

ВЕСТНИК УГМУ

Научно-практический журнал



2024

№ 3





ISSN 2713-2900 (online)

Вестник УГМУ

2024. № 3

«Вестник УГМУ» – рецензируемый научно-практический журнал, сферой интересов которого являются исследования в области теории и практики медицины, вопросы медицинского образования в России, а также другие аспекты научной и практической медицины.

Миссия журнала – увеличение публикационной активности талантливой научной молодежи, способной реализовать исследования в области медицины на высоком уровне и представить их итоги для дальнейшего обсуждения и апробации в научном сообществе. Кроме того, издание предоставляет площадку квалифицированным специалистам для обсуждения вопросов медицинского образования в России и за рубежом, а также проблем теории и практики современной медицины.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, обзоры, мнения экспертов, дискуссионные, методические и информационные статьи, эссе, комментарии, а также рецензии на новы, наиболее значимые научные издания в области теории и практики медицины.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77-79674 от 27.11.2020 г.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ от 29.12.2010 г. № 436-ФЗ как содержащий научную информацию.

Журнал индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

| | |
|------------------------|---|
| Учредитель: | Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3 |
| Издатель: | Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3 |
| Сайт: | vestnikusmu.ru |
| E-mail: | rio@usma.ru |
| Телефон: | +7 (343) 214-85-65 |
| Адрес редакции: | 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 419 |

На обложке изображен фрагмент с картины: Татьяна Лившиц. *Итоги дня*. 1974–1975. Холст, темпера. 72×80 см. Белгородский государственный художественный музей (Россия)

© Уральский государственный медицинский университет, 2024

Главный редактор

Ольга Петровна Ковтун – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, ректор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Заместитель главного редактора

Елена Владимировна Кудрявцева – доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Ответственный секретарь

Екатерина Владимировна Ровнушкина – специалист книжного дела, магистр техники и технологии, руководитель редакционно-издательского отдела, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Редакционная коллегия

Галина Николаевна Андрианова – доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Ирина Вениаминовна Вахлова – доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Андрей Григорьевич Гринев – доктор медицинских наук, доцент, декан лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Сергей Егорович Жолудев – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, декан стоматологического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Анна Александровна Косова – кандидат медицинских наук, доцент, декан медико-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Вячеслав Валентинович Кузьмин – доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Сергей Михайлович Кутепов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Евгения Сергеевна Набойченко – доктор психологических наук, профессор, декан факультета психолого-социальной работы и высшего сестринского образования, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Алебай Усманович Сабитов – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)



ISSN 2713-2900 (online)

USMU Medical Bulletin

2024. No. 3

USMU Medical Bulletin – a peer-reviewed scientific and practical journal whose area of interest is research in the field of theory and practice of medicine, issues of medical education in Russia, as well as other aspects of scientific and practical medicine.

The Journal's mission is to increase the publication activity of talented scientific youth who are able to implement research in the field of medicine at a high level and present their results for further discussion and testing in the scientific community. In addition, the publication provides a platform for qualified specialists to discuss issues of medical education in Russia and abroad, as well as problems of theory and practice of modern medicine.

The Journal publishes original articles, reviews, expert opinions, discussion, methodological and informational articles, essays, comments, as well as reviews of new, most significant academic publications in the field of theory and practice of medicine.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate EL FS77-79674 as of November 27, 2020.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FL of December 29, 2010 as containing scientific information.

The Journal is indexed in Science Index (eLibrary).

| | |
|----------------------------------|--|
| Founder: | Ural State Medical University, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia |
| Publisher: | Ural State Medical University, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia |
| Website: | vestnikusmu.ru |
| E-mail: | rio@usma.ru |
| Phone: | +7 (343) 214-85-65 |
| Editorial Office Address: | Room 419, 3, Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russia |

© Ural State Medical University, 2024

Editor-in-Chief

Olga P. Kovtun – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of Russia, Rector, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Deputy Editor

Elena V. Kudryavtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Managing Editor

Ekaterina V. Rovnushkina – Specialist in Publishing, Master of Engineering and Technology, Head of the Editorial and Publishing Department, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Editorial Board

Galina N. Andrianova – Doctor of Sciences (Pharmaceutics), Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Irina V. Vakhlova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Andrey G. Grinev – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Sergey E. Zholudev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of Russia, Dean of the Faculty of Dentistry, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Anna A. Kosova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of Preventive Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Vyacheslav V. Kuzmin – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Sergey M. Kutepov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of Russia, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Eugenia S. Naboychenko – Doctor of Sciences (Psychology), Professor, Dean of the Faculty of Psychological and Social Work, Higher Nursing Education, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Alebay U. Sabitov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Higher Education Worker, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Содержание



| | |
|--|----|
| <i>Ю. М. Калиберда, Е. В. Родыгина, В. В. Базарный</i> Особенности диагностики дебюта острого лимфобластного лейкоза: описание клинического случая | 7 |
| <i>В. Н. Емельянов, В. А. Вирко, А. Д. Беседин, Г. В. Андреевский</i> COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ..... | 17 |
| <i>Д. О. Корнилов, В. М. Петров, В. М. Симарзина, М. А. Тряпицын, Д. Л. Зорников, И. И. Гордиенко, А. Е. Кознова, И. Е. Валамина</i> Исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей | 25 |
| <i>А. А. Курмангулов, С. С. Стрельников, О. М. Россомахина, З. В. Тедеева, Е. В. Микова</i> Оценка эргономичности сайтов медицинских организаций с позиции пользовательского опыта (UX) | 37 |
| <i>А. В. Чижова, А. Н. Троицкая, Е. В. Кудрявцева</i> Изменение уровня половых гормонов и экспрессии онкомаркеров у женщин с эндометриозами и другими доброкачественными опухолями яичников..... | 48 |
| <i>У. И. Хизриев, А. Д. Беседин, И. В. Клишин</i> Биосенсоры и их применение в медицинской диагностике | 57 |

Contents



| | |
|---|----|
| <i>Julija M. Kaliberda, Evdokia V. Rodygina, Vladimir V. Bazarnyi</i> Features of the Diagnosis of the Onset of Acute Lymphoblastic Leukemia: Description of the Clinical Case..... | 7 |
| <i>Vadim N. Emelyanov, Viktor A. Virko, Artyom D. Besedin, Georgy V. Andreevsky</i> COVID-19 and Its Inconsistency with the Characteristics of Pathogens of Pathogenicity Group I: Comparative Analysis | 17 |
| <i>Daniil O. Kornilov, Vasiliy M. Petrov, Veronika M. Simarzina, Mikhail A. Tryapitsyn, Danila L. Zornikov, Ivan I. Gordienko, Anastasia E. Koznova, Irina E. Valamina</i> In Vivo Acute Toxicity Study of miR162a-Based Pharmacological Formulation in a Laboratory Mouse Model..... | 25 |
| <i>Albert A. Kurmangulov, Sergey S. Strelnikov, Olesya M. Rossomakhina, Zarina V. Tedeeva, Ekaterina V. Mikova</i> Assessment of Ergonomics of Medical Organizations' Websites from the Point of User Experience (UX) | 37 |
| <i>Anna V. Chizhova, Anastasia N. Troitskaya, Elena V. Kudryavtseva</i> Changes in the Level of Sex Hormones and the Expression of Tumor Markers in Women with Endometriomas and Other Benign Ovarian Tumors | 48 |
| <i>Umar I. Khizriev, Artyom D. Besedin, Ilya V. Klishin</i> Biosensors and Their Application in Medical Diagnostics | 57 |

Клинический случай

УДК 616.24/.15

<https://elibrary.ru/RIGXKW>

Особенности диагностики дебюта острого лимфобластного лейкоза: описание клинического случая

Юлия Михайловна Калиберда¹, Евдокия Викторовна Родыгина¹,
Владимир Викторович Базарный^{1,2}✉

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ vlad-bazarny@yandex.ru

Аннотация. Согласно литературным данным, частота нейролейкемии при острых лейкозах на момент поступления пациента в клинику составляет не более 10%. Заболевание может проявляться нетипичной симптоматикой в виде периферических невропатий, сенсорных нарушений либо параличом черепно-мозговых нервов вследствие инфильтрации нервной ткани лейкозными клетками. Поражение нервной системы с проявлением нейролейкемии наиболее характерно для острых лимфобластных лейкозов. Также паралич черепно-мозговых нервов может иметь место при новообразованиях, травмах, воспалении, сосудистой недостаточности. Таким образом, задержка диагностики приводит к отсроченному лечению и значительно влияет на исходы болезни. Тактика ведения пациента значительно отличается при выявлении у пациента нейролейкемии. *Цель работы* — представить клиническое наблюдение острого лейкоза, особенностями которого являются проявление невропатии нижних конечностей и наличие менингеальной симптоматики как первичного проявления этого заболевания (чаще происходит при рецидивах). *Материалы и методы.* Для описания случая использовались: сбор анамнеза заболевания, жалобы на момент поступления и лабораторно-инструментальные данные, проведенные в клинко-диагностической лаборатории Свердловской областной клинической больницы № 1 (СОКБ № 1; Екатеринбург). *Результаты.* Представлен клинический случай пациента с острым лейкозом, первичными проявлениями которого были эпизоды ОРВИ, невропатия нижних конечностей и далее присоединившаяся менингеальная симптоматика. Поскольку во время обследования и последующего лечения отсутствовала положительная динамика, пациент переведен в СОКБ № 1 для дообследования. Во время пребывания в стационаре паци-

енту проведен большой спектр лабораторно-инструментальных исследований, что позволило установить диагноз острого лимфобластного лейкоза и начать соответствующую терапию.

Ключевые слова: нейрорлейкемия, острый лимфобластный лейкоз, невропатия

Благодарности. Авторы выражают благодарность Ирине Анатольевне Корякиной и Светлане Борисовне Кравченко, врачам клинического отдела лабораторной диагностики Свердловской областной клинической больницы № 1 (Екатеринбург), за подбор препаратов для микроскопии, их просмотр и подготовку заключений; Григорию Анатольевичу Цауру, доктору медицинских наук, заведующему лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы (Екатеринбург), за консультацию по материалам для написания статьи.

Для цитирования: Калиберда Ю. М., Родыгина Е. В., Базарный В. В. Особенности диагностики дебюта острого лимфобластного лейкоза: описание клинического случая // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 7–16. EDN: <https://elibrary.ru/RIGXKW>.

Clinical case

Features of the Diagnosis of the Onset of Acute Lymphoblastic Leukemia: Description of the Clinical Case

Julija M. Kaliberda¹, Evdokia V. Rodygina¹, Vladimir V. Bazarnyi^{1,2}✉

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ vlad-bazarnyi@yandex.ru

Abstract. Based on literature data, the frequency of neuroleukemia in acute leukemia at the time of admission of the patient to the clinic is no more than 10 % and can manifest itself with atypical symptoms in the form of peripheral neuropathies, sensory disorders, or paralysis of the cranial nerves due to infiltration of the nervous tissue by leukemic cells. Damage to the nervous system with the manifestation of neuroleukemia is most typical for acute lymphoblastic leukemia. Also, paralysis of the cranial nerves can occur with neoplasms, injuries, inflammation, vascular insufficiency. Thus, a delay in diagnosis leads to delayed treatment and significantly affects the outcome of the disease. The tactics of patient management differ significantly when neuroleukemia is detected in a patient. *The aim of the work* is to present a clinical observation of acute leukemia, the features of which are the manifestation of neuropathy of the lower extremities and the presence of meninge-

al symptoms, as the primary manifestation of this disease, more often this occurs during relapses. *Materials and methods.* To describe this case, the following were used: collection of anamnesis of the disease, complaints at the time of admission and laboratory and instrumental data conducted in the clinical diagnostic laboratory of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (SRCH No. 1; Ekaterinburg). *Results.* A clinical case of a patient with acute leukemia is presented, the primary manifestations of which were episodes of acute respiratory viral infection, neuropathy of the lower extremities and then meningeal symptoms. Since there was no positive dynamics during the examination and subsequent treatment, the patient was transferred to SRCH No. 1 for further examination. During his stay in the hospital, the patient underwent a wide range of laboratory and instrumental studies, which made it possible to establish a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and begin appropriate therapy.

Keywords: neuroleukemia, acute lymphoblastic leukemia, neuropathy

Acknowledgments. The authors would like to express their gratitude to Irina A. Koryakina and Svetlana B. Kravchenko, Physicians of the Clinical Department of Laboratory Diagnostics at the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg), for their assistance in selecting drugs for microscopy and reviewing and preparing the conclusions. The authors would also like to thank Grigory A. Tsaurov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping, and Pathomorphology at the Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg), for his advice on materials for the article.

For citation: Kaliberda JuM, Rodygina EV, Bazarnyi VV. Features of the diagnosis of the onset of acute lymphoblastic leukemia: Description of the clinical case. *USMU Medical Bulletin.* 2024;(3):7–16. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RIGXKW>.

Введение

Клинические проявления острых лейкозов, как правило, неспецифичны и разнообразны. Они могут начинаться с анемического, астенического и геморрагического синдромов, частых инфекционных заболеваний. Одним из вариантов внекостномозговых проявлений является поражение центральной нервной системы (ЦНС), именуемое как нейролейкоз, или нейролейкемия. Это осложнение наиболее характерно для рецидива острого лейкоза и является одним из самых тяжелых его проявлений во время болезни. Причиной развития типичных клинических симптомов при нейролейкемии в виде головной боли, головокружения, рвоты служит попадание опухолевых клеток в ликвор. В таком случае терапия должна проводиться с интратекальным введением препаратов (даунорубицина, винкристина, дексаметазона, преднизолона) [1, 2]. Таким образом, в клинической практике необходимо провести дифференциальную диагностику между неврологической патологией и поражением ЦНС при остром лейкозе, т. к. длительность диагностики и скорость начала специфической терапии может повлиять на исход болезни.

Цель работы — представить клиническое наблюдение острого лейкоза, особенностями которого является проявление невропатии нижних конеч-

ностей и наличие менингеальной симптоматики как первичного проявления этого заболевания (чаще происходит при рецидивах).

Материалы и методы

Для описания представленного случая использовались: сбор анамнеза заболевания, жалобы на момент поступления и лабораторно-инструментальные данные, проведенные в клинко-диагностической лаборатории Свердловской областной клинической больницы № 1 (СОКБ № 1; Екатеринбург).

Результаты

Клинических данных о дебюте острого лимфобластного лейкоза, проявляющегося периферическим невритом без изменений в периферической крови, в литературе описано много — учитывая их разнообразие, актуальным является описание клинического случая пациента с нейропатией в дебюте.

Пациент Н., 37 лет. 1 сентября 2023 г. поступил в СОКБ № 1 в состоянии средней тяжести на инвалидном кресле с жалобами на головную боль, головокружение, усиливающееся при движении головой, рвоту, слабость в нижних конечностях с утратой функции самостоятельной ходьбы, эпизоды повышения температуры до 38,0 °С.

Из анамнеза известно, что с января 2023 г. имели место трехкратные эпизоды острой респираторной вирусной инфекции с последующим появлением неврологической симптоматики: головокружения, головной боли, слабости в ногах. В эти периоды проходил лечение в неврологическом стационаре по месту жительства с диагнозом — мозжечковая атаксия, подострая полинейропатия нижних конечностей. Принимал витамины группы В и анальгетики, выписывался с положительной динамикой. Дополнительно наблюдался у дерматолога с диагнозом — псориаз с вовлечением суставов (боли в коленных суставах, боли и отек в левом голеностопном суставе с ограничением подвижности). Принимал метотрексат и нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен). В период с января по август 2023 г. проведенные инструментальные исследования и лабораторные показатели не выявили патологических отклонений. В августе 2023 г. добавились менингеальные симптомы: тошнота, рвота, приносящая облегчение. Пациент перестал передвигаться самостоятельно и был направлен на дальнейшее обследование в СОКБ № 1. Важно уточнить, что в период нахождения в стационарах по месту жительства пациенту не проводились люмбальная пункция и микроскопическое исследование периферического мазка крови.

Первичный осмотр проведен 1 сентября 2023 г. в приемном отделении. При физикальном обследовании органов дыхания, пищеварения, кровообращения, мочеполовой системы отклонений не выявлено. Печень, селезенка не увеличены, лимфоузлы не пальпируются. В позе Ромберга неустойчив, дистальный гипергидроз, кожа нижних конечностей холодная.

Инструментальные исследования:

- 1) компьютерная томография грудной клетки и органов брюшной полости (ОБП) и малого таза с контрастированием — без патологии;
- 2) магнитно-резонансная томография головного мозга и позвоночника — данных об опухоли, недавнем ишемическом инфаркте, кровоизлияниях и демиелинизации не получено; находки могут соответствовать спинальной дуральной артериовенозной фистуле с отеком каудальных сегментов спинного мозга;
- 3) фиброгастродуоденоскопия — недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит; хронический гастрит;
- 4) ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП — признаки жирового гепатоза, гепатомегалия, полипы желчного пузыря, стеатоз поджелудочной железы, селезенка без особенностей;
- 5) УЗИ периферических лимфатических узлов — патологии не выявлено.

Лабораторные исследования:

- 1) биохимия: глюкоза — 11 ммоль/л, калий — 4,2 ммоль/л, натрий — 137 ммоль/л, хлориды — 95 ммоль/л, креатинин — 71 мкмоль/л, мочевины — 4,1 ммоль/л, общий билирубин — 9,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 1,6 мкмоль/л, непрямого билирубин — 7,7 мкмоль/л, общий белок — 78 г/л;
- 2) общий анализ крови: лейкоциты — $7,76 \times 10^9$ /л, эритроциты — $5,06 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 149 г/л, тромбоциты — 275×10^9 /л; нейтрофилы — $5,82 \times 10^9$ /л, лимфоциты — $1,7 \times 10^9$ /л, моноциты — $0,21 \times 10^9$ /л, эозинофилы — $0,01 \times 10^9$ /л, базофилы — $0,02 \times 10^9$ /л.

Полученные лабораторные данные свидетельствуют о наличии у пациента гипергликемии. Снижение хлоридов может говорить о рвоте в анамнезе. Общий анализ крови без отклонений, инструментальные исследования не показали патологии, характерной для пациента с наличием заболевания гематологического профиля.

С учетом жалоб, осмотра, проведенных лабораторно-инструментальных исследований пациент госпитализирован в неврологическое отделение. Вследствие жалоб на головную боль, головокружение, тошноту, подъем температуры, невозможность самостоятельной ходьбы, отсутствие улучшений от проводимой терапии назначено проведение люмбальной пункции 10 сентября 2023 г.

Результаты химико-микроскопического анализа ликвора:

- 1) цвет (до центрифугирования) — бесцветный;
- 2) прозрачность (до центрифугирования) — слабо-мутная;
- 3) цвет (после центрифугирования) — бесцветный;
- 4) прозрачность (после центрифугирования) — прозрачная;
- 5) количество лейкоцитов — $2,7430 \times 10^9$ /л;
- 6) количество эритроцитов — $0,0010 \times 10^9$ /л;

- 7) гранулоциты — $0,0110 \times 10^9/\text{л}$ (0,4 %);
- 8) мононуклеары — $2,7320 \times 10^9/\text{л}$ (99,6 %);
- 9) общий белок — 0,7 г/л.

Микроскопическое исследование ликвора в окрашенных препаратах: мазки гиперклеточные; лейкоформула — лимфоциты 10,0 %, лимфоидные клетки 89,0 %, сегментоядерные нейтрофилы 1,0 %; лимфоидные клетки средних размеров, ядро чаще рассеченное, с грубоватым хроматином, иногда содержит нуклеолы.

Уровень плеоцитоза и характер цитограммы ликвора позволяет уточнить характер патологического процесса. В норме цитоз спинномозговой жидкости составляет до 5 клеток в микролитре, а представлены они чаще всего клетками крови (лейкоцитами и нейтрофилами) [3]. Учитывая физические свойства ликвора (мутность), аппаратные данные (гиперлейкоцитоз), высокий общий белок, а также обнаружение лимфоидных клеток с нуклеолами, можно сделать выводы о наличии воспаления и присутствии опухолевых клеток. Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациента нейролейкемии. Пациент переведен в гематологическое отделение для проведения дальнейшего обследования.

При поступлении в гематологическое отделение пациенту повторно проведен общий анализ крови от 13 сентября 2023 г. с подсчетом лейкоцитарной формулы: лейкоциты — $8,89 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $5,13 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 149 г/л, тромбоциты — $82 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки — 18 %, миелоциты — 1 %, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 38 %, моноциты — 3 %, лимфоциты — 36 %, лимфоидные клетки — 3 %.

Полученные данные общего анализа крови и подсчета лейкоформулы в окрашенных препаратах значительно отличаются от первичных при поступлении (1 сентября 2023 г.): появилась тромбоцитопения и бластные клетки. Эти показатели являются прямым показанием к назначению стеральной пункции и анализу миелограммы (таблица).

Показатели миелограммы от 13 сентября 2023 г.

| Показатель | Результат | Норма |
|---|-----------|------------|
| Клеточность костного мозга, $10^9/\text{л}$ | 400,0 | 41,0–192,0 |
| Недифференцируемые бласты, % | 87,8 | 0,1–1,1 |
| Всего нейтрофилов, % | 4,4 | 52,7–68,9 |
| Всего эозинофилов, % | 0,2 | 0,5–5,8 |
| Всего базофилов, % | 0,0 | 0,1–0,5 |
| Всего клеток эритроидного ряда, % | 3,4 | 14,5–26,5 |
| Всего клеток мегакариоцитарного ряда, % | 0,0 | 0,2–0,6 |
| Моноциты, % | 0,0 | 0,7–3,1 |
| Лимфоциты, % | 4,2 | 4,3–13,7 |
| Всего плазматические клетки, % | 0,0 | 0,1–1,8 |

Бластные клетки средних, иногда крупных размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлой, часто неправильной (расщепленной, складчатой) формы с нежным или грубоватым хроматином, несколькими нуклеолами. Цитоплазма умеренно базофильная, скудная, практически без зернистости, редко с небольшой вакуолизацией. Встречаются митозы бластных клеток. В эритроцитах обнаружены тельца Жолли. Мегакариоциты обнаружены в достаточном количестве, тромбоциты — в небольшом.

Обнаружение бластных клеток (87,8%) в пунктате у пациента Н. позволило установить причину патологического процесса и назначить дополнительные исследования, подтверждающие диагноз — острый лейкоз.

Обязательным этапом диагностики является иммунофенотипирование (ИФТ) и цитогенетика в качестве тестов первой линии для определения клеточного происхождения. Однако цитохимическое исследование может быть полезно в случаях, не определяемых этими методами, а также при выявлении некоторых подгрупп [4]. По морфологическим признакам бластных клеток диагностировать острый лимфобластный лейкоз практически невозможно. Его можно только предположить, если опухолевые клетки сохраняют большое сходство с обычными лимфообластами. Одним из важных моментов в диагностике является цитохимическое исследование: для лимфобластного лейкоза характерна положительная реакция Шифф-йодной кислотой в виде крупных глыбок в цитоплазме лимфобластов [5]. В представленном случае проведено окрашивание на липиды, которые показали отрицательный результат и гликоген, проявляющийся в клетках в виде гранул различной величины. Такие показатели позволяют склоняться к лимфоидной направленности бластных клеток.

Результаты цитохимического исследования:

- 1) гликоген обнаружен в 31,0% бластных клеток;
- 2) липиды не обнаружены в бластных клетках.

С учетом данных миелограммы и цитохимического исследования можно сделать вывод о наличии острого лейкоза лимфоидной направленности.

Одна из ведущих ролей в диагностике острых лейкозов принадлежит ИФТ. Исследование поверхностных антигенных структур бластных клеток позволяет выявить не только направленность, но и степень их дифференцировки [9].

При ИФТ клеток ликвора выявлена патологическая популяция клеток, наиболее характерная для лимфомы (CD45+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5–, CD23–, CD10+, CD38+, CD25+/-).

При ИФТ клеток костного мозга выявлена патологическая популяция клеток, которая соответствует ВП-ALL (CD19+CD22+iCD79a+CD10+CD20+CD38+).

Диагноз «острый лимфобластный лейкоз, ВП-ALL» установлен на основании следующих данных:

- 1) общий анализ крови: эритроциты — $5,13 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 149 г/л, тромбоциты — $82 \times 10^9/л$, лейкоциты — $8,89 \times 10^9/л$, бластные клетки в лейкоформуле — 18 %;
- 2) миелограмма: клеточность — $400 \times 10^9/л$, бласты — 87,8 %, нейтрофилы — 4,4 %, эозинофилы — 0,2 %, базофилы — 0 %, гранулоциты — 4,6 %, эритроидный ряд — 3,4 %, мегакариоцитарный ряд — 0 %, моноцитарный ряд — 0 %, лимфоидный ряд — 4,2 %;
- 3) цитохимия: липиды не обнаружены, гликоген обнаружен в 31 % бластных клетках;
- 4) ИФТ клеток костного мозга: фенотип опухолевых клеток (CD19+CD22+iCD79a+CD10+CD20+CD38+) соответствует ВП-ALL;
- 5) полимеразная цепная реакция: транслокации не обнаружены;
- 6) наличие менингеального синдрома: головная боль, тошнота, рвота.

16 сентября 2023 г. с учетом варианта заболевания, возраста, сопутствующей патологии показана терапия по протоколу ОЛЛ-2016.

Проведены люмбальные пункции с интратекальным введением даунорубицина, винкристина, дексаметазона, преднизолона с исследованием цитоза. Показатели клеточности ликвора ($10^9/л$) в процессе лечения:

| | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| 18 сентября — 0,2660 | 22 сентября — 0,1040 | 29 сентября — 0,0150 |
| 20 сентября — 0,0900 | 25 сентября — 0,0130 | 13 октября — 0,0030 |

В миелограмме от 26 октября 2023 г. присутствует 3,6 % бластных клеток. В общем анализе крови от 17 ноября сохраняется анемия (эритроциты — $2,84 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 82 г/л) и лейкопения (лейкоциты — $2,19 \times 10^9/л$, тромбоциты — $273 \times 10^9/л$); в исследовании спинномозговой жидкости от 16 ноября — цитоз ($0,0070 \times 10^9/л$). Состояние пациента удовлетворительное, сохраняются жалобы на слабость и головную боль. Проводится дальнейшая терапия.

Обсуждение

При рассмотрении представленного клинического случая следует отметить, что манифестация острого лейкоза проявлялась как неврологически клиническими симптомами, не вполне типичными для острого лейкоза, так и лихорадкой, не всегда характерной для гемобластозов. С течением времени появились симптомы, характерные для нейролейкемии: головокружение, головная боль, тошнота, сопровождающаяся рвотой. Наличие высокого цитоза и белка при пункции ликвора позволило подтвердить менингит, а исследование клеток ликвора с помощью ИФТ позволило установить нейролейкемию и перевести пациента в профильное гематологическое отделение с возможностью установить диагноз путем пункции костного мозга с подсчетом миелограммы и проведением специфических исследований

в виде генетического тестирования, ИФТ и цитохимического исследования. Дефектом в обследовании было то, что при исследовании общего анализа крови по месту жительства не назначена микроскопия мазка крови с подсчетом лейкоформулы — возможно, уже тогда могли обнаружиться бластные клетки. При обследовании пациентов с неврологической симптоматикой необходимо знать, что ее нетипичное проявление в виде периферических невропатий, сенсорных нарушений либо паралича черепно-мозговых нервов может являться следствием инфильтрации нервной ткани лейкозными клетками [6–9]. Также паралич черепно-мозговых нервов может иметь место при новообразованиях, травмах, воспалении, сосудистой недостаточности [10].

Заключение

Особенностями рассматриваемого клинического случая является проявление невропатии нижних конечностей и наличие менингеальной симптоматики как первичного проявления этого заболевания (чаще происходит при рецидивах). Недостаточно внимательный и односторонний подход к жалобам, оценке лабораторных данных не позволили в полной мере оценить картину заболевания и своевременно назначить соответствующую терапию.

Таким образом, в клинической практике необходимо использовать комплексный подход к диагностике заболеваний, что позволяет оказывать своевременную и эффективную помощь пациентам.

Список источников

1. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Нейролейкемия — клинический случай // Лечащий врач. 2020. № 10. С. 28–30. DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.61.59.006>.
2. Острые лимфобластные лейкозы : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Ассоц. онкологов России ; Нац. гематол. о-во. URL: <https://clck.ru/3CP3op> (дата обращения: 02.07.2024).
3. Базарный В. В. Принципы лабораторного исследования ликвора : учебно-методическое пособие. Екатеринбург : УГМА, 2003. 20 с.
4. The Bethesda Handbook of Clinical Hematology / Ed. by G. P. Rodgers, N. S. Young. 3 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 512 p.
5. Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика лейкозов. РМАПО, 1999. 80 с.
6. Neuroleukemiosis: An Unusual Cause of Peripheral Neuropathy / C. G. Reddy, M. L. Mauermann, B. M. Solomon [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. 2012. Vol. 53, Iss. 12. P. 2405–2411. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.691480>.
7. Painless Progressive Mononeuritis Multiplex Secondary to AML Associated Neuroleukemiosis / S. Nagaratnam, N. Harinesan, R. Wijesinghe [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. 2023. Vol. 377, Art. No. 578061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578061>.

8. Neuroleukemiosis: Diagnosis and Management / C. Mau, M. G. Z. Ghali, M. Styler [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2019. Vol. 184, Art. No. 105340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.019>.
9. Bilateral Facial Nerve Palsy in Acute B Cell Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature/S. Sen, A. Gupta, P. Friedman, H. V. Naina // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2016. Vol. 32, Suppl. 1. P. 15–19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-015-0526-1>.
10. Acute Sixth Nerve Palsy in a Young Man, Beware of the ‘Red Herring’ / E. C. O’Neill, P. P. Connell, S. Kadare, P. T. Tormey // *Irish Journal of Medical Science*. 2010. Vol. 179, Iss. 2. P. 301–303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-008-0245-9>.

Информация об авторах

Юлия Михайловна Калиберда — врач отделения лабораторной диагностики, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия. E-mail: sokbinfo@mail.ru.

Евдокия Викторовна Родыгина — врач отделения лабораторной диагностики, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия. E-mail: rodev14@yandex.ru.

Владимир Викторович Базарный  — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель отделения лабораторной диагностики, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия; главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Information about the authors

Julija M. Kaliberda — Physician of the Department of Laboratory Diagnostics, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: sokbinfo@mail.ru.

Evdokia V. Rodygina — Physician of the Department of Laboratory Diagnostics, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: rodev14@yandex.ru.

Vladimir V. Bazarnyi  — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Scientific Director of the Department of Laboratory Diagnostics, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia; Chief Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Научная статья

УДК 614.442

<https://elibrary.ru/PUALDL>

COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ

Вадим Низамиевич Емельянов^{1,2}, Виктор Андреевич Вирко¹✉,
Артём Дмитриевич Беседин¹, Георгий Владимирович Андреевский¹

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

✉ rn-mil@bk.ru

Аннотация. COVID-19, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, оказал огромное влияние на мировую экономику и систему здравоохранения разных стран, но его отнесение к I группе патогенности нуждается в пересмотре. Эта группа включает в себя вирусы, которые вызывают особо опасные заболевания у человека и животных, такие патогены имеют высокий уровень вирулентности, вызывают массовые вспышки заболеваемости, а также обладают высокой летальностью. Все виды работ с вирусами I группы патогенности и микроорганизмами, таксономическое положение которых не определено, а степень опасности не изучена, а также аэриобиологические исследования проводят в максимально изолированных лабораториях. Также важным фактором отнесения к I группе является отсутствие эффективных методов лечения вызываемого заболевания. Примерами представителей этой группы являются вирусы Эбола и Марбург, уровень смертности которых достигает 90%. Анализ статистических данных по заболеваемости COVID-19 указывает на то, что его характеристики во многом не соответствуют основным критериям отнесения к I группе патогенности. Уровень летальности от COVID-19 существенно ниже, чем у других патогенов этой группы (не превышает 2%). Также существование зарегистрированных и эффективных методов лечения против такого заболевания значительно снижает его угрозу как вирусной инфекции. Проведенный статистический анализ данных указывает, что глобальные показатели смертности и заболеваемости не соответствуют степени риска, характерного для других представителей I группы. В связи с этим необходимо переклассифицировать COVID-19 для более четкого отражения его характеристик в целях оптимизации стратегии противодействия и более стандартизированных мер реагирования.

© Емельянов В. Н., Вирко В. А., Беседин А. Д., Андреевский Г. В., 2024

© Emelyanov V. N., Virko V. A., Besedin A. D., Andreevsky G. V., 2024

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, патогены I группы, классификация патогенов, летальность, вакцины, методы лечения, общественное здравоохранение, пандемия

Для цитирования: COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ / В. Н. Емельянов, В. А. Вирко, А. Д. Беседин, Г. В. Андреевский // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 17–24. EDN: <https://elibrary.ru/PUALDL>.

Original article

COVID-19 and Its Inconsistency with the Characteristics of Pathogens of Pathogenicity Group I: Comparative Analysis

Vadim N. Emelyanov^{1,2}, Viktor A. Virko¹✉,
Artyom D. Besedin¹, Georgy V. Andreevsky¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia

✉ rn-mil@bk.ru

Abstract. COVID-19, caused by SARS-CoV-2 virus, has had a great impact on the world economy and health care system of different countries, but the categorization as pathogenicity group I needs revision. This group includes viruses that cause particularly dangerous diseases in humans and animals, such pathogens have a high level of virulence, cause massive outbreaks of disease, and have high lethality. All types of work with viruses of the I group of pathogenicity and microorganisms, the taxonomic position of which is not determined, and the degree of danger is not studied, as well as aerobiological studies are carried out in maximum isolated laboratories. Also, an important factor of categorization to the I group is the absence of effective methods of treatment of the caused disease. Examples of representatives of this group of viruses are Ebola and Marburg viruses, the mortality rate of which reaches 90 %. Analysis of statistical data on COVID-19 morbidity indicates that its characteristics largely do not meet the basic criteria for classification as the I group of pathogenicity. The lethality rate of COVID-19 is significantly lower than that of other representatives (not exceeding 2 %). Also, the existence of registered and effective methods of treatment against this disease significantly reduces its threat as a viral infection. The conducted statistical analysis of the data indicates that global mortality and morbidity rates do not correspond to the wall of risk characteristic of other representatives of the I group. Therefore, COVID-19 should be reclassified to better reflect its characteristics in order to optimize the countermeasure strategy and more standardized responses.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, group I pathogens, pathogen classification, lethality, vaccines, treatment methods, public health, pandemic

For citation: Emelyanov VN, Virko VA, Besedin AD, Andreevsky GV. COVID-19 and its inconsistency with the characteristics of pathogens of the I pathogenicity group: Comparative analysis. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):17–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/PUALDL>.

Проведен анализ соответствия коронавирусной инфекции 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) критериям отнесения к вирусам I группы патогенности, который включал в себя изучение летальности, наличия эффективных вакцин, методов лечения в сравнении с другими патогенами I группы, такими как вирусы Эбола и Марбург, натуральная оспа, а также вирус Ласса.

Проанализированы данные из зарубежных и российских научных работ, а также проведен статистический анализ отчетов Всемирной организации здравоохранения и Росстата. Методы исследования: обзор литературы, сравнительная характеристика и статистический анализ для определения показателей летальности. Также изучен вопрос наличия эффективных вакцин против вирусов I группы патогенности и COVID-19.

Критериями классификации патогенности вирусов, относящихся к I группе, является высокая летальность (до 90 %), отсутствие эффективных вакцин, а также отсутствие эффективных методов лечения. Примером такого патогена является вирус *Variola major* (летальность 20–40 %, а в некоторых эпидемиях — до 90 %), который вызывает натуральную оспу — высокозаразную вирусную инфекцию, характеризующуюся тяжелым течением, лихорадкой, сыпью на коже и слизистых оболочках, нередко оставляющей после себя рубцы.

Вирус Эбола (геморрагическая лихорадка Эбола) имеет, в свою очередь, летальность от 25 % до 90 % [1]. Этот показатель зависит от конкретного штамма и уровня квалификации оказываемой медицинской помощи — такой чрезвычайно высокий процент смертности делает вирус Эбола одним из наиболее опасных. На момент 2024 г. существуют только экспериментальные методики лечения, которые все еще не до конца подтверждены. Основной упор в них делается на поддержание жизненно важных функций организма, а также облегчение самой симптоматики, а не точечное лечение самой вирусной инфекции.

Вирус Марбург, как и вирус Эбола, отнесен к филовирусам и определен к классу высокопатогенных инфекций. Возбудитель вызывает у человека геморрагическую лихорадку Марбург. Летальность при этом заболевании колеблется от 23 % до 90 % в зависимости от вспышки и региональной принадлежности вируса. Как и в случае с вирусом Эбола, строгоспецифического

лечения для вируса Марбурга нет, имеющиеся методики направлены лишь на поддерживающую терапию и купирование осложнений. На 2024 г. в мире не существует общедоступной вакцины против возбудителя, что, в свою очередь, оставляет население различных регионов беззащитным против вспышки этого заболевания [2].

Графики на рисунке отображают заболеваемость возбудителями вирусов Эбола и Марбург за периоды 2014–2020 гг. и 2006–2016 гг. соответственно. Левый график отображает количество случаев заражения вирусом Эбола во время вспышек в Западной Африке (с 2014 по 2016 г.), а также в Демократической Республике Конго (ДРК) (с 2018 по 2020 г.); правый — количество случаев заболевания вирусом Марбург во время вспышки в Анголе и Уганде.

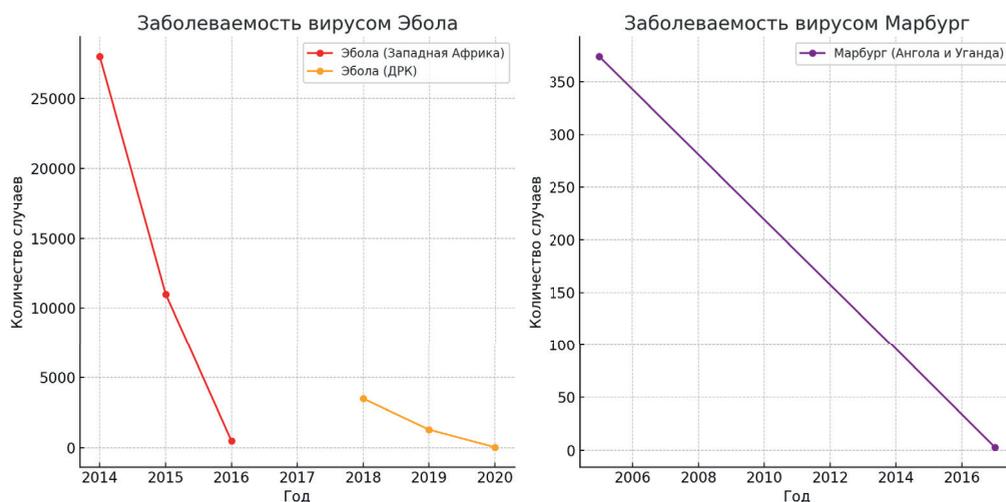


Рис. Заболеваемость вирусами Эбола и Марбург в 2014–2020 гг. и 2006–2016 гг. соответственно

Вспышка вируса Эбола в Западной Африке началась в Гвинее, быстро распространилась на Либерию и Сьерра-Леоне. За 2014 г. зарегистрировано 28 тыс. случаев заболевания, 11 тыс. которых закончились летальным исходом. В 2015 г. количество заболеваний снизилось в 2 раза благодаря принятым мерам сдерживания этой болезни, а уже в следующем году зарегистрировано всего несколько сотен заболевших. Более поздняя вспышка вируса в ДРК характеризуется подобным течением: в первый год вспышки была высокая смертность, а меры сдерживания не смогли эффективно прервать распространение инфекции, в последующие года — схожая с Западной Африкой ситуация [3].

Вспышка вируса Марбург в Анголе началась в провинции Уиге. За 2005 г. зарегистрировано 374 случая заболевания вирусом с 329 смертями (смертность 88 %) [4].

В свою очередь, летальность от COVID-19 намного ниже вирусов I группы патогенности (таблица); хотя он и может вызывать серьезные осложнения у определенных групп населения (около 2%), этот показатель намного ниже, чем у других вирусных инфекций I группы, исходя из проведенного нами статистического анализа и литературного обзора [5].

Заболееваемость (по данным на конец 2021 г.)
и смертность от COVID-19 за 2021 г.

| Регион | Заболееваемость, млн случаев | Смертность, % |
|---|---------------------------------|---------------|
| В мире (глобальные данные COVID-19) | 290 | 1,9 |
| Южная Америка (Латинская Америка) | 40 | 1,5 |
| Северная Америка (США, Мексика, Канада) | 90 | 2,1 |
| Европа (Западная, Восточная, Южная и Северная Европа) | 80 | 2,2 |
| Страны Африки | 10 | 2,0 |
| Россия | 20 | 3,8 |

Также стоит отметить что, для вирусов I группы патогенности не имеется на мировом рынке широко доступных вакцин в отличие от COVID-19 (на момент 2024 г. только в России их 5, а по всему миру их более 18) [6].

На конец 2023 г. в России официально зарегистрировано более 20 млн случаев заболевания COVID-19 с момента его появления, смертность составила 760 тыс. летальных исходов за все время. Исходя из этих данных рассчитан уровень смертности (отношение общего числа заболевших к общему числу летальных исходов, официально зарегистрированных в России), который составил 3,8 % [7].

Вирус, вызывающий COVID-19, все еще продолжает изменяться под действием разных факторов, которые зависят от территориальных особенностей определенных регионов и их природных различий [8]. Несмотря на все эти факторы, стоит заметить, что даже при глобальной распространенности большинство случаев заболевания проходит в средней или легкой формах, только иногда в тяжелой у определенных групп лиц с различными хроническими заболеваниями, которые и без этого имели высокий риск осложнений при других вирусных заболеваниях. Сам COVID-19 имеет низкий уровень смертности к случаям заболевания [9].

Классификация на основе новых данных предоставит возможность точнее ориентироваться в мерах противодействия этому заболеванию, позволит разработать усовершенствованную методику распределения ресурсов здравоохранения различных стран, учитывая особенности этого возбудителя [10].

Классификация патогенов по группам играет важную роль в биобезопасности и правильности принятия мер по сдерживанию и борьбе с ними с помощью эффективного управления доступными средствами общественного здравоохранения.

Существуют значительные отличия в сравнении уровня летальности COVID-19 с другими вирусами I группы патогенности. Кроме того, наличие эффективных методик по его лечению, большое количество вакцин широкой доступности, а также нынешняя изученность его воздействия на организм человека указывают на то, что он не удовлетворяет всем критериям, необходимым для его отнесения к особо опасным вирусным заболеваниям.

В настоящее время имеет место необходимость пересмотра классификации COVID-19 для более точного отражения его реальных характеристик как вируса I группы патогенности. Текущая классификация не полностью отражает реальные риски, что приводит к неправильной оценке его угрозы общественному здравоохранению.

Список источников

1. Gatherer D. The 2014 Ebola Virus Disease Outbreak in West Africa // *Journal of General Virology*. 2014. Vol. 95, Iss. 8. P. 1619–1624. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.067199-0>.
2. Pathogenicity and Virulence of Marburg Virus / M. H. Abir, T. Rahman, A. Das [et al.] // *Virulence*. 2022. Vol. 13, Iss. 1. P. 609–633. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2054760>.
3. Ohimain E. I., Silas-Olu D. The 2013–2016 Ebola Virus Disease Outbreak in West Africa // *Current Opinion in Pharmacology*. 2021. Vol. 60. P. 360–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.002>.
4. Sahoo S., Narang R. K., Singh A. The Marburg Virus Outbreak in West Africa // *Current Drug Targets*. 2023. Vol. 24, Iss. 5. P. 380–381. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389450124666230213154319>.
5. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z. L. Shi // *Nature Reviews Microbiology*. 2021. Vol. 19, Iss. 3. P. 141–154. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>. Erratum in: *Nature Reviews Microbiology*. 2022. Vol. 20, Iss. 5. P. 315. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00711-2>.

6. Рудаков Н. В., Пенъевская Н. А. Федеральный проект «Санитарный щит страны — безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)» — важнейший этап реализации стратегии национальной безопасности Российской Федерации // Национальные приоритеты России. 2024. № 2. С. 47–59. EDN: <https://elibrary.ru/beaef>.
7. Смирнов А. Ю. Анализ смертности от коронавирусной инфекции в России // Народонаселение. 2021. Т. 24, № 2. С. 76–86. DOI: <https://doi.org/10.19181/population.2021.24.2.7>.
8. Review and Classification of AI-Enabled COVID-19 CT Imaging Models Based on Computer Vision Tasks / H. Hassan, Z. Ren, H. Zhao [et al.] // Computers in Biology and Medicine. 2022. Vol. 141, Art. No. 105123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbio.2021.105123>.
9. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and Phenotype of COVID-19: Their Roles in Pathogenesis // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2021. Vol. 54, Iss. 2. P. 159–163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
10. Progress of the COVID-19 Vaccine Effort: Viruses, Vaccines and Variants Versus Efficacy, Effectiveness and Escape / J. S. Tregoning, K. E. Flight, S. L. Higham [et al.] // Nature Reviews Immunology. 2021. Vol. 21, Iss. 10. P. 626–636. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>.

Информация об авторах

Вадим Низамиевич Емельянов — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры инфектологии, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия.

Виктор Андреевич Вирко [✉] — младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rn-mil@bk.ru.

Артём Дмитриевич Беседин — оператор научной роты Главного военно-медицинского управления, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Георгий Владимирович Андреевский — оператор научной роты Главного военно-медицинского управления, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors

Vadim N. Emelyanov — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of the Department of Infectology, Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia.

Viktor A. Virko [✉] — Junior Researcher of the Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rn-mil@bk.ru.

Artyom D. Besedin — Operator of the Scientific Company of the Main Military Medical Directorate, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

Georgy V. Andreevsky — Operator of the Scientific Company of the Main Military Medical Directorate, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

Научная статья

УДК 616-092.9

<https://elibrary.ru/NVSXGK>

Исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей

Даниил Олегович Корнилов✉, Василий Михайлович Петров,
Вероника Михайловна Симарзина, Михаил Андреевич Тряпицын,
Данила Леонидович Зорников, Иван Иванович Гордиенко,
Анастасия Евгеньевна Кознова, Ирина Евгеньевна Валамина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ danilovkornil@gmail.com

Аннотация. МикроРНК являются ингибиторами, подавляющими экспрессию конкретных генов. mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих, которая является ключевым регулятором молекулярных механизмов, связанных с ростом клеток, пролиферацией и выживанием в процессе онкогенеза. МикроРНК miR162a участвует в контроле экспрессии гена *mTOR*, влияя тем самым на активность одноименного белка. Есть данные о наличии у miR162a терапевтического потенциала в качестве средства патогенетической терапии опухолевых заболеваний. *Целью работы* стало провести исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей. *Материалы и методы.* Разработан фармакологический состав. Для исследования использовано 30 самцов аутбредных мышей ICR, разделенных на две опытные группы (I и II) и группу контроля. Раствор вводился мышам внутривентрально в терапевтических и сверхтерапевтических дозах группам (группы I и II соответственно) Через 14 дней после введения препарата в каждой группе у всех мышей осуществляли забор следующих органов: печени, почек, сердца, легких, семенников. Проведено их гистологическое исследование, а также морфометрическое — в почках и семенниках. Статистическую обработку данных выполняли с помощью R-4.4.1. *Результаты.* По общей выживаемости: LD50 достигнута не была. Существенных структурных изменений в экспериментальных группах при гистологическом исследовании не выявлено. Результаты морфометрии также подтверждают, что статистически зна-

© Корнилов Д. О., Петров В. М., Симарзина В. М., Тряпицын М. А., Зорников Д. Л., Гордиенко И. И., Кознова А. Е., Валамина И. Е., 2024

© Kornilov D. O., Petrov V. M., Simarзина V. M., Tryapitsyn M. A., Zornikov D. L., Gordienko I. I., Koznova A. E., Valamina I. E., 2024

чимых различий между экспериментальными и контрольной группами не выявлено. **Выводы.** Фармакологический состав на основе miR162a не оказал острого токсического действия на печень, почки, легкие, миокард и семенники.

Ключевые слова: микроРНК, остеосаркома, острая токсичность, лабораторные мыши, miR162a, липофектамин

Для цитирования: Исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей / Д. О. Корнилов, В. М. Петров, В. М. Симарзина [и др.] // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 25–36. EDN: <https://elibrary.ru/NVSXGK>.

Original article

In Vivo Acute Toxicity Study of miR162a-Based Pharmacological Formulation in a Laboratory Mouse Model

Daniil O. Kornilov✉, Vasily M. Petrov, Veronika M. Simarzina, Mikhail A. Tryapitsyn, Danila L. Zornikov, Ivan I. Gordienko, Anastasia E. Koznova, Irina E. Valamina

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ danilovkornil@gmail.com

Abstract. MicroRNAs are inhibitors that suppress the expression of specific genes. mTOR is a mammalian target of rapamycin, which is a key regulator of molecular mechanisms related to cell growth, proliferation and survival during oncogenesis. The microRNA miR162a is involved in the control of *mTOR* gene expression by affecting activity. There is evidence that miR162a has therapeutic potential as a tool for pathogenetic therapy of tumor diseases. *The aim of work* was to investigate the acute toxicity of the pharmacological formulation, based on microRNA miR162a in vivo in a laboratory mouse model. *Materials and methods.* A pharmacological formulation was developed. Thirty male ICR outbred mice divided into two experimental groups (I and II) and a control group were used for the study. The solution was administered to the mice intraperitoneally in therapeutic and suprathreshold doses to group I and II, respectively. In 14 days after the drug administration, the following organs were harvested from all mice in each group: liver, kidneys, heart, lungs, testes. Histological examination of the obtained organs was performed, morphometric study was carried out in kidneys and testes. Statistical processing of data was performed using R-4.4.1. *Results.* In terms of overall survival: LD50 was not reached. No significant structural changes were found in the experimental groups by histological examination. The morphometry results also confirm that no statistically significant differences were found between the experimental groups and the control group. *Conclusion.* The

miR162a-based pharmacological formulation had no acute toxic effects on liver, kidney, lung, myocardium and testes.

Keywords: microRNA, osteosarcoma, acute toxicity, laboratory mice, miR162a, lipofectamine

For citation: Kornilov DO, Petrov VM, Simarzina VM, Tryapitsyn MA, Zornikov DL, Gordienko II, et al. In vivo acute toxicity study of miR162a-based pharmacological formulation in a laboratory mouse model. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):25–36. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NVSXGK>.

Введение

Малые рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) — это фундаментальные молекулы, играющие важную роль в регуляции генной экспрессии и контроле различных биологических процессов в организмах. МикроРНК являются короткими цепочками рибонуклеотидов, состоящими обычно из около 20–25 нуклеотидов. Одной из основных функций микроРНК является участие в процессе посттранскрипционной регуляции генов. Это означает, что они влияют на то, как информация, содержащаяся в генах, используется для синтеза белков. МикроРНК могут быть либо ингибиторами, подавляющими экспрессию конкретных генов, либо активаторами, стимулирующими их экспрессию [1].

Имеются данные, что микроРНК способны осуществлять нокдаун на уровне экзонов эволюционно консервативных генов. В частности, доказано, что молекула miR162a играет важную роль в регуляции генной экспрессии и функционирования клеток у медоносных пчел (*Apis mellifera*), отвечая за контроль работы определенных генов, влияя на различные процессы в организме насекомого. Так, miR162a подавляет экспрессию *amTOR* у пчелы (*mTOR* у человека), останавливая половое созревание [2].

mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих (*англ.* Mammalian Target of Rapamycin), которая является ключевым регулятором молекулярных механизмов, связанных с ростом клеток, пролиферацией и выживанием. Передача сигналов *mTOR* вовлечена в процесс старения и инициацию развития многих видов онкологических заболеваний [3].

Исследования показали, что miR162a участвует в контроле экспрессии гена *mTOR*, влияя на его уровень и активность. В частности, miR162a связывается с 3'-некодирующей областью матричной РНК *mTOR* и способствует ее разрушению или блокированию трансляции. Таким образом, miR162a действует как негативный регулятор *mTOR*, подавляя его экспрессию и активность [4]. Передача сигналов *mTOR* активируется в условиях нарушения регуляции пролиферации [5].

В предыдущих исследованиях обнаружено определенное влияние молекулы miR162a на образцы клеток остеосаркомы SAOS-2. Трансфекция вы-

шеописанной микроРНК приводила к статистически значимому снижению жизнеспособности опухолевых клеток (на 48 %) и mTOR-зависимой аутофагии по сравнению с контрольными образцами через 24, 48 и 72 ч. [6].

Полученные результаты свидетельствовали о наличии у микроРНК miR162a терапевтического потенциала в качестве средства патогенетической терапии злокачественных опухолевых заболеваний.

Целью работы стало провести исследование острой токсичности фармакологического состава на основе микроРНК miR162a in vivo на модели лабораторных мышей.

Материалы и методы

Разработка фармакологического состава

Синтезирована антисмысловая микроРНК miR162a последовательности 5'UCGAUAAACCUCUGCAUCCAG3' с соответствующей ей комплементарной смысловой последовательностью 5'UGGAGGCAGCGGUUCAUCGAUC3' («ДНК-Синтез», Россия). Лиофилизированные последовательности микроРНК (antisense 106,8 мкг = 14 640 пмоль и sense 106,1 мкг = 15 520 пмоль) разводились в 1 мл стерильного PBS* каждая. После по 0,5 мл содержимого каждой пробирки смешивались (концентрация микроРНК miR162a — 11 %) [7]. Готовый раствор для инъекций содержал 282 мкл вышеуказанного раствора смеси микроРНК, 30 мкл «Липофектамина RNAiMAX» (Invitrogen, США) и 4 688 мкл стерильного PBS с конечной концентрацией 0,6 % микроРНК [8].

Лабораторные животные

Для проведения эксперимента использовано 30 самцов аутбредных мышей ICR**. Мыши содержались при температуре 22–23 °С, влажности воздуха до 60 % и стандартном световом дне, корм и вода заменялись регулярно. За состоянием животных следили ежедневно [9].

Исследование острой токсичности

Раствор лекарственного препарата с действующим веществом miR162a вводился мышам внутрибрюшинно трижды: в 1, 3 и 5 сутки эксперимента. Животные были разделены на три группы, каждая из которых состояла из 10 мышей: группа I — вводились терапевтические дозы препарата (0,05 мг/кг действующего вещества); группа II — вводились сверхтерапевтические дозы препарата (0,01 мг/кг действующего вещества); группа III — выбрана в качестве контрольной. Мышам последней в соответствующие сутки осуществлялось внутрибрюшинное введение стерильного физиологического раствора в эквивалентных количествах.

Через 14 дней после введения препарата животных выводили из эксперимента методом декапитации. У всех мышей проводили забор следующих органов: печени, почек, сердца, легких, семенников. Органы животных по-

* PBS — фосфатно-буферный солевой раствор (*англ.* Phosphate-Buffered Saline).

** ICR — Институт онкологических исследований (*англ.* Institute of Cancer Research).

мещали в 10%-й нейтральный формалин. Схема проведенного исследования представлена на рис. 1.

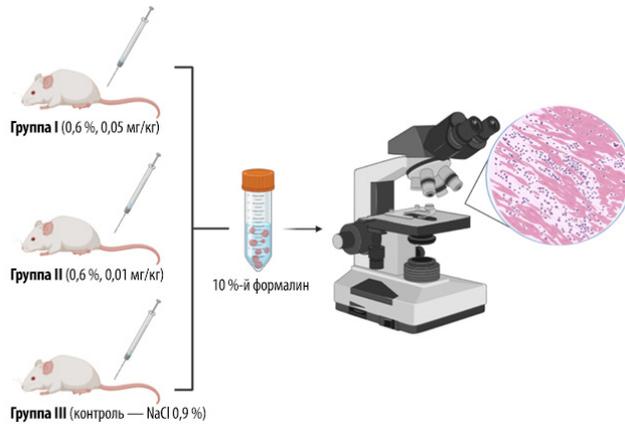


Рис. 1. Дизайн исследования

Гистологическое исследование

После фиксации в 10%-м формалине проводили вырезку материала, выполняли проводку органов и тканей по изопропиловым спиртам и заливку в парафин на приборе Microm EC 350 (Thermo Fisher Scientific, США). Для создания гистологических срезов использовали микротом RM 2245 (Leica, Германия). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, почки и семенники также окрашивали реактивом Шиффа. Изучение микропрепаратов проводили с помощью светового микроскопа Olympus SX41 (Япония) при $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Для объективизации выявленных изменений использовали морфометрию с помощью программного обеспечения cellSens Standard (Olympus, Япония). Для документирования морфологических изменений выполняли микрофотосъемку с помощью камеры, вмонтированной в микроскоп. Для объективизации результатов, полученных при обзорной световой микроскопии, проводили морфометрическое исследование в почках и семенниках в группах сравнения [10].

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили с помощью R-4.4.1. Нормальность распределения признаков проверяли тестом Шапиро — Уилка. В качестве меры центральной тенденции при описании переменных указывали медиану (*англ.* Median, Me), первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 ; Q_3). Достоверность различий между количественными показателями оценивали *U*-тестом Манна — Уитни (тестом Уилкоксона для независимых выборок). Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По общей выживаемости: LD50 достигнута не была, все 20 животных из экспериментальных групп выжили.

При обзорной световой микроскопии в печени, почках, сердце, легких и семенниках — существенных структурных изменений при тестировании на острую токсичность препарата в экспериментальных группах не выявлено. Гистологическая структура указанных органов животных в группах I и II существенно не отличалась по сравнению с группой III (интактного контроля) (рис. 2).

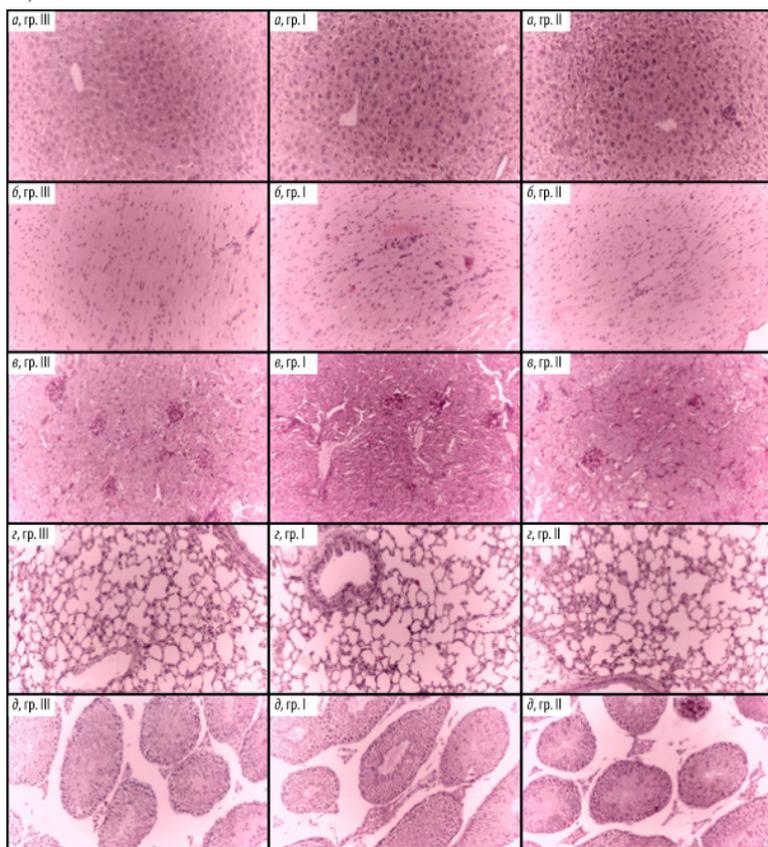


Рис. 2. Результаты гистологического исследования:

а — печень; *б* — сердце; *в* — почки; *г* — легкие; *д* — семенники

Результаты морфометрического исследования представлены на рис. 3. При морфометрическом исследовании медиана (Me [Q₁; Q₃]) диаметра нефронов составила 105 [98; 114], 110 [100; 121] и 101 [99; 115] нм для групп I, II и III соответственно. Медиана высоты эпителия канальцев составила 38 [35; 40], 39 [31; 41] и 36 [33; 38] нм для вышеперечисленных групп лабораторных жи-

вотных. Медиана высоты герминогенного эпителия, в свою очередь, составила 100 [90; 108], 95 [90; 101] и 92 [85; 116] нм. Результаты морфометрии структурных элементов в почечных нефронах и семенных канальцах семенников также подтверждают, что статически значимых различий между группами I и II и контрольной не выявлено ($p > 0,05$).

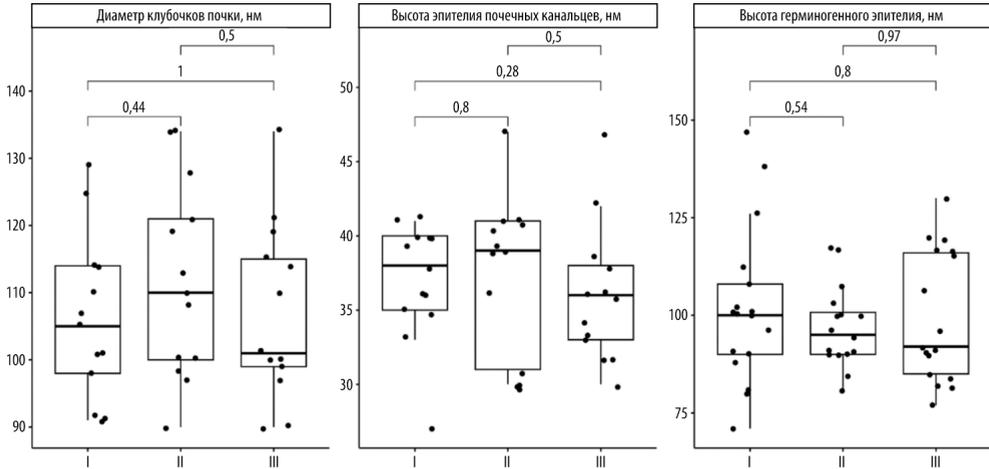


Рис. 3. Данные морфометрии почек и семенников

В миокарде мышей групп I и II в некоторых наблюдениях встречалась рыхлая лимфоцитарная инфильтрация, не приводящая к повреждению кардиомиоцитов, что позволило не считать ее проявлением миокардита. В печени мышей групп I и II в цитоплазме гепатоцитов в некоторых наблюдениях определялась вакуолизация цитоплазмы, но это также не имело системный характер, т. к. определялось не у всех животных.

Обсуждение

Оценка острой токсичности — важный шаг в разработке противоопухолевого препарата. Существует немало примеров, когда исследуемые молекулы, обладающие высоким противоопухолевым потенциалом, характеризовались недопустимой токсичностью, что делало невозможным их применение в клинической практике [11, 12].

В отличие от указанных молекул препараты на основе малых интерферирующих РНК (*англ.* Small Interfering RNA, siRNA) и микроРНК привлекают все большее внимание благодаря своему таргетному действию, обеспечивающему широкое терапевтическое окно при сравнительно (с молекулами) низкой токсичности. Такой подход снижает риск неспецифических эффектов и системной токсичности, наблюдаемых при использовании многих традиционных химиотерапевтических препаратов [13]. Более того, механизм сай-

ленсинга и нокдауна целевых протоонкогенов может позволить разработать эффективные стратегии борьбы с онкологическими заболеваниями, потенциально обходя механизмы лекарственной устойчивости, наблюдаемые при традиционных методах лечения [14].

Ранее исследователями неоднократно изучались онкосупрессорные свойства различных нативных и синтетических микроРНК в отношении остеосаркомы. Так, например, miR-410, мишенью которой является ген *TRIM44*, подавляла пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, а при нокдауне гена *ZEB2* с помощью miR-101 отмечалось значимое ингибирование опухолевого роста [15, 16]. Однако ранее не предлагалось использовать микроРНК растительного происхождения.

Дальнейшие исследования необходимы для выяснения точного механизма действия miR162a и ее воздействия на различные клеточные процессы, связанные с *mTOR*. Понимание этой взаимосвязи может привести к разработке новых терапевтических подходов для лечения различных заболеваний, таких как рак и дегенеративные расстройства.

Предложенный нами фармакологический состав при наличии значимого противоопухолевого эффекта *in vitro* показал отличный профиль безопасности, что делает его многообещающим кандидатом для будущих исследований. Следует отметить, что для окончательной оценки возможности использования потенциального фармакологического состава в терапии онкологических заболеваний необходимы дополнительные исследования, включая долговременные исследования субхронической и хронической токсичности, а также испытания на лабораторных животных с искусственно воссозданным опухолевым процессом.

Выводы

Фармакологический состав на основе miR162a (группа I — 0,6 %, 0,05 мг/кг; группа II — 0,6 %, 0,01 мг/кг) через 14 дней после внутрибрюшинного введения мышам не оказал острого токсического действия на печень, почки, легкие, миокард и семенники.

Список источников

1. miRNAs as Biomarkers of Myocardial Infarction: Meta-Analysis / C. Cheng, Q. Wang, W. You [et al.] // PLoS One. 2014. Vol. 9, Iss. 2, Art. No. e88566. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088566>.
2. Plant microRNAs in Larval Food Regulate Honey Bee Caste Development / K. Zhu, M. Liu, Z. Fu [et al.] // PLoS Genetics. 2017. Vol. 13, Iss. 8, Art. No. e1006946. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006946>.
3. Saxton R. A., Sabatini D. M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // Cell. 2017. Vol. 168, Iss. 6. P. 960–976. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>.

4. Weichhart T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review // *Gerontology*. 2017. Vol. 84, Iss. 2. P. 127–134. DOI: <https://doi.org/10.1159/000484629>.
5. Schreiber K. H., Kennedy B. K. When Lamins Go Bad: Nuclear Structure and Disease // *Cell*. 2013. Vol. 152. P. 1365–1375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.015>.
6. Ингибирование опухолевого роста в клеточной культуре остеосаркомы с помощью микроРНК miR162a / Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, Д. О. Корнилов [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023. Т. 67, № 1. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.48-55>.
7. Advanced Transfection with Lipofectamine 2000 Reagent: Primary Neurons, siRNA, and High-Throughput Applications / B. Dalby, S. Cates, Adam Harris [et al.] // *Methods*. 2004. Vol. 33, Iss. 2. P. 95–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2003.11.023>.
8. InvivoFectamine™ 3.0 Reagent / Invitrogen. URL: <https://clck.ru/3DmJXM> (date of access: 12.03.2023).
9. Liver *Bid* Suppression for Treatment of Fibrosis Associated with Non-alcoholic Steatohepatitis / A. Eguchi, X. De Mollerat Du Jeu, C. D. Johnson [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64, Iss. 3. P. 699–707. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.002>.
10. Богданов Л. А., Шишкова Д. К., Кутихин А. Г. Сравнение различных видов прогрессивных гематоксилинов при окрашивании элементов системы кровообращения и гепатолиенальной системы // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. Т. 39, № 6. С. 46–54. DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190606>.
11. The Synthesis and Application of Nano Doxorubicin-Indocyanine Green Matrix Metalloproteinase-Responsive Hydrogel in Chemophototherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / H.-H. Wang, Z.-G. Fu, W. Li [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 623–638. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S191069>.
12. TRAIL and Curcumin Codelivery Nanoparticles Enhance TRAIL-Induced Apoptosis Through Upregulation of Death Receptors / X. Yang, Z. Li, Q. Wu [et al.] // *Drug Delivery*. 2017. Vol. 24, Iss. 1. P. 1526–1536. DOI: <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1384863>.
13. A Chrysin Derivative Suppresses Skin Cancer Growth by Inhibiting Cyclin-Dependent Kinases / H. Liu, K. Liu, Z. Huang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288, Iss. 36. P. 25924–25937. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.464669>.
14. Abstract B50: Per Oral Nanogel Conjugates of Activated Nucleoside Analogs are Effective in the Treatment of Drug-Resistant Tumors / T. H. Senanayake, G. Warren, S. K. Batra [et al.] // *Clinical Cancer Research*. 2012.

Vol. 18, Iss. 10, Suppl., Art. No. B50. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.MECHRES-B50>.

15. TRIM44, a Crucial Target of miR-410, Functions as a Potential Oncogene in Osteosarcoma / H. Wang, Z. L. Fang, G.-H. Zhang, X. Ma // *Oncotargets and Therapy*. 2018. Vol. 11. P. 3637–3647. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S163163>.
16. The Proliferation and Invasion of Osteosarcoma are Inhibited by miR-101 via Targeting ZEB2/H. Lin, X. Zheng, T. Lu [et al.] // *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39, Iss. 2, Art. No. BSR20181283. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181283>.

Информация об авторах

Даниил Олегович Корнилов  — стажер-исследователь лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: danilovkornil@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-1247>.

Василий Михайлович Петров — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: petruha_w@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9761-0950>.

Вероника Михайловна Симарзина — стажер-исследователь лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: simarzina.vm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0855-2163>.

Михаил Андреевич Тряпицын — стажер-исследователь лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: averson2016@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2647-8607>.

Данила Леонидович Зорников — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: zornikovdl@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>.

Иван Иванович Гордиенко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской хирургии, заведующий лабораторией новых биоэквива-

лентных и биорезорбируемых остеопластических материалов для травматологии и реконструктивной хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: ivan-gordienko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>.

Анастасия Евгеньевна Кознова — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: aisha12_95@mail.ru.

Ирина Евгеньевна Валамина — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гистологической лабораторией центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. Email: ivalamina@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287>.

Information about the authors

Daniil O. Kornilov  — Intern Researcher of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: danilovkornil@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-1247>.

Vasily M. Petrov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: petruha_w@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9761-0950>.

Veronika M. Simarzina — Intern Researcher of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: simarzina.vm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0855-2163>.

Mikhail A. Tryapitsyn — Intern Researcher of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: averson2016@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2647-8607>.

Danila L. Zornikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Bases of the Human Ontogenetic Abnormalities and Human Aging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: zornikovdl@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9132-215X>.

Ivan I. Gordienko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Head of the Laboratory of New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg,

Russia. E-mail: ivan-gordienko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3157-4579>.

Anastasia E. Koznova — Junior Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: aisha12_95@mail.ru.

Irina E. Valamina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Histological Laboratory of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: ivalamina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287>.

Научная статья

УДК 614.2

<https://elibrary.ru/JYHNZT>

Оценка эргономичности сайтов медицинских организаций с позиции пользовательского опыта (UX)

Альберт Ахметович Курмангулов¹✉, Сергей Сергеевич Стрельников¹,
Олеся Михайловна Россомахина², Зарина Вильгельмовна Тедеева³,
Екатерина Викторовна Микова^{1,4}

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки, Луганск, Россия

³ Городская поликлиника № 17, Тюмень, Россия

⁴ Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Томск, Россия

✉ 79091810202@yandex.ru

Аннотация. На основе отзывов пользователей разработчики сайтов медицинских организаций могут принимать обоснованные решения по улучшению пользовательского интерфейса для повышения производительности, доступности и общего удовлетворения аудитории не только веб-ресурсами, но и в целом системой здравоохранения, что и определяет необходимость исследований в этом направлении. *Цель работы* — комплексно оценить эргономичность сайтов государственных медицинских организаций Тюменской области с позиции пользовательского опыта (UX). *Материалы и методы.* Проведено несплошное аналитическое среднесрочное разовое исследование. Количество добровольцев для исследования — 100 человек. Количество анализируемых сайтов — 52. Юзабилити (удобство использования) комплексно оценивалось с помощью UX и квалиметрической оценки технической эргономичности сайта. *Результаты и обсуждение.* Установлено, что к основным факторам, формирующим отношение пользователя к сайтам медицинских организаций, относятся скорость загрузки, понятность верхней части страницы, а также легкость чтения текстов и удобство навигации. Более половины (60 %) сайтов имеют единые элементы визуализации, дизайн и интерфейс, однако критично отличаются в технических характеристиках эргономичности. *Заключение.* Исследование

эргономичности сайтов учреждений здравоохранения Тюменской области выявило, что дизайн и функциональность сайта существенно влияют на поведение пользователей. Сайты медицинских организаций обладают значительными резервами для совершенствования, и задача по улучшению качества UX остается приоритетной для специалистов в области организации здравоохранения и общественного здоровья.

Ключевые слова: информационные технологии, интернет, визуализация, Тюменская область, региональное здравоохранение, пользовательский опыт, UX

Для цитирования: Оценка эргономичности сайтов медицинских организаций с позиции пользовательского опыта (UX) / А. А. Курмангулов, С. С. Стрельников, О. М. Россомыхина [и др.] // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 37–47. EDN: <https://elibrary.ru/JYHNZT>.

Original article

Assessment of Ergonomics of Medical Organizations' Websites from the Point of User Experience (UX)

Albert A. Kurmangulov¹✉, Sergey S. Strelnikov¹,
Olesya M. Rossomakhina², Zarina V. Tedeeva³, Ekaterina V. Mikova^{1,4}

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² St. Luke's Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

³ City Polyclinic No. 17, Tyumen, Russia

⁴ Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

✉ 79091810202@yandex.ru

Abstract. Taking into account user feedback, developers of medical websites can make informed decisions on improving the user interface to increase productivity, accessibility, and overall user satisfaction not only with web resources, but also with the healthcare system as a whole, which determines the need for research in this area. *The aim of the work* is to comprehensively evaluate the ergonomics of websites of state medical organizations of the Tyumen region from the standpoint of user experience (UX). *Materials and methods.* A non-continuous analytical medium-term one-time study was conducted. The number of volunteers for the study was 100 people. The number of analyzed websites was 52. Usability was comprehensively assessed using UX and qualimetric assessment of the technical ergonomics of the website. *Results and discussion.* It was found that the main factors shaping the user's attitude to the websites of medical organizations include loading speed, clarity of the upper part of the page, as well as ease of reading texts and ease of navigation. More than half (60%) of the websites have uniform visualization elements, design and in-

terface, but critically differ in technical characteristics of ergonomics. *Conclusion.* The study of the ergonomics of websites of healthcare institutions of the Tyumen region revealed that the design and functionality of the website significantly affect user behavior. Websites of medical organizations have significant reserves for improvement, and the task of improving the quality of UX remains a priority for specialists in the field of healthcare and public health.

Keywords: information technology, Internet, visualization, Tyumen region, internet, regional healthcare, user experience, UX

For citation: Kurmangulov AA, Strelnikov SS, Rossomakhina OM, Tedeeva ZV, Mikova EV. Assessment of ergonomics of medical organizations' websites from the point of user experience (UX). *USMU Medical Bulletin.* 2024;(3):37–47. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/JYHNZT>.

Введение

В сфере разработки программного обеспечения и проектирования цифровых интерфейсов тестирование удобства пользования становится ключевой методологией улучшения пользовательского опыта (*англ.* User Experience, UX) и обеспечения эффективности опосредованного взаимодействия между системой здравоохранения и населением [1]. Современный интент (целевой запрос) граждан России требует от медицинских организаций (МО) не только предоставления качественных и безопасных медицинских услуг, но и удобства коммуникации между персоналом и посетителями учреждений здравоохранения, в т. ч. в интернете [2, 3].

Юзабилити-тестирование (от *англ.* usability — удобство и простота использования) — это методология определения, насколько легко конечные пользователи могут изучить и использовать те или иные продукты или услуги [4]. Тестирование включает в себя оценку способности объекта эффективно выполнять свое предназначение в реальных условиях, что позволяет говорить о прямом методе измерения удовлетворенности пользователя и качества продукта или услуги с точки зрения пользователя [1, 5].

Актуальность исследований в области оценки удобства пользования веб-ресурсами в области медицины обусловлена тем, что в последнее десятилетие благодаря активному продвижению wellness-индустрии и передовым научным открытиям в области превентивной медицины интерес к медицинской информации со стороны интернет-пользователей многократно вырос [6, 7]. Активная поддержка на всех уровнях профилактического и партисипативного направлений, развитие диагностических и лечебных здоровьесохраняющих методик воздействия на человека, успешная борьба со многими заболеваниями и развитие реабилитации после различных негативных событий способствуют более активному «погружению» населения в медицинскую интернет-среду [8, 9].

Первостепенная важность юзабилити-тестирования сайтов МО заключается в его способности выявлять проблемы и предпочтения пользователей на ранних стадиях создания ресурсов, тем самым значительно снижая долгосрочные затраты на разработку программного обеспечения [10]. На основе отзывов пользователей разработчики сайтов МО могут принимать обоснованные решения по улучшению пользовательского интерфейса для повышения производительности, доступности и общего удовлетворения пользователей не только веб-ресурсами, но и в целом системой здравоохранения, что и определяет необходимость исследований в этом направлении.

Цель исследования — комплексно оценить эргономичность сайтов государственных МО Тюменской области с позиции UX.

Материалы и методы

Проведенная работа по дизайну представляла собой несплошное аналитическое среднесрочное разовое исследование. Количество добровольцев для исследования — 100 человек, стратифицированных по полу и возрасту, социальному статусу, уровню образования в соответствии с официальными сведениями о населении России за 2022 г., по данным Росстата. Количество анализируемых сайтов — 52.

Юзабилити комплексно оценивалось с помощью UX (валидизированные задания по поиску пяти блоков информации с фиксацией хронометража и картированием процесса) и квалитметрической оценки технической эргономичности сайта, включая оценки цветовой схемы, типографических и графических элементов, фото- и видеоматериалов. При оценке технических возможностей сайта учитывалась скорость его загрузки (FCP, FID^{*}) и совокупное смещение макета (*англ.* Cumulative Layout Shift, CLS). С помощью инструмента Ahrefs определялось наличие так называемых битых ссылок (гиперссылок на недоступный ресурс). Показатель удобочитаемости рассчитывался с помощью онлайн-инструмента INtexty при загрузке текста с сайта объемом 2 000 знаков.

Для оценки четырех аспектов UX — доверия, лояльности, внешней привлекательности и удобства сайта — применялся международный тест SUPR-Q^{**}. Участникам исследования предлагалось согласиться или не согласиться с утверждениями относительно эргономичности сайта и выразить это в баллах (от 1 до 5 баллов, последний вопрос — 10 баллов). За окончательную субъективную оценку эргономичности принималось среднее значение, складывающееся из индивидуальной оценки каждого пользователя. Интегральная оценка минимально определялась в 0 баллов, максимально — в 100.

Квалитметрический анализ сайтов включал в себя оценку по 150 критериям, разбитым на три блока (пункта): «доступность», «структура» и «технологии» (по 50 критериев каждый). Критерии сформированы на основании

^{*} FCP — первая отрисовка контента (*англ.* First Contentful Paint). FID — максимально потенциальная задержка после первого ввода (*англ.* First Input Delay).

^{**} SUPR-Q — стандартизированный опросник по процентильному рангу удобства использования (*англ.* Standardised Usability Percentile Rank Questionnaire).

предварительно проведенного организационно-правового и литературного обзора, далее представлены в форме чек-листа с последующим созданием компьютерной программы [11]. Отдельно оценивалась навигация по сайту с применением авторского метода ALIDS* [12].

Статистический раздел в работе представлен описательной (среднее арифметическое (*англ.* Mean, M) и стандартное отклонение (*англ.* Standard Deviation, SD) — $M \pm SD$, %) и сравнительной (χ^2 -критерий Пирсона) статистикой. Уровень значимости различий (p) — 0,05.

Результаты

Наименьшие значения показателя FCP ($(1,70 \pm 0,05)$ с) установлены у сайта Городской поликлиники № 17 (Тюмень). Наибольший интервал времени между началом загрузки страницы и появлением первого изображения или блока текста ($(3,90 \pm 0,12)$ с) — у сайта Областной больницы № 12 (Заводоуковск).

На основе применения технологической шкалы зарегистрировано, что качество кода, структура, дизайн сайта и использование каскадных таблиц стилей для организации контента (*англ.* Cascading Style Sheets, CSS) в наибольшей степени реализовано на сайтах Областной клинической психиатрической больницы (Тюмень) (средняя оценка 7,49 балла из 10 возможных) и Городской поликлиники № 6 (Тюмень) (средняя оценка 6,54 балла).

Время от первого взаимодействия пользователя со страницей до момента, когда браузер начинал обработку такого действия, у 83 % сайтов составляло менее 100 мс. Минимальный показатель FID установлен у сайта Областной больницы № 1 (Тюмень). Важно отметить, что у 94 % сайтов время загрузки страницы мобильной и стационарной версий отличалось более чем на 50 %, что говорит о необходимости дальнейшего совершенствования адаптивности сайтов МО к различным устройствам.

CLS не отличалось ($p > 0,05$) у сайтов МО стационарного и амбулаторно-поликлинического профилей, однако процентная величина, на которую смещались видимые элементы области просмотра при загрузке, была статистически значимо различной ($p = 0,021$) у сайтов МО, расположенных в областном центре и других населенных пунктах области.

Битые ссылки определялись у 46 % сайтов, в большей степени в разделах «Полезные ссылки» (32 % всех «битых» ссылок), «Профилактика» (24 %), «Официальные документы» (17 %) и «Предоставляемые услуги» (11 %).

Максимальное количество баллов по пункту «доступность» получил сайт Областной клинической психиатрической больницы (Тюмень) (средняя оценка 9,54 балла из 10 возможных). Сайт Областной клинической больницы № 3 (Тобольск) получил самый высокий балл по пункту «структура» (средняя оценка 5,12 балла). Максимально быстро и стабильно осуществ-

* ALIDS — архитектурно-планировочные (Architecture) и дизайнерские (Design) решения, передаваемая информация (Information), уровни (Levels) и устройства (Sensitivity) навигации.

влялся доступ к информации с помощью поисковых систем, включая соответствие контента гиперссылкам и другие технические аспекты, связанные с поисковой оптимизацией (*англ.* Search Engine Optimization, SEO), на сайте Городской поликлиники № 12 (Тюмень). Наибольшая простота и логичность текста (средняя оценка 8,39 балла) выявлена у сайта Городской поликлиники № 5 (Тюмень) вследствие присутствия меню, работающего поиска по сайту, а также высокого индекса удобочитаемости (индекс Флеша — 7,8 балла). Наиболее сложным для восприятия пользователем текста (8 баллов из 100 возможных), согласно аналитике сервиса INtexty, является сайт Областной больницы № 4 (Ишим). На этом сайте определено большое количество предложений с вводными словами (35%), сложных предложений с двумя и более подлежащими и сказуемыми (27%), большим количеством деепричастных и причастных оборотов (21%), стилистически сложных конструкций (17%). По комплексному показателю «система навигации» максимальные значения (средняя оценка 8,42 балла) имеет сайт Областной больницы № 1 (Тюмень), который положительно оценен по следующим показателям (по разработанному чек-листу): меню, «шапка», поиск, «подвал», навигационная цепочка, возврат к главной странице, прокрутка, всплывающие окна, быстрые переходы, структурирование всей информации каждого раздела, однородность структуры, сегментация навигационной панели. Ни в одном из других анализируемых сайтов МО полный набор этих критериев не был реализован.

Обсуждение

В основе проведенного исследования лежал тезис о том, что эргономичность любого сайта определяется способностью пользователей, приложив минимальные усилия, найти на ресурсе необходимую информацию. Эргономичность — многокомпонентный показатель, включающий в себя видимость сайта в поисковой выдаче, систему навигации (меню, «шапка», поиск, «подвал», навигационная цепочка, возврат к главной странице сайта), индекс удобочитаемости (индекс Флеша) и др.

Выявленная медленная скорость загрузки сайтов государственных МО Тюменской области нередко становится первым препятствием на пути пользователя. Согласно статистическим данным одной из крупнейших транснациональных компьютерных корпораций, если сайт загружается дольше 3 с, 53% пользователей в России покидают его [13]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии проблемы, в решении которой необходимы совместные усилия руководителей МО, IT-специалистов, органов исполнительной власти субъекта страны.

На основании проведенного анализа интерфейса сайтов государственных МО Тюменской области можно сделать вывод, что в оформлении, структуре и дизайне имеет место обращение к определенным принципам стандартизации. На момент проведения исследования (с апреля по июнь 2024 г.)

31 из 52 сайтов представлены в одном интерфейсе и полностью соответствовали дефиниции «региональный стандарт визуализации», хотя последний не представлен в открытом доступе, а информация о его наличии в интернете отсутствует. В то же время настоящее исследование показало серьезные различия в технических характеристиках эргономичности сайтов. В большинстве международных работ по оценке юзабилити сайтов различных учреждений здравоохранения приходят к выводу, что необходимо улучшать именно категорию «технологии», хотя существует и ряд исследований с противоположными выводами. Например, в работе Ф. Чонг (*англ.* F. Chong) по оценке юзабилити сайтов медицинских центров (2021) технология определена как категория с наивысшим рейтингом с оценкой ($0,749 \pm 0,039$) баллов ($p < 0,05$) [14]. «Эргономичность» и «качество контента» были категориями с самыми низкими средними баллами ($p < 0,05$). В работе Дж. Дж. Гейла и др. (*англ.* J. J. Gale et al.) категория «технология» также получила наивысший средний балл, в то время как категория «эргономичность» оценена уровнем ниже удовлетворительного [15]. Одно из возможных объяснений этого заключается в том, что, по сравнению с зарубежными общественными больницами и цифровыми медицинскими центрами, академические учреждения здравоохранения являются более крупными организациями с большим финансовым капиталом для инвестиций в функциональность сайтов.

Среди перспектив настоящего исследования можно выделить дальнейшее совершенствование методологических и методических подходов оценки сайтов на эргономичность. Отечественные авторы предлагают разнообразные группы критериев для оценивания юзабилити сайтов. Так, Д. А. Шевченко и Ю. В. Локтюшина определили удобство работы с сайтом как сумму оценочных баллов по нескольким независимыми параметрами: дизайн, контент, навигация, интерактивность, видимость (доступность в интернете) [16]. О. В. Кулева предложила использовать критерии качества (содержательное наполнение, эргономичность и дизайн, технические характеристики) и критерии эффективности (юзабилити-тестирование, библиометрические характеристики, экономические затраты) [17]. В то же время описанные методики не позволяют оценить все характеристики удобства сайтов. Более того, многие оценки предлагается проводить исходя из UX респондентов, как следствие, результаты будут зависеть от индивидуальных особенностей респондентов [18, 19].

Перспективным в этом контексте является исследование Н. В. Козловского, в котором предложено оценивать текущее состояние сайта с помощью двух метрик: поведенческой и отношенческой (термин, представленный в работе) [20]. Отношенческая метрика основана на чувствах и эмоциях пользователей по отношению к изучаемому продукту. Для оценки отношенческой метрики используются тест, состоящий из 10 вопросов, System Usability Scale и индекс удовлетворенности клиентов (*англ.* Customer Satisfaction Score, CSAT), эмоциональный рейтинг и юзабилити. Поведенческая метрика оце-

нивается по ряду параметров, к которым относят индексы отказов и ошибок, успешность выполнения задания и время на него, количество активных пользователей за неделю, задержка, доступность, количество посещенных пользователем страниц. Привлекательным в этой методике являлось сочетание оценки как субъективного мнения респондентов, так и исследование технологической составляющей сайтов.

Заключение

Исследование эргономичности сайтов учреждений здравоохранения Тюменской области выявило, что дизайн и функциональность ресурса существенно влияют на поведение пользователей. К основным факторам, формирующим отношение пользователя к сайтам МО, относятся скорость загрузки, понятность верхней части страницы, а также легкость чтения текстов и удобство навигации. Более половины (60 %) сайтов государственных МО Тюменской области имеют единые элементы визуализации, дизайн и интерфейс, однако критично отличаются в технических характеристиках эргономичности. Это свидетельствует о том, что сайты МО обладают значительными резервами для совершенствования, и задача по улучшению качества UX остается приоритетной для специалистов в области организации здравоохранения и общественного здоровья.

Список источников

1. Фролов Ю. Д. Сравнение передовых методик юзабилити-тестирования: критерии, инструменты, и выводы // Инновационная наука. 2024. № 5—1. С. 73—81. EDN: <https://elibrary.ru/bqqoqd>.
2. Якунин А. В. Юзабилити как фактор принятия технологий в инновационных методиках обучения // Научные труды Северо-Западного института управления РАНХиГС. 2023. Т. 14, № 1. С. 167—170. EDN: <https://elibrary.ru/kivamc>.
3. Чуднов А. А., Умаров С. З. Юзабилити сайтов Интернет-аптек // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020. Т. 22, № 10. С. 10—14. EDN: <https://elibrary.ru/fciwwm>.
4. Корнилова И. Л., Парамонова Н. Н. Мониторинг юзабилити пользовательского интерфейса // Экономический вектор. 2022. № 1. С. 148—150. DOI: <https://doi.org/10.36807/2411-7269-2022-1-28-148-150>.
5. Иванова Д. С., Сергеев С. Ф. Проблемы юзабилити в интернет-банкинге // Эргодизайн. 2022. № 4. С. 315—324. DOI: <https://doi.org/10.30987/2658-4026-2022-4-315-324>.
6. Эффекты включения пищевых волокон в состав рациона питания при ожирении / А. А. Курмангулов, Е. Ф. Дороднева, И. А. Трошина [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 2. С. 35—39. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet8785>.

7. Сложности диагностики нарушений углеводного обмена в условиях первичного звена здравоохранения / С. А. Власова, Э. М. Азисова, Д. Н. Исакова, А. А. Курмангулов // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21, № 2. С. 87–90. DOI: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-2-87-90>.
8. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме / А. А. Курмангулов, К. А. Вахромеева, Е. Ф. Дороднева // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. С. 26. EDN: <https://elibrary.ru/vucuin>.
9. Курмангулов А. А., Дороднева Е. Ф., Исакова Д. Н. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16, № 1. С. 119–122. EDN: <https://elibrary.ru/tnylox>.
10. Борисова А. А. Сайт компании как инструмент интернет-маркетинга. Юзабилити сайта // Вестник науки. 2023. Т. 5, № 6. С. 40–45. EDN: <https://elibrary.ru/tusyhi>.
11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022612641 Российская Федерация. Конфигуратор интента систем визуализации медицинских организаций с возможностью комплексирования позиций и атрибутов : № 2022612421 / А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова, А. М. Смилянин, Д. Г. Чашков ; заявитель Тюм. гос. мед. ун-т. EDN: <https://elibrary.ru/pnkbrc>.
12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021660423 Российская Федерация. Способ оценки навигационных систем медицинских организаций по методу ALIDS : № 2021619612 / А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова, Н. С. Брынза ; заявитель Тюм. гос. мед. ун-т. EDN: <https://elibrary.ru/slqkem>.
13. Беляева К. В. Различные методы оптимизации скорости загрузки сайта и их влияние на опыт пользователя // Международный журнал информационных технологий и энергоэффективности. 2023. Т. 8, № 5–2. С. 116–119. EDN: <https://elibrary.ru/qtdddqs>.
14. Chong F. Implementing Usability Testing in Introductory Technical Communication Service Courses: Results and Lessons from a Local Study // IEEE Transactions on Professional Communication. 2017. Vol. 61, Iss. 2. P. 196–205. DOI: <http://doi.org/10.1109/TPC.2017.2771698>.
15. An Analysis of US Academic Medical Center Websites: Usability Study / J. J. Gale, K. C. Black, J. D. Calvano [et al.] // Journal of Medical Internet Research. 2021. Vol. 23, No. 12, Art. No. e27750. DOI: <https://doi.org/10.2196/27750>.
16. Шевченко Д. А., Локтюшина Ю. В. Рейтинг Webometrics: индикатор качества и конкурентоспособности российских университетов на мировом рынке образовательных услуг // Вестник РГГУ. Серия: Эконо-

- мика. Управление. Право. 2016. № 2. С. 95–102. EDN: <https://elibrary.ru/weexbz>.
17. Кулева О. В. Комплексная оценка сайта библиотеки: этапы и принципы организации // Труды ГПНТБ СО РАН. 2011. № 1. С. 320–326. EDN: <https://elibrary.ru/ptzzjl>.
 18. Шевченко Л. Б. Определение понятия «юзабилити» сайта применительно к библиотечным сайтам // Информационные ресурсы России. 2021. № 5. С. 21–24. DOI: https://doi.org/10.52815/0204-3653_2021_05183_21.
 19. Кирьянов Д. А. Формирование требований к интерфейсу сайтов ВУЗов исходя из стандартов доступности и удобства использования // Педагогика и просвещение. 2023. № 1. С. 69–86. DOI: <https://doi.org/10.7256/2454-0676.2023.1.37503>.
 20. Козловский Н. В. Измерение эффективности UX-дизайна // Экономика и социум. 2023. № 1–1. С. 273–285. EDN: <https://elibrary.ru/qmqdaa>.

Информация об авторах

Альберт Ахметович Курмангулов  — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Институт общественного здоровья и цифровой медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия. E-mail: 79091810202@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>.

Сергей Сергеевич Стрельников — кандидат философских наук, доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики, Институт общественного здоровья и цифровой медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия. E-mail: StrelnikovSS@tyumsmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3092-0022>.

Олеся Михайловна Россомахина — кандидат педагогических наук, старший преподаватель кафедры медицинской, биологической физики и информатики, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, Россия. E-mail: lesya_ros@mail.ru.

Зарина Вильгельмовна Тедеева — заведующий терапевтическим отделением № 1, Городская поликлиника № 17, Тюмень, Россия. E-mail: Zarina123487@inbox.ru.

Екатерина Викторовна Микова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Институт клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицин-

ский центр Российской академии наук, Томск, Россия. E-mail: mikovaev@infarkta.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-0350>.

Information about the authors

Albert A. Kurmangulov  — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Institute of Public Health and Digital Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: 79091810202@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>.

Sergey S. Strelnikov — Candidate of Sciences (Philosophy), Associate Professor of the Department of Medical Informatics and Biological Physics, Institute of Public Health and Digital Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: StrelnikovSS@tyumsmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3092-0022>.

Olesya M. Rossomakhina — Candidate of Sciences (Pedagogy), Senior Lecturer of the Department of Medical, Biological Physics and Informatics, St. Luke's Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. E-mail: lesya_ros@mail.ru.

Zarina V. Tedeeva — Head of Therapy Department No. 1, City Polyclinic No. 17, Tyumen, Russia. E-mail: Zarina123487@inbox.ru.

Ekaterina V. Mikova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia. E-mail: mikovaev@infarkta.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-0350>.

Научная статья

УДК 618

<https://elibrary.ru/MFGGUR>

Изменение уровня половых гормонов и экспрессии онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными опухолями яичников

Анна Вадимовна Чижова^{1,2}, Анастасия Николаевна Троицкая^{1✉},
Елена Владимировна Кудрявцева¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

✉ stusya27@gmail.com

Аннотация. Проблема репродуктивного здоровья женщин в настоящее время стоит особенно остро. Необходимо в ускоренном темпе диагностировать гинекологические заболевания, чтобы предупреждать риск возникновения бесплодия у пациенток; одним из способов такой диагностики является анализ крови на основные половые гормоны и онкомаркеры. При эндометриозе необходимо использовать все возможные методы выявления заболевания, т. к. начало его течения происходит задолго до манифестации симптомов, заподозрить его трудно (кроме как по анализу клинических проявлений). *Цель исследования* — сравнение уровня женских половых гормонов и онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными объемными образованиями яичников. В ретроспективном исследовании данных карт 100 пациенток выделены две группы исследования: 1 — женщины с эндометриомами ($n = 60$); 2 — пациентки с другими объемными образованиями яичников (зрелыми тератомами, кистами желтого тела, цистаденомами яичника) ($n = 40$). Диагноз подтверждался по результатам прижизненной биопсии. В ходе обследования у пациенток обеих групп проведен забор крови на 2 день цикла на половые гормоны, онкомаркеры СА 125 и СА 19-9. В результате исследования установлено, что у женщин с эндометриомами в среднем выше уровень гормонов ФСГ, Е2 и пролактина по сравнению с пациентками с другими доброкачественными новообразованиями яичников. Показатели СА 125 и СА 19-9 у большинства пациенток с эндометриомами превышают референсные значения, а также статистически значимо выше при сопоставлении с группой сравнения, следовательно, могут использоваться для комплексной дифференциальной диагностики эндометриом с другими опухолями яичников.

© Чижова А. В., Троицкая А. Н., Кудрявцева Е. В., 2024

© Chizhova A. V., Troitskaya A. N., Kudryavtseva E. V., 2024

Ключевые слова: эндометриоз, дисменорея, менструация, кисты яичников, эндометриома

Для цитирования: Чижова А. В., Троицкая А. Н., Кудрявцева Е. В. Изменение уровня половых гормонов и экспрессии онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными опухолями яичников // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 48–56. EDN: <https://elibrary.ru/MFGGUR>.

Original article

Changes in the Level of Sex Hormones and the Expression of Tumor Markers in Women with Endometriomas and Other Benign Ovarian Tumors

Anna V. Chizhova^{1,2}, Anastasia N. Troitskaya¹✉, Elena V. Kudryavtseva¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia

✉ stusya27@gmail.com

Abstract. The problem of women's reproductive health is particularly acute today. It is necessary to quickly diagnose gynecological diseases in order to prevent the risk of infertility in patients. One of the ways to diagnose gynecological diseases is a blood test for the main sex hormones and tumor markers. With such a dangerous disease as endometriosis, it is necessary to use all possible methods for identifying this disease, since the onset of its course occurs long before the manifestation of symptoms and it is quite difficult to suspect it except by analyzing the clinical manifestations. The purpose of the study was to compare the levels of female sex hormones and tumor markers in women with endometriomas and other benign ovarian tumors. In a retrospective study of chart data from 100 patients, two study groups were identified: 1 — women with endometriomas ($n = 60$); 2 — patients with other ovarian space-occupying formations (mature teratomas, corpus luteum cysts, ovarian cystadenomas) ($n = 40$). The diagnosis was confirmed by the results of an intravital biopsy. During the examination, blood was taken from patients in both groups on day 2 of the cycle for sex hormones, tumor markers CA 125 and CA 19-9. The study found that women with endometriomas have, on average, higher levels of the hormones FSH, E2 and prolactin compared to patients with other benign ovarian tumors. The values of CA 125 and CA 19-9 in most patients with endometriomas exceed the reference values, and are also statistically significantly higher when compared with the comparison group, therefore, they can be used for a comprehensive differential diagnosis of endometriomas with other ovarian tumors.

Keywords: endometriosis, dysmenorrhea, menstruation, ovarian cysts, endometrioma

For citation: Chizhova AV, Troitskaya AN, Kudryavtseva EV. Changes in the level of sex hormones and the expression of tumor markers in women with endometriomas and other benign ovarian tumors. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):48–56. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MFGGUR>.

Актуальность

Проблема репродуктивного здоровья населения крайне актуальна в наше время. По данным Росстата, снижается репродуктивный потенциал страны: число родившихся в 2010 г. составило 1 263 893, в 2022 г. — 323 371 [1]. За последние годы возросло число обращений пациентов с подозрением на наличие патологии репродуктивной системы. Это можно объяснить ростом осведомленности среди населения о необходимости профилактики болезней, а также активным развитием чувствительных методов диагностики [2]. Ранняя постановка диагноза приносит несомненную пользу не только для пациента, но и клинициста, позволяя наблюдать динамику изменения результатов лабораторных исследований на всем протяжении болезни. Косвенно о состоянии женских половых органов и сохранности репродуктивной функции можно судить по количественному содержанию в крови биологически активных веществ: гормонов, онкомаркеров и факторов иммунной системы [3, 4]. К настоящему времени уже по уровню половых гормонов возможно диагностировать некоторые гинекологические заболевания.

Эндометриоз — наиболее часто встречающееся гинекологическое заболевание, характеризующееся разрастанием за пределы полости матки ткани, подобной эндометрию, и ассоциированное с нарушением женской репродуктивной функции [5–7]. Одной из форм эндометриоза является эндометриома — доброкачественное полостное образование с жидкостным либо оформленным содержимым. Нередко эндометриоз яичников осложняется развитием спаек, а также может снижать овариальный резерв [8]. Патогенез эндометриоза до конца не определен. Есть множество теорий о развитии этой патологии, к которым относится и теория об эндометриозе как иммунозависимом дисгормональном заболевании репродуктивной системы [7, 9, 10]. Существуют данные о нарушении метаболизма эстрогенов в эндометриоидной ткани [11].

Сложность постановки диагноза «эндометриоз» заключается в отсутствии патогномичных симптомов у этого заболевания. Часто патология может имитировать клинику различных болезней, например, опухоли мочевого пузыря, придатков, кровотечения из геморроидальных узлов и т. д. Точный диагноз может дать только микроскопическая диагностика биопсийного материала [6, 7]. В связи с этим поиск лабораторных маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между эндометриомами и други-

ми доброкачественными новообразованиями яичников, представляет большой интерес для исследователей.

Цель исследования — сравнение уровня женских половых гормонов и онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными объемными образованиями яичников.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование данных медицинских карт 100 пациенток, сопоставимых по возрасту, антропометрическим данным и соматической патологии. Выделено две группы: 1 — женщины с эндометриомами ($n = 60$); 2 — пациентки с другими объемными образованиями яичников (зрелыми тератомами, кистами желтого тела, цистаденомами яичника) ($n = 40$). Диагноз подтверждался по результатам прижизненной биопсии. В ходе обследования у пациенток обеих групп проведен забор крови на 2 день цикла на половые гормоны, онкомаркеры СА 125 и СА 19-9.

Статистическая обработка проводилась в программе Jamovi 2.3.28. Для количественных показателей рассчитывалась медиана (*англ.* Median, Me), а также указывались 1 и 3 квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 ; Q_3). Для оценки статистической значимости различий использовался *W*-критерий Уилкоксона, нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст участниц обеих групп составил 30,2 (25,7; 35,0) и 29,5 (26,1; 33,7) лет соответственно ($p = 0,485$). Пациентки обследованы на основные половые гормоны (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гормонов в исследуемых группах

| Гормон | Референсные значения | 1 группа, Me (Q_1 ; Q_3) | 2 группа, Me (Q_1 ; Q_3) | <i>W</i> (p) |
|-------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| ФСГ, мЕД/л | 2,8–11,3 | 6,100 (4,750; 7,400) | 5,300 (4,175; 6,125) | 1 480,0 (0,049*) |
| ЛГ, мЕД/мл | 2,4–6,6 | 5,850 (4,175; 7,900) | 5,100 (4,200; 6,750) | 1 391,5 (0,178) |
| Пролактин, мЕД/мл | 109,0–557,0 | 496,000 (432,000; 616,000) | 327,000 (254,800; 377,500) | 2 138,0 (<0,01*) |
| E2, пг/мл | 57,0–226,0 | 198,000 (164,000; 235,000) | 120,000 (93,750; 138,000) | 2 105,0 (<0,01*) |

Примечания: ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; E2 — эстрадиол; * статистически значимые различия.

По данным, представленным в табл. 1, у пациенток с эндометриозом (1 группа) уровень ФСГ определяется статистически значимо выше

($p = 0,049$), чем у пациенток с другими объемными образованиями яичников. При этом статистически значимой разницы уровня ЛГ между группами не отмечено ($p = 0,178$). Информативным также оказался анализ на пролактин, отмечается статистически значимое увеличение его уровня в 1 группе ($p < 0,01$). В этой же группе также обнаружено статистически значимое повышение E2 в сравнении со 2 группой ($p < 0,01$).

Разница уровня гормонов у пациенток в обеих группах отражена схематично на рисунке.

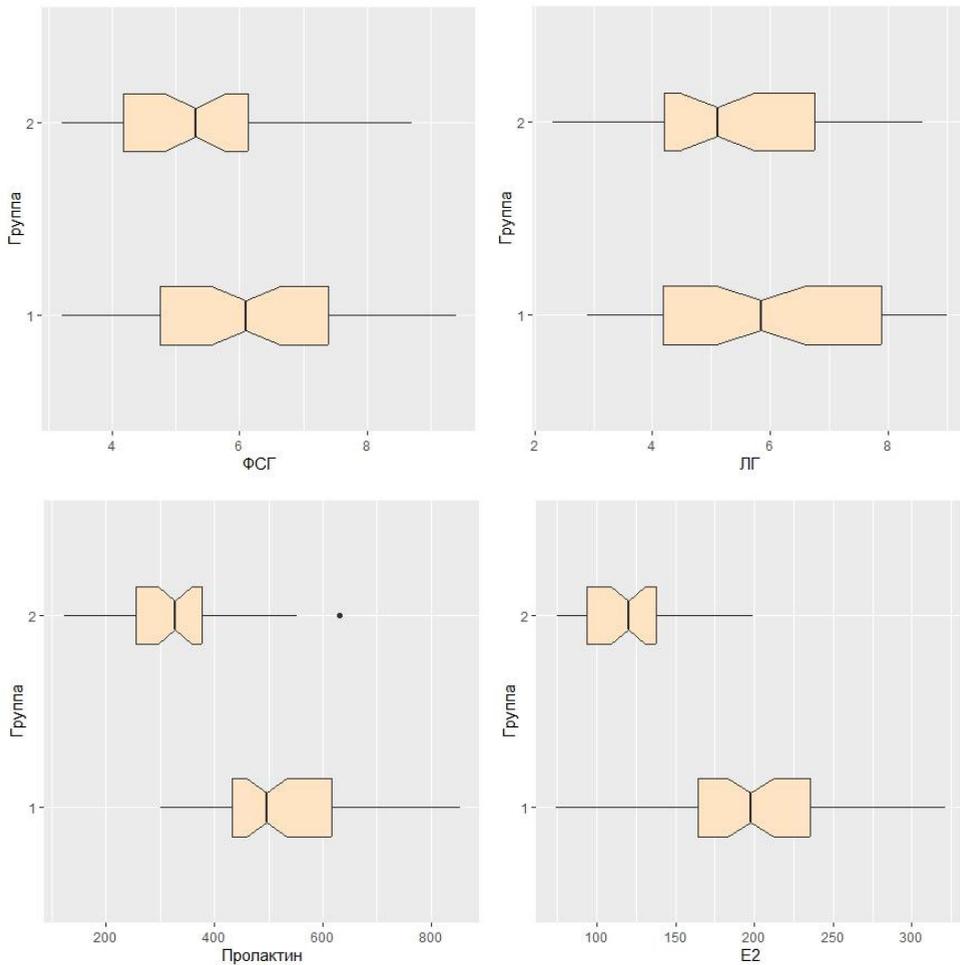


Рис. Уровень гормонов в исследуемых группах

На следующем этапе исследования определен уровень содержания в крови онкомаркеров СА 125 и СА 19-9 (табл. 2).

Таблица 2

Уровень онкомаркеров в исследуемых группах

| Онкомаркер | Референсные значения | 1 группа, Me (Q ₁ ; Q ₃) | 2 группа, Me (Q ₁ ; Q ₃) | W (p) |
|----------------|----------------------|---|---|-----------------|
| СА 125, МЕД/мл | До 30 | 39,45 (36,80; 49,23) | 19,35 (11,43; 29,3) | 2368,5 (<0,01*) |
| СА 19-9, ЕД/мл | 0–34 | 37,20 (32,10; 42,15) | 21,30 (15,75; 29,95) | 2317,0 (<0,01*) |

Примечание: * статистически значимые различия.

В результате исследования установлено статистически значимое увеличение уровня СА 125 в 1 группе ($p < 0,01$) в сравнении со 2 группой. У большинства пациенток 1 группы СА 125 превышал референсные значения. По уровню онкомаркера СА 19-9 выявлены аналогичные закономерности ($p < 0,01$).

Обсуждение

Выработка ФСГ регулируются по принципу обратной отрицательной связи в ответ на повышение уровня эстрогена. Чаше всего постоянно высокие уровни ФСГ, независимо от цикла, обусловлены невосприимчивостью гонад или гормонпродуцирующими аденомами гипофиза [12, 13], постоянно низкие уровни — дисфункцией гипоталамуса либо передней доли гипофиза [13]. ФСГ может превышать допустимые значения при наступлении менопаузы или первичной недостаточности яичников [11, 14]. В запущенных случаях эндометриоза, когда киста поражает яичниковую ткань в большом объеме, ФСГ также будет повышенным.

Гораздо более информативен в плане диагностики эндометриоза уровень Е2. В 1 группе (пациентки с эндометриозом) уровень гормона оказался значительно выше, чем во 2 группе. Полученные данные соответствуют результатам других аналогичных исследований, в которых также отмечено значимое превышение уровня Е2 в группе с эндометриозом в сравнении с контрольной. Этот факт также укладывается в гормональную теорию возникновения эндометриоза [9–11].

Основная функция ЛГ — стимуляция выработки стероидных гормонов в яичниках, в основном прогестерона. Как известно, этот гормон обладает антипролиферативным действием — логично предположить, что при наличии объемных образований яичников он синтезируется у пациенток в недостаточном количестве, а отсюда следует, что ЛГ растет по принципу обратной отрицательной связи. Ввиду того что эндометриоз вносит большие коррективы в регуляцию продукции гормонов и обусловлен гиперпродукцией эстрогена, ЛГ при таком заболевании также может быть повышен. При этом в нашем исследовании уровень ЛГ в обеих группах оказался сопоставимым.

Процесс выработки пролактина осуществляется передней долей гипофиза и регулируется по принципу обратной отрицательной связи с дофамином [13]. Избыточное содержание пролактина в крови может привести к репродуктивным проблемам, например ановуляторному бесплодию. Его повышение в 1 группе, в сравнении со 2 группой, вероятно, обусловлено гормональными сдвигами, которые вызывает эндометриоз на уровне центрального звена регуляции.

В исследовании проведен анализ уровня в крови онкомаркеров СА 125 и СА 19-9. Результаты нашей работы согласуются с предшествующими исследованиями, в которых отмечено повышение онкомаркеров при эндометриозе [15–17]. Так, повышение СА 125 как одна из типичных черт эндометриоидных кист отмечено в заявлении международного консенсуса по предоперационной диагностике опухолей яичников [18].

Заключение

У женщин с эндометриозами в среднем выше уровень гормонов ФСГ, Е2 и пролактина по сравнению с пациентками с другими доброкачественными новообразованиями яичников. Показатели СА 125 и СА 19-9 у большинства пациенток с эндометриозами превышают референсные значения, а также статистически значимо выше при сопоставлении с группой сравнения, следовательно, могут использоваться для комплексной дифференциальной диагностики эндометриоза с другими опухолями яичников.

Список источников

1. Российский статистический ежегодник. 2023 : статистический сборник / Росстат. М., 2023. 701 с. URL: <https://goo.su/GEdMb> (дата обращения: 14.09.2024).
2. Заболевания репродуктивной системы женщин как причина бесплодия / О. Э. Анисимова, А. А. Найдено, А. В. Макеева, Ю. М. Тумановский // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5–4. С. 19–23. EDN: <https://elibrary.ru/iwuudv>.
3. Jennings L. K., Krywko D. M. Pelvic Inflammatory Disease // StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/29763134>.
4. The Diagnostic Performance of CA125 for the Detection of Ovarian and Non-ovarian Cancer in Primary Care: A Population-Based Cohort Study / G. Funston, W. Hamilton, G. Abel [et al.] // PLoS Med. 2020. Vol. 17, Iss. 10, Art. No. e1003295. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003295>.
5. Lane D. E. Polycystic Ovary Syndrome and Its Differential Diagnosis // Obstetrical & Gynecological Survey. 2006. Vol. 61, Iss. 2. P. 125–135. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000197817.93201.04>.

6. Extragenital Endometriosis in the Differential Diagnosis of Non-gynecological Diseases / S. Lukac, M. Schmid, K. Pfister [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2022. Vol. 119, Iss. 20. P. 361–367. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0176>.
7. Падруль М. М., Ширинкина Е. В., Махмудова С. Э. Проблема диагностики эндометриоза в рамках системного заболевания // *Пермский медицинский журнал*. 2018. Т. 35, № 1. С. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj35121-26>.
8. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему / М. Б. Хамошина, М. Р. Оразов, М. З. Абитова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021. Т. 20, № 1. С. 98–104. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-98-104>.
9. Role of Aromatase in Endometrial Disease / S. E. Bulun, S. Yang, Z. Fang [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2001. Vol. 79, Iss. 1–5. P. 19–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(01\)00134-0](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(01)00134-0).
10. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Р. Е. Орехов, М. Б. Таирова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022. Т. 21, № 2. С. 90–99. EDN: <https://elibrary.ru/bavaik>.
11. Clinical, Morphological and Immunohistochemical Survey in Different Types of Endometriosis / A. M. Istrate-Ofițeru, D. Pirici, M. Niculescu [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018. Vol. 59, Iss. 4. P. 1133–1153. PMID: <https://pubmed.gov/30845295>.
12. Репродуктивная эндокринология: руководство / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М. : Рид Элсивер, 2011. 416 с.
13. Endocrine Disorders and Fertility and Pregnancy: An Update / A. Bendarska-Czerwińska, N. Zmarzły, E. Morawiec [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 13, Art. No. 970439. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.970439>.
14. Дубровина С. О., Александрина А. Д. Преждевременная недостаточность яичников: арсенал подходов // *Акушерство и гинекология*. 2022. № 3. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.13-20>.
15. Аскеров А. А., Сатыбалдиева А. Ж., Жумабекова А. Ж. Неинвазивная ранняя диагностика эндометриоза яичников посредством онкомаркера СА-125 и оценка овариального резерва после лечения через антимюллеров гормон // *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева*. 2018. № 2. С. 102–105. EDN: <https://elibrary.ru/xznzvb>.
16. Serum CA 19-9, CA-125 and CEA as Tumor Markers for Mucinous Ovarian Tumors / A.-a. Lertkhachonsuk, S. Buranawongtrakoon, N. Lekskul

- [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2020. Vol. 46, Iss. 11. P. 2287–2291. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14427>.
17. Факторы риска развития рецидива эндометриомы яичника после оперативного лечения в условиях мегаполиса / А. В. Чижова, Я. А. Мангилева, Е. В. Кудрявцева, Т. А. Обоскалова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. Т. 22, № 6. С. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220616>.
 18. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on Pre-operative Diagnosis of Ovarian Tumors / D. Timmerman, F. Planchamp, T. Bourne [et al.] // International Journal of Gynecologic Cancer. 2021. Vol. 31, Iss. 7. P. 961–982. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002565>.

Информация об авторах

Анна Вадимовна Чижова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; акушер-гинеколог, Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия. E-mail: annabobina17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>.

Анастасия Николаевна Троицкая  — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: stusya27@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6200-4026>.

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Information about the authors

Anna V. Chizhova — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist, City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia. E-mail: annabobina17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>.

Anastasia N. Troitskaya  — Specialist's Degree Student of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: stusya27@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6200-4026>.

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Обзор литературы

УДК 614.442

<https://elibrary.ru/FJHZRK>

Биосенсоры и их применение в медицинской диагностике

Умар Ибрагимович Хизриев ✉, Артём Дмитриевич Беседин,
Илья Вячеславович Клишин

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

✉ rn-mil@bk.ru

Аннотация. В настоящее время клиничко-лабораторная диагностика переживает активные технологические изменения. Каждая медицинская организация оснащена оборудованием, позволяющим автоматизировать и ускорить процесс оценки состояния пациента. Однако классические методики исследования могут быть длительными и не всегда удовлетворяют потребностям врача, что требует использования более чувствительных и специфичных анализаторов. В обзоре рассматривается роль биосенсоров — портативных устройств, состоящих из биологического элемента (антитела, антигена, фермента фрагмента ДНК или РНК), физического преобразователя сигнала и рабочего раствора и их роль в современной лабораторной диагностике. В современной клинической практике биосенсоры широко применяются для раннего выявления различных заболеваний, мониторинга общего состояния здоровья пациентов, обеспечивая персональный подход к лечению и профилактике заболеваний. Основными преимуществами их использования являются скорость получения результата, возможность многократного использования, а также высокие чувствительность и специфичность, что позволяет лечащему врачу получить более подробную информацию о состоянии пациента и выбрать нужную тактику лечения. При проведении обзора проанализированы биосенсорные устройства, применяемые в современной медицинской практике для анализа генетического материала, клеточного и химического анализов крови, визуализации внутренних органов и проведения серологических исследований.

Ключевые слова: биосенсоры, медицинская диагностика, мониторинг здоровья, диагностика заболеваний

Для цитирования: Биосенсоры и их применение в медицинской диагностике / У. И. Хизриев, А. Д. Беседин, И. В. Клишин // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 57–65. EDN: <https://elibrary.ru/FJHZRK>.

Literature review

Biosensors and Their Application in Medical Diagnostics

Umar I. Khizriev✉, Artyom D. Besedin, Ilya V. Klishin

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

✉ rn-mil@bk.ru

Abstract. Currently, clinical and laboratory diagnostics is undergoing active technological changes. Each medical organization is equipped with equipment that allows you to automate and speed up the process of assessing the patient's condition. However, classical research methods can be lengthy and do not always meet the needs of the doctor, which requires the use of more sensitive and specific analyzers. This article examines the role of biosensors, portable devices consisting of a biological element (antibody, antigen, enzyme of a DNA fragment or RNA), a physical signal converter and a working solution and their role in modern laboratory diagnostics. In modern clinical practice, biosensors are widely used for the early detection of various diseases, monitoring the general health of patients, providing a personal approach to the treatment and prevention of diseases. The main advantages of using them are: the speed of obtaining results, the possibility of repeated use, as well as high sensitivity and specificity, which allows the attending physician to obtain more detailed information about the patient's condition and choose the right treatment tactics. The review analyzed biosensor devices used in modern medical practice for the analysis of genetic material, cellular and chemical analysis of blood, visualization of internal organs and serological studies.

Keywords: biosensors, medical diagnostics, health monitoring, diagnosis of diseases

For citation: Khizriev UI, Besedin AD, Klishin IV. Biosensors and their application in medical diagnostics. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):57–65. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/FJHZRK>.

Введение

Биосенсоры — это устройства, объединяющие биологические элементы и физико-химические датчики, которые улавливают и измеряют биомаркеры в организме пациента. За последние 10 лет их применение в медицинской диагностике возросло ввиду их сильных сторон: быстрой диагностики, минимального инвазивного включения, точности получаемых данных. Применение таких технологий в условиях медицинских учреждений (МУ) — больниц, частных клиник, клиничко-диагностических лабораторий — позволило усовершенствовать качество диагностики, ускоряя принятие клинических решений, что повысило эффективность проводимого лечения [1].

Цель исследования — провести анализ отечественных и зарубежных источников для определения перспективы использования биосенсоров в клинической лабораторной диагностике на современном этапе.

Материалы и методы

Для основного поиска источников использованы поисковая система Google Scholar, базы Scopus, Web of Science и PubMed. Глубина поиска составила 20 лет.

Результаты и обсуждение

Наиболее важным примером применения биосенсоров в МУ является платформа GeneXpert (Cepheid, США, август 2023 г.). Устройство представляет собой ДНК-экстрактор*, используемый для быстрой и специфической диагностики различных инфекционных заболеваний [2]. В основе его работы лежит метод ПЦР-диагностики** — это позволяет выявлять генетический материал патогенных микроорганизмов, например *Mycobacterium tuberculosis* или SARS-CoV-2, за несколько часов. Такая методика намного быстрее, чем обычный бактериологический анализ биоматериала пациента, что критически важно, например, при вспышке заболеваемости, развитии эпидемии или пандемии [3].

Также особое внимание стоит уделить ускоренной лабораторной диагностике в условиях неотложных критических ситуаций. На момент 2024 г. для получения диагностической информации используются биосенсорные системы для анализа крови [4]. Так, разработана система i-STAT System (Abbott, США) — портативный анализатор крови, позволяющий проводить анализ в полевых условиях или условиях отделений интенсивной терапии. Эта технология содержит интегрированные биосенсоры, улавливающие различные параметры крови [5]. За счет электрохимических сенсоров производится измерение параметров рН*** крови, концентрации ионов кальция, натрия и калия. Оптические сенсоры измеряют концентрацию гемоглобина благодаря анализу длины световой волны, прошедшей через образец, рассчитывая при этом спектральную характеристику [6]. Также они считывают процентное отношение объема эритроцитов к общему объему крови пациента. В свою очередь, химические сенсоры определяют парциальное количество газов в крови: кислорода и углекислого газа [7].

В отличие от традиционных методов лабораторной диагностики методика, основанная на применении биосенсоров, предоставляет результат всего за пару минут. Стоит отметить, что при такой скорости анализа она остается сверхточной из-за применяемых биосенсоров [8].

В передовых медицинских учреждениях биосенсоры применяются для визуализации и диагностики заболеваний в реальном времени [9]. Наиболее

* ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

** ПЦР — полимеразная цепная реакция.

*** рН — водородный показатель (*лат. pondus Hydrogenii*).

инновационным устройством в этой области является ультразвуковой сканер Butterfly iQ+ (Butterfly Network, США). Это оборудование использует пьезоэлектрические биосенсоры, которые работают по принципу преобразования электрических импульсов в ультразвуковую волну, позволяя при этом получать точное изображение в реальном времени, выводя его на специализированный экран [10]. Когда ультразвуковая волна проникает через различные ткани организма, она отражается от границ разделения разных по плотности органов. Волна регистрируется сенсором, который, в свою очередь, преобразует ее в электрический сигнал. Устройство анализирует сигналы, сравнивая плотность и структуру тканей, позволяя создавать точное и детализированное изображение органов [11]. В отличие от обычных аппаратов ультразвукового исследования технология, основанная на применении биосенсоров, позволяет получать более точное изображение внутренних органов.

В настоящее время применяются ферментные биосенсоры, которые используют ферменты, катализирующие химические реакции с веществами, находящимися в крови пациента, создавая при этом измеряемый электрический сигнал, — технология применяется в условиях ускоренного биохимического анализа крови, а также в различных скрининговых тест-системах ввиду высоких скорости реакции и точности получаемых результатов [12]. Принцип действия основан на строгой специфичности ферментов, за счет чего в реакцию вступает только необходимый субстрат. Это взаимодействие активирует каскад биохимических реакций, в результате чего происходит изменение концентрации продуктов реакций [13]. Все изменения фиксируются биосенсором, который преобразует полученные данные в электрический сигнал, пропорционально равный концентрации целевого вещества. Примером применения таких технологий являются биосенсоры для мониторинга уровня глюкозы в крови [14]. Они используют фермент, глюкозооксидазу, которая катализирует окисление глюкозы, образуя при этом пероксид водорода [15].

В современной медицинской практике широко применяются биосенсоры, основывающие свою работу на иммунологических реакциях, таких как «антиген — антитело» [16]. Они используют высокую специфичность антител к определенным антигенам, позволяя точно определять концентрацию веществ в образцах крови. Такие биосенсоры применяются в кардиологических отделениях МУ [17]. Иммунологические сенсоры связываются с тропином за счет кардиомаркеров, вызывая при этом изменения поступающего сигнала, что указывает на наличие у пациента инфаркта миокарда [18]. Это исследование позволяет установить степень поражения сердечной мышцы и скорректировать на основании этих данных дальнейшее лечение. Применяют иммунологические биосенсоры в клинико-диагностических лабораториях для диагностики различных инфекционных заболеваний [19]. Например, вирус SARS-CoV-2 выявляют за счет того, что антитела специфически

связываются с белком шипа (*англ.* Spike; S-белком) или нуклеокапсидным белком вируса, что позволяет проводить экспресс-диагностику на COVID-19*, определяя присутствие вируса в образце клинического материала пациента в течение 15 минут [20]. Иммунологические биосенсоры применяют также для диагностики бактериальных инфекций. Например, инфекции, вызванные бактериями рода *Salmonella*, выявляют с помощью антител, специфичных к липополисахаридным антигенам клеточных стенок указанных микроорганизмов [21]. При взаимодействии сенсора с зараженным клиническим материалом происходят связывание антител с бактериальными антигенами и образование строго специфичных комплексов, которые впоследствии проверяют путем постановки иммуноферментного анализа [22].

Биосенсорные системы вызывают значительный интерес благодаря их способности непрерывно предоставлять информацию в режиме реального времени [23]. Полученные данные способны не только улучшить качество жизни пациентов и медицинского ухода, но также способствовать своевременному оказанию медицинской помощи и сокращению издержек на здравоохранение [24]. Биосенсоры являются уникальными устройствами, характеризующимися высокой точностью, надежностью, доступностью и простотой в использовании. Все существующие биосенсоры можно разделить на оптические, электрохимические, пьезоэлектрические и тепловые [25]. Последние разработки в сфере рассматриваемых технологий касаются большей частью электрохимических и оптических биосенсоров, неинвазивного мониторинга биомаркеров. Рынок биосенсорных систем постоянно растет, предполагается, что к 2025 г. он достигнет 35 729,14 млн долл. при среднегодовом темпе роста 9,7 % [26]. В числе актуальных областей применения биосенсоров такие заболевания, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит, лихорадка Эбола, Зика, норовирусная инфекция, грипп, лихорадка денге и рак [27].

Тестирование на специфические биомаркеры проводится в лабораториях с использованием больших автоматических анализаторов [28]. Для их функционирования, как правило, используются микрочипы ДНК или белка, включая традиционные методы иммуноанализа (радиоиммуноанализ или иммуноферментный анализ). Быстрое развитие нанотехнологий и биотехнологий позволило ускорить создание и изготовление новых устройств для анализа маркеров непосредственно на местах [29].

Значительные успехи уже достигнуты в разработке биосенсорных систем для быстрой диагностики некоторых видов рака, диабета, ВИЧ и других заболеваний [30]. В числе интересных изобретений — таблетки, оснащенные биосенсорами, и биосенсорные системы для обнаружения онкологической патологии без пункционной биопсии.

* COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019).

Выводы

Биосенсоры являются одним из основных инструментов современной медицинской диагностики. Они дают оперативные и точные данные, по сравнению с стандартными методиками диагностики, ускоряя и улучшая качество оказываемой пациентам медицинской помощи. Так, ферментные и иммунологические сенсоры позволяют выявлять заболевания на ранних стадиях, что критически важно в условиях медицинской диагностики. Устройства для визуализации, в основе которых лежит использование биосенсоров, обеспечивают детализированный анализ внутренних органов пациента. Интеграция и применение этих технологий в современной медицинской диагностике позволяет диагностировать заболевания на самых ранних стадиях, позволяя применять эффективные меры их лечения и профилактики.

Список источников

1. Упрощенные форматы современных биосенсоров: 60 лет использования иммунохроматографических тест-систем в лабораторной диагностике / Б. Г. Андрюков, И. Н. Ляпун, М. П. Бынина, Е. В. Матосова // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 10. С. 611–618. EDN: <https://www.elibrary.ru/ibvnza>.
2. Аннагулыев Г., Байгелдиев Х. Исследование возможностей использования неорганических материалов в медицине и биотехнологии // Всемирный ученый. 2024. № 20. URL: <https://clck.ru/3DbW6D> (дата обращения: 10.09.2024).
3. Морфологическое обоснование возможности использования электрохимических биосенсоров в диагностике колоректального рака / С. Верник, А. Н. Белкин, Г. Г. Фрейнд [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2012. Т. 29, № 5. С. 5–12. EDN: <https://elibrary.ru/pjhaej>.
4. Биосенсоры: современное состояние и перспективы применения в лабораторной диагностике особо опасных инфекционных болезней / Д. В. Уткин, Н. А. Осина, В. Е. Куклев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2009. № 4. С. 11–14. EDN: <https://www.elibrary.ru/kxxidr>.
5. Иммуносенсорная нанотехнология / А. А. Кузнецова, В. Г. Сергеев, С. М. Перевозчиков, Л. Д. Загребин // Химическая физика и мезоскопия. 2006. Т. 8, № 4. С. 455–460. EDN: <https://www.elibrary.ru/pjvmbm>.
6. Исламов Р. А., Ибрагимова Н. А. Перспективы нанотехнологии для медицинской науки // Вестник КазНМУ. 2010. № 4. URL: <https://clck.ru/3DbXBw> (дата обращения: 10.09.2024).
7. Наноразмерный биосенсор со встроенным терморегулятором для ДНК-диагностики / И. И. Циняйкин, Г. В. Преснова, И. В. Божьев [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия.

2023. № 2, № статьи 2320701. DOI: <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9392.78.2320701>.
8. Электронные биохимические наносенсоры для клинических исследований / В. П. Попов, А. В. Тронин, А. В. Глухов, Ю. Д. Иванов // *Инновации*. 2014. № 3. С. 94–100. EDN: <https://www.elibrary.ru/tegnbv>.
 9. Кузнецова Е. А. Сравнение микробных биосенсоров с различным способом регистрации сигнала // *Вестник науки и образования*. 2017. № 11. С. 6–8. EDN: <https://www.elibrary.ru/zsmzmf>.
 10. Kim H., Chung D.-R., Kang M. A New Point-of-Care Test for the Diagnosis of Infectious Diseases Based on Multiplex Lateral Flow Immunoassays // *Analyst*. 2019. Vol. 144, Iss. 8. P. 2460–2466. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8an02295j>.
 11. Early Sepsis Diagnosis via Protein and miRNA Biomarkers Using a Novel Point-of-Care Photonic Biosensor / N. Fabri-Faja, O. Calvo-Lozano, P. Dey [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. 2019. Vol. 1077. P. 232–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.038>.
 12. Integrated Biosensor for Rapid and Point-of-Care Sepsis Diagnosis / J. Min, M. Nothing, B. Coble [et al.] // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12, Iss. 4. P. 3378–3384. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b08965>.
 13. Alarm Lateral Flow Immunoassay for Detection of the Total Infection Caused by the Five Viruses / I. V. Safenkova, V. G. Panferov, N. A. Panferova [et al.] // *Talanta*. 2019. Vol. 195. P. 739–744. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.004>.
 14. Quantum Dots-Based Lateral Flow Immunoassay Combined with Image Analysis for Semiquantitative Detection of IgE Antibody to Mite / Y. Zhao, Q. Zhang, Q. Meng [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. 2017. Vol. 12. P. 4805–4812. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S134539>.
 15. Development of Prototype Filovirus Recombinant Antigen Immunoassays / M. L. Boisen, D. Oottamasathien, A. B. Jones [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. 2015. Vol. 212, Suppl. 2. P. S359–S367. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv353>.
 16. Development of a Lateral Flow Assay for Rapid Detection of Bovine Antibody to *Anaplasma Marginale* / K. Nielsen, W. L. Yu, L. Kelly [et al.] // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2008. Vol. 29, Iss. 1. P. 10–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/15321810701734693>.
 17. Evaluation of a New Lateral Flow Test for Detection of *Streptococcus Pneumoniae* and *Legionella Pneumophila* Urinary Antigen / C. S. Jørgensen, S. A. Uldum, J. F. Sørensen [et al.] // *Journal of Microbiological Methods*. 2015. Vol. 116. P. 33–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2015.06.014>.
 18. A Lateral Flow Assay for Quantitative Detection of Amplified HIV-1 RNA / B. A. Rohrman, V. Leautaud, E. Molyneux [et al.] // *PLoS One*. 2012.

- Vol. 7, Iss. 9, Art. No. e45611. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045611>.
19. Rapid Molecular Detection of Multidrug-Resistant Tuberculosis by PCR-Nucleic Acid Lateral Flow Immunoassay / H. Kamphee, A. Chaiprasert, T. Prammananan [et al.] // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Iss. 9, Art. No. e0137791. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137791>.
 20. Pilavaki E., Demosthenous A. Optimized Lateral Flow Immunoassay Reader for the Detection of Infectious Diseases in Developing Countries // *Sensors*. 2017. Vol. 17, Iss. 11, Art. No. 2673. DOI: <https://doi.org/10.3390/s17112673>.
 21. Posthuma-Trumpie G. A., Korf J., van Amerongen A. Lateral Flow (Immuno)Assay: Its Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats. A Literature Survey // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2008. Vol. 393, Iss. 2. P. 569–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2287-2>.
 22. Introduction to Biosensors / N. Bhalla, P. Jolly, N. Formisano, P. Estrella // *Essays in Biochemistry*. 2016. Vol. 60, Iss. 1. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1042/ebc20150001>.
 23. Advances in Biosensors and Optical Assays for Diagnosis and Detection of Malaria / K. V. Ragavan, S. Kumar, S. Swaraj, S. Neethirajan // *Biosensors and Bioelectronics*. 2018. Vol. 105. P. 188–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.037>.
 24. Biosensors in Health Care: The Milestones Achieved in Their Development Towards Lab-on-Chip-Analysis / S. Patel, R. Nanda, S. Sahoo, E. Mohapatra // *Biochemistry Research International*. 2016. Vol. 2016, Art. No. 3130469. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3130469>.
 25. *Biomaterials Nanoarchitectonics* / Ed. by M. Ebara. William Andrew, 2016. 362 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/c2014-0-02556-7>.
 26. *Biopolymer Composites in Electronics* / Ed. by K. K. Sadasivuni, D. Ponnamma, J. Kim [et al.]. Elsevier, 2017. 544 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/c2014-0-04575-3>.
 27. Sensitive Optical Biosensors for Unlabeled Targets: A Review / X. Fan, I. M. White, S. I. Shopova [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. 2008. Vol. 620, Iss. 1–2. P. 8–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.022>.
 28. Recent Advances in Biosensors for Diagnosis and Detection of Sepsis: A Comprehensive Review / S. Kumar, S. Tripathy, A. Jyoti, S. G. Singh // *Biosensors and Bioelectronics*. 2019. Vol. 124–125. P. 205–215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.10.034>.
 29. Component Costs of Foodborne Illness: A Scoping Review / T. McLinden, J. M. Sargeant, M. K. Thomas [et al.] // *BMC Public Health*. 2014. Vol. 14, Art. No. 509. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-509>.

30. A Labelfree Impedimetric Aptasensor for the Detection of Bacillus Anthracis Spore Simulant / V. Mazzaracchio, D. Neagu, A. Porchetta [et al.] // Biosensors and Bioelectronics. 2019. Vol. 126. P. 640–646. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.11.017>.

Информация об авторах

Умар Ибрагимович Хизриев  — младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rn-mil@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5372-7088>.

Артём Дмитриевич Беседин — оператор научной роты Главного военно-медицинского управления, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5216-5732>.

Илья Вячеславович Клишин — младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9753-3212>.

Information about the authors

Umar I. Khizriev  — Junior Researcher of the Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rn-mil@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5372-7088>.

Artyom D. Besedin — Operator of the Scientific Company of the Main Military Medical Directorate, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5216-5732>.

Ilya V. Klishin — Junior Researcher of the Research Center, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9753-3212>.

Научное сетевое издание

Вестник УГМУ

Научно-практический журнал

2024. № 3

Учредитель

Уральский государственный медицинский университет
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Издатель

Уральский государственный медицинский университета
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Тел.: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru
<https://vestnikusmu.ru/>

Редактор К. А. Поташев
Верстка Е. В. Ровнушкиной

Дата выхода в свет 16.10.2024. Формат 70×100 1/16.
Уч.-изд. л. 3,78. Объем данных 1,6 Мб.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ЭЛ № ФС 77-79674 от 27 ноября 2020 г.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции
в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ от 29.12.2010 г. № 436-ФЗ
как содержащий научную информацию

Scientific Network Edition

USMU Medical Bulletin

Scientific and Practical Journal

2024. No. 3

Founder

Ural State Medical University
3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia

Publisher

Ural State Medical University
3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Phone: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru
<https://vestnikusmu.ru/>

Editor Konstantin Potashev
Layout designer Ekaterina Ravnushkina

Mass Media Registration Certificate
EL FS77-79674 as of November 27, 2020

The Journal is not marked with the Sign of Information Products
in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation
No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information

