end of the stent corresponds to the aneurysm neck regardless of the length of the stent itself) (n = 16). Similar results in terms of radicalization were achieved with the Neuroform stent (n = 4). At standard implantation (middle third of the stent corresponds to the aneurysm neck) of the Enterprise stent (n = 29), only in 9 observations radical disconnection of the aneurysm from the blood flow was achieved. On control angiography at the term not earlier than 6 months aneurysms were radically excluded (RROC I) in 43 (75.4 %) patients, subtotally (RROC II) in 5 (8.8 %) and partially (RROC III) in 9 (15.8 %) patients. **Conclusions.** Endovascular surgical interventions using stent-assistance in the treatment of patients with aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery are effective, but due to the stent design, the shape of the internal carotid artery siphon plays a key role in achieving a radical treatment result. Personalized assessment of anatomical and morphometric features of the aneurysm and the aneurysm-bearing artery, in particular, the analysis of the curvature of the natural curvature of the siphon, when choosing the type and length of the assisting stent are the key points for achieving the optimal result of the operation and reducing the risks of complications. The proposed method of implantation using proximal-edge position allows to achieve a radical result of aneurysm occlusion regardless of the stent length and minimize the risks of stent collapse and ischemic complications. A personalized approach to the choice of short assisting stents is a consequence of the proximal-edge position technique, as it is not necessary to lead the excessive stent length into the middle cerebral artery.

Key words: endovascular treatment, intracranial aneurysm, ophthalmic segment of internal carotid artery aneurysm, proximal-edge position, stent-assisted coiling, the laser-cut stent, the stent implantation modification

For citation: Bobinov VV, Rozhchenko LV, Goroshchenko SA, et al. Personalized selection of proximal-edge position of stent in endovascular ophthalmic aneurysms treatment. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):66-78. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-66-78. EDN: WYHVVRK

ВВЕДЕНИЕ

Аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии встречаются достаточно редко, составляя не более 5 % от всех внутричерепных аневризм, и, помимо рисков внутричерепного кровоизлияния, характеризуются возможным развитием зрительных нарушений, обусловленных как компрессией зрительного нерва мешком аневризмы, так и тромбоэмболией в глазную артерию) [3, 13]. Разрыв аневризмы является одной

из основных причин внутричерепного кровоизлияния, чаще возникающего у лиц трудоспособного возраста, и может привести к летальному исходу или выраженному неврологическому дефициту с отсутствием возможности к социальной адаптации после кровоизлияния [2].

Частота выявления интракраниальных аневризм повышается за счет широкого применения неинвазивных методов диагностики, таких как магнитно-резонансная ангиография [5]. С внедрением в практику в начале 90-х годов XX

века методики окклюзии аневризм отделяемыми спиралями внутрисосудистые операции стали широко используемым методом лечения этого вида цереброваскулярной патологии [1]. Особенно широко данная методика стала применяться после публикации результатов International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) в 2002 году [7]. Тем не менее, этот подход ограничен высокой частотой формирования рецидивов в отдаленном периоде после лечения [10]. Кроме того, часть аневризм, имеющих неблагоприятные анатомические характеристики, такие как широкая шейка, не подходят для изолированной окклюзии спиралями [14]. Среди продвинутых техник, повышающих радикальность и безопасность эндоваскулярного лечения сложных аневризм с широкой шейкой, наиболее распространенной является стент-ассистенция. При этом стент служит в качестве каркаса для предотвращения выпадения спиралей из мешка аневризмы, сохраняя при этом несущую аневризму артерию и способствуя тромбообразованию в аневризматическом мешке, что в итоге приводит к повышению радикальности лечения [6].

Стенты Enterprise (EP, Enterprise EP; Codman & Shurtleff, Raynham, Massachusetts, USA) и Neuroform (NEU; Stryker, Kalamazoo, Michigan, USA) являются нитиноловыми laser-cut стентами, используемыми при стент-ассистенции, и могут быть заведены в сосуд через стандартный микрокатетер [14]. Эти стенты обладают хорошим сосудистым комплаенсом, достаточной гибкостью и стабильностью, а, кроме того, характеризуются низкими рисками тромбоэмболических осложнений [5].

Следует учитывать, что предоперационная оценка анатомических особенностей сифона внутренней сонной артерии, особенно при необходимости имплантации стента, является обязательным пунктом в планировании вмешательства. Выделяют 4 анатомических варианта сифона внутренней сонной артерии, соответствующих буквам латинского алфавита: U, V, C и S [15]. Исходя из данной классификации, видно, что V- и S-варианты имеют изгибы под острым углом в переднем колене сифона, а C- и U-варианты в основном более пологие. Лишь несколько работ были посвящены влиянию анатомии сифона внутренней сонной артерии на эффективность и безопасность имплантации стента [11].

Целью данного исследования является изучение технических особенностей имплантации, эффективности и безопасности laser-cut стент-ассистенции в эндоваскулярном лечении пациентов с аневризмами офтальмического сегмента внутренней

сонной артерии с учетом анатомических характеристик ее сифона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и характеристики аневризм

Проведен ретроспективный анализ сводной базы данных с 2013 по 2016 гг. по следующим критериям: пациенты с аневризмами офтальмического сегмента внутренней сонной артерии без предшествующей истории их лечения, которые были подвергнуты эндоваскулярной окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями с laser-cut стент-ассистенцией и имеют контрольное ангиографическое обследование в срок не ранее 6 месяцев после перенесенного лечения.

К аневризмам офтальмического сегмента мы относили те аневризмы, шейка которых располагалась в промежутке от устья глазной артерии до устья задней соединительной артерии. В данной выборке представлены аневризмы только мешотчатой формы без инкорпорирования устья глазной артерии в ее структуру. Анатомические варианты сифона внутренней сонной артерии классифицировались по форме U, V, C и S.

Оценка размеров аневризмы проводилась по результатам интраоперационной церебральной ангиографии — производились замеры максимальной ширины и высоты аневризмы, размеры ее шейки. Согласно полученным данным аневризмы были разделены на милиарные (до 3 мм), обычного размера (3–15 мм), крупные (15–25 мм) и гигантские (более 25 мм).

Фармакологический протокол лечения

При планировании имплантации стента всем больным проводилась обязательная предоперационная подготовка, заключавшаяся в определении базовой функциональной активности тромбоцитов (LTA — по опто-дметрическому методу Борна), назначении двойной дезагрегантной терапии за 6 дней до планируемой операции (Клопидогрел 75 мг в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки) или за 1 сутки до операции (Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и 100 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в сутки). Каждому больному перед операцией выполнялась контрольная оценка функциональной активности тромбоцитов с получением графических и цифровых данных, указывающих на достижение безопасного для имплантации стента диапазона остаточной активности тромбоцитов (оптимально — степень агрегации тромбоцитов не ниже 20 % и не выше 40 %). При отсутствии терапевтического эффекта

от Клопидогрела осуществлялась смена терапии на Тикагрелор.

Эндоваскулярное лечение

Вопрос о показаниях к эндоваскулярному лечению решался в каждом случае индивидуально после всесторонних консультаций с пациентами или их законными представителями по поводу заболевания, альтернативных методов лечения, возможных рисков и осложнений. Выбор метода эндоваскулярного оперативного вмешательства определялся исходя из анатомо-топографических и морфометрических характеристик аневризмы, а также с учетом степени выраженности сопутствующей патологии, в том числе необходимости ее хирургического лечения.

Все эндоваскулярные вмешательства проводились под общей анестезией в условиях рентген-операционной, оборудованной ангиографическим комплексом biplane DSA (Philips Allura biplane, Netherlands). Все процедуры осуществлялись одним или двумя старшими нейрорадиологами с достаточным опытом выполнения стент-ассистенции. Для проведения вмешательств использовался классический правосторонний трансфеморальный доступ с коротким интродьюсером. Шейный сегмент ВСА катетеризировался направляющим катетером размером 6F или 7F. Первым этапом внутрисосудистого вмешательства была селективная церебральная пана ангиография в стандартных проекциях. После этого осуществлялась 3D-ротационная ангиография для оценки размеров, формы аневризмы, наличия вовле-

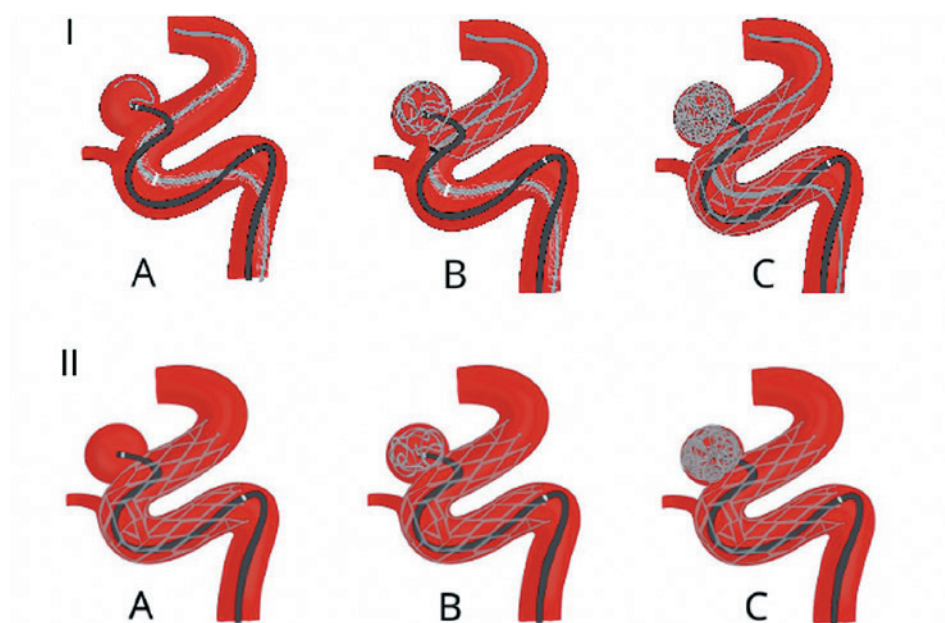


Рис. 1. I. Схематическая иллюстрация методики стент-ассистенции

A — расстановка микрокатетеров в мешке аневризмы и в артерии, B — стент частично перекрывает шейку аневризмы, C — окончательное позиционирование ассистирующего стента после заведения финишной спирали в мешок аневризмы.

II. Схематическая иллюстрация методики «через ячейку» стент-ассистенции

A — имплантация ассистирующего стента в артерию и катетеризация мешка аневризмы через ячейку стента, B — заведение первой спирали в мешок аневризмы, C — окклюзия аневризмы отделяемыми спиралями.

Figure 1. I. Schematic illustration of the stent-assist technique

A — placement of microcatheters in the aneurysm sac and in the artery, B — the stent partially overlaps the aneurysm neck, C — the final positioning of the assisting stent after inserting the finishing spiral into the aneurysm sac.

II. Schematic illustration of the “through the cell” stent-assisting technique

A — implantation of an assisting stent into the artery and catheterization of the aneurysm sac through the stent cell, B — insertion of the first spiral into the aneurysm sac, C — occlusion of the aneurysm with detachable spirals.

ченности глазной артерии в шейку или тело аневризмы. Для имплантации ассистирующего стента использовался микрокатетер 0.021" (Prowler Select Plus, Codman, Neurorenegade, Stryker), заводимый в несущую аневризму артерию при помощи микропроводника 0.014" (Agility, Codman; Asahi Chikai, Asahi Intecc USA). Полость аневризмы катетеризировалась микрокатетером 0.017" (Exelsior SL 10, Stryker). Для окклюзии аневризмы использовались спирали Axiom Detachable Coils (Medtronic), Orbit Galaxy Detachable Coil System (Codman), Microplex 10 Coils (MicroVention Terumo), VFC Coils (MicroVention Terumo), Target Detachable Coils (Stryker).

Окклюзия аневризм производилась по двум методикам. При первой методике (классической) один микрокатетер заводился в полость аневризмы, а второй — в просвет несущего ее сосуда, далее осуществлялось выведение 3–4 витков первой спирали, после чего в просвете артерии позиционировался ассистирующий стент, перекрывая половину шейки аневризмы, далее производилась полная упаковка аневризматического мешка с последующим полным позиционированием и отделением стента (рис. 1. I). При второй методике сначала осуществлялась имплантация ассистирующего стента, и далее через ячейку стента катетеризировался мешок аневризмы и производилось заведение отделяемых спиралей в ее полость (рис. 1. II).

Оценка радикальности окклюзии аневризмы производилась по данным последней интраоперационной ангиографии по классификации Raymond-Roy (RROC) [12].

Осложнения и отдаленный контроль

Связанные с процедурой осложнения включали интраоперационный разрыв аневризмы и отсроченную транзиторную ишемическую атаку. Все осложнения проанализированы на предмет связи с размером аневризмы, ее формы, типа имплантированного стента и техники окклюзии.

Для оценки стабильности окклюзии аневризмы сравнивались данные последней интраоперационной ангиографии с данными контрольной ангиографии, выполненной в срок не ранее 6 месяцев. Полнота выключения аневризмы из кровотока оценивалась по классификации Raymond-Roy (RROC) (I: полная окклюзия; II: пришеечное заполнение; III: заполнение аневризмы). Любое появление заполнения шейки аневризмы или ее мешка расценивалось как «рецидив».

Ближайшие и отдаленные клинические исходы оценивались на момент выписки и при контрольном обследовании в срок не ранее 6 месяцев после процедуры по модифицированной шкале Рэнкина (mRs).

РЕЗУЛЬТАТЫ

База данных по эндоваскулярному лечению включает 57 пациентов с 57 аневризмами офтальмического сегмента, которым выполнена окклюзия аневризмы с использованием laser-cut стент-ассистенции с января 2013 по декабрь 2016 гг. и которые в последующем прошли контрольное ангиографическое обследование.

Аневризмы офтальмического сегмента



Рис. 2. Распределение аневризм офтальмического сегмента по размеру

Figure 2. Distribution of ophthalmic segment aneurysms by size

Пациенты и аневризмы

Пациенты с аневризмами офтальмического сегмента: мужчины — 8 (14 %), женщины — 49 (86 %). Возраст от 22 до 72 (медиана — 46) лет. Все пациенты этой группы были госпитализированы в стационар в плановом порядке. При этом у 17,5 % ($n = 10$) аневризма проявила себя внутримозжечковым кровоизлиянием, у 10,5 % ($n = 6$) — зрительными нарушениями. У 41 (71,9 %) пациента аневризмы носили асимптомный характер и были выявлены случайно.

Оценка размеров аневризмы проводилась по результатам интраоперационной церебральной ангиографии — производились замеры максимальной ширины и высоты аневризмы, размеров ее шейки. Согласно полученным данным, аневризмы были разделены на милиарные (до 3 мм) — 8,8 % ($n = 5$), обычного размера (3–15 мм) — 70,2 % ($n = 40$), крупные (15–25 мм) — 14 % ($n = 8$) и гигантские (более 25 мм) — 7 % ($n = 4$) (рис. 2).

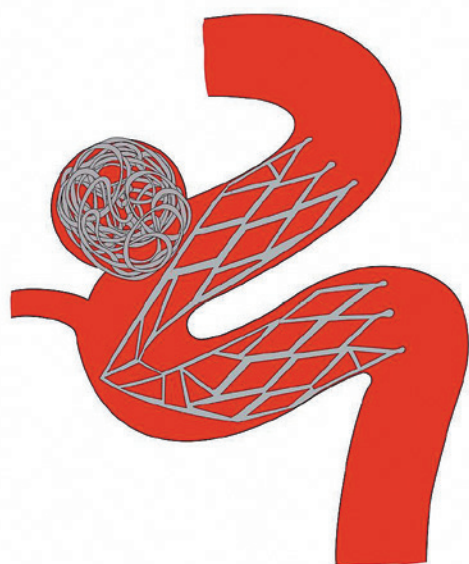


Рис. 3. Схематичное изображение коллапса стента на изгибе внутри внутренней сонной артерии

Figure 3. Schematic representation of stent collapse on a bend inside the internal carotid artery

Анатомические варианты сифона внутренней сонной артерии также оценивались по результатам интраоперационной церебральной ангиографии, по результатам анализа установлено, что в исследование вошли 19 (33,3 %) пациентов с S-формой, 12 (21,1 %) — с U-формой, 13 (22,8 %) — с V-формой и 13 (22,8 %) — с C-формой.

Эндоваскулярное лечение

Все 57 аневризм были успешно прооперированы. В 55 (96,5 %) наблюдениях имплантация ассистирующего стента была запланированной, в 2 (3,5 %) случаях потребовалась при выявленном нестабильном положении комплекса спиралей при дефляции ассистирующего баллона. Для проведения внутрисосудистых вмешательств нами были использованы в 4 случаях стенты Neuroform (Stryker Neurovascular) и в 53 — Enterprise (Codman Neuro, Raynham, MA, USA). В большинстве случаев (86 %, $n = 49$) окклюзия аневризмы производилась по классической методике, в 8 (14 %) случаях — «через ячейку».

В 4 (7 %) наблюдениях, где применялся стент Enterprise, потребовалось использование баллона для коррекции раскрытия стента и более полного его прилегания к стенкам артерии, что на фоне S-формы сифона не всегда удавалось полноценно выполнить. В случаях коллапса стента витки спирали не получали опоры на стент на уровне шейки и смещались в просвет сосуда, что было легко увидеть во время операции, несмотря на отсутствие визуализации самого тела стента (рис. 3).

При выполнении оперативных вмешательств мы отметили, что максимально стабильная позиция имплантируемого ассистирующего стента при выраженном изгибе артерии (S- и V-форма сифона) достигалась при его «дистальном» позиционировании, в том числе из средней мозговой артерии, когда его проксимальный конец заканчивался на уровне начала переднего колена сифона (proximal-edge position). Именно такая позиция стента позволила избежать его коллабирования при перегибе на колене сифона и достичь полного прилегания стента к стенке артерии, создавая идеальные условия для безопасной окклюзии аневризмы спиралью, а также последующей эндотелизации стента и минимизации рисков рецидива аневризмы.

Следует отметить, что во всех случаях использования стента Neuroform ($n = 4$) достигнуто тотальное выключение аневризмы из кровотока (табл. 1).

Также установлено, что во всех случаях более дистального позиционирования стента (proximal-edge position) ($n = 16$) и при использовании короткого (14 мм) стента Enterprise ($n = 8$), который располагался исключительно в области шейки аневризмы и не имел возможности к деформации на изгибе переднего колена сифона внутренней сонной артерии ввиду его длины до зоны изгиба артерии, было достигнуто радикальное (RROC I) выключение аневризмы из кровотока.

Из 57 аневризм радикально выключены из кровотока (RROC I) — 37 (64,9 %), субтотально

Таблица 1. Методики стент-ассистенции и радикальность окклюзии аневризмы**Table 1. Stent-assist techniques and the radicality of aneurysm occlusion**

	Стандартная имплантация		Proximal-edge position		Итого
	Стент Neuroform	Стент Enterprise	Короткий стент Enterprise	Дистальная имплантация Enterprise	
Количество случаев	4	29	8	16	57
Радикально выключены (RROC I)	4	9	8	16	37

Таблица 2. Форма сифона и радикальность окклюзии аневризмы**Table 2. Siphon shape and radicality of aneurysm occlusion**

	Стандартная имплантация (n = 33)				Proximal-edge position (n = 24)				Итого	
	Стент Neuroform		Стент Enterprise		Короткий стент Enterprise		Дистальная имплантация Enterprise			
	всего	RROC I	всего	RROC I	всего	RROC I	всего	RROC I	всего	RROC I
U-Shape	0	0	10	2	0	0	2	2	12	4
V-Shape	3	3	4	1	2	2	4	4	13	10
S-shape	1	1	5	1	5	5	8	8	19	15
C-shape	0	0	10	5	1	1	2	2	13	8
Итого	4	4	29	9	8	8	16	16	57	37

(RROC II) — 14 (24,6 %) и частично (RROCS III) — 6 (10,5 %). Кроме того, выявлено, что при стандартной имплантации стента радикальная окклюзия аневризмы была достигнута лишь в 9 (31 %) случаях из 29 (табл. 2). При этом установлено, что использование короткого стента или модифицированной методики имплантации ассистирующего стента при формах сифона S и V, имеющих острые углы, позволило во всех случаях добиться радикальной окклюзии аневризмы.

Таким образом, можно заключить, что избыточная длина ассистирующего стента при лечении аневризм офтальмического сегмента не только не требуется, но и может являться негативным фактором в достижении радикальной окклюзии аневризмы при неблагоприятной анатомии сифона

внутренней сонной артерии. Proximal-edge position ассистирующего стента не создает условия для коллапса стента и позволяет достигнуть радикального выключения аневризмы с меньшими рисками ишемических осложнений.

Осложнения и исходы

Проведен анализ осложнений, возникших во время и после процедуры, ближайших и отдаленных исходов оперативного лечения.

В 2 (3,5 %) наблюдениях из 57 отмечено развитие интраоперационного осложнения, представленного кровоизлиянием, — наблюдалась перфорация мешка аневризмы витками спирали, в обоих случаях использовалась методика окклюзии аневризмы через ячейку стента. В обоих случа-

ях кровотечение было купировано путем плотной упаковки аневризматического мешка отделяемыми спиралями. В 1 (1,75 %) наблюдении отмечена интраоперационная дистальная тромбоэмболия из аневризматического мешка, которая привела к выраженному неврологическому дефициту в виде глубокого гемипареза.

Были выписаны в удовлетворительном состоянии, без нарастания очагового неврологического дефицита 54 пациента (94,7 %), 3 пациента (5,3 %) — с умеренным дефицитом (в 2 случаях после кровоизлияния развился церебральный вазоспазм с дальнейшим формированием зон ишемии головного мозга, в 1 случае после тромбоэмболии развился ишемический инсульт), потребовавшим в дальнейшем длительного реабилитационного лечения (mRs 3 балла).

Отдаленные клинические исходы также были отслежены у 57 больных. Ни в одном случае нарастания зрительных нарушений не отмечено. Хорошие клинические исходы (mRs 0 баллов) отмечены у 54 пациентов, легкий неврологический дефицит (mRs 2 балла) — у 3 человек, у которых оперативное вмешательство сопровождалось развитием осложнений. В 1 наблюдении (1,75 %) на фоне погрешности в приеме двойной дезагрегантной терапии (Тикагрелор 90 мг 2 раза в день) у пациентки отмечались эпизоды транзиторных ишемических атак в виде зрительных нарушений, купировавшиеся на фоне своевременного восстановления терапии.

Отдаленные ангиографические исходы

Отдаленными мы считали результаты контрольного ангиографического исследования, выполненного не ранее 6 месяцев после оперативного лечения. В нашей серии наблюдений в отдаленном

периоде были отмечены изменения степени радикальности окклюзии аневризмы. Так, на контрольной ангиографии полная окклюзия аневризмы (RROC I) была выявлена у 43 (75,4 %) пациентов, субтотальная (RROC II) — у 5 (8,8 %) и частичная (RROC III) — у 9 (15,8 %). При этом обнаружено повышение радикальности из субтотальной в тотальную окклюзию в 9 (15,8 %) наблюдениях и понижение радикальности (рецидив аневризмы) из тотальной в субтотальную в 3 (5,3 %) наблюдениях, из субтотальной в частичную в 3 (5,3 %) наблюдениях. Вместе с тем повторное оперативное лечение потребовалось в 3 (5,3 %) наблюдениях.

Следует отметить, что наиболее нестабильный результат окклюзии был отмечен в группе имплантации стента Enterprise по стандартной методике, а максимальное сохранение радикальности окклюзии — в группе, где использована модифицированная методика proximal-edge position установки стента (табл. 3). Кроме того, из 6 рецидивировавших аневризм 4 были гигантского размера и 2 — крупного. Во всех случаях необходимости повторного оперативного лечения проводилась реконструкция несущей аневризму артерии поток-отклоняющим стентом, который устанавливался в ранее имплантированный ассистирующий стент, инкорпорированный в стенку несущей аневризму артерии. Контрольная ангиография через 6 месяцев подтвердила полное ремоделирование артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальная тактика лечения пациентов с церебральными аневризмами зависит от состояния пациента, анатомо-морфометрических характеристик аневризмы и учитывает взвешенные риски есте-

Таблица 3. Методики стент-ассистенции и радикальность окклюзии аневризмы в отдаленном периоде

Table 3. Methods of stent assistance and the radicality of aneurysm occlusion in the long term

	Стандартная имплантация (n = 33)		Proximal-edge position (n = 24)		Итого
	Стент Neuroform	Стент Enterprise	Короткий стент Enterprise	Дистальная имплантация Enterprise	
Количество случаев	4	29	8	16	57
Радикально выключены (RRGS I)	3	17	7	16	43

ственного течения заболевания [8]. Внедрение баллонов и стентов в арсенал эндоваскулярных устройств позволило существенно повысить радикальность лечения пациентов с церебральными аневризмами [4].

Все аневризмы в нашем исследовании имели мешотчатую форму, большинство из них были обычного размера и носили асимптомный характер. Методика стент-ассистенции при лечении пациентов с аневризмами данной локализации в нашем исследовании ассоциировалась с низкими рисками осложнений, проявившихся в двух случаях интраоперационной перфорацией аневризмы во время заведения спирали при катетеризации через ячейку стента и в одном случае — дистальной тромбоэмболией из аневризматического мешка. Кроме того, в одном случае наблюдались эпизоды ТИА при нарушении приема двойной дезагрегантной терапии.

Первичные результаты радикальной окклюзии (64,9 %) в нашем исследовании оказались выше, чем данные аналогичных статей по изучению результатов методики стент-ассистенции [8, 9], что может быть обусловлено в первую очередь локализацией аневризм в нашей серии, а также применением разработанной нами методики proximal-edge position при имплантации стента для размещения проксимальной части стента до естественного изгиба артерии на переднем колене сифона, в особенности при S- и V-формах, характеризующихся наличием острого угла изгиба артерии в переднем колене. Данная методика позволила не только повысить радикальность окклюзии, но и минимизировать риски коллапса и перегиба стента на уровне переднего колена сифона.

Нами отмечено, что радикальный результат окклюзии аневризмы был достигнут во всех случаях использования стента Neuroform — это объясняется его лучшим раскрытием и прилеганием к стенкам артерии за счет его дизайна с открытой ячейкой, а также при использовании короткого (14 мм) стента Enterprise — в силу его позиционирования непосредственно в зоне шейки аневризмы, что, в отличие от стандартной имплантации, не требует имплантации в зоне острого угла колена сифона (особенно при S- и V-форме) и не сопровождается его деформацией. Такие же результаты по радикальности были достигнуты, когда стент Enterprise имплантировался по модифицированной методике, где проксимальная часть стента располагалась дистальнее физиологического изгиба внутренней сонной артерии, перекрывая шейку аневризмы. Таким образом избыточная длина стента может быть безопасно имплантирована в среднюю мозговую артерию, являющуюся непосредственным анатомическим продолжением внутренней

сонной артерии. Эта техника позволила достигнуть полного раскрытия стента без его деформации с полным прилеганием к стенкам артерии.

Кроме того, в отдаленном периоде была установлена положительная динамика в виде повышения количества радикально выключенных из кровотока аневризм до 75,4 %, что может быть объяснено как эндотелизацией стента, так и изменением кровотока в несущем аневризму сегменте артерии, за счет некоторого выравнивания ее изгибов под действием имплантированного ассистирующего стента [8]. Рецидив аневризмы был выявлен в 10,6 % наблюдений, что сопоставимо с данными подобных исследований и существенно ниже, чем встречается после изолированной окклюзии спиралями и баллон-ассистенции. Тем не менее, складывается представление, что полной стабильной окклюзии аневризм данной локализации методика стент-ассистенции не обеспечивает, ввиду крайне высокой вариабельности анатомии сифона внутренней сонной артерии, а также разнообразия локализации аневризм офтальмического сегмента. Следует учитывать, что именно стандартная имплантация стента в условиях S- и V-формы сифона наиболее часто давала рецидив в отдаленном периоде, что может говорить о неполном прилегании стента к стенкам артерии и, соответственно, о неблагоприятных условиях для эндотелизации и реконструкции пораженного сегмента артерии.

Несмотря на утверждения о хорошем прилегании стента к стенкам несущей аневризму артерии, в нашей серии в 7 % случаев потребовалась коррекция раскрытия стента путем раздутия баллона в его просвете, а эта манипуляция достаточно рискованна и не всегда приводит к желаемому результату. Это связано в первую очередь с тем, что реконструируемый сегмент не является прямым участком артерии, а зачастую имеет выраженные анатомические изгибы, а конструкция ассистирующего стента, изготовленного путем лазерной резки, в первую очередь подразумевает сохранение изначально заданной формы прямой полой трубки и не обладает возможностью идеального повторения анатомических изгибов протезируемой артерии, в отличие от плетеных ассистирующих и поток-отклоняющих стентов. В случае острого угла сифона может наблюдаться коллапс такого стента с нарушением его просвета и возникновением на этом фоне рисков дистальной тромбоэмболии и тромбоза несущей аневризму артерии. Вышеизложенным может быть обусловлен выбор более дистальной точки позиционирования стента. Исходя из полученных нами данных следует, что избыточная длина ассистирующего стента при лечении аневризм

офтальмического сегмента не только не требуется, но и может являться негативным фактором в достижении радикальной окклюзии аневризмы при его стандартном позиционировании. Proximal-edge position не создает условия для коллапса стента (находится дистальнее или на уровне переднего колена сифона), что позволяет успешно и безопасно выполнить окклюзию аневризмы без рисков ишемических осложнений. Данная методика позволила достигнуть стабильного радикального (RROC I) выключения аневризмы из кровотока во всех наблюдениях в нашем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аневризмы внутренней сонной артерии, особенно расположенные в офтальмическом сегменте, представляют собой достаточно сложную проблему, решение которой требует персонализированного подхода и тщательного анализа не только морфометрических характеристик аневризмы, но и анатомических особенностей сифона. Стент-ассистенция является важной опцией эндоваскулярного лечения таких аневризм, позволяющей существенно повысить радикальность окклюзии и минимизировать риски рецидивирования аневризмы. В то же время достижение оптимальной позиции стента без его перегиба и коллабирования является основополагающим фактором эффективности проведенного лечения. Разработанная нами модификация имплантации ассистирующего стента proximal-edge position позволяет достигнуть персонализированного подхода к обеспечению полного прилегания стента к стенкам артерии, минимизирует риски его коллабирования и тем самым способствует эндотелизации и полной реконструкции артерии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Bobinov VV, Rozhchenko LV, Goroshchenko SA, et al. The evolution of non-reconstructive methods of endovascular treatment of cerebral aneurysms // Medical academic journal. 2022. Vol. 22. N. 3. P. 105–114. DOI:10.17816/MAJ108576.
2. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. The New England journal of medicine. 2006;355(9):928–939. <https://doi.org/10.1056/NEJMr052760>
3. Fulkerson DH, Horner TG, Payner TD, et al. Results, outcomes, and follow-up of remnants in the treatment of ophthalmic aneurysms: a 16-year experience of a combined neurosurgical and endovascular team. Neurosurgery. 2009 Feb;64(2):218–29; discussion 229–30. DOI: 10.1227/01.NEU.0000337127.73667.80. PMID: 19190452.
4. Hanel RA, Lopes DK, Wehman JC, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Clin N Am. 2005 Apr;16(2):317–53, ix. DOI:10.1016/j.nec.2004.09.001. PMID: 15694165.
5. King B, Vaziri S, Singla A, et al. Clinical and angiographic outcomes after stent-assisted coiling of cerebral aneurysms with Enterprise and Neuroform stents: a comparative analysis of the literature. J Neurointerv Surg. 2015 Dec;7(12):905–9. DOI:10.1136/neurintsurg-2014-011457. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25352581.
6. Koebe CJ, Veznedaroglu E, Jabbour P, Rosenwasser RH. Endovascular management of intracranial aneurysms: current experience and future advances. Neurosurgery. 2006;59(5 Suppl. 3):S93–102; discussion S103–113. DOI:10.1227/01.NEU.0000237512.10529.58.
7. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet. 2002 Oct 26;360(9342):1267–74. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11314-6. PMID: 12414200.
8. Papadopoulos F, Antonopoulos CN, Geroulakos G. Stent-Assisted Coiling of Unruptured Intracranial Aneurysms with Wide Neck. Asian J Neurosurg. 2020 Dec 21;15(4):821–827. DOI:10.4103/ajns.AJNS_57_20. PMID: 33708649; PMCID: PMC7869257.
9. Peterson E, Hanak B, Morton R, et al. Are aneurysms treated with balloon-assisted coiling and stent-assisted coiling different? Morphological analysis of 113 unruptured wide-necked aneurysms treated with adjunctive devices. Neurosurgery. 2014 Aug;75(2):145–51; quiz 151. DOI:10.1227/NEU.0000000000000366. PMID: 24739363.
10. Phan K, Huo YR, Jia F, et al. Meta-analysis of stent-assisted coiling versus coiling-only for the treatment of intracranial aneurysms. J Clin Neurosci. 2016 Sep;31:15–22. DOI:10.1016/j.jocn.2016.01.035. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344091.
11. Rinaldo L, Brinjikji W, Cloft HJ, et al. Effect of Carotid Siphon Anatomy on Aneurysm Occlusion After Flow Diversion for Treatment of Internal Carotid Artery Aneurysms. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2019 Aug 1;17(2):123–131. DOI:10.1093/ons/opy340. PMID: 30496571.
12. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. Stroke. 2001

Sep;32(9):1998–2004. DOI:10.1161/hs0901.095600. PMID: 11546888.

13. Sharma BS, Kasliwal MK, Suri A, et al. Outcome following surgery for ophthalmic segment aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2010 Jan;17(1):38–42. DOI:10.1016/j.jocn.2009.04.022. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20005719.

14. Wang J, Vargas J, Spiotta A, et al. Stent-assisted coiling of cerebral aneurysms: a single-center clinical and angiographic analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018 Jul;10(7):687–692. DOI:10.1136/neurintsurg-2017-013272. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29146831.

15. Zhang C, Pu F, Li S, et al. Geometric classification of the carotid siphon: association between geometry and stenoses. *Surg Radiol Anat.* 2013 Jul;35(5):385–94. DOI:10.1007/s00276-012-1042-8. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23183849.

Информация об авторах:

Бобинов Василий Витальевич, к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, старший научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рожченко Лариса Витальевна, к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, старший научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горощенко Сергей Анатольевич, к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гагай Александр Анатольевич, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ГБУЗ СО «СОКП Госпиталь для ветеранов войн»;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петров Андрей Евгеньевич, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 3 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Authors Information:

Bobinov Vasily V., candidate of medical sciences, neurosurgeon of the neurosurgical department No. 3, senior researcher, research laboratory for surgery of the vessels of the cerebral and spinal cord, Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre,;

Rozhchenko Larisa V., candidate of medical sciences, neurosurgeon of the neurosurgical department No.

3, senior researcher, research laboratory for surgery of the vessels of the cerebral and spinal cord, Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Goroshchenko Sergey A., candidate of medical sciences, neurosurgeon of the neurosurgical department No. 3, Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Gagai Alexander A., neurosurgeon, neurosurgery department, Sverdlovsk Regional Clinical Neuropsychiatric Hospital for War Veterans;

Samochernykh Konstantin A., doctor of medical sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, neurosurgeon of the highest category, the Director of the Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Petrov Andrey E., candidate of medical sciences, neurosurgeon, chef of the neurosurgical department No. 3, Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 004.8:616-006.328-089

ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИОМАМИ

**Куканов К. К.¹, Калининченко А. Н.², Агапова К. Е.², Болозя М. А.²,
Воинов Н. Е.¹, Гагиев А. З.¹, Скляр С. С.¹, Самочерных К. А.¹**

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куканов Константин Константинович,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 16.12.2024
и принята к печати 21.01.2025

РЕЗЮМЕ

Наиболее часто встречаемыми первичными опухолями центральной нервной системы у взрослого населения являются менингиомы. Выделяют группу пациентов с агрессивными менингиомами с рецидивирующим типом течения заболевания даже после радикального удаления опухоли и проведения радиотерапии. Продолженный рост и рецидив менингиом случается у каждого 4-го пациента. Повторное нейрохирургическое лечение данных больных сопряжено с высоким риском возникновения или усугубления неврологического дефицита, а радикальное удаление не всегда возможно. Общепринятые стандарты лечения пациентов с рецидивирующими менингиомами в настоящее время не установлены. Решение о выборе правильной лечебной тактики принимается примерно у половины пациентов с рецидивирующими менингиомами, сам процесс, ведущий к принятию такого решения, остается сложным и часто опирается на простые логические и эмпирические подходы врачей-специалистов на основании имеющихся данных, которые, как правило, имеют большой объем. Постоянный рост объема мультимодальных данных в нейроонкологии опережает возможности их анализа экспертами с помощью традиционных подходов. Спрогнозировать, как себя поведет неопластический процесс в ЦНС, врачу-нейрохирургу достаточно сложно. Таким

образом, врачам-нейрохирургам необходимо обращаться за помощью к современным технологиям искусственного интеллекта (ИИ).

Ключевые слова: биомедицинская информатика, глубокое обучение, искусственный интеллект, машинное обучение, менингиома, продолженный рост, рецидив

Для цитирования: Куканов К.К., Калиниченко А.Н., Агапова К.Е. и др. Технологии искусственного интеллекта в персонализированном лечении пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2025;5(1):79-86. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-79-86. EDN: XBRVKP

ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES IN THE PERSONALIZED TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT INTRACRANIAL MENINGIOMAS

**Kukanov K. K.¹, Kalinichenko A. N.², Agapova K. E.², Bolozia M. A.²,
Voinov N. E.¹, Gagiev A. Z.², Sklyar S. S.¹, Samochernykh K. A.¹**

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kukanov Konstantin K.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Received 16 December 2024; accepted
21 January 2025

ABSTRACT

The most common primary tumors of the central nervous system in the adult population are meningiomas. There is a group of patients with aggressive meningiomas with a recurrent type of disease, even after radical removal of the tumor and radiotherapy. Recurrence of meningiomas occur in every 4th patient. Repeated neurosurgical treatment of these patients is associated with a high risk of developing or exacerbating neurological deficits, and radical removal is not always possible. Currently, there are no generally accepted standards for the treatment of patients with recurrent meningiomas. The decision to choose the right treatment strategy is made in about half of patients with recurrent meningiomas, the process leading to such a decision remains complex and often relies on simple logical and empirical approaches of specialist doctors based on available data, which, as a rule, have a large volume. The constant growth of the volume of multimodal data in neuro-oncology outstrips

the possibilities of their analysis by experts using traditional approaches. It is quite difficult for a neurosurgeon to predict how the neoplastic process in the central nervous system will behave. Thus, neurosurgeons need to seek help from modern artificial intelligence (AI) technologies.

Key words: artificial intelligence, biomedical informatics, continued growth, deep learning, machine learning, meningioma, relapse

For citation: Kukanov KK, Kalinichenko AN, Agapova KE, et al. Artificial intelligence technologies in the personalized treatment of patients with recurrent intracranial meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):79-86. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-79-86. EDN: XBRVKP

ВВЕДЕНИЕ

Менингиома является самой распространенной опухолью ЦНС, составляя 40 % среди всех образований такой локализации [1]. Основными методами терапии пациентов с данными новообразованиями длительное время остаются хирургическое удаление и в ряде случаев лучевая терапия и химиотерапия [1–4]. Специфическое противоопухолевое лечение применяют у пациентов с менингиомами grade 2 и grade 3 [2–4].

Существует группа пациентов с интракраниальными менингиомами с рецидивирующим типом течения заболевания, даже после радикального удаления опухоли и проведения радиотерапии. Изучение безрецидивной выживаемости у пациентов с менингиомами позволило установить, что менингиомы grade 1 рецидивируют в 7–23 % случаев, grade 2 — в 41–55 %, а grade 3 — в 72–78 % [5]. Для большей части пациентов с менингиомами grade 1–2 при радикальном удалении (Simpson I–II) опухоли радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия не показаны, а при частичном удалении (Simpson III–IV) — радиотерапия или стереотаксическая радиохирургия являются весьма эффективными методами лечения [5–7]. Для пациентов с менингиомами grade 3 характерен высокий процент (72–78 %) рецидивов даже при радикальном их удалении и проведении послеоперационной лучевой терапии, что ведет к осложнениям, снижению качества жизни, неблагоприятному прогнозу [4, 7, 8–10].

Поиск альтернативных методов лечения для данной группы пациентов привел к активному

изучению морфологических и молекулярно-генетических особенностей менингиом [6, 8, 9]. Было установлено, что высокий уровень экспрессии различных клеточных факторов роста, их рецепторов, а также активация ряда внутриклеточных сигнальных путей в опухолевых клетках играют значительную роль в этих процессах [10]. Таким образом, постоянный рост объема мультимодальных данных (клиника, нейровизуализация и биологические характеристики опухоли) в нейроонкологии опережает возможности их анализа экспертами с помощью традиционных подходов.

В клиническую нейроонкологию продолжают внедряться новые методики индивидуализированной терапии пациентов с различными новообразованиями ЦНС [11–16]. Системы поддержки принятия решений, построенных с использованием данных Cochrane Library, позволят сделать лечение больных более персонализированным с увеличением его эффективности [13, 16, 17]. Наиболее известны в этой области продукты финской компании DUODECIM (<https://www.duodecim.fi/english/>) — EBMG и EBMeDS (<http://www.ebmeds.org>). В России их дистрибуция осуществляется компанией «Алгом» (<https://algom.ru/>). Однако в продукции указанных компаний рассматриваемые нами нозологии не представлены.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения задачи была использована база данных Exel, в которой содержались сведения о пациенте, полученные на основе изучения истории болезни, лучевых эпикризов, сведений из сторон-

них медицинских учреждений, и данные о катанезе «Регистр пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом» (свидетельство о государственной регистрации № RU 2023621571/02.05.2023).

В нашем исследовании проанализированы отдельные клинические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, патоморфологические и молекулярные характеристики менингиом с выделением симптомокомплексов, характеризующих течение заболевания в разные периоды при нарастании и регрессе клинической симптоматики с учетом фактора хирургического вмешательства и примененных методов адъювантного лечения.

При создании базы данных нами использовано более 160 признаков, сгруппированных в клинический, нейровизуализационный, патоморфологический и молекулярно-генетический разделы. Каждый раздел в свою очередь разбит на подразделы, а в подразделах признаки имеют градации.

С точки зрения методов обработки информации, данную задачу можно рассматривать как задачу бинарной классификации. Бинарный классификатор подразумевает получение ответов двух типов: «Рецидив» и «Не рецидив». В использованной базе данных содержатся записи, относящиеся к отдельным пациентам. Каждая из записей представляет собой набор признаков, а также сопровождается отметкой принадлежности к одному из двух названных выше классов. Таким образом, задача сводится к разработке алгоритма, который способен классифицировать произвольный объект из представленной выборки, основываясь на имеющихся признаках.

В качестве первого этапа данного исследования все признаки были проанализированы с точки зрения оценки их значимости для решения конечной задачи. Был выполнен статистический анализ для идентификации различных групп признаков, после чего осуществлен отбор наиболее значимых из них для дальнейшего использования в модели классификатора.

Было установлено, что отобранные прогностические признаки представлены различными типами данных: численными, бинарными и категориальными. Каждая из групп анализировалась по отдельности. Также было установлено, что исходные данные содержат пропущенные значения.

При первичном отборе признаков из исследования удалялись записи с высоким процентом пропущенных значений. Для проверки гипотезы о нормальности распределения численных признаков применялся критерий Шапиро-Уилка. При этом было установлено, что ни один из численных признаков не принадлежит нормальному распределению, поэтому все три категории признаков рассматривались с помощью непараметрических методов.

По результатам статистического анализа из исходного набора были удалены некоторые признаки, сильно коррелирующие друг с другом, признаки, которые не несут информации внутри одного или двух классов, а также признаки с неравномерным распределением данных внутри классов. Такой подход позволил, во-первых, выявить значимость каждого из входных признаков, а, во-вторых, сократить размерность параметров практически в три раза и тем самым увеличить скорость обработки данных, сохраняя при этом большую часть информации.

Принимая во внимание характер представленного набора признаков, наиболее адекватными моделями классификации являются следующие алгоритмы: алгоритмы дерева принятия решений (Decision Tree) и случайного леса (Random Forest). Выбранные алгоритмы позволяют корректно работать с большим количеством представленных признаков при небольшой выборке объектов, а также являются хорошо интерпретируемыми, позволяя в явном виде отображать внутренние взаимосвязи, присущие каждому из рассматриваемых классов.

После отбора информативных показателей были построены модели решающих деревьев и случайного леса. Данные модели обучались на 69 % тренировочных данных, а их эффективность оценивалась на 31 % тестовых данных. В качестве целевой переменной в представленном наборе данных использовался признак «рецидив». При этом значение «0» означало отсутствие рецидива, а значение «1» — его наличие. Оставшиеся признаки в наборе данных рассматривались как независимые переменные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности моделей выполнялась с помощью метрик, принятых в задачах классификации, таких как точность и полнота:

• точность (*precision*) — доля объектов, названных классификатором положительными и при этом действительно являющихся положительными, вычисляется по формуле:

$$precision = \frac{TP}{TP+FP};$$

• полнота (*recall*) — показывает, какую долю объектов положительного класса из всех объектов положительного класса нашел алгоритм (этот показатель также называют чувствительностью), вычисляется по формуле:

$$recall = \frac{TP}{TP + FN}.$$

Здесь:

- *TP* (True Positive) — истинный положительный результат;
- *TN* (True Negative) — истинный отрицательный результат;
- *FP* (False Positive) — ложный положительный результат (ошибка 1-го рода);
- *FN* (False Negative) — ложный отрицательный результат (ошибка 2-го рода).

В качестве единого интегрального показателя в задачах бинарной классификации принято также использовать *F-меру*, представляющую собой среднее гармоническое показателей *precision* и *recall*:

$$F_{\beta} = (1 + \beta^2) \frac{precision \times recall}{precision \times \beta^2 + recall}.$$

В этой формуле параметр β определяет вес точности в метрике, и при $\beta = 1$ это соответствует среднему гармоническому (с множителем 2, чтобы в случае, когда *precision* = 1 и *recall* = 1, получить *F* = 1). *F-мера* достигает максимума при значениях полноты и точности равных единице и близка к нулю, если один из этих показателей близок к нулю.

В результате были разработаны две модели классификаторов: алгоритм дерева решений и алгоритм случайного леса. Подбор параметров моделей выполнялся в два этапа: автоматический подбор параметров системой, а также использование специаль-

ного программного модуля GridSearchCV для поиска наилучших значений гиперпараметров моделей.

На основе этих шагов были построены и оценены четыре модели. Наилучшую точность классификации продемонстрировала базовая модель случайного леса, которая позволила корректно классифицировать приблизительно 90 % представленных объектов. В таблице 1 приведены результаты, полученные в ходе применения всех четырех моделей.

С помощью метода случайного леса также была выполнена оценка значимости каждого из исследуемых признаков. Наиболее информативными и прогностически значимыми признаками, которые удалось идентифицировать, оказались следующие: P2 — число койко-дней, K35 — шкала Рэнкин на момент сбора анамнеза, P3 — длительность анамнеза, P9 — объем отека до операции, P1 — возраст, B59 — мелкоклеточные компоненты, B58 — вихревые структуры, P11 — остаточный объем образований после операции, K1 — диагноз (степень анаплазии, Grade), B34 — включение в опухоль магистральных артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема лечения больных рецидивирующими менингиомами остается актуальной и до конца не решенной. Менингиомы grade 2 в 30,3 % случаев рецидивируют в течение 3 лет после постановки диагноза, а анапластические менингиомы прогрессируют в 78 % случаев в течение первого года после операции [5, 6].

Разработанный нейросетевой алгоритм решает задачу прогноза дальнейшего развития неопластич-

Таблица 1. Значения метрик качества для разработанных моделей

Table 1. Quality metrics values for the developed models

Модель	Точность (<i>precision</i>), %		Полнота (<i>recall</i>), %		F-мера, %	
	Класс 0	Класс 1	Класс 0	Класс 1	Класс 0	Класс 1
Базовая модель решающего дерева	91	60	71	86	80	71
Оптимизированная модель решающего дерева	92	44	69	80	79	57
Базовая модель случайного леса	94	67	94	67	94	67
Оптимизированная модель случайного леса	81	66	100	70	89	61

ческого процесса при рецидивирующих интракраниальных менингиомах. Алгоритм продемонстрировал точность прогноза порядка 90 % на тестовом наборе данных. На основе алгоритма был разработан программный комплекс на языке программирования Python, что дает возможность использовать предложенный метод на практике в качестве дополнительного источника информации при принятии врачебных решений. В то же время дальнейшее совершенствование алгоритма предполагает расширение используемого для обучения моделей набора экспериментальных данных, что должно повысить статистическую достоверность получаемых алгоритмом ответов. Подобный нетрадиционный подход позволяет под другим углом пересмотреть общеизвестные характеристики и обосновать индивидуальную клиническую и прогностическую значимость отдельных признаков как клинического, так и нейровизуализационного, а также патоморфологического характера и в новой последовательности сгруппировать данные совокупности признаков таким образом, чтобы в итоге был сформирован универсальный диагностический и прогностический алгоритм для пациентов с рецидивирующими менингиомами. Данный результат имеет не только прикладное значение для диагностики и формирования стратегии лечения, но и теоретическое, относящееся к выявлению общих закономерностей нейроонкогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование технологий ИИ становится трендом в клинической практике, в том числе в нейрохирургии и нейроонкологии. Нейросетевые алгоритмы в известной степени преодолевают ограничения классической статистики при обработке многомерных и неструктурированных данных. Изображения и структурированные клинические данные (базы данных) на сегодняшний день являются основными источниками машинного обучения. Разработчики технологий ИИ и врачи-исследователи ожидают, что его внедрение в практику улучшит научную и лечебную деятельность в медицине.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики / Compliance with patient rights and principles of bioethics

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследо-

вание выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). / All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Благодарности / Acknowledgement

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». / The work was carried out as part of the state assignment No. 123021000128-4 "Development of a new technology for treating patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020;22(1):1–96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
2. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neurooncol*. 2021;23(11):1821–1834. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab150>
3. Mair MJ, Berghoff AS, Brastianos PK, Preusser M. Emerging systemic treatment options in meningioma. *J Neuro-oncol*. 2023;161(2):245–258. <http://doi.org/10.1007/s11060-022-04148-8>
4. Kukanov KK, Sklyar SS, Sitovskaya DA, et al. Chemotherapy in the structure of complex treatment of patients with recurrent intracranial meningiomas. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2024;16(2):57–68. In Russian [Куканов К.К., Скляр С.С., Ситовская Д.А. и др. Химиотерапия в структуре комплексного лечения пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2024;16(2):57–68]. https://doi.org/10.56618/2071-2693_2024_16_2_57
5. Kukanov KK, Vorobyova OM, Zabrodskaya YuM, et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). *Siberian journal of oncology*. 2022; 21(4):110–123. In Russian [Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клиничко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). *Сибирский он-*

кологический журнал. 2022;21(4):110–123]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123>

6. Kukanov KK, Ushanov VV, Zabrodskaya YuM, et al. Ways to personalize the treatment of patients with relapse and continued growth of intracranial meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):48–63. In Russian [Куканов К.К., Ушанов В.В., Забродская Ю.М. и др. Пути персонификации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):48–63]. <https://doi.org/10.18705/2782-38062023-3-3-48-63>

7. Violaris K, Katsarides V, Sakellariou P. The Recurrence Rate in Meningiomas: Analysis of Tumor Location, Histological Grading, and Extent of Resection. Open J Modern Neurosurg. 2012;2:6–10. <https://doi.org/10.4236/ojmn.2012.21002>

8. Huntoon K, Toland AMS, Dahiya S. Meningioma: a review of clinicopathological and molecular aspects. Front Oncol. 2020;10(10):1–14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.579599>

9. Commins D, Atkinson R, Burnett M. Review of meningioma histopathology. Neurosurg Focus. 2007;23(4):1–9. <https://doi.org/10.3171/FOC-07/10/E3>

10. Cao X, Hao S, Wu Z, et al. Treatment Response and Prognosis After Recurrence of Atypical Meningiomas. World Neurosurg. 2015;84(4):1014–1019. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.05.032>

11. Brastianos P, Galanis E, Butowski N, et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. Neuro Oncol. 2019;21(1):118–131. <http://doi.org/10.1093/neuonc/noy136>

12. Kukanov KK, Nechaeva AS, Sitovskaya DA, et al. The first experience of intraoperative photodynamic therapy in the structure of complex treatment of patients suffering from recurrence and continued growth of intracranial meningiomas. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2024 June 10; 26(2):243–258. In Russian [Куканов К.К., Нечаева А.С., Ситовская Д.А. и др. Первый опыт интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения пациентов, страдающих рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2024 Июнь 10; 26(2):243–258]. <https://doi.org/10.17816/brmma624272>

13. Danilov GV, Ishankulov TA, Kotik KV, et al. Artificial intelligence technologies in clinical neurooncology. Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko=Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2022;86(6):127–133. In Russian [Данилов Г.В., Ишанкулов Т.А., Котик К.В. и др. Технологии искусственного интеллекта в клинической нейроонкологии. Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. 2022;86(6):127–133]. <https://doi.org/10.17116/neiro202286061127>

14. Kukanov KK, Ushanov VV, Suxoparov PD, et al. The basic principles and features of surgical treatment for recurrence and continued growth of intracranial meningiomas. Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2024;16(1):54–68. In Russian [Куканов К.К., Ушанов В.В., Сухопаров П.Д. и др. Основные принципы и особенности хирургического лечения при рецидиве и продолженном росте интракраниальных менингиом. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2024;16(1):54–68]. https://doi.org/10.56618/2071-2693_2024_16_1_54

15. Olyushin VE, Kukanov KK, Nechaeva AS, et al. Photodynamic therapy in neurooncology. Biomedical Photonics. 2023;12(3):25–35. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>

16. Gadzhiev Ya, Shalbuzova KI. Application of machine learning methods in cancer prediction and early detection. Sciences of Europe. 2022;108:48.

17. Breiman L. Random Forests. Machine Learning. 2001;45:5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>

Информация об авторах:

Куканов Константин Константинович, к.м.н., врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 4, старший научный сотрудник группы стереотаксической и функциональной нейрохирургии НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калининченко Александр Николаевич, д.т.н., старший научный сотрудник, профессор кафедры биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Агапова Ксения Евгеньевна, магистрант кафедры биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Болозя Мария Александровна, магистрант кафедры биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гагиев Александр Зурабович, клинический ординатор кафедры нейрохирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —

филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скляр Софья Сергеевна, к.м.н., врач-нейрохирург, онколог нейрохирургического отделения № 4, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович: д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории отделения нейрохирургии для детей № 7 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова.

Authors Information:

Kukanov Konstantin K., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher at the Institute of Neuro-Oncology Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Kalinichenko Aleksandr N., Doctor of Science, Professor of the Department of Bioengineering Systems of the Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”;

Agapova Kseniya E., undergraduate student of the Department of Bioengineering Systems of the Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”;

Bolozya Mariya A., undergraduate student of the Department of Bioengineering Systems of the Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”;

Voinov Nikita E., neurosurgeon at the Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Gagiev Alexander Z., The resident of the Department of Neurosurgery, Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Sklyar Sofia S., MD, PhD, Neurosurgeon, oncologist, Senior Researcher at the Institute of Neuro-Oncology Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Samochernykh Konstantin A., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, neurosurgeon of the highest category, the Director of the Polenov Neurosurgical Institute — branch of the Almazov National Medical Research Centre, is a neurosurgeon of the Department of Neurosurgery for Children No. 7.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.831.38-008.811.1-006.482-089

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГИДРОЦЕФАЛИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ У ДЕТЕЙ

**Николаенко М. С., Самочерных К. А., Самочерных Н. К.,
Воеводкина А. Ю.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Николаенко Михаил Сергеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: msnikolaenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.2025
и принята к печати 03.02.2025

РЕЗЮМЕ

По сей день не существует доказательной базы I класса (A), которая могла бы служить руководством по лечению опухоль-ассоциированной гидроцефалии у детей. Опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ) из-за особого взаимодействия с ликворными путями чаще всего сопровождаются развитием гидроцефалии. Дискутабельным представляется вопрос о том, какую лечебную тактику правильно применить: устанавливать ли наружный вентрикулярный дренаж или вентрикулоперитонеальный шунт, выполнить ли эндоскопическую тривентрикулостомию или откладывать процедуру отведения ликвора до резекции опухоли? При этом не исключается прогрессирование пострезекционной гидроцефалии, которая встречается в 37 % случаев в детской популяции.

Ключевые слова: медуллобластома, опухоли задней черепной ямки (опухоли ЗЧЯ), опухоль-ассоциированная гидроцефалия, пострезекционная гидроцефалия

Для цитирования: Николаенко М.С., Самочерных К.А., Самочерных Н.К., Воеводкина А.Ю. Персонализированный подход к лечению гидроцефалии, ассоциированной с медуллобластомой у детей. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):87-93. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-87-93. EDN: XETWYB

A PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF HYDROCEPHALUS ASSOCIATED WITH MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN

Nikolaenko M. S., Samochernykh K. A., Samochernykh N. K., Voevodkina A. Yu.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikolaenko Mikhail S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: msnikolaenko@mail.ru

Received 10 January 2025; accepted
03 February 2025

ABSTRACT

To this day, there is no Class I (A) evidence base that could serve as a guideline for the treatment of tumor-associated hydrocephalus in children. Tumors of the posterior cranial fossa (PCF), due to their special interaction with the cerebrospinal fluid pathways, are most often accompanied by the development of hydrocephalus. It is debatable which treatment tactics should be applied correctly: whether to install an external ventricular drainage or a ventriculoperitoneal shunt, whether to perform an endoscopic triventriculostomy, or postpone the procedure of cerebrospinal fluid removal until resection of the tumor. This does not exclude the progression of post-resection hydrocephalus, which occurs in 37 % of cases in the pediatric population.

Key words: medulloblastoma, postresection hydrocephalus, tumor-associated hydrocephalus, tumors of the posterior cranial fossa (cervical tumors)

For citation: Nikolaenko MS, Samochernykh KA, Samochernykh NK, Voevodkina AYU. A personalized approach to the treatment of hydrocephalus associated with medulloblastoma in children. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):87-93. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-87-93. EDN: XETWYB

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы лечения гидроцефалии, ассоциированной с опухолями задней черепной ямки (ЗЧЯ), по сей день весьма дискуссионны и представляют собой сложную проблему детской нейрохирургии.

Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга среди детского населения. Согласно международным данным, медуллобластома встречается с частотой 0,16–0,53 на 100 000 населения, преимущественно у детей в возрасте 0–9 лет, и занимает 2-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований у детей, уступая место только острому лейкозу [4].

Стратификация риска при медуллобластомах основывается на генетических типах. Медуллобластомы разделены на четыре молекулярно-генетические подгруппы, каждая из которых имеет собственный прогноз, экспрессию, эпигенетические и мутационные профили [5]. К этим группам относятся медуллобластомы *wingless* (WNT-MB), которые часто локализуются на ножке мозжечка; медуллобластомы типа *sonic-hedgehog* (SHH-MB) — в полушариях мозжечка; медуллобластомы 3-й группы (G3-MB) и медуллобластомы 4-й группы (G4-MB), располагающиеся по средней линии — в области четвертого желудочка. Одной из особенностей медуллобластом является тенденция к метастазированию по ликворным путям, что значительно ухудшает прогноз и может привести к фатальным исходам. Одним из основополагающих факторов, который определяет клиническое состояние больного, хирургическую тактику и, в значительной мере, дальнейший прогноз при медуллобластоме, является наличие и степень выраженности гипертензивно-гидроцефального синдрома.

Согласно официальным статистическим данным, гидроцефалия, ассоциированная с опухолями ЗЧЯ, в частности с медуллобластомами, чаще встречается среди детского населения и составляет 70–90 %, в то время как у взрослых пациентов — 10–21 % [4–9]. При этом развитие пострезекционной гидроцефалии у детей колеблется в пределах 37 %, у взрослых — 6 % [2, 3]. Такое весомое различие статистических показателей среди возрастных групп можно объяснить срединной локализацией и гистологическим типом опухоли [3].

Говоря об опухоли-ассоциированной гидроцефалии, обусловленной, в частности, медуллобластомой, принято выделять предрезекционную и пострезекционную гидроцефалию. Предрезекционная гидроцефалия по патогенезу является

окклюзионной — обструкция ликворных путей на уровне водопровода или четвертого желудочка. Пострезекционная гидроцефалия патогенетически считается арезорбтивной — нарушение абсорбции ликвора [9].

Для стратификации риска развития пострезекционной гидроцефалии у детей была создана итоговая десятибалльная шкала. При этом 3 балла дается за возраст менее 2 лет, а также за наличие метастаз; 2 балла — за умеренную или выраженную гидроцефалию; по 1 баллу — при наличии отека диска зрительного нерва, при гистологическом типе опухоли медуллобластома/эпендимома/глиома ствола. Оценка более 4 баллов позволяет отнести пациентов к группе высокого риска развития пострезекционной гидроцефалии, 0–4 балла — к группе низкого риска [12].

Лечение гидроцефалии, вторичной по отношению к медуллобластомам, включает консервативное (применение стероидов) и оперативное лечение (удаление опухоли, установка резервуара Оммайя, наружного вентрикулярного дренажа, вентрикулоперитонеальное шунтирование и эндоскопическая тривентрикулостомия). Каждый из вышеупомянутых методов имеет свои преимущества и недостатки. Рассмотрим их более детально.

Цель исследования: анализ методов хирургического лечения опухоли-ассоциированной гидроцефалии у детей с медуллобластомой.

На протяжении последних двух десятилетий вентрикулоперитонеальное шунтирование считалось золотым стандартом лечения гидроцефалии, ассоциированной с опухолью ЗЧЯ. Однако научный прогресс способствовал лучшему пониманию патогенетического процесса развития заболевания, что вызвало смену парадигмы в лечении опухоли-ассоциированной гидроцефалии.

Исторически доказано, что **ликворошунтирующие операции** перед резекцией опухоли ЗЧЯ резко снижают смертность (12,8 % без шунтирования по сравнению с 3,7 % с шунтированием [6]), прогрессирование гидроцефалии и уменьшают риск осложнений — развитие постоперационной ликвореи и формирование псевдоменингецеле, после удаления медуллобластомы [4, 7, 8].

Многие клиницисты, в частности Epstein F. и Murali R. [10], считают, что ликворошунтирующие операции, проводимые до резекции медуллобластомы, провоцируют кровоизлияние в ткань опухоли, именно по этой причине их следует проводить у ограниченного числа больных при остром стойком повышении внутричерепного давления (ВЧД), а также при неэффективности фармаколо-

гического лечения. Однако на практике этот «ограниченный» контингент составляет значительное число пациентов с медуллобластомой, у которых в неврологическом статусе преобладает гипертензивно-гидроцефальный синдром и расстройства витальных функций, тогда ликворошунтирующие операции становятся крайне необходимыми.

Потребность в установлении ликворошунтирующей системы после резекции опухоли задней черепной ямки, по данным различных авторов, возникает у 20–40 % больных [1, 2, 18]. Так как после удаления медуллобластомы сохраняется нарушение ликвородинамики [5], что может сопровождаться раневой ликвореей [7, 9]. Таким образом, послеоперационное шунтирование является по существу вынужденной мерой при прогрессирующей гидроцефалии и рецидивировании опухоли [4].

При этом основными недостатками считаются развитие «шунт-зависимости» [10, 11], дисфункции шунтирующей системы, которая может достигать 38 % в течение первых 2 лет после оперативного лечения [10], развитие «шунт-инфекции» среди детей [12], в крайне редких случаях — метастазирование по шунтирующей системе [14].

При этом **установка наружного вентрикулярного дренажа** обеспечивает более простой контроль дренирования ликвора, что снижает риск внутриопухолевого кровоизлияния [15], если манипуляция проводится одноэтапно с резекцией медуллобластомы, это снижает вероятность развития пострезекционной гидроцефалии за счет санации ликвора от примеси крови и остатков опухоли из желудочковой системы [18, 19].

К недостаткам использования наружного вентрикулярного дренажа первостепенно относят риск развития инфекции, который варьирует в пределах от 4,9 % до 17 % в зависимости от продолжительности дренирования [20]. Согласно ряду клинических исследований, коррекция предрезекционной гидроцефалии с помощью наружного дренирования сопряжена с увеличением частоты развития пострезекционной гидроцефалии [11, 22, 23].

Установка резервуара Омма для коррекции предрезекционной гидроцефалии используется крайне редко. Jiang C. и коллеги в своей работе сообщили результаты применения резервуара Омма у 48 пациентов с опухолями задней черепной ямки, согласно их исследованию ни одному больному не потребовалось постоперационное шунтирование, и риск инфицирования составил 19 % [13]. В свою очередь Schmid U. D. и Seiler R.W. опубликовали данные исследования, в котором установке резервуара подверглись 23 пациента детского возраста, 17 % больных потребовалось проведение

ликворошунтирующей операции после резекции опухоли ЗЧЯ, а частота развития инфекции составила 4,9 % [13].

Впервые **эндоскопическая тривентрикулостомия** была описана еще в 1923 году Уильямом Микстером как вариант лечения гидроцефалии [12]. Было показано, что тривентрикулостомия является эффективной альтернативой вентрикулоперитонеальному шунтированию, а также наружному желудочковому дренированию для неотложного лечения острой гидроцефалии у пациентов с опухолями ЗЧЯ, поскольку она позволяет быстро и легко устранить гипертензионный синдром [6, 15, 17, 23]. По сей день тривентрикулостомия остается популярным методом коррекции и лечения гидроцефалии, ассоциированной с медуллобластомами, как до, так и после резекции опухоли [20].

Многие нейрохирурги утверждают, что тривентрикулостомия при медуллобластомах теоретически является более сложной, потому что опухоли ЗЧЯ уменьшают размер подлежащих цистерн, что технически представляется более сложно, но отрицается опытными клиницистами [10].

Удаление опухоли после проведения тривентрикулостомии способствует купированию гипертензионного синдрома за счет открытия естественного ликворооттока и установления градиента давления через сформированную стому. Однако в процессе удаления опухоли ЗЧЯ может произойти кровотечение, распространяющееся в желудочковую систему, что может привести к закрытию искусственной стомы, что является основным недостатком данного метода лечения опухоль-ассоциированной гидроцефалии [2, 22].

Главными преимуществами тривентрикулостомии перед основным этапом — удалением опухоли ЗЧЯ, являются: быстрый контроль над повышенным внутричерепным давлением в 44–96 % случаев [6, 15]; возможность избежать проведения ликворошунтирующих и ликвородренирующих операций в дальнейшем [20].

Sherrod B. A. и коллеги с помощью метаанализа более детально изучили успешность и частоту осложнений эндоскопической тривентрикулостомии при гидроцефалии, связанной с опухолью ЗЧЯ. Согласно полученным ими данным, частота осложнений составила 18,3 % [19]. При этом Schneider C. и соавторы [17] изучили группу из 28 больных с персистирующей гидроцефалией после резекции медуллобластомы — ни одному пациенту с вентрикулоперитонеальным шунтированием не потребовалось раннее повторное вмешательство, тогда как 4 из 5 пациентов после тривентрикулостомии подверглись повторному хирургическому лечению,

а именно установке ликворошунтирующей системы. Таким образом, показатель успеха составил 100 % при проведении вентрикулоперитонеального шунтирования и 20 % — при эндоскопической тривентрикулостомии [18]. Это имеет важное клиническое значение, а именно: когда у пациента с медуллобластомой развивается гидроцефалия в послеоперационном периоде, вентрикулоперитонеальное шунтирование является наиболее оптимальным вариантом, нежели тривентрикулостомия, для проведения безотлагательной химиотерапии или для начала облучения краниоспинальной системы [17].

ВЫВОДЫ

Предполагаемые преимущества постоянных операций по отведению ликвора, таких как эндоскопическая тривентрикулостомия и вентрикулоперитонеальное шунтирование, помимо снижения частоты прогрессирования пострезекционной гидроцефалии у пациентов с опухолями ЗЧЯ, также включают:

- 1) возможность отсрочить резекцию опухоли для проведения первоэтапной адъювантной терапии;
- 2) снижение риска пострезекционной ликвореи и формирования псевдоменингецеле;
- 3) уменьшение инфекционных осложнений при установке наружных ликвородренирующих систем.

Возможные недостатки таких операций состоят в следующем:

- 1) вероятность возникновения «шунт-зависимости» у пациента;
- 2) эндоскопическая тривентрикулостомия является менее надежным способом контроля внутричерепного давления и не позволяет осуществлять мониторинг ВЧД.

Основным показанием к проведению ликворошунтирующей операции до удаления опухоли может являться тяжелое общее состояние пациента с признаками выраженного гипертензивно-гидроцефального синдрома, в том числе поражения стволовых структур. Выполнение шунтирующей операции позволяет нормализовать внутричерепное давление и ликвородинамику, что создает благоприятные условия для последующего осуществления основного вмешательства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Samochernykh NK, Abramov KB, Nikolaenko MS, et al. Treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus. Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(5):97–104. In Russian [Самочерных Н.К., Абрамов К.Б., Николаенко М.С. и др. Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(5):97–104]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104>
2. Marx S, Reinfelder M, Matthes M, et al. Frequency and treatment of hydrocephalus prior to and after posterior fossa tumor surgery in adult patients. Acta Neurochir (Wien). 2018;160(5):1063–1071. DOI:10.1007/s00701-018-3496-x.
3. Won SY, Dubinski D, Behmanesh B, et al. Management of hydrocephalus after resection of posterior fossa lesions in pediatric and adult patients-predictors for development of hydrocephalus. Neurosurg Rev. 2020;43(4):1143–1150. DOI:10.1007/s10143-019-01139-8.
4. Anania P, Battaglini D, Balestrino A, et al. The role of external ventricular drainage for the management of posterior cranial fossa tumours: a systematic review. Neurosurg Rev. 2021;44(3):1243–1253. DOI:10.1007/s10143-020-01325-z.
5. Dewan MC, Lim J, Shannon CN, Wellons JC III. The durability of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunts in children with hydrocephalus following posterior fossa tumor resection: a systematic review and time-to-failure analysis. J Neurosurg Pediatr. 2017;19:578–584. DOI: 10.3171/2017.1.PEDS16536.
6. Marx S, El Damaty A, Manwaring J, et al. Endoscopic Third Ventriculostomy before Posterior Fossa Tumor Surgery in Adult Patients. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2018;79(2):123–129. DOI:10.1055/s-0037-1608786.
7. Won SY, Gessler F, Dubinski D, et al. A novel grading system for the prediction of the need for cerebrospinal fluid drainage following posterior fossa tumor surgery. J Neurosurg. 2019;132(1):296–305. DOI:10.3171/2018.8.JNS181005.
8. Frisoli F, Kakareka M, Cole KA, et al. Endoscopic third ventriculostomy prior to resection of posterior fossa tumors in children. Childs Nerv Syst. 2019;35(5):789–794. DOI:10.1007/s00381-019-04125-z.
9. Srinivasan HL, Foster MT, van Baarsen K, et al. Does pre-resection endoscopic third ventriculostomy prevent the need for post-resection CSF diversion after pediatric posterior fossa tumor excision? A historical cohort study and review of the literature. J Neurosurg Pediatr. 2020;25(6):615–624. Published 2020 Feb 21. DOI:10.3171/2019.12.PEDS19539.

10. Le Fournier L, Delion M, Esvan M, et al. Management of hydrocephalus in pediatric metastatic tumors of the posterior fossa at presentation. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(9):1473–1480. DOI:10.1007/s00381-017-3447-5.
11. Sherrod BA, Iyer RR, Kestle JRW. Endoscopic third ventriculostomy for pediatric tumor-associated hydrocephalus. *Neurosurg Focus.* 2020;48(1):E5. DOI:10.3171/2019.10.FOCUS19725.
12. Schneider C, Ramaswamy V, Kulkarni AV, et al. Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(3):236–242. DOI:10.3171/2014.9.PEDS14280.
13. Abraham AP, Moorthy RK, Jeyaseelan L, Rajshekhar V. Postoperative intraventricular blood: a new modifiable risk factor for early postoperative symptomatic hydrocephalus in children with posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(7):1137–1146. DOI:10.1007/s00381-019-04195-z.
14. Lin CT, Riva-Cambrin JK. Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(10):1781–1789. DOI:10.1007/s00381-015-2781-8.
15. Tamburrini G, Frassanito P, Bianchi F, et al. Closure of endoscopic third ventriculostomy after surgery for posterior cranial fossa tumor: The “Snow Globe effect”. *Br J Neurosurg.* 2015;29:386–389. DOI:10.3109/02688697.2014.987214.
16. Dasgupta A, Gupta T, Pungavkar S, et al. Nomograms based on preoperative multiparametric magnetic resonance imaging for prediction of molecular subgrouping in medulloblastoma: results from a radiogenomics study of 111 patients. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):115–124. DOI:10.1093/neuonc/noy093.
17. Keil VC, Warmuth-Metz M, Reh C, et al. Imaging Biomarkers for Adult Medulloblastomas: Genetic Entities May Be Identified by Their MR Imaging Radiophenotype. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(10):1892–1898. DOI:10.3174/ajnr.A5313.
18. Bateman GA, Fiorentino M. Childhood hydrocephalus secondary to posterior fossa tumor is both an intra- and extraaxial process. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(1):21–28. DOI:10.3171/2016.1.PEDS15676.
19. Nishiyama K, Mori H, Tanaka R. Changes in cerebrospinal fluid hydrodynamics following endoscopic third ventriculostomy for shunt-dependent noncommunicating hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2003;98(5):1027–1031. DOI:10.3171/jns.2003.98.5.1027.
20. Xachatryan VA, Samocherny`x KA, Kim AV, et al. Ventriculosynustransverzostomy in the treatment of decompensated hydrocephalus in children (results of clinical testing of the method). *Translyatsionnaya medicina=Translational medicine.* 2017;4(1):20–28. In Russian [Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ким А.В. и др. Вентрикулоинструнстрасверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей (результаты клинической апробации метода). *Трансляционная медицина.* 2017;4(1):20–28]. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28.
21. Xachatryan VA, Ulitin AYU, Kumirova E`V, et al. Medulloblastoma in children (literature review). Part 2. Complex treatment. *Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta=Neurosurgery and neurology of childhood.* 2014;2(40):68–80. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Кумирова Э.В. и др. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Часть 2. Комплексное лечение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2014;2(40):68–80].
22. Kim AV, Samocherny`x KA. Brain tumors in children of the first two years of life. *Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta=Neurosurgery and neurology of childhood.* 2010;3–4(25–26):82–94. In Russian [Ким А.В., Самочерных К.А. Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2010;3–4(25–26):82–94].
23. Xachatryan VA, Ulitin AYU, Samocherny`x KA, et al. Medulloblastoma in children (literature review). Part I. Epidemiology. Pathomorphology. Diagnostics. *Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta=Neurosurgery and neurology of childhood.* 2013;4(38):59–70. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть I. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2013;4(38):59–70].

Информация об авторах:

Николаенко Михаил Сергеевич, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 7 для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий научно-исследовательским центром персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Никита Константинович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воеводкина Алина Юрьевна, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Nikolaenko Mikhail S., Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, neurosurgical department for children No. 7, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernych Konstantin A., Doctor of Medical Sciences professor of the Russian Academy of Sciences, director of the Polenov Neurosurgical Institute — branch Almazov National Medical Research Centre; Head of the Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernych Nikita K., neurosurgical department for children No. 5, Almazov National Medical Research Centre;

Voevodkina Alina Yu., Neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre.