

ВЕСТНИК  
РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ  
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



6

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.  
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,  
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

**Учредители:**

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 7

**SCOPUS:**

- CiteScore 2023 — 1.5 (Q2)
- SJR 2023 — 0,151 (Q4)

**Главный редактор:** В.И. Стародубов

**Заместитель главного редактора:** В.В. Береговых

**Научные редакторы:** А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

**Ответственный секретарь:** И.А. Скляник

**Редакционная коллегия:**

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

**Редакционный совет:**

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

**Зарубежные члены редакционной коллегии:**

Р. Валента, Д. Видера, В.Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

**Выпускающий редактор:** Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

## 2024/том 79/№6

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz)

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly since 1946.*

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index (Web of Science).

**Founders:**

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics  
of Ministry of Health of the Russian Federation

**SCOPUS:**

- CiteScore 2022 — 1,0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

**Editor-in-chief:** V.I. Starodubov

**Deputy editor-in-chief:** V.V. Beregovykh

**Scientific editors:** A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

**Editorial secretary:** I.A. Sklyanik

**Editorial board:**

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W.-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

**Editorial council:**

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

**Publishing editor:** N.I. Tkacheva; **Designer:** F.A. Ignashchenko; **Proof-reader:** T.G. Parkani

---

## 2024/ 79 (6)

---

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal "Annals of The Russian Academy of Medical Sciences"

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher "Paediatrician": Unit 4/1, 54-4 Vavilova Str., 119296, Moscow, Russian Federation,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7 (499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОНКОЛОГИИ

*О.П. Дрибноходова, К.О. Миронов, Е.А. Поздышева, М.А. Винокуров, В.И. Корчагин, В.Г. Акимкин*  
Комплекс методик для молекулярной диагностики в онкологии

*О.И. Кит, М.А. Енгибарян, А.К. Гварамия, В.Л. Волкова, Н.А. Чертова, Д.С. Кутилин*  
Генетические и эпигенетические предикторы чувствительности плоскоклеточного рака языка к препаратам платины

*Е.А. Бадрин, М.А. Масчан, Д.Е. Першин, Н.В. Пятигорская*  
Анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и пример реализации производства в медицинском центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ПЕДИАТРИИ

*О.Г. Шаршова, Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, О.А. Жданова, А.И. Артюшенко*  
Эффективность и безопасность применения лираглутида в терапии детского ожирения

*Н.В. Бирюкова, Р.А. Хальфин, В.В. Мадьянова*  
Анализ распространенности факторов риска заболеваний среди подростков, профессионально-ориентированных к медицине по результатам анкетирования

*В.И. Стародубов, Г.И. Бездетко, В.С. Ступак*  
Динамика заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения детей старшего возраста в Удмуртской Республике

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ

*В.Н. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин, Р.С. Козлов, А.В. Тутельян, С.В. Углева, С. Стефани, Дж. Рэкс, А.В. Караулов, С.В. Сидоренко, М. Басетти, Т.В. Припутневич, И.О. Стома, А.В. Свидзинский, К. Экманн, А.И. Тюменцев, М.А. Тюменцева, А.Н. Преловская*  
Антибиотикорезистентность — важнейший вызов России: научные и практические аспекты, пути решения

ONCOLOGY:  
CURRENT ISSUES

**481** *O.P. Dribnokhodova, K.O. Mironov, E.A. Pozdysheva, M.A. Vinokurov, V.I. Korchagin, V.G. Akimkin*  
The Set of PCR-Based Laboratory Methods for Molecular Diagnostics in Oncology

**490** *O.I. Kit, M.A. Engibaryan, A.K. Gvaramiya, V.L. Volkova, N.A. Chertova, D.S. Kutilin*  
Genetic and Epigenetic Predictors of Tongue Squamous Cell Carcinoma Sensitivity to Platinum Drugs

**507** *E.A. Badrin, M.A. Maschan, D.E. Pershin, N.V. Pyatigorskaya*  
Analysis of Global Practices in CAR-T Cell Production Organization and an Example of Implementation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

479

PEDIATRICS:  
CURRENT ISSUES

**515** *O.G. Sharshova, T.V. Chubarov, V.A. Peterkova, O.A. Zhdanova, A.I. Artyushenko*  
Effectiveness and Safety of Liraglutide in the Treatment of Childhood Obesity

**523** *N.V. Biryukova, R.A. Khalfin, V.V. Madyanova*  
Analysis of the Prevalence of Disease Risk Factors among Adolescents Professionally Oriented to Medicine Based on the Results of the Survey

**531** *V.I. Starodubov, G.I. Bezdetko, V.S. Stupak*  
The Dynamics of the Incidence of Mental Disorders and Behavioral Disorders in Older Children: Regional Features in the Udmurt Republic

PHARMACOLOGY AND PHARMACY:  
CURRENT ISSUES

**539** *V.N. Starodubov, V.V. Beregovykh, V.G. Akimkin, R.S. Kozlov, A.V. Tutelyan, S.V. Ugleva, S. Stephanie, J. Rex, A.V. Karaulov, S.V. Sidorenko, M. Basetti, T.V. Priputnevich, I.O. Stoma, A.V. Svidzinsky, Ch. Eckmann, A.I. Tyumentsev, M.A. Tyumentseva, A.N. Prelovskaya*  
Antibiotic Resistance is a Russia's Most Important Challenge: Scientific and Practical Aspects, Solutions

**А.В. Люндуп, В.В. Береговых**

Методологические основы фармацевтической разработки клеточных препаратов

**551 A.V. Lyundup, V.V. Beregovykh**

Methodological Foundations of Pharmaceutical Development of Cell-Based Preparations

**ЮБИЛЕИ****В.В. Зверев**

К 70-летию академика РАН Игоря Борисовича Ушакова

**559 V.V. Zverev**

To the 70th Anniversary of the Academician of the Russian Academy of Sciences Igor B. Ushakov

**И.В. Решетов, Н.И. Усольцева**

К 70-летию академика РАН Юрия Владимировича Белова

**561 I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva**

To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Yuri V. Belov

**И.В. Решетов, Н.И. Усольцева**

К 75-летию академика РАН Владимира Георгиевича Полякова

**563 I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva**

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir G. Polyakov

**А.М. Дыгай, И.В. Решетов, Н.И. Усольцева**

К 75-летию академика РАН Любви Ильиничны Колесниковой

**565 A.M. Dygai, I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva**

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Lyubov I. Kolesnikova

**И.В. Решетов, Н.И. Усольцева**

К 75-летию академика РАН Анатолия Алексеевича Кулакова

**567 I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva**

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Anatoly A. Kulakov

**В.В. Зверев, И.В. Решетов, Н.И. Усольцева**

К 75-летию академика РАН Сергея Федоровича Гончарова

**569 V.V. Zverev, I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva**

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Sergei F. Goncharov

О.П. Дрибноходова, К.О. Миронов, Е.А. Поздышева,  
М.А. Винокуров, В.И. Корчагин, В.Г. Акимкин

Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

## Комплекс методик для молекулярной диагностики в онкологии

*Определение герминальных мутаций и полиморфизмов, влияющих на процессы онкогенеза, может использоваться в профилактической медицине для выявления лиц, имеющих повышенный риск заболевания, оптимизации скрининговых и профилактических программ, а также в медико-генетическом консультировании. Поиск герминальных и соматических мутаций в опухолях необходим для подтверждения и уточнения диагноза, выбора лекарств и тактики ведения пациента, прогнозирования течения заболевания и мониторинга эффективности его лечения. Изучение индивидуальных фармакогенетических особенностей организма может быть полезно для выбора оптимальной дозировки лекарств и подбора их комбинаций, а также для оценки риска развития побочных реакций. В Центральном НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора разработан комплекс методик для качественного определения герминальных мутаций, приводящих к наследственным опухолевым синдромам, и генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития злокачественных новообразований и эффективностью применения лекарств, а также для количественного определения доли мутантного аллеля при соматических мутациях, которые могут использоваться для решения клинических задач в онкологической практике.*

**Ключевые слова:** онкогенетика, соматические мутации, герминальные мутации, генетическая предрасположенность, фармакогенетика

**Для цитирования:** Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Поздышева Е.А., Винокуров М.А., Корчагин В.И., Акимкин В.Г. Комплекс методик для молекулярной диагностики в онкологии. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):481–489. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17937>

481

### Введение

Онкологические заболевания являются одной из главных проблем современного здравоохранения. В России в 2021 г. было выявлено 580 415 новых случаев и зарегистрировано 278 992 смертей от злокачественных новообразований, распространенность онкологических заболеваний составила 2690,5 на 100 тыс. населения [1]. Возникновение и течение многих злокачественных опухолей связано с генетическими факторами, такими как герминальные мутации, приводящие к наследственным опухолевым синдромам, соматические мутации, ассоциированные со спорадическими опухолями, и генетические полиморфизмы, в первую очередь однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), мо-

дифицирующие влияние других онкогенных факторов. Генетический профиль опухоли и организма пациента необходимо учитывать при выборе тактики лечения и оценки прогноза заболевания. Исследование многих соматических и герминальных мутаций включено в инструкции к таргетным противоопухолевым препаратам в качестве показателя или противопоказания к назначению. Фармакогенетические исследования позволяют подбирать наиболее эффективную и безопасную для пациента схему применения лекарств и их комбинаций [2–6]. В связи с этим важным направлением молекулярной диагностики в онкологии является определение герминальных и соматических мутаций и ОНП, связанных или ассоциированных с онкогенезом и ответом на терапию.

O.P. Dribnokhodova, K.O. Mironov, E.A. Pozdysheva, M.A. Vinokurov, V.I. Korchagin, V.G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

### The Set of PCR-Based Laboratory Methods for Molecular Diagnostics in Oncology

*The development of accessible and sensitive methods for mutations analysis leading to tumor and for evaluation of patients' individual genetic characteristics is essential for molecular genetic studies both in clinical and epidemiological research. The Central Research Institute of Epidemiology has developed a set of techniques for the qualitative detection of germinal mutations and single nucleotide polymorphisms, as well as for the quantification of the mutant alleles of somatic mutations using pyrosequencing and real-time PCR. The methods allow identifying the most common mutations in the Russian Federation in the BRCA1, BRCA2, NBN, and CHEK2 genes, responsible for hereditary tumor syndromes, and polymorphisms in the TTC34, MIR146A, CYP1A1, MICA, PAX8, MTHFR, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 genes associated with an increased risk of cervical cancer, and in genes involved in drug biotransformation. Quantitative methods are designed to determine somatic mutations in the BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, JAK2, MPL and CALR genes in the solid tumors and in hematology. The developed set of scientific and diagnostic techniques is being employed for analysis of genetic polymorphisms and mutations in Russian population. Some of the techniques are available as reagent kits and are used in practice.*

**Keywords:** genetic predisposition, hereditary cancer syndrome, pharmacogenetics, mutations, single nucleotide polymorphisms

**For citation:** Dribnokhodova OP, Mironov KO, Pozdysheva EA, Vinokurov MA, Korchagin VI, Akimkin VG. The Set of PCR-Based Laboratory Methods for Molecular Diagnostics in Oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):481–489. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17937>

Выбор оптимального метода для определения мутаций и полиморфизмов зависит от конкретной клинической задачи. Чаще всего применяются методы, основанные на ПЦР в режиме реального времени, имеющие высокую чувствительность, и на секвенировании, позволяющие детектировать и определять как уже известные, так и новые нуклеотидные варианты [7–9].

Разработка доступных высокочувствительных методов, позволяющих выявлять мутации, приводящие к развитию опухоли или возникающие на фоне лечения, и определять индивидуальные генетические особенности организма пациента, необходима для обеспечения возможности проведения молекулярно-генетических исследований как в клинической онкологической практике, так и в эпидемиологических и научных исследованиях.

Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора — один из крупнейших в России высокотехнологичных импортозамещающих биотехнологических предприятий по производству современных изделий для молекулярной диагностики, которые применяются в различных областях научных и клинических исследований [10].

### Определение герминальных мутаций

Генетическая предрасположенность — важный фактор риска развития рака молочной железы и рака яичников. К наследственным формам относится до 15–25% случаев рака яичников и 5–10% случаев рака молочной железы. К настоящему времени идентифицирован и достаточно хорошо изучен ряд генов, мутации в которых приводят к данным заболеваниям [11].

Герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы, рака яичников, а также ряда других онкологических заболеваний, таких как рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. Для синдрома *BRCA*-ассоциированного наследственного рака молочной железы и яичников характерны высокий риск развития первично-множественных и повторных опухолей, а также высокая чувствительность к *PARP*-ингибиторам и ДНК-повреждающим агентам. В российской популяции чаще всего встречается мутация 5382insC в гене *BRCA1* (55–80% всех мутаций), также часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*. Определение этих мутаций входит в рекомендации по генетическому тестированию на наследственную предрасположенность к наследственному раку и во многие панели генетического тестирования [11–13].

Мутации в гене *CHEK2* приводят к развитию синдрома Ли–Фраумени второго типа и возникновению онкологической патологии различной локализации, чаще всего рака молочной железы. Мутации в гене *NBN* в гомозиготном состоянии приводят к развитию синдрома Ниймегена, повышенной чувствительности к ионизирующему излучению и предрасположенности к онкологическим заболеваниям, особенно лимфомам. Данные о предрасположенности гетерозиготных носителей к раку молочной железы и яичников в настоящее время противоречивы [11, 14–16].

Методики для определения мутаций 5382insC (rs80357906), 4153delA (rs80357711), 300T>G (C61G, rs28897672), 2080delA (rs80357522) и 185delAG (rs80357914) в гене *BRCA1* и мутации 6174delT (rs80359550) в гене *BRCA2* методом пиросеквенирования имеют регистраци-

онное удостоверение и успешно применяются на практике [17–19].

Также для определения мутаций 5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 3819delGTAAA (rs80357609) и 3875delGTCT (rs80357868) в гене *BRCA1*, 6174delT в гене *BRCA2*, 1100delC (rs555607708) в гене *CHEK2* и 657delG(T)4 (rs587776650) в гене *NBN* разработаны методики, основанные на ПЦР в режиме реального времени (рис. 1).

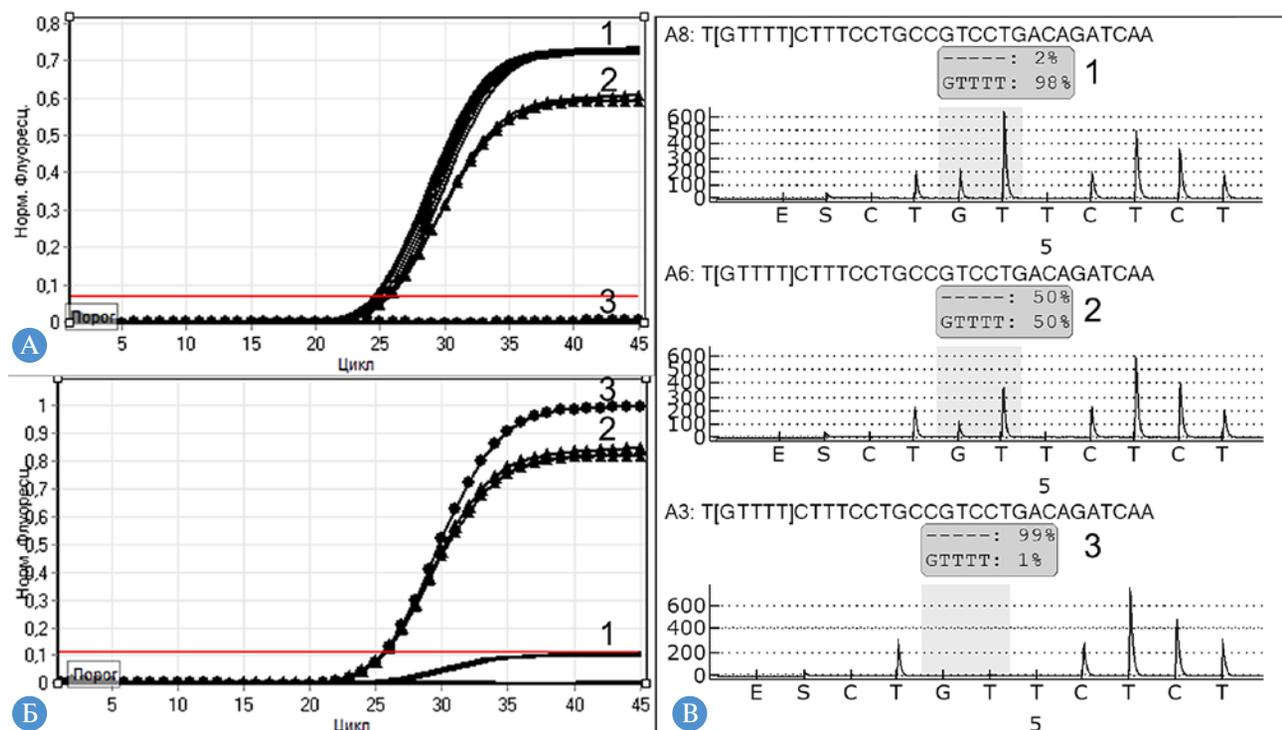
Выявление этих мутаций у онкологических пациентов может служить для подтверждения диагноза синдрома наследственного рака молочной железы и яичников, выбора оптимального лечения и оценки риска развития повторных опухолей. Диагностика наследственных опухолевых синдромов до развития заболевания позволяет проводить медико-генетическое консультирование, оптимизировать скрининг и выполнять своевременную профилактику для лиц, относящихся к группе высокого риска развития онкологических заболеваний [11, 12].

### Определение соматических мутаций в солидных новообразованиях

Одним из наиболее изученных сигнальных путей, нарушение которых приводит к развитию онкологических заболеваний, является сигнальный путь *MAPK/ERK*, который участвует в регуляции пролиферации, апоптоза и способности клеток к дифференцировке. Нарушение пути *MAPK/ERK* лежит в основе значительной части наиболее распространенных онкологических заболеваний. Активирующие соматические мутации в генах *KRAS*, *HRAS* и *NRAS* выявляются в 20–30% всех злокачественных новообразований, мутации гена *BRAF* — в 6–8% [20]. Для отдельных типов опухолей, таких как меланома, рак толстого кишечника, щитовидной железы, частота мутаций в этих генах намного выше. При этом частота и спектр наблюдаемых мутаций для разных опухолей сильно отличаются, например, мутации в 600-м кодоне *BRAF* характерны для папиллярного рака щитовидной железы, а K601E и мутации в генах *RAS* — для фолликулярных опухолей и фолликулярного варианта папиллярного рака, что позволяет использовать определение этих мутаций для уточнения диагноза при неопределенном цитологическом заключении тонкоигольной аспирационной биопсии [21–24].

Разработанный комплекс методик для определения соматических мутаций методом пиросеквенирования позволяет определять все клинически значимые мутации в 592–601-м кодонах гена *BRAF*, 12-м и 13-м кодонах гена *KRAS*, 12-м, 13-м и 61-м кодонах генов *HRAS* и *NRAS* и количественно измерять долю мутантного аллеля. Методики обеспечивают достаточную чувствительность для выявления частых мутаций в 600-м и 601-м кодонах гена *BRAF*, позволяют их дифференцировать, а также определять редкие мутации в секвенируемых участках генов [8, 25–27].

Наличие мутаций в этих генах ассоциировано с резистентностью опухоли к таргетным препаратам, направленным на ингибирование предшествующих компонентов сигнального пути *MAPK/ERK* (например, ингибиторам *EGFR* при раке легкого и толстого кишечника), и с чувствительностью опухоли к препаратам, специфически ингибирующим мутантные варианты белка (например, к ингибиторам мутантного *BRAF* и комбинациям ингибиторов *BRAF* и *MEK* при наличии мутаций в гене *BRAF*), что делает необходимым определение мутацион-



**Рис. 1.** Пример выявления мутации 657delG(T)4 (rs587776650) в гене *NBN*: А — результаты ПЦР в режиме реального времени по каналу Green (детектируется аллель без мутации, 657G(T)4); Б — результаты ПЦР в режиме реального времени по каналу Yellow (детектируется мутация, 657delG(T)4); В — результаты пиросеквенирования. Анализируемые образцы: 1 — мутация 657delG(T)4 не обнаружена, генотип 657G(T)4/657G(T)4; 2 — мутация 657delG(T)4 обнаружена в гетерозиготном состоянии, генотип 657G(T)4/657delG(T)4; 3 — мутация 657delG(T)4 обнаружена в гомозиготном состоянии, генотип 657delG(T)4/657delG(T)4

ного статуса опухоли для выбора терапии [5, 24, 28, 29]. В ряде случаев требуется определять не только наличие мутации, но и ее тип, ингибиторы мутантного *BRAF* более эффективны в отношении мутации 600-го кодона, а препарат соторасиб специфически ингибирует белок *KRAS* с мутацией G12C и неактивен в отношении других мутаций [24, 30, 31].

Также для ряда опухолей было показано, что наличие мутаций в 600-м кодоне гена *BRAF* и мутаций в генах *RAS* ассоциировано с более агрессивным фенотипом опухоли и более высоким риском рецидива и метастазирования, что может использоваться при выборе тактики лечения и прогнозировании течения заболевания [24, 28–30].

### Определение соматических мутаций в онкогематологии

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения и клиническими рекомендациями для диагностики Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (Ph-МПЗ), к которым относятся истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, обязательным диагностическим критерием является выявление драйверных соматических мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и *CALR* [32, 33]. Выявление драйверных соматических мутаций свидетельствует о клональной природе патологического процесса, что позволяет дифференцировать нозологию Ph-МПЗ от ряда других миелоидных неоплазий, вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов, а также прогнозировать течение болезни и вести мониторинг лечения. Доля пациентов с истинной полицитемией, у кото-

рых выявляется мутация V617F в 14-м экзоне гена *JAK2*, достигает 96%, еще у 2% наблюдаются мутации в 12-м экзоне. Мутации гена *CALR* наблюдаются у 67–88% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом и практически не встречаются у пациентов с истинной полицитемией.

Комплекс разработанных методик и алгоритмов дифференцирования и количественной оценки аллельной нагрузки обнаруженной мутации позволяет выявлять и определять количественно как самые частые, так и редкие мутации, характерные для Ph-МПЗ: мутации в 531–547-м и 617-м кодонах гена *JAK2*, в 505–519-м кодонах гена *MPL* и в 367–385-м кодонах гена *CALR*. Предел аналитической чувствительности данных методик, основанных на пиросеквенировании, составил 3–5%, что достаточно для лабораторной диагностики Ph-МПЗ, поскольку при первичном выявлении клинически развернутого миелопролиферативного заболевания уровень аллельной нагрузки драйверных мутаций, как правило, превышает 5%. В случае необходимости детекции мутантных аллелей на фоне избыточной концентрации интактной ДНК возможно использование модификации методик, основанной на аллель-специфической ПЦР [34–37].

Разработанный комплекс методик позволяет достаточно быстро и надежно выявлять любые варианты соматических мутаций, которые могут встречаться на секвенируемых участках 12-го экзона гена *JAK2*, 10-го экзона гена *MPL* и в 9-м экзоне гена *CALR*, в том числе ранее не описанных, проводить мониторинг количественной оценки аллельной нагрузки в динамике развития заболевания, а также подтверждать мутации, определенные с использованием других основанных на ПЦР методов детекции аллелей [38–41].

**Генетические полиморфизмы, влияющие на риск развития онкологических заболеваний (на примере рака шейки матки)**

Предрасположенность к онкологическим заболеваниям определяется взаимодействием факторов окружающей среды и индивидуальной генетической предрасположенности, которая складывается из действия генов, ассоциированных с повышенным риском определенных видов рака, и полиморфизмов, модифицирующих воздействие других онкогенных факторов.

В основе развития рака шейки матки (РШМ) лежит инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. Тем не менее у ВПЧ-положительных женщин частота РШМ составляет всего 0,015%, что позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к данному заболеванию [42]. На роль факторов, модифицирующих риск развития онкопатологии, рассматривается большое количество различных генов-кандидатов. По результатам метаанализа исследований по полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS) и исследований «случай–контроль» наиболее статистически значимую взаимосвязь у европеоидов показали следующие ОНП: rs138446575 в гене *TTC34*; rs55986091 в *HLA-DQB1*; rs2910164 в *MIR146A*; rs1048943 в *CYP1A1*; rs2516448 в *MICA*; rs9271898 в *HLA-DQA1*; rs73728618 в *HLA-DQA1*; rs10175462 в *PAX8*; rs1801133 в *MTHFR*; rs4646903 в *CYP1A1* [43].

При репликации результатов на российской популяции rs55986091 в *HLA-DQB1* также показал устойчивую статистически значимую ассоциацию как с развитием РШМ, так и с дисплазиями высокой степени (CIN2, CIN3). Показан протективный эффект аллеля rs55986091-A: показатель отношения шансов при сравнении ВПЧ-отрицательных женщин и женщин с РШМ был равен 0,4 (95%-й ДИ: 0,25–0,65) [44].

Полученные данные о наследственных изменениях наряду с другими факторами дадут возможность учесть повышенный риск заболевания для каждого конкретного пациента.

Результаты генетического анализа, определяющего риск развития РШМ и тяжелой дисплазии, могут быть использованы вместе с данными других исследований, таких как анализ на ВПЧ и цитологическое исследование, в процессе скрининга РШМ. Это поможет оценить индивидуальный риск, выявить группы риска и скорректировать периодичность проведения цервикального скрининга.

Однако важно понимать, что даже при суммарно низком генетическом риске не исключается возможность развития онкологии, так как наличие аллеля, ассоциированного с заболеванием, не является основанием для постановки диагноза. Поэтому оценка генетического риска может быть полезна только в сочетании с другими факторами, такими как длительность инфекции, возраст, инфекции, передаваемые половым путем, курение и др. [45]. Лечащий врач может использовать эту информацию при определении дальнейшей тактики ведения пациентки, учитывая все эти факторы, а также получить согласие и информировать пациентку о возможных рисках и последствиях [46].

В настоящее время разрабатывается программное обеспечение для комплексной оценки риска онкологических заболеваний шейки матки. Также проводятся исследования для подтверждения полученных результатов на других группах населения, проживающих на территории Рос-

сийской Федерации. Аналогичный подход может быть использован для определения риска других видов рака.

**Фармакогенетические исследования**

Реакция организма на применение различных лекарств в значительной степени зависит от его генетических особенностей, таких как состояние систем биотрансформации и особенности белков-транспортёров, определяющих основные параметры фармакокинетики. В настоящее время для многих препаратов разработаны клинические рекомендации по особенностям дозировки и применения лекарств в зависимости от генетических факторов [5].

Разработанный комплекс методик позволяет определять методом пиросеквенирования ОНП в генах первой и второй фаз биотрансформации (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP4F2*, *NAT2*, *EPHX1*, *GSTP1*, *TPMT*, *UGT1A1*), влияющих на активность кодируемых этими генами ферментов, а также полиморфизмы в генах белков-транспортёров *ABCB1* и *ABCG2*.

Гены семейства цитохрома P450 кодируют ряд ферментов, которые участвуют в метаболизме широкого спектра лекарственных препаратов, в том числе используемых в онкологической практике. Многие ОНП в этих генах ассоциированы с уровнем активности соответствующих ферментов, что может влиять на скорость метаболизма их субстратов. Например, *CYP2D6* преобразует анальгетики трамадол и кодеин в активные метаболиты. У носителей неактивных аллелей *CYP2D6* при назначении стандартной дозы может наблюдаться недостаточная эффективность препарата, в то время как при наличии аллелей с повышенной активностью повышен риск тяжелых побочных эффектов, в связи с чем рекомендуется избегать назначения этих препаратов у таких пациентов [5].

Методика для определения количества ТА-повторов в промоторе гена *UGT1A1* позволяет определять аллели с 5, 6, 7 и 8 ТА-повторами (rs8175347). Увеличение числа повторов приводит к снижению эффективности транскрипции и уровня экспрессии фермента, может быть причиной развития гипербилирубинемии и приводить к повышенному риску развития нежелательных лекарственных реакций при назначении ряда лекарственных препаратов, например атазанавира и белиностата, что требует корректировки стартовой дозы. Определение этого полиморфизма используется для дифференциальной диагностики гипербилирубинемий и подтверждения диагноза синдрома Жильбера. Генотип по rs8175347 рекомендуется учитывать при назначении препаратов, ингибирующих *UGT1A1*, так как это может вызывать усиление побочных эффектов от метаболизируемых этим ферментом лекарств, повышение уровня билирубина и усиление симптоматики синдрома Жильбера [5, 47–50].

Нарушение активности системы биотрансформации приводит к повышенному риску развития нежелательных лекарственных реакций или снижению эффективности терапии, а также должно учитываться при одновременном назначении препаратов, влияющих на активность ферментов и ими метаболизируемых.

P-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, — один из важнейших транспортёров ксенобиотиков и в том числе многих лекарственных препаратов. Он участвует во всасывании, распределении в организме и экскреции

Разработки ЦНИИ Эпидемиологи для онкогенетики

Направление исследований	Наборы реагентов и методики	Публикации
Определение герминальных мутаций	«BRCA-скрин» (9)* «АмплиСенс BRCA1-FL»** «АмплиСенс NBS-FL»** «АмплиСенс CHEK2-FL»**	[18, 19, 52]
Определение соматических мутаций в солидных новообразованиях	Методики для определения мутаций в генах <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , <i>HRAS</i> и <i>NRAS</i>	[8, 25–27]
Определение соматических мутаций в онкогематологии	«ТРОМБО-скрин» (8)*. Методики для определения мутаций в генах <i>JAK2</i> , <i>MPL</i> и <i>CALR</i>	[34–36, 40, 53]
Полиморфизмы, влияющие на риск развития онкологических заболеваний	Методика для определения полиморфизма в гене <i>HLA-DQB1</i> . Методика для определения гаплотипа <i>JAK246/1</i>	[43, 44, 54]
Фармакогенетические исследования	«ФАРМА-скрин-1» (16)* «ФАРМА-скрин-2а» (17)* «ФАРМА-скрин-2б» (18)* «ФАРМА-скрин-транспорт» (19)* «ФАРМА-скрин-Варфарин» (20)* «ФАРМА-скрин-Иматиниб» (21)* «АмплиСенс Пироскрин UGT1A1-скрин»***	[47, 48, 51, 55, 56]

\*Формы комплектации набора реагентов «АмплиСенс Пироскрин» — регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13246 от 19.03.2012, в скобках указан номер формы комплектации.

\*\*Набор реагентов проходит процедуру регистрации.

\*\*\*Регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4339 от 28.06.2016, № РЗН 2016/4339 от 17.10.2022.

485

лекарств и является одним из важнейших компонентов гематоэнцефалического барьера. Полиморфизмы в генах белков-транспортёров могут влиять на их уровень экспрессии и субстратную специфичность, снижение их эффективности или повышение риска побочных эффектов, а также предрасположенность к развитию различных заболеваний, в том числе онкологических [5, 51].

Фармакогенетическое тестирование может применяться во всех областях медицины для выбора наиболее эффективных и безопасных для конкретного пациента препаратов, подбора оптимальной дозировки, оценки и снижения риска возможных нежелательных лекарственных реакций, предсказания лекарственных взаимодействий при одновременном назначении нескольких лекарственных средств.

### Заключение

Комплекс разработанных методик для качественного определения герминальных мутаций и генетических полиморфизмов, а также количественного определения доли мутантного аллеля соматических мутаций с использованием пиросеквенирования и ПЦР в режиме реального времени направлен на решение различных диагностических, лечебных и профилактических задач в сфере онкологии [57]. В табл. 1 представлены разработанные методики, классифицированные по области применения и их использования в качестве медицинских изделий, а также научные публикации, посвященные результатам их применения.

Разработанные методики используются как в исследованиях генетических полиморфизмов и мутаций в российской популяции, так и в диагностических лабораториях. Методики определения герминальных мутаций применяются для диагностики и выбора тактики лечения ряда онкологических заболеваний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [22, 33, 57].

Определение аллелей ОНП может быть использовано для фармакогенетического тестирования, направленного на повышение эффективности и безопасности назначения лекарств, а также для определения индивидуальных рисков развития или неблагоприятного течения заболеваний. В сочетании с другими распространенными методами диагностики использование данного комплекса методик позволяет повысить эффективность персонализированных подходов в медицине.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** В 2021–2023 гг. исследование выполнялось в рамках темы НИОКР государственного задания «Изучение генетической предрасположенности к мультифакторным заболеваниям» (рег. № АААА-А21-121011890130-7).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. В работе использованы наборы реагентов и реактивы «АмплиСенс» производства ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора.

**Участие авторов.** О.П. Дрибноходова — разработка и практическое применение методик, написание статьи; К.О. Миронов — постановка задач исследования, разработка методик, написание статьи; М.А. Винокуров — разработка и практическое применение методик, написание статьи; Е.А. Поздышева — разработка и практическое применение методик, написание статьи; В.И. Корчагин — статистическая обработка данных, написание статьи; В.Г. Акимкин — общее руководство исследованием, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)* / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the FSBI “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)]
2. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины* / под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. [Geneticheskii pasport — osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Ed. by V.S. Baranov. Saint Petersburg: N-L; 2009. (In Russ.)]
3. Имянитов Е.И., Хансон К.П. *Молекулярная онкология: клинические аспекты.* — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2007. [Imyanitov EN, Khanson KP. *Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty.* Saint Petersburg: SPbMAPO; 2007. (In Russ.)]
4. Schulz WA. *Molecular Biology of Human Cancers.* Springer, Cham; 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-16286-2>
5. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/>
6. Абдуллаев Ш.П., Аметов А.С., Боярко А.В., и др. *Прикладная фармакогенетика: монография* / под ред. Д.А. Сычева. — М.: Триада, 2021. [Abdullaev ShP, Ametov AS, Boyarko AV, et al. *Prikladnaya farmakogenetika: monografiya.* Ed. by D.A. Sychev. Moscow: Triada; 2021. (In Russ.)]
7. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., и др. Детекция генетических полиморфизмов с использованием системы генетического анализа на основе пиросеквенирования PyroMark Q24 // *Справочник заведующего КДЛ.* — 2011. — № 4. — С. 39–48. [Mironov KO, Dunaeva EA, Dribnokhodova OP, et al. Detektsiya geneticheskikh polimorfizmov s ispol'zovaniem sistemy geneticheskogo analiza na osnove pirosekvenirovaniya PyroMark Q24. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2011;4:39–48. (In Russ.)]
8. Дрибноходова О.П., Есьман А.С., Корчагин В.И., и др. Комплекс методик на основе пиросеквенирования для определения соматических мутаций в кодонах 600 и 601 гена BRAF. // *Современные технологии в медицине.* — 2022. — Т. 14. — № 2. — С. 41–50. [Dribnokhodova OP, Esman AS, Korchagin VI, et al. A complex of pyrosequencing-based methods for detection of somatic mutations in codons 600 and 601 of the BRAF gene. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2022;14(2):41–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.2.04>
9. Аксельрод Э.В., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Сравнение трех молекулярно-генетических методик для определения основных мутаций в гене HFE, связанных с развитием наследственного гемохроматоза // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2016. — № 5. — С. 316–320. [Axelrod EV, Mironov KO, Dunaeva EA, et al. The comparison of three molecular genetic techniques for identifying major mutations in gene HFE related to development of inherent hemochromatosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2016;61(5):316–320. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-316-320>
10. Никитина Т.С., Горелов А.В. Центральному научно-исследовательскому институту эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека — 60 лет // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2023. — Т. 13. — № 2. — С. 6–8. [Nikitina TS, Gorelov AV. The Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, is 60 years old. *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* 2023;13(2):6–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.6-8>
11. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. *Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников.* — М.: ИГ РОНЦ, 2014. [Lyubchenko LN, Bateneva EI. *Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i DNK-diagnostika pri nasledstvennoy predraspolozhennosti k raku molochnoi zhelezy i raku yaichnikov.* Moscow: IG RONTs; 2014. (In Russ.)]
12. Имянитов Е.Н., Криворотко П.В., Еналдиева Д.А., и др. *Рак молочной железы: критерии включения в программу панельного генетического тестирования мутаций BRCA1/2: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.* — СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. — 48 с. [Imyanitov EN, Krivorotko PV, Enaldieva DA, et al. *Rak molochnoi zhelezy: kriterii vkl'yucheniya v programmu panel'nogo geneticheskogo testirovaniya mutatsii BRCA1/2: uchebnoe posobie dlya vrachei i obuchayushchikhsya v sisteme vysshego i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya.* Saint Petersburg: NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; 2023. (In Russ.)]
13. Национальная программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» [Natsional'naya Programma RUSSCO “Sovershenstvovanie molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki v Rossiiskoi Federatsii s tsel'yu povysheniya effektivnosti protivopukhlevogo lecheniya” (In Russ.)] Available from: <https://www.cancergenome.ru/> (accessed: 05.08.2024).
14. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Соколенко А.П., и др. Наследственные злокачественные опухоли яичника // *Сибирский онкологический журнал.* — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 123–134. [Kotiv KhB, Gorodnova TV, Sokolenko AP, et al. Hereditary ovarian cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2022;21(5):123–134. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-123-134>
15. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 3.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: [www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503](http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503)
16. Sharapova SO, Pashchenko OE, Bondarenko AV, et al. Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients with Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c.657\_661del5. *Front Immunol.* 2021;11:602482. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602482>
17. Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., и др. Определение нуклеотидных полиморфизмов с помощью систем генетического анализа, основанных на пиросеквенировании // *Лабораторная медицина.* — 2013. — № 12. — С. 75–79. [Mironov KO, Dribnokhodova OP, Dunaeva EA, et al. Opredelenie nukleotidnykh polimorfizmov s pomoshch'yu sistem geneticheskogo analiza, osnovannykh na pirosekvenirovanii. *Laboratornaya meditsina.* 2013;12:75–79. (In Russ.)]
18. Потехина Е.С., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., и др. Генетические полиморфизмы и риск развития некоторых мультифакторных заболеваний // *Справочник заведующего КДЛ.* — 2014. — № 9. — С. 36–51. [Potekhina ES, Mironov KO, Dribnokhodova OP, et al. Geneticheskije polimorfizmy i risk razvitiya nekotorykh mul'tifaktornykh zabolevaniy. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2014;9:36–51. (In Russ.)]
19. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., и др. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования // *Справочник заведующего КДЛ.* —

2016. — № 5. — С. 33–42. [Mironov KO, Dribnokhodova OP, Dunaeva EA, et al. Opyt ispol'zovaniya sistem geneticheskogo analiza na osnove tekhnologii pirosekvenirovaniya. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2016; 5:33–42. (In Russ.)]
20. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D941–D947. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
21. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg*. 2020;271(3):e21–e93. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003580>
22. Дифференцированный рак щитовидной железы: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. [Differentsirovannuyu rak shchitovidnoy zhelezy: Klinicheskie rekomendatsii. Ministry of Health (Russia); 2020. (In Russ.)] Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_1)
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
24. Rubio I, Prior I, eds. *RAS activity and signaling*. Humana New York, NY; 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1190-6>
25. Дрибноходова О.П., Дунаева Е.А., Лешкина Г.В., и др. Выявление соматических мутаций в гене BRAF методом пиросеквенирования. // *Сибирский онкологический журнал*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 75–83. [Dribnokhodova OP, Dunaeva EA, Leshkina GV, et al. Detection of somatic mutations in the BRAF gene by pyrosequencing. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(5):75–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-75-83>
26. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Выявление активирующих соматических мутаций в гене KRAS методом пиросеквенирования // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — № 6. — С. 49–51. [Dribnokhodova OP, Mironov K.O, Dunaeva EA, et al. The detection of activating somatic mutations in gene KRAS using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2013;6:49–51. (In Russ.)]
27. Дрибноходова О.П., Есьман А.С., Дунаева Е.А., и др. Определение соматических мутаций в генах KRAS, HRAS и NRAS методом пиросеквенирования // *Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2022: сборник материалов конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2022 г.) / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой*. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. — С. 197. [Dribnokhodova OP, Esman AS, Dunaeva EA, et al. Somatic Mutations Determination in KRAS, HRAS and NRAS Genes by Pyrosequencing. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2022: sbornik materialov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 2022 Apr 27–28)*. Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2022. P. 197. (In Russ.)]
28. Pisapia P, Pepe F, Iaccarino A, et al. BRAF: A Two-Faced Janus. *Cells*. 2020;9(12):2549. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9122549>
29. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919856494. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835919856494>
30. Bracht JWP, Karachaliou N, Bivona T, et al. BRAF Mutations Classes I, II, and III in NSCLC Patients Included in the SLLIP Trial: The Need for a New Pre-Clinical Treatment Rationale. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1381. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11091381>
31. Singhal A, Li BT, O'Reilly EM. Targeting KRAS in cancer. *Nat Med*. 2024;30(4):969–983. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02903-0>
32. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et als. *WHO Classification of tumours of lymphoid and hematopoietic tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
33. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) // *Клиническая онкогематология*. — 2021. — № 2. — С. 262–298. [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Ed. 2020). *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):262–298. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-29>
34. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., и др. Количественное определение мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования. // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2014. — Т. 59. — № 11. — С. 60–63. [Dunaeva EA, Mironov KO, Dribnokhodova OP, et al. The quantitative testing of V617F mutation in gen JAK2 using pyrosequencing technique. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014;59(11):60–63. (In Russ.)]
35. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Субботина Т.Н., и др. Разработка и сравнительная апробация методик для повышения чувствительности определения мутации V617F в гене JAK2 методом пиросеквенирования // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — № 2. — С. 125–128. [Dunaeva EA, Mironov KO, Subbotina TN, et al. The development and comparative approbation of methods of increasing sensitivity of detection of mutation V617F in gene JAK2 by pyrosequencing. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(2):125–128. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-125-128>
36. Дунаева Е.А., Миронов К.О., Есьман А.С., и др. Молекулярная диагностика Ph-негативных миелопролиферативных новообразований с помощью пиросеквенирования // *Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2022: сборник материалов конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2022 г.) / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой*. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. — С. 199–200. [Dunaeva EA, Mironov KO, Esman AS, et al. Molecular diagnostics of Ph-negative myeloproliferative neoplasms by pyrosequencing. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2022: sbornik materialov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 2022 Apr. 27–28)*. Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2022. P. 199–200. (In Russ.)]
37. Горбенко А.С., Столяр М.А., Субботина Т.Н., и др. Разработка метода определения аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене JAK2 (янус-киназа-2) в пулах проб венозной крови // *Лабораторная служба*. — 2016. — № 1. — С. 19–25. [Gorbenko AS, Stolyar MA, Subbotina TN, et al. Developing method for allelic somatic mutations burden of Janus kinase 2 (V617F JAK2) detection in pools of venous blood samples. *Laboratornaya sluzhba*. 2016;1:19–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/labs20165119-25>
38. Субботина Т.Н., Дунаева Е.А., Миронов К.О., и др. Использование метода пиросеквенирования для выявления и количественной оценки аллельной нагрузки мутаций в 12-м экзоне гена JAK2 // *Гематология и трансфузиология*. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 196–200. [Subbotina TN, Dunaeva EA, Mironov KO, et al. Using of pyrosequencing method for the detection and quantitative determination of mutant JAK2 exon 12 allele burden. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(4):196–200. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-196-200>

39. Субботина Т.Н., Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е., и др. Использование гетеродуплексного анализа для скринингового выявления соматических мутаций в 9 экзоне гена CALR у пациентов с Ph-МПН // *Онкогематология*. — 2021. — Т. 16. — № 2. — С. 48–55. [Subbotina TN, Kurochkin DV, Maslyukova IE, et al. Application of heteroduplex analysis for CALR mutation screening detection in patients with Ph-myeloproliferative neoplasms. *Oncohematology*. 2021;16(2):48–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2021-16-2-48-55>
40. Субботина Т.Н., Маслюкова И.Е., Семашенко К.С., и др. Анализ соматических мутаций в генах JAK2, CALR, MPL и ASXL1 и оценка их влияния на выживаемость пациентов с миелофиброзом // *Онкогематология*. — 2023. — Т. 18. — № 1. — С. 63–75. [Subbotina TN, Maslyukova IE, Semashchenko KS, et al. Analysis of somatic mutations in the *JAK2*, *CALR*, *MPL* and *ASXL1* genes and evaluation of their impact on the survival of patients with myelofibrosis. *Oncohematology*. 2023;18(1):63–75. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-1-63-75>
41. Курочкин Д.В., Маслюкова И.Е., Субботина Т.Н., и др. Скрининг соматических мутаций в генах JAK2 и CALR методом анализа кривых плавления с высоким разрешением // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021. — Т. 66. — № 5. — С. 315–320. [Kurochkin DV, Maslyukova IE, Subbotina TN, et al. Screening of somatic mutations in the *JAK2* and *CALR* genes by high-resolution melting curve analysis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021;66(5):315–320. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-315-320>
42. Duenas-Gonzalez A, Serrano-Olvera A, Cetina L, Coronel J. New molecular targets against cervical cancer. *Int J Womens Health*. 2014;6:1023–1031. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
43. Винокуров М.А., Миронов К.О., Корчагин В.И., и др. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 3. — С. 353–361. [Vinokurov MA, Mironov KO, Korchagin VI, et al. Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(3):353–361. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>
44. Vinokurov MA, Mironov KO, Domonova EA, et al. The genetic variant *rs55986091* HLA-DQB1 is associated with a protective effect against cervical cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1207935. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1207935>
45. Zhang S, Xu H, Zhang L, et al. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720–728. doi: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
46. Abu-El-Hajja A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(5):100803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100803>
47. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Определение полиморфизма (ТА)6/(ТА)7 в гене UGT1A1 методом пиросеквенирования // *Молекулярная медицина*. — 2014. — № 2. — С. 38–40. [Dribnokhodova OP, Mironov KO, Dunaeva EA, et al. A Pyrosequencing-based Method for the Detection of UGT1A1 (ТА)6/(ТА)7 Polymorphism. *Molecular medicine*. 2014;2:38–40. (In Russ.)]
48. Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А., и др. Выявление синдрома Жильбера методом пиросеквенирования у пациентов в реальной клинической практике // *Архив внутренней медицины*. — 2019. — Т. 9. — № 6. — С. 475–482. [Melnikova LI, Ilchenko LYu, Dunaeva EA, et al. Diagnosis of gilbert's syndrome via pyrosequencing in clinical practice. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(6):475–482. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482>
49. Канестри В.Г., Миронов К.О., Кравченко А.В., и др. Генетические маркеры клинически выраженных нежелательных явлений у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2014. — Т. 6. — № 2. — С. 49–57. [Kanestri VG, Mironov KO, Kravchenko AV, et al. Genetic Markers of Clinically Manifested Adverse Effects in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2014;6(2):49–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-2-49-57>
50. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2022. — Т. 12. — № S4. — С. 3–107. [Pokrovskiy VV, Yurin OG, Kravchenko AV, et al. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2022;12(S4):3–107. (In Russ.)]
51. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., и др. Полиморфизмы генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств ABCB1 и ABCG2, и исследование их методом пиросеквенирования // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2012. — Т. 75. — № 10. — С. 29–36. [Dribnokhodova OP, Mironov KO, Dunaeva EA, et al. Polymorphism of ABCB1 and ABCG2 genes encoding drug transporters and their investigation by pyrosequencing. *Ekspierimental'naia i klinicheskaja farmakologija*. 2012;75(10):29–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-10-29-36>
52. Колотвин В.В. Определение наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичника методом пиросеквенирования // *Лабораторная служба*. — 2014. — Т. 3. — № 1. — С. 29–31. [Kolotvin VV. Determination of diagnostics genetic predisposition to breast and ovarian cancer by pyrosequencing. *Laboratory Service*. 2014;3(1):29–31. (In Russ.)]
53. Поздышева Е.А., Дрибноходова О.П., Миронов К.О. Количественное определение соматических мутаций с использованием пиросеквенирования // *Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023 г.) / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой*. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — С. 252–253. [Pozdysheva EA, Dribnokhodova OP, Mironov KO. Quantitative Detection of Somatic Mutations by Pyrosequencing. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2023: sbornik tezisov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 27–28 Apr. 27–28)*. Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2023. P. 252–253. (In Russ.)]
54. Ольховский И.А., Столяр М.А., Комаровский Ю.Ю., и др. Исследование ассоциации гаплотипа 46/1 гена янус-киназы 2 (JAK2) и драйверных мутаций хронических Ph-негативных миелолипролиферативных новообразований // *Гематология и трансфузиология*. — 2022. — Т. 67. — № 3. — С. 377–387. [Olkhovskiy IA, Stolyar MA, Komarovskiy YuYu., et al. Study of the Janus kinase 2 (JAK2) gene haplotype 46/1 association with driver mutations of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(3):377–387. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-377-387>
55. Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2018. — Т. 10. — № 4. — С. 88–93. [Nasyrova RF, Schnaider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):88–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93>
56. Дрибноходова О.П., Корчагин В.И., Миронов К.О., и др. Определение полиморфизмов, ассоциированных с лекарственно-

индуцированным удлинением интервала QT, в московском регионе // *Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023*: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023 г.) / под ред. В.Г. Акимкина, М.Г. Твороговой. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — С. 245–246. [Dribnokhodova OP, Korchagin VI, Mironov KO, et al. Determination of the SNP Associated with dILQTs in the Moscow Region. *Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' — 2023*: sbornik tezisov kongressa s mezhdunarodnym uchastiem (Moscow, 2023 Apr. 27–28).

Ed. by V.G. Akimkin, M.G. Tvorogova. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology; 2023. P. 245–246. (In Russ.)]

57. Приказ Минздрава России от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of Ministry of Health of the Russian Federation of 24 April 2018 No. 186 “Ob utverzhdenii Kontseptsii prediktivnoi, preventivnoi i personalizirovannoi meditsiny”. (In Russ.)] Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662> (accessed: 16.01.2024).

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Дрибноходова Ольга Павловна**, к.б.н. [*Olga P. Dribnokhodova*, PhD in Biology]; **адрес**: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А [**address**: 3A Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; **e-mail**: [dribnokhodova@cmd.su](mailto:dribnokhodova@cmd.su), **SPIN-код**: 8513-7531, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4918-4907>

**Миронов Константин Олегович**, д.м.н. [*Konstantin O. Mironov*, MD, PhD]; **e-mail**: [mironov@pcr.ru](mailto:mironov@pcr.ru), **SPIN-код**: 2706-5561, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

**Винокуров Михаил Андреевич** [*Michail A. Vinokurov*]; **e-mail**: [vinokurov@cmd.su](mailto:vinokurov@cmd.su), **SPIN-код**: 3569-5130, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4101-0702>

**Поздышева Елена Алексеевна** [*Pozdysheva A. Elena*]; **e-mail**: [ead82@mail.ru](mailto:ead82@mail.ru), **SPIN-код**: 5866-8568, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

**Корчагин Виталий Иванович**, к.б.н. [*Vitaly I. Korchagin*, PhD in Biology]; **e-mail**: [korchagin@cmd.su](mailto:korchagin@cmd.su), **SPIN-код**: 4420-1095, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

**Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru), **SPIN-код**: 4038-7455, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

О.И. Кит, М.А. Енгибарян, А.К. Гварамя,  
В.Л. Волкова, Н.А. Чертова, Д.С. Кутилин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

# Генетические и эпигенетические предикторы чувствительности плоскоклеточного рака языка к препаратам платины

**Обоснование.** Лечение местно-распространенных злокачественных опухолей языка на современном этапе развития клинической онкологии представляет собой сложную задачу и является важной проблемой в онкологии. **Цель исследования** — скрининг генетических и эпигенетических предикторов чувствительности местно-распространенного рака языка к терапии препаратами платины. **Методы.** Проведено комплексное клиническое и молекулярно-генетическое обследование 100 больных с местно-распространенными злокачественными опухолями языка, а также 30 доноров без онкологической патологии. В исследовании использован новый способ лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака языка с использованием двухэтапной суперселективной эмболизации в качестве компонента комплексного лечения. На первом этапе проведен скрининговый биоинформатический анализ для формирования панели генетических локусов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами платины. Определены относительная копияность и экспрессия этих локусов, отвечающих за репарацию и регуляцию пролиферации и апоптоза, проводили методом Real-Time qPCR. **Результаты.** Интеграция наборов данных секвенирования РНК, данных о вариациях числа копий и соответствующей клинико-патологической информации из базы данных TCGA и GEO позволила выделить 65 генетических локусов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами платины. Эти гены были валидированы на биологическом материале пациентов. Лабораторный скрининг показал наличие дифференциальной экспрессии генов *BRCA1*, *BLM*, *ERCC1*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *BCL2*, *ERBB2*, *MAGEH1*, *NGFRAP1* и *CASP8*, коррелирующей с изменением числа их копий в тканях, между группами больных, чувствительных и резистентных к терапии препаратами платины. В плазме крови больных плоскоклеточным раком языка обнаружен профиль копияности генов *BRCA1*, *BLM*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *CASP8*, *MAGEH1* и *NGFRAP1*, дифференциальный для двух групп пациентов — чувствительных и резистентных к терапии препаратами платины. На основании bootstrap-моделей получена финальная панель генов: *BLM/NGFRAP1*, *BRCA1/MAGEH1*, *EXO1/RAD50*, *BLM/CASP8*, *BRCA1/RAD50* и *BRCA1/EXO1*, обеспечивающая диагностическую чувствительность на уровне 95% и специфичность на уровне 90% (AUC 0,98) при разделении пациентов на группы чувствительных и резистентных к терапии препаратами платины. **Заключение.** Комплексный биоинформатический анализ данных секвенирования РНК, данных о копияности генов и клинико-патологической информации из базы данных TCGA и GEO, а также лабораторный скрининг потенциальных предикторов позволили получить панель генов — *BLM/NGFRAP1*, *BRCA1/MAGEH1*, *EXO1/RAD50*, *BLM/CASP8*, *BRCA1/RAD50* и *BRCA1/EXO1*, сочетание которых обеспечивает высокую диагностическую чувствительность и специфичность при разделении пациентов на группы восприимчивых и резистентных к терапии препаратами платины.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли языка, биоинформатический анализ, экспрессия генов, копияность, чувствительность к препаратам платины

**Для цитирования:** Кит О.И., Енгибарян М.А., Гварамя А.К., Волкова В.Л., Чертова Н.А., Кутилин Д.С. Генетические и эпигенетические предикторы чувствительности плоскоклеточного рака языка к препаратам платины. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):490–506. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2337>

## Обоснование

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации злокачественные опухоли полости рта составляют 30,8 на 100 тыс. человек [1]. Рак языка среди злокачественных опухолей полости рта занимает 1-е место [2]. Несмотря на доступность клиническому осмотру и хорошую визуализацию этой области, большая часть (70–80%) пациентов поступает на лечение в III и IV стадиях заболевания. Поздняя диагностика обуславливает высокий процент развития рецидивов, практически при каждом втором случае, что повышает показатель смертности в течение 1-го года с момента установления диагноза злокачественного новообразования языка [3]. Опухоли данной локализации характеризуются ранним инфильтративным ростом и частым метастазированием в региональные лимфатические узлы [4]. В 2021 г. в мире рак ротовой полости привел к более 135 тыс. летальных случаев (GBD 2021 Mortality Causes of Death Collaborators, 2022). В России, по данным 2018 г., заболеваемость раком

полости рта составляет 26 случаев на 100 тыс. населения, что на 11,5% выше по сравнению с 2011 г.

В настоящее время, согласно практическим рекомендациям RUSSCO, стандартным подходом лечения местно-распространенных форм рака языка являются хирургическое лечение, лучевая терапия и/или химиотерапия [4]. Лечение местно-распространенных злокачественных опухолей головы и шеи, заключающееся в использовании хирургического, лучевого методов, химиотерапии и их комбинаций, представляет чрезвычайно сложную и ответственную задачу [5]. Основным этапом в комбинированном и комплексном лечении рака органов головы и шеи является хирургический. Поиски путей улучшения результатов лечения больных со злокачественными опухолями органов головы и шеи привели к использованию на различных этапах лечебного процесса лекарственных противоопухолевых средств. Однако попытки улучшить результаты лечения рака языка за счет только индукционной химио/химиолучевой терапии оказались малоэффективны. Очевидно, что в отношении этих опухолей следует

вести более агрессивную тактику лечения [6]. Необходима разработка новых способов лечения рака языка, учитывающих молекулярно-генетические характеристики опухоли, особенно в отношении определения ее чувствительности к применяемым химиотерапевтическим средствам.

**Цель настоящего исследования** — скрининг генетических и эпигенетических предикторов чувствительности местно-распространенного рака языка к терапии препаратами платины.

## Методы

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России за период с 2017 по 2022 г. Проанализированы данные комплексного клинического и молекулярно-генетического обследования 130 больных с местно-распространенными злокачественными опухолями языка, а также 30 добровольцев без онкологической патологии (группа условно здоровых добровольцев).

## Дизайн исследования

В исследовании использован новый способ лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака языка с использованием двухэтапной суперселективной эмболизации в качестве компонента комплексного лечения. Данный способ позволит усилить воздействие противоопухолевого препарата цисплатина на опухоль и перитуморальную зону, что даст возможность сократить объем опухоли и обеспечить оптимальную радикальность оперативного лечения, а также уменьшить кровопотерю во время хирургического вмешательства.

В качестве объектов исследования нами выбраны следующие группы пациентов:

- 1) основная — 100 больных с впервые установленным диагнозом плоскоклеточного рака языка III, IV стадий, которым проведено лечение по указанному выше способу;
- 2) условно здоровых добровольцев — 30 человек без онкологической патологии.

На первом этапе лечения проводилось рентген-эндоваскулярное вмешательство в следующем объеме: масляная химиоэмболизация сосудов опухоли языка противоопухолевым препаратом (цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>). Через 7–10 дней, после реализации эффекта химиопрепарата, осуществлялась эмболизация сосудов опухоли микроспиральями. На следующий день после эмболизации проводилось хирургическое лечение в объеме, адекватном распространенности опухоли. Адекватная лучевая терапия выполнялась в стандартном режиме.

Для 50 больных основной группы показана высокая чувствительность к проводимой терапии, еще для 50 пациентов клинически значимый эффект от применения цисплатина не был установлен.

Чувствительность к терапии цисплатином оценивалась по изменению клинической симптоматики (уменьшение боли и ихорозного запаха) и размеров опухоли (оценивался процент регрессии опухоли). Процент регрессии определяли при выполнении СРКТ после проведения терапии. Чувствительными к проводимой терапии считали пациентов, у которых наблюдались частичная регрессия опухоли и уменьшение клинической симптоматики. Резистентными к проводимой терапии считали пациентов, у которых наблюдались стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса на фоне

O.I. Kit, M.A. Engibaryan, A.K. Gvaramiya, V.L. Volkova, N.A. Chertova, D.S. Kutilin

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

## Genetic and Epigenetic Predictors of Tongue Squamous Cell Carcinoma Sensitivity to Platinum Drugs

**Background.** Treatment of locally advanced malignant tumors of the tongue at the present stage of development of clinical oncology is a difficult task and is an important problem in oncology. **The aim** — to screen for genetic and epigenetic predictors of locally advanced tongue cancer sensitivity to platinum therapy. **Methods.** A comprehensive clinical and molecular genetic examination was carried out in 100 patients with locally advanced malignant tumors of the tongue, as well as 30 donors without oncological pathology. The study used a new method for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the tongue using 2-stage superselective embolization as a component of complex treatment. At the first stage, a screening bioinformatics analysis was carried out to form a panel of genetic loci associated with sensitivity to therapy with platinum drugs. The determination of the relative copy number and expression of these loci responsible for repair and for the proliferation regulation and apoptosis was performed by Real-Time qPCR. **Results.** Integration of RNA-seq datasets, copy number variation data, and relevant clinicopathological information from TCGA and GEO databases allowed us to identify 65 genetic loci associated with sensitivity to platinum therapy. These genes were validated in patient biological material. Laboratory screening showed differential expression of BRCA1, BLM, ERCC1, EXO1, RAD50, PIF1, LIG1, BCL2, ERBB2, MAGEH1, NGFRAP1, and CASP8 genes, correlating with changes in their tissue copy numbers, between groups of patients sensitive and resistant to platinum therapy. The profile of gene copy numbers of BRCA1, BLM, EXO1, RAD50, PIF1, LIG1, CASP8, MAGEH1 and NGFRAP1 was detected in the blood plasma of patients with squamous cell carcinoma of the tongue, which was differential for two groups of patients — sensitive and resistant to platinum therapy. Based on bootstrap models, the final gene panel was obtained: BLM/NGFRAP1, BRCA1/MAGEH1, EXO1/RAD50, BLM/CASP8, BRCA1/RAD50 and BRCA1/EXO1, providing diagnostic sensitivity at the level of 95% and specificity at the level of 90% (AUC 0.98) when dividing patients into a group sensitive and resistant to platinum therapy. **Conclusion.** Comprehensive bioinformatics analysis of RNA sequencing data, gene copy number data, and clinical and pathological information from the TCGA and GEO databases, as well as laboratory screening of potential predictors, allowed us to obtain a panel of genes — BLM/NGFRAP1, BRCA1/MAGEH1, EXO1/RAD50, BLM/CASP8, BRCA1/RAD50, and BRCA1/EXO1, the combination of which provides high diagnostic sensitivity and specificity in dividing patients into a group susceptible and resistant to platinum therapy.

**Keywords:** malignant tumors of the tongue, bioinformatics analysis, gene expression, copy number, sensitivity to platinum preparations

**For citation:** Kit OI, Engibaryan MA, Gvaramiya AK, Volkova VL, Chertova NA, Kutilin DS. Genetic and Epigenetic Predictors of Tongue Squamous Cell Carcinoma Sensitivity to Platinum Drugs. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):490–506. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2337>

значительного усиления клинической симптоматики. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

**Критерии включения:** первичный резектабельный рак языка (T2-4N0-2M0) без предшествующего лечения; возраст старше 18 лет; морфологическая верификация опухоли; наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** отказ больного от участия в исследовании.

**Критерии исключения:** отзыв информированного согласия.

**Условия проведения**

Исследование проводилось на базе отделения опухолей головы и шеи и лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

**Этическая экспертиза**

Протокол от 24 января 2017 г. № 6/1 заседания этического комитета ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

**Биоинформатический анализ данных**

Набор данных экспрессии генов был загружен с GEO (Gene Expression Omnibus) и содержал информацию по 15 образцам плоскоклеточного рака языка и 15 нормальным тканям языка (характеристики пациентов представлены в приложении).

Идентификацию дифференциально-экспрессирующихся генов (ДЭГ, DEG) между злокачественными и незлокачественными тканями осуществляли с помощью GEO2R. Исчерпывающий набор функциональных аннотаций предоставлен базой данных DAVID. Сеть PPI DEG была построена с использованием онлайн-базы данных Search Tool for the Retrieval of Intecting Genes (STRING). Гены-концентраторы были отобраны с помощью программного обеспечения Cytoscape.

Набор данных из Genomic Data Commons Data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) содержал информацию по образцам 156 пациентов (характеристики пациентов представлены в приложении). Для получения данных использовали пакет TCGABiolinks языка R v. 4.0.0 в оболочке Rstudio. Для идентификации областей генома, размер которых значительно увеличивался или уменьшался



Рис. 1. Дизайн исследования

в ряде образцов опухолей, применяли алгоритмы GISTIC версии 2.0.22, MutSig и RAЕ [7].

Перечень дифференциально-экспрессирующихся генов сравнивался с данными по копияности. Коррекция на групповой эффект (batch effect) осуществлялась с помощью пакета SVA (язык R). В экспериментальную часть работы были включены только локусы, имеющие сопоставленные изменения экспрессии и копияности.

#### Определение показателя относительной копияности

Материалом для исследования послужили биопсийные образцы тканей 100 пациентов. Экстракция образцов ДНК была выполнена с использованием набора реактивов «ДНК-сорб-В» («АмплиСенс», Россия) согласно инструкции производителя. Для определения относительной копияности генов с использованием базы данных NCBI GenBank были разработаны последовательности 68 пар синтетических олигонуклеотидов (праймеров, прямых и обратных), включая 3 пары для референсных локусов (*ACTB*, *B2M*, *GAPDH*).

Определение относительной копияности генетических локусов проводили методом Real-Time qPCR с флуоресцентным красителем EVA-Green. Амплификация каждой пробы осуществлялась в трех повторах. Усредненные данные по каждому генетическому локусу нормировались по усредненному показателю референсных генов для получения величины  $\Delta C_t$ :

$$\Delta C_t = C_t (\text{среднее исследуемого гена}) - C_t (\text{среднее геометрическое референсных генов}).$$

Копийность генетического локуса ( $rC$ ) рассчитывали по формуле

$$rC = E^{-\Delta C_t},$$

где  $E$  — эффективность амплификации, рассчитанная по формуле

$$E = 10^{-1/k},$$

где  $k$  — коэффициент из уравнения прямой  $C(T) = k \log P_0 + b$ , полученного путем линейной аппроксимации экспериментальных данных;  $E = 1,945$ .

Далее вычисляли медиану  $rC_{\text{оп}}$  для опухолевых образцов клеток и медиану  $rC_{\text{н}}$  для контрольных образцов по каждому генетическому локусу и рассчитывали кратность изменения (fold change,  $FC$ ) копияности генов в опухолевых образцах по отношению к контрольным [8]:

$$FC = rC_{\text{опухоль}} / rC_{\text{норма}} = E^{-\Delta C_t(\text{опухоль})} / E^{-\Delta C_t(\text{контроль})}.$$

#### Определение показателя относительной копияности генов во внеклеточной ДНК (внДНК) плазмы крови

Для получения внДНК использовали кровь, взятую путем венопункции у 100 больных раком языка и у 30 доноров без онкологической патологии (контрольная группа). Плазму крови отделяли центрифугированием (30 мин, 2000 об/мин,  $t = 10^\circ \text{C}$ ). Из плазмы выделяли внДНК фенол-хлороформным методом. Оценка показателя относительной копияности генов проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с флуоресцентным красителем EVA-Green. Разработка последовательности синтетических олигонуклеотидов (праймеров) осуществлялась с помощью Primer-BLAST и базы данных GenBank (NCBI). В качестве референсного гена для нормализации полученных показателей RT-qPCR был выбран *GAPDH*.

Относительную копияность ( $rC$ ) рассчитывали по формуле, описанной Д.С. Кутилиным [8]:

$$rC = rC_{\text{о}} / rC_{\text{н}} = E^{-\Delta C_t(\text{образцов от больных})} : E^{-\Delta C_t(\text{образцов от условно здоровых})},$$

где  $E$  — эффективность ПЦР-амплификации, рассчитанная по формуле  $E = 10^{-1/k}$ , где  $k$  — коэффициент уравнения прямой  $C(T) = k \log P_0 + b$ , полученной в ходе линейной аппроксимации данных экспериментальных постановок ПЦР; усредненное значение  $E = 1,914$ ;  $\Delta C_t$  — разница между средним геометрическим  $C_t$  (гена-мишени) и средним геометрическим  $C_t$  (референсного гена) [8].

#### Оценка экспрессии генов

Выделение и очистку фракции тотальной РНК производили с помощью набора RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen, Германия) согласно протоколу производителя. Для наработки кДНК готовили реакционную смесь, содержащую 5 мкМ рандомных праймеров,  $1 \times \text{RT}$  буфер, 0,5 мМ dNTP микс, 0,5 ед. акт./мкл RNase Inhibitor, 5 U/мкл Reverse Transcriptase MMLV. Методом количественной ПЦР в режиме реального времени RT-qPCR определяли величины относительной экспрессии генетических локусов. В качестве референсных после серии предварительных экспериментов использовали — *GAPDH*, *ACTB* и *B2M*. Полученные данные подвергали статистической обработке. Относительную экспрессию ( $RE$ ) рассчитывали по формуле

$$RE = 2^{-\Delta \Delta C_t}.$$

#### Методы статистической обработки полученных данных

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для проведения кластерного анализа (Hierarchical Clustering, Euclidean distance) и построения тепловых карт использовали скрипты на языке R. Нормальность распределения показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Оценку различий проводили с использованием критерия Манна—Уитни для порогового уровня статистической значимости  $p < 0,05$ , для учета множественного сравнения применяли поправку Бонферрони.

Для выявления общих сигнальных путей исследуемых генов использовали алгоритм «сетевой интеграции нескольких ассоциаций», который предсказывает функцию и положение гена в составе сложной сети из множества других генов, а также рассчитывает оценку ( $W$ -value) для каждой точки построенной сети, отражающую силу связи между соседними точками [9].

Для выбора минимальных наборов генов и построения предсказательных моделей использовали LASSO-пенализованную логистическую регрессию. Операции проводили при помощи языка программирования R (v. 4.0.1) в оболочке RStudio. Коэффициент регуляризации  $L1$  определяли при помощи  $k$ -мерной кросс-валидации. Для предотвращения переобучения модели проводили оптимизацию  $L1$  при помощи генерации 2000 повторных выборок методом bootstrap. В каждой выборке данные были случайно разделены на обучающую и тестовую группы. Эффективность модели, построенной на основе обучающей группы, оценивали на данных тестовой группы и записывали площадь под ROC-кривой и показатель Бриера. Оптимальным считали значение  $L1$ , соответствующее наименьшему значению показателя Бриера. Важность для каждой переменной определяли путем подсчета доли bootstrap-моделей, в которых эта переменная

имела ненулевой коэффициент. Окончательную модель строили на основе всех данных, используя оптимальное значение L1.

### Результаты

На первом этапе нашего исследования был использован и проанализирован набор данных из базы Gene Expression Omnibus (GEO) для получения перечня дифференциально экспрессирующихся генов (DEG) между тканями опухоли и незлокачественными тканями. Впоследствии был проведен анализ путей Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG), анализ обогащения геной онтологии (GO) и сетевой анализ белок-белкового взаимодействия (PPI) для характеристики молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза и прогрессирования данного типа опухолей. Всего было идентифицировано 648 дифференциально экспрессирующихся генов (рис. 2, А) и 26 узловых генов, которые могут быть потенциальными мишенями для клинической диагностики и терапии плоскоклеточного рака языка (рис. 2, Б).

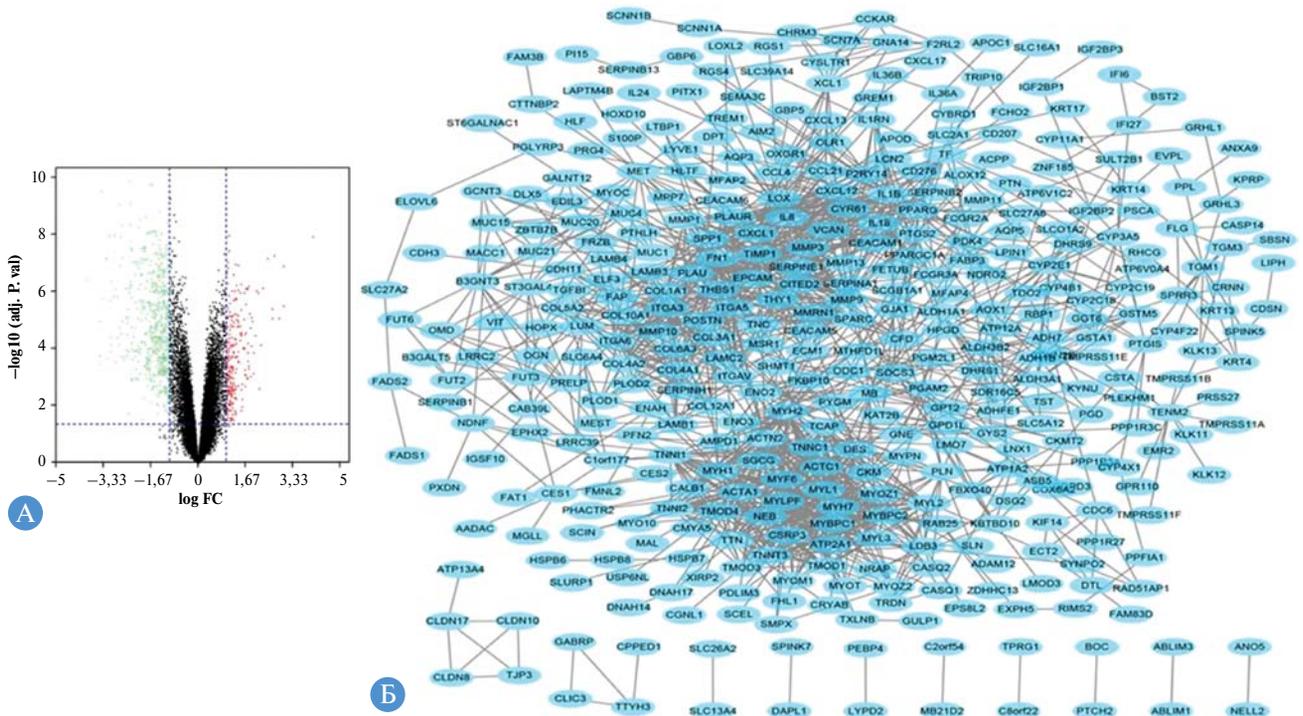
Для анализа биологической классификации DEGs анализ обогащения путей GO и KEGG был выполнен с использованием DAVID (табл. 1). Результаты анализа GO показали, что изменения в биологических процессах ДЭГ в основном связаны с «процессами в мышечной системе», «организацией внеклеточного матрикса», «сокращением мышц», «организацией внеклеточной структуры» и «скольжением мышечных волокон». Молекулярные функции DEG включали «связывание актина», «связывание с цитоскелетным белком» и «связывание актинина». Анализ пути KEGG показал, что ДЭГ в основном обога-

щены «взаимодействием внеклеточного матрикса (ECM) с рецептором», «очаговой адгезией», «метаболизмом лекарственного средства — цитохромом P450» и «химическим канцерогенезом».

Используя подключаемый модуль MCODE Cytoscape, 26 генов идентифицировано как гены-концентраторы. Результаты анализа путей GO и KEGG показали, что гены-концентраторы были в основном обогащены «организацией внеклеточного матрикса», «катаболическим процессом коллагена», «организацией внеклеточной структуры», «катаболическим процессом многоклеточного организма», «процессом метаболизма коллагена» и «каскадом комплемента и коагуляции». Сеть генов-концентраторов и их коэкспрессируемых генов анализировали с помощью cBioPortal for Cancer Genomics (рис. 3, А). Иерархическая кластеризация показала, что экспрессия генов-концентраторов может отличать образцы рака от нормальных образцов (рис. 3, Б). 22 из 26 генов-концентраторов было высокоэкспрессировано в опухолях по сравнению с нормальными тканями, тогда как экспрессия четырех генов (*MMRN1/ECM1/EXCL12/CFD*) была относительно высокой в нормальных тканях. Кроме того, иерархическая кластеризация показала, что статус инфекции ВПЧ (рис. 3, В) и P16 (рис. 3, Г) отрицательно связан с экспрессией гена, хотя механизмы остаются неизвестными.

Общий анализ выживаемости был выполнен с использованием кривых Каплана–Мейера на онлайн-платформе cBioPortal. Пациенты с высокой экспрессией интерлейкина 8 (IL-8), IL-1В и члена 1 семейства серпинов (*SERPINA1*) имели худшую общую выживаемость и худшую выживаемость без заболевания. OncoPrint анализ опухолевых тканей по сравнению с нормальными тканями показал, что IL-8, IL-1В и *SERPINA1* были сверхэк-

494



**Рис. 2.** «Вулкан плот» и сеть PPI DEG: А — DEG были выбраны с кратным изменением  $\geq 2$  или  $\leq -2$  и скорректированным  $p$ -значением  $< 0,05$ . Зеленая точка показывает, что экспрессия гена в опухоли была вдвое меньше, чем в нормальных тканях, тогда как красная точка — что экспрессия гена в опухоли более чем в 2 раза выше относительно нормальных тканей ( $p < 0,05$ ). Черные точки представляют гены, которые не считались дифференциально экспрессируемыми; Б — сеть PPI DEG была построена с использованием Cytoscape, PPI — белок-белковое взаимодействие, DEG — дифференциально экспрессируемые гены

Таблица 1. Анализ обогащения путей GO и KEGG ДЭГ при раке языка

	Описание	Число генов в наборе	p-значение
GO: 0003012	Процесс мышечной системы	54	$1,63 \times 10^{-19}$
GO: 0030198	Организация внеклеточного матрикса	49	$1,86 \times 10^{-19}$
GO: 0043062	Организация внеклеточной структуры	49	$2,12 \times 10^{-19}$
GO: 0006936	Сокращение мышц	48	$7,41 \times 10^{-19}$
GO: 0030049	Скольжение мышечной нити	19	$7,21 \times 10^{-18}$
GO: 0003779	Связывание актина	42	$1,61 \times 10^{-11}$
GO: 0008307	Структурная составляющая мышцы	15	$1,63 \times 10^{-11}$
GO: 0008092	Связывание с белками цитоскелета	63	$2,75 \times 10^{-10}$
GO: 0005198	Структурная активность молекулы	58	$1,91 \times 10^{-09}$
GO: 0042805	Связывание актинина	9	$2,04 \times 10^{-06}$
GO: 0044421	Часть внеклеточной области	233	$1,75 \times 10^{-23}$
GO: 0005576	Внеклеточная область	258	$4,88 \times 10^{-22}$
GO: 0043292	Сократительное волокно	45	$9,81 \times 10^{-22}$
GO: 0030017	Саркомер	41	$3,45 \times 10^{-21}$
GO: 0030016	Миофибриллы	43	$6,08 \times 10^{-21}$
hsa04512	ЕСМ-рецепторное взаимодействие	18	$8,56 \times 10^{-10}$
hsa05146	Амебиоз	17	$1,28 \times 10^{-07}$
hsa04510	Очаговая адгезия	22	$1,30 \times 10^{-06}$
hsa00982	Метаболизм препарата-цитохром P450	12	$6,32 \times 10^{-06}$
hsa05204	Химический канцерогенез	12	$3,11 \times 10^{-05}$
hsa05414	Дилатационная кардиомиопатия	12	$4,95 \times 10^{-05}$
hsa05410	Гипертрофическая кардиомиопатия	11	$1,31 \times 10^{-04}$
hsa00830	Метаболизм ретинола	9	$8,20 \times 10^{-04}$

Примечание. GO — геновая онтология; KEGG — Киотская энциклопедия генов и геномов; ДЭГ — дифференциально экспрессируемые гены.

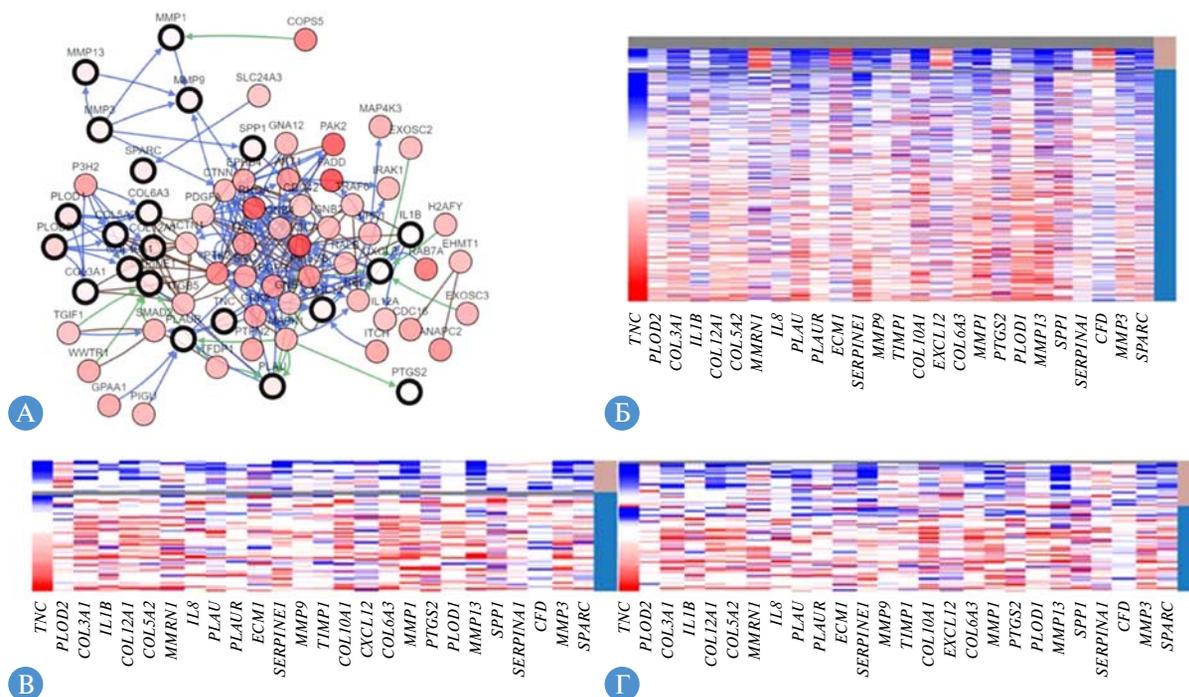


Рис. 3. Анализ генов-концентраторов и их коэкспрессируемых генов, а также иерархическая кластеризация генов-концентраторов: А — гены-концентраторы и их коэкспрессируемые гены, проанализированные с помощью sBioPortal. Узлы с жирными черными контурами представляют собой гены-концентраторы, узлы с тонкими черными контурами — коэкспрессируемые гены. Цвет в круге представляет собой полное изменение гена в геномных профилях, включая повышенную и пониженную экспрессию. Интенсивность цвета указывает на большее изменение. Синяя стрелка обозначает изменение состояния; зеленая — контроль-экспрессии; Б — образцы, сгруппированные коричневой полосой, не являются злокачественными образцами, а образцы, сгруппированные синей полосой, являются образцами рака языка; В, Г — образцы, сгруппированные коричневой полосой, являются HPV-положительными образцами, а образцы, сгруппированные синей полосой, — HPV-отрицательными. Красный цвет указывает на активацию генов, а синий — на подавление активности генов

спрессированы при раке. Более высокие уровни экспрессии мРНК IL-8 ( $p = 6,30 \times 10^{-9}$ ) и IL-1B ( $p = 3,48 \times 10^{-6}$ ) были связаны со статусом ВПЧ-инфекции HPV. Однако уровни экспрессии мРНК *SERPINA1* не были связаны со статусом инфекции ВПЧ.

Ряд исследований показал, что ВПЧ-инфекция играет определенную роль в патогенезе опухолей головы и шеи [10]. Онкоминологический анализ рака продемонстрировал, что экспрессия мРНК IL-8, IL-1B и *SERPINA1* была выше в группе HPV-отрицательных по сравнению с таковой в группе HPV-положительных [11]. В нашем исследовании набор данных проанализирован для получения дифференциально экспрессирующихся генов между опухолевыми и нормальными тканями. Кроме того, данные указывают на то, что ряд дифференциально экспрессирующихся генов связан с сигнальными путями «химического канцерогенеза» и «лекарственного метаболизма», соответственно, может участвовать в чувствительности к химиотерапии.

**Результаты анализа копийности генов с помощью алгоритма GISTIC2**

В настоящее время накоплены значительные объемы данных о копийности генов в клетках опухолей, в том числе при плоскоклеточном раке языка. Чтобы подобрать перечень потенциальных молекулярных маркеров для оценки ответа этих опухолей на терапию, мы использовали данные проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA), которые были извлечены с портала Genomic Data Commons. Портал содержит информацию о мутациях, метилировании ДНК, транскриптом, экспрессии микроРНК и копийности генов в образцах тканей 156 пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак языка». GISTIC идентифицирует области генома, размер которых значительно увеличивается или уменьшается в ряде образ-

цов опухолей. Конвейер сначала фильтрует нормальные образцы из сегментированных данных по копийности, проверяя коды TCGA, и затем выполняется GISTIC версии 2.0.22. В этом анализе было использовано 156 образцов опухолей и обнаружено 27 значимых результатов на уровне фрагментов хромосом, 28 значительных очаговых амплификаций и 48 значительных очаговых делеций. На рис. 4 изображено геномное положение амплифицированных и делецированных участков: на оси X представлены нормализованные уровни амплификации/делеции (вверху) и значимость по Q-value (внизу). Зеленая линия устанавливает границу значимости при значении  $Q = 0,25$ . Проведен анализ связи между значительной изменчивостью числа копий генов в 76 участках хромосом и чувствительностью к препаратам платины. Для оценки статистической значимости использовали двусторонний точный критерий Фишера с применением функции `fisher.test` в языке R. По результатам анализа изменение копийности генов в двух хромосомных локусах — 11q23.1 и 14q32.32 — ассоциировано с чувствительностью к препаратам платины. В участке 11q23.1 гена снижают свою копийность 84 гена, в участке 14q32.32 — 282 гена.

Кроме того, из базы CellMiner v. 2.5 были загружены данные по соединениям платины и транскриптому/копийности генов для линий раковых клеток. Для определения корреляции между чувствительностью к лекарственным препаратам платины и экспрессией/копийностью генов был проведен корреляционный анализ Спирмена ( $|\text{cor}| > 0,3$ ; а также  $p$ -значение  $< 0,01$ ). Интеграция наборов данных секвенирования РНК (RNA-seq), данных о вариациях числа копий (CNV) и соответствующей клинико-патологической информации из базы данных TCGA и Gene Expression Omnibus (GEO) позволила выделить ряд генетических локусов, ассоциированных с чувствительностью к терапии препаратами платины (цисплатин):

496

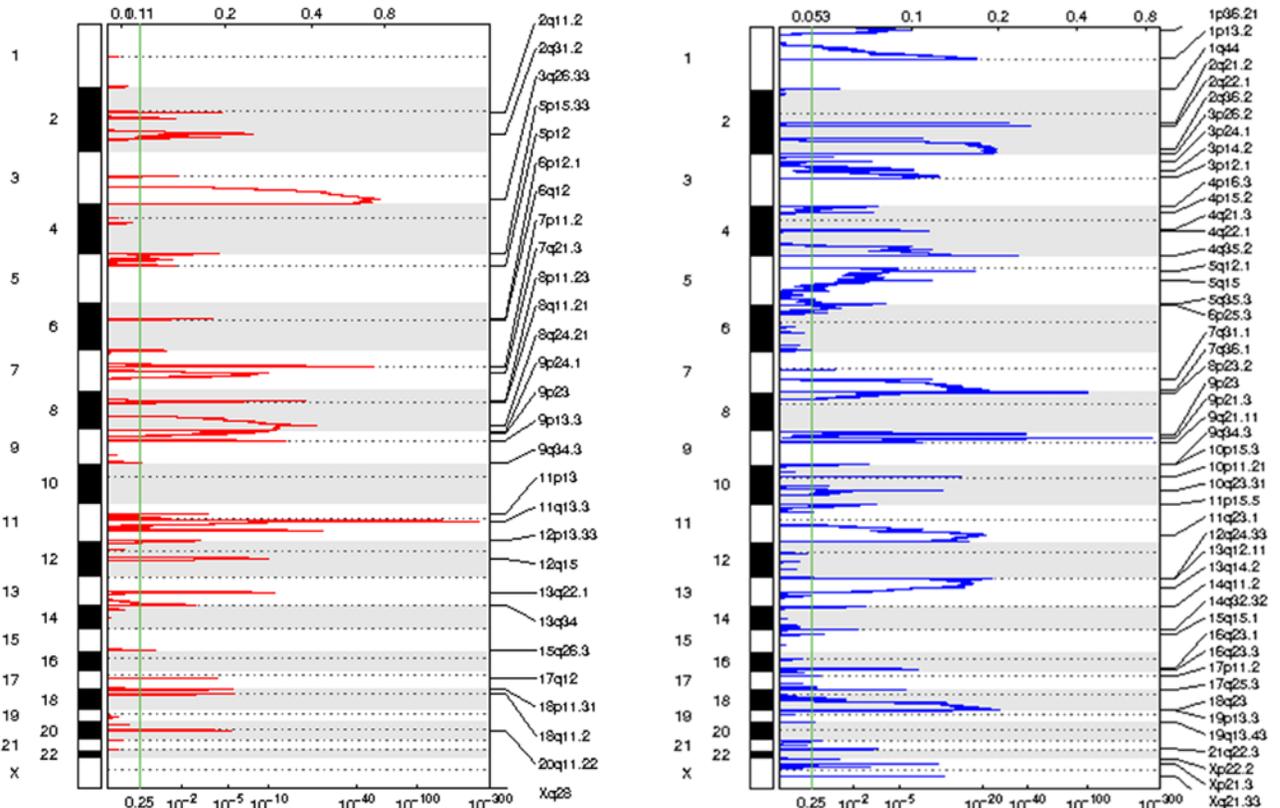


Рис. 4. Геномное положение амплифицированных и делецированных областей

1) гены, отвечающих за репарацию ДНК, — *BRCA1*, *BRCA2*, *BLM*, *NBS1*, *DDB1*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC4*, *ERCC5*, *OGG1*, *DMC1*, *BAP1*, *RAD17*, *TOP3A*, *RNF168*, *DNMT1*, *RAD21*, *EXO1*, *CDK7*, *MSH3*, *POLK*, *CCNO*, *ERCC8*, *ATAD5*, *XRCC4*, *RAD50*, *CCNH*, *FTO*, *PIAS1*, *TIPIN*, *PIF1*, *PARP1*, *HMGB2*, *LIG1*, *POLH*, *POLB* и *APTX*;

2) гены, отвечающие за регуляцию апоптоза, — *BAX*, *BCL2*, *CASP3*, *CASP8*, *P53*, *MDM2*, *TIAF1*, *TRAF4*, *MAP3K1*, *FOXO1*, *PML*, *PIK3R1*, *FOXO1*, *HSPA4*, *RASA1*, *PERP*, *DAPK2*, *HSPA6*, *TUBB4B*, *ERBB2*, *BNIP3*, *MCL1*, *MAGEH1*, *RHOV*, *BCL7C*, *RNF7*, *BCL2L10* и *NGFRAP1*.

Указанный перечень генов был валидирован в проведенной нами экспериментальной работе.

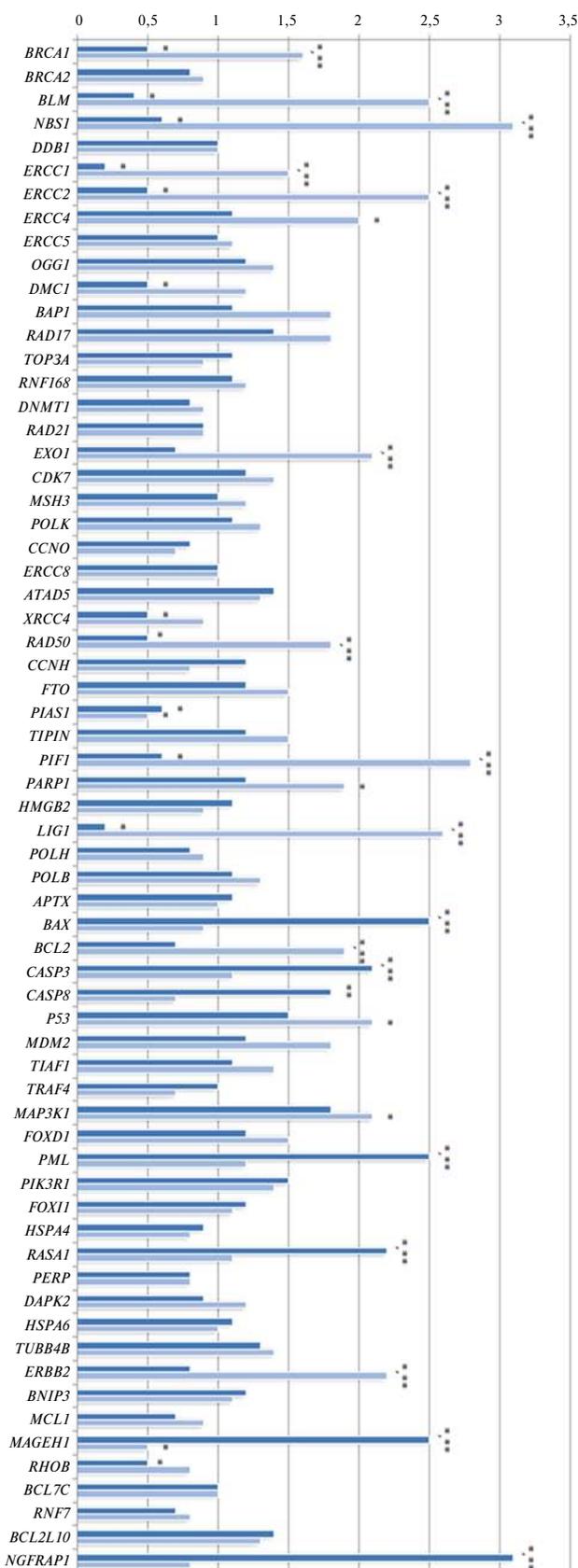
**Экспериментальный скрининг молекулярно-генетических предикторов чувствительности опухолевых клеток языка к препаратам платины**

До начала лечения брались образцы биопсии. В ДНК, выделенной из этих образцов, оценивали уровень копийности 65 генов — *BRCA1*, *BRCA2*, *BLM*, *NBS1*, *DDB1*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC4*, *ERCC5*, *OGG1*, *DMC1*, *BAP1*, *RAD17*, *TOP3A*, *RNF168*, *DNMT1*, *RAD21*, *EXO1*, *CDK7*, *MSH3*, *POLK*, *CCNO*, *ERCC8*, *ATAD5*, *XRCC4*, *RAD50*, *CCNH*, *FTO*, *PIAS1*, *TIPIN*, *PIF1*, *PARP1*, *HMGB2*, *LIG1*, *POLH*, *POLB*, *APTX*, *BAX*, *BCL2*, *CASP3*, *CASP8*, *P53*, *MDM2*, *TIAF1*, *TRAF4*, *MAP3K1*, *FOXO1*, *PML*, *PIK3R1*, *FOXO1*, *HSPA4*, *RASA1*, *PERP*, *DAPK2*, *HSPA6*, *TUBB4B*, *ERBB2*, *BNIP3*, *MCL1*, *MAGEH1*, *RHOV*, *BCL7C*, *RNF7*, *BCL2L10* и *NGFRAP1*. Результаты по копийности генов в этих группах представлены на рис. 5.

Обнаружены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) отличия между образцами пациентов, чувствительных (группа 1) и резистентных (группа 2) к терапии, по копийности следующих генов: *BRCA1* (в 3,2 раза выше в группе 2); *BLM* (в 6,3 раза выше в группе 2); *NBS1* (в 5,2 раза выше в группе 2); *ERCC1* (в 7,5 раза выше в группе 2); *ERCC2* (в 5,0 раза выше в группе 2); *EXO1* (в 3,0 раза выше в группе 2); *RAD50* (в 3,6 раза выше в группе 2); *PIF1* (в 4,7 раза выше в группе 2); *LIG1* (в 13,0 раз выше в группе 2); *BAX* (в 2,8 раза ниже в группе 2); *BCL2* (в 2,7 раз выше в группе 2); *CASP3* (в 1,9 раз ниже в группе 2); *CASP8* (в 2,6 раза ниже в группе 2); *PML* (в 2,1 раза ниже в группе 2); *RASA1* (в 2,0 раза ниже в группе 2); *ERBB2* (в 2,8 раза выше в группе 2); *MAGEH1* (в 5,0 раз ниже в группе 2); *NGFRAP1* (в 3,9 раза ниже в группе 2).

Таким образом, обнаружено отличие в копийности 18 генетических локусов между пациентами, чувствительными к терапии препаратами платины и резистентными к ней. Так, ген *BLM* кодирует геликазу, которая участвует в гомологичной рекомбинационной репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Ген *NBS1* кодирует белок нибрин, также связанный с репарацией двухцепочечных разрывов, приводящих к значительному повреждению генетической информации. Этот белок — член *NBS1/hMre11/Rad50* комплекса репарации двойных разрывов ДНК (более известного как MRN-комплекс). Этот комплекс опознает повреждение ДНК и быстро перемещается в поврежденные сайты [12]. *NBS1* сверхэкспрессируется при некоторых раковых заболеваниях — предстательной железы [13], головы и шеи [14, 15].

Ген *ERCC1* кодирует белок эксцизионной репарации ДНК. Вместе с *ERCC4* он образует ферментный комплекс *ERCC1-XPF*, который участвует в репарации и рекомбинации ДНК. Клетки с инвалидирующими мутациями в *ERCC1* более чувствительны, чем обычно, к определенным агентам, повреждающим ДНК, включая ультрафио-



**Рис. 5.** Показатель относительной копийности генов в образцах больных плоскоклеточным раком языка, чувствительных и резистентных к препаратам платины

*Примечание.* Статистически значимые отличия: \* — от нормальной ткани ( $p < 0,01$ ); \*\* — между двумя группами больных ( $p < 0,01$ ).

летовое излучение и химические вещества, вызывающие перекрестное связывание между цепями ДНК [16]. Продукт гена *EXO1* взаимодействует с *Msh2* и участвует в репарации и гомологичной рекомбинации ДНК [17].

Ген *PIF1* кодирует ДНК-зависимый фермент, метаболизирующий аденозинтрифосфат, который функционирует как геликаза ДНК от 5' до 3'. Кодируемый белок может разрушать структуры G-квадруплекса и гибриды РНК–ДНК на концах хромосом. Он также предотвращает удлинение теломера, ингибируя действие теломеразы. Ген *LIG1* кодирует ДНК-лигазу I, которая участвует в репликации ДНК и процессе эксцизионной репарации оснований. ДНК-лигаза I выполняет функцию лигирования одноцепочечных разрывов ДНК на заключительном этапе эксцизионной репарации. Мутации в *LIG1*, приводящие к дефициту ДНК-лигазы I, обуславливают повышенную чувствительность к агентам, повреждающим ДНК [18]. Ген *RAD50* кодирует белок, участвующий в репарации двойных разрывов цепочки ДНК. Этот белок образует комплекс с *MRE11* и *NBS1*. Данный комплекс *MRN* связывается с поврежденными концами ДНК и представляет многочисленные ферментативные активности, необходимые для репарации двойных разрывов.

Ген *PML* кодирует белок — член семьи *TRIM*. Этот фосфопротеин локализуется в ядерных тельцах, где функционирует как фактор транскрипции и супрессор опухолевого роста. Его экспрессия приводит к остановке клеточного цикла и регулирует экспрессию *P53* в ответ на онкогенные сигналы. Белок, кодируемый геном *RASA1* (*RAS P21 Protein Activator 1*), расположен в цитоплазме и является частью семейства *GAP1*-белков, активирующих *GTPase*. Продукт гена стимулирует активность *GTPase* нормального *RAS p21*, но не его онкогенного аналога. Действуя как супрессор функции *RAS*, этот белок усиливает слабую внутреннюю *ГТФазную* активность белков *RAS*, что приводит к образованию неактивной формы *RAS*, связанной с *GDP*. Это позволяет контролировать клеточную пролиферацию и дифференцировку.

Ген *MAGEH1* принадлежит к подгруппе *PT*-генов суперсемейства меланома-ассоциированного антигена (*MAGE*). Кодируемый белок связан с апоптозом, остановкой клеточного цикла, ингибированием роста или дифференцировкой клеток. Белок может быть вовлечен в передачу сигналов *atRA* через путь *STAT1-альфа*.

Ген *NGFRAP1* контролирует апоптоз в неопластически трансформированных клетках после повреждения ДНК, что несущественно для развития, но влияет на клеточную адгезию и передачу сигналов фактора роста в трансформированных клетках. Ген *NGFRAP1* участвует во внутриклеточной транспортировке ряда белков, также он необходим для стабильности и переноса в ядро *AKT1/AKT*, что способствует выживанию эндотелиальных клеток во время развития сосудов, служит зависимым от микротрубочек сигналом, который необходим для образования сократительного кольца миозина во время цитокинеза клеточного цикла.

Продукт гена *BCL2* (*B-cell lymphoma 2*) является антиапоптозным белком, контролирующим проницаемость митохондриальной мембраны и ингибирующим каспазы вследствие предотвращения выхода цитохрома *C* из митохондрий и за счет связывания белка *APAF1*, активирующего апоптоз. Поэтому повышенная копия данного гена может приводить к увеличению его транскрипционной активности и тем самым ингибировать апоптотические процессы.

Гены *CASP-3* и *CASP-8* кодируют эффекторную каспазу 3 и инициаторную каспазу 8, критическую для запуска

внешнего пути апоптоза. Запущенный каспазный каскад расщепляет другие клеточные мишени и приводит к реализации запрограммированной клеточной гибели [19].

Таким образом, с чувствительностью к терапии препаратами платины связаны генетические локусы, ответственные за репарацию ДНК, контроль пролиферации и апоптоза.

Следующим этапом работы явился анализ влияния изменения копияности этих генов на их транскрипционную активность.

### **Экспериментальный скрининг эпигенетических предикторов чувствительности опухолевых клеток языка к препаратам платины**

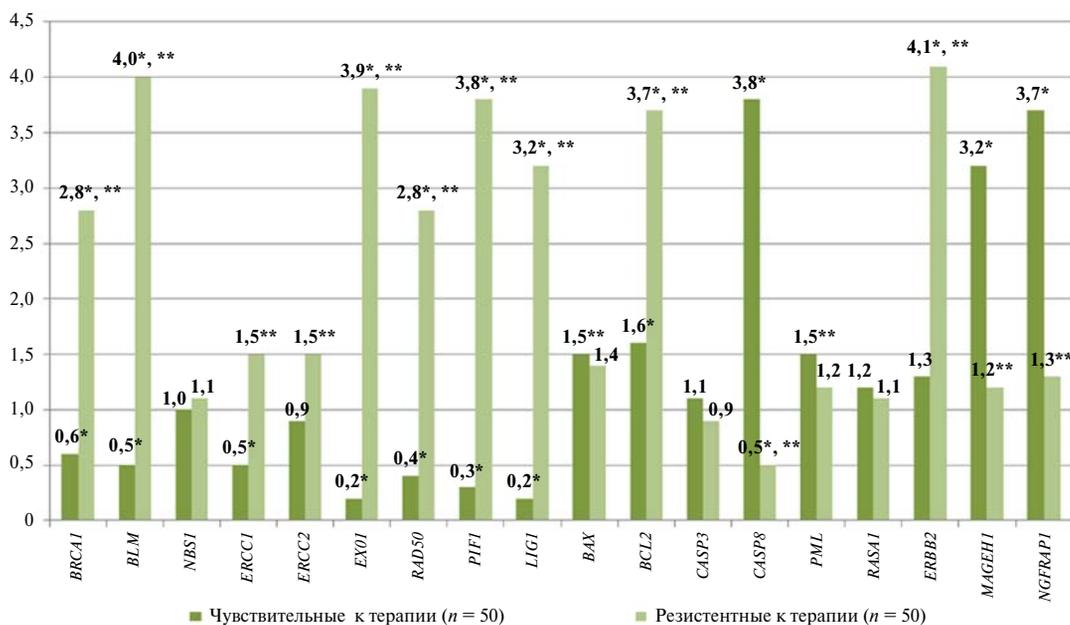
Из образцов биопсии, полученных у больных плоскоклеточным раком языка до начала лечения, выделяли тотальную РНК, проводили обратную транскрипцию и оценивали уровень относительной экспрессии 18 генов (*BRCA1*, *BLM*, *NBS1*, *ERCC1*, *ERCC2*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *BAX*, *BCL2*, *CASP3*, *CASP8*, *PML*, *RASA1*, *ERBB2*, *MAGEH1* и *NGFRAP1*), показавших дифференциальную копияность в двух группах пациентов, чувствительных и резистентных к терапии (рис. 6).

Обнаружены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) отличия между образцами пациентов, чувствительных (группа 1) и резистентных (группа 2) к терапии, по экспрессии следующих генов: *BRCA1* (в 4,7 раза выше в группе 2); *BLM* (в 8,0 раза выше в группе 2); *ERCC1* (в 3,0 раза выше в группе 2); *EXO1* (в 19,5 раз выше в группе 2); *RAD50* (в 7,0 раза выше в группе 2); *PIF1* (в 12,7 раза выше в группе 2); *LIG1* (в 16,0 раза выше в группе 2); *BCL2* (в 2,3 раза выше в группе 2); *CASP8* (в 7,6 раза ниже в группе 2); *ERBB2* (в 3,2 раза выше в группе 2); *MAGEH1* (в 2,7 раза ниже в группе 2); *NGFRAP1* (в 2,8 раза ниже в группе 2). В целом экспрессия данных генетических локусов положительно коррелировала с их копияностью ( $r$  — от 0,549 до 0,871). Таким образом, увеличение экспрессии генов *BRCA1*, *BLM*, *ERCC1*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *BCL2*, *ERBB2* и снижение экспрессии генов *MAGEH1*, *NGFRAP1* и *CASP8* ассоциированы с резистентностью опухолевых клеток к препаратам платины.

Регуляция экспрессии генов — сложный биологический процесс, зависящий от числа копий гена, уровня метилирования и экспрессии некодирующих РНК [8]. Поэтому в нашем исследовании и наблюдается неполное соответствие изменения копияности генов и их экспрессии. Соответственно, отсутствие дифференциальной экспрессии генов *NBS1*, *ERCC2*, *BAX*, *CASP3*, *PML* и *RASA1* между группами больных говорит об иных механизмах (помимо копияности), влияющих на их транскрипцию. Дифференциальная экспрессия генов *BRCA1*, *BLM*, *ERCC1*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *BCL2*, *ERBB2*, *MAGEH1*, *NGFRAP1* и *CASP8*, коррелирующая с изменением числа их копий, между группами больных может служить функциональным подтверждением влияния показателя копияности этих генов на чувствительность опухолевых клеток к препаратам платины. А сами показатели копияности *BRCA1*, *BLM*, *ERCC1*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *BCL2*, *ERBB2*, *MAGEH1*, *NGFRAP1* и *CASP8* можно рассматривать как потенциальные маркеры чувствительности к терапии.

### **Показатель копияности генов во внеклеточной ДНК как предиктор чувствительности рака языка к препаратам платины**

В настоящее время разработка высокоэффективных малоинвазивных подходов молекулярной диагностики и определение чувствительности к терапии невозмож-



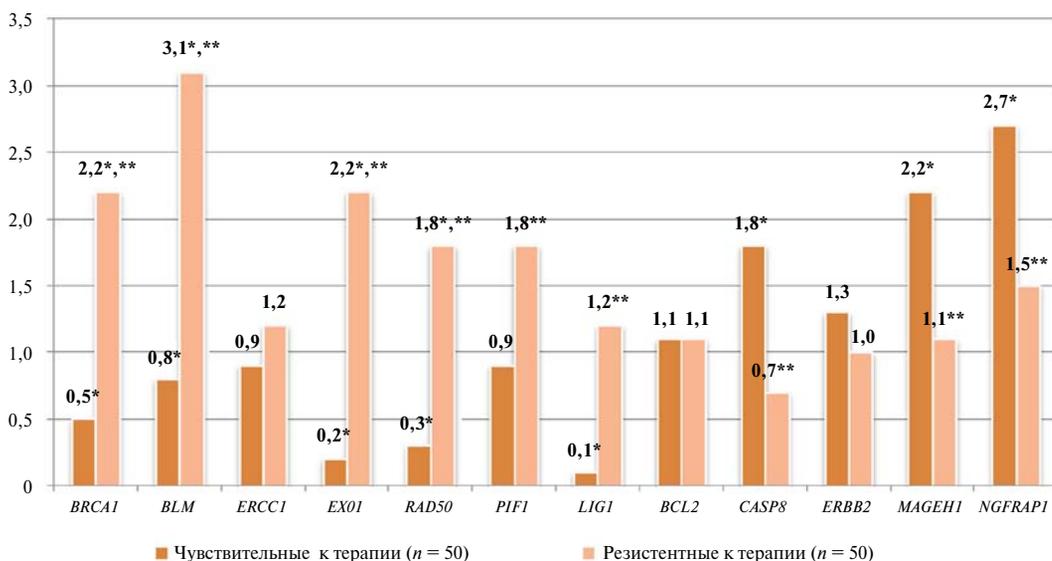
**Рис. 6.** Особенности относительной экспрессии генов у больных плоскоклеточным раком языка, чувствительных и резистентным к препаратам платины

Примечание. Статистически значимые отличия: \* — от нормальной ткани ( $p < 0,01$ ); \*\* — между двумя группами больных ( $p < 0,01$ ).

ны без скрининга молекулярно-генетических маркеров во вДНК плазмы крови [20]. В качестве подобных маркеров особый интерес представляет показатель числа копий генов (Copy Number Variation, CNV) — особая форма полиморфизма, приводящая к изменению копийности генетического локуса и его экспрессии [19]. В плазме крови основными источниками вДНК являются ядерная и митохондриальная ДНК соматических или опухолевых клеток, подвергшихся процессам апоптоза и некроза, ДНК клеток крови и ДНК микроорганизмов [20]. Проведенный выше анализ позволил сформировать список генетических локусов, показатель копийности которых обладает значительным потенциалом для малоинвазив-

ного определения чувствительности опухолей плоскоклеточного рака языка к терапии препаратами платины. На вДНК, выделенной из плазмы 50 пациентов с плоскоклеточным раком языка, чувствительных к терапии, и 50 пациентов с плоскоклеточным раком языка, резистентным к терапии, а также 30 условно здоровых доноров, проведена валидация потенциальных маркеров. В ходе валидации обнаружено статистически значимое ( $p < 0,005$ ) отличие в копийности девяти генетических локусов между двумя группами пациентов (рис. 7).

Так, обнаружена повышенная копийность генов *BRCA1*, *BLM*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1* и *LIG1* соответственно в 4,4 раза ( $p < 0,005$ ), 3,9 ( $p < 0,05$ ), 11,0 ( $p < 0,001$ ), 6,0



**Рис. 7.** Особенности относительной копийности генов у больных плоскоклеточным раком языка, чувствительных и резистентным к препаратам платины, во вДНК плазмы крови

Примечание. Статистически значимые отличия: \* — от условно здоровых доноров ( $p < 0,01$ ); \*\* — между двумя группами больных ( $p < 0,01$ ).

( $p < 0,01$ ), 2,0 ( $p < 0,005$ ) и 12,0 раза ( $p < 0,05$ ) во вДНК у больных, резистентных к терапии препаратами платины, относительно больных, чувствительных к терапии. При этом обнаружена сниженная копияность генов *CASP8*, *MAGEH1* и *NGFRAP1* соответственно в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ), 2,0 ( $p < 0,05$ ) и 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) во вДНК у больных, резистентных к терапии препаратами платины, относительно больных, чувствительных к терапии. Таким образом, в плазме крови больных плоскоклеточным раком языка обнаружен профиль копияности генов *BRCA1*, *BLM*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *CASP8*, *MAGEH1* и *NGFRAP1*, дифференциальный для двух групп пациентов — чувствительных и резистентных к терапии препаратами платины.

Основываясь на этих данных, далее формирование диагностической панели генов маркеров чувствительности к терапии осуществляли на основе 66 пар генов. Парное объединение 12 генов дает 66 их комбинаций:

$$C(n, r) = n! / (r! \times (n - r)!), \text{ т.е.}$$

$$C_{12}^2 = \frac{12!}{2!(12-2)} = \frac{12!}{2!10!} = 66.$$

Для оценки диагностической значимости выбранных генов был проведен анализ их способности классифицировать пациентов на группу чувствительных или резистентных при помощи ROC-кривых. ROC-кривые со значением площади под кривой (AUC)

не менее 0,70 представлены на рис. 8. Для пары генетических локусов *BLM/NGFRAP1* значение AUC было 0,81; для *BRCA1/MAGEH1* — 0,74; *EXO1/RAD50* — 0,72 и *PIF1/CASP8* — 0,70.

Из представленных на рис. 8 данных видно, что ни одна из пар маркеров не позволяет полностью разделить группы пациентов. Поэтому для получения надежной диагностической панели генов применили математический подход, основанный на LASSO-пенализованной логистической регрессии и оптимизированный при помощи bootstrap-наборов данных (рис. 9).

На основании bootstrap-моделей получена финальная панель генов: *BLM/NGFRAP1*, *BRCA1/MAGEH1*, *EXO1/RAD50*, *BLM/CASP8*, *BRCA1/RAD50* и *BRCA1/EXO1*. Такое сочетание генов обеспечивает диагностическую чувствительность на уровне 95%, а специфичность — на уровне 90% (AUC — 0,98) при разделении на группы пациентов, чувствительных и резистентных к терапии препаратами платины.

### Заключение

Комплексный биоинформатический анализ данных секвенирования РНК (RNA-seq), данных о вариациях числа копий (CNV) и соответствующей клинико-патологической информации из базы данных TCGA и Gene Expression Omnibus (GEO) позволил выделить 65 генетических локусов, ассоциированных с чувствительно-

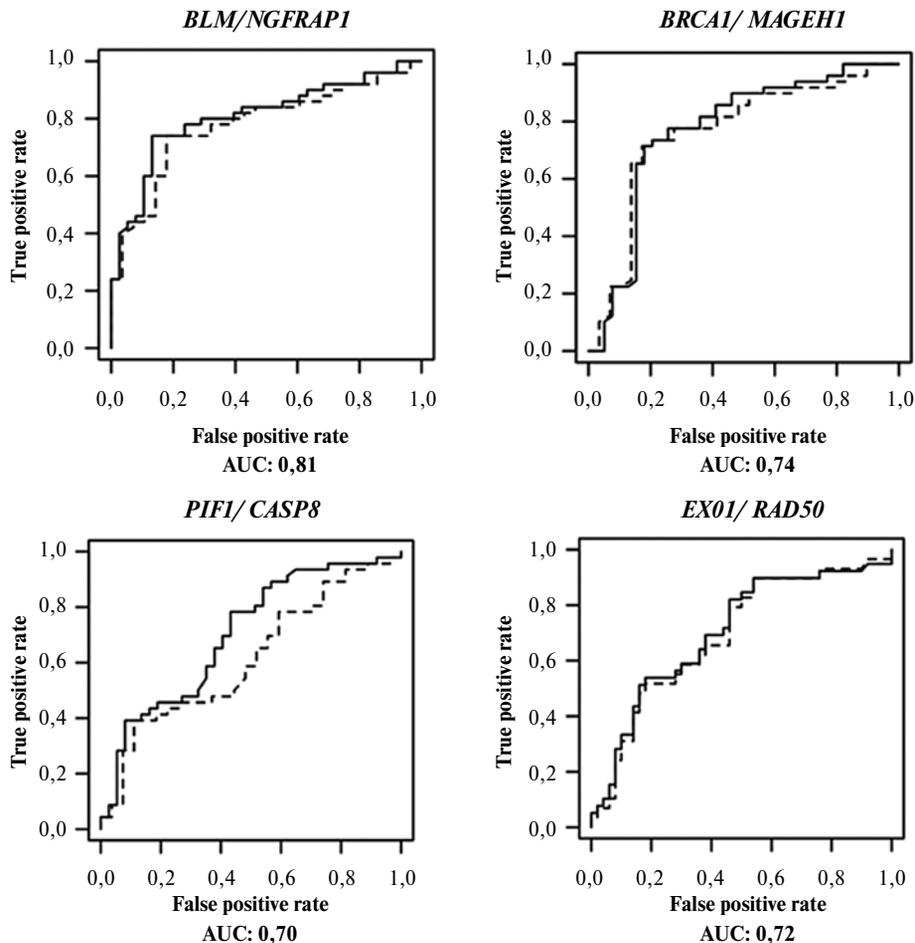
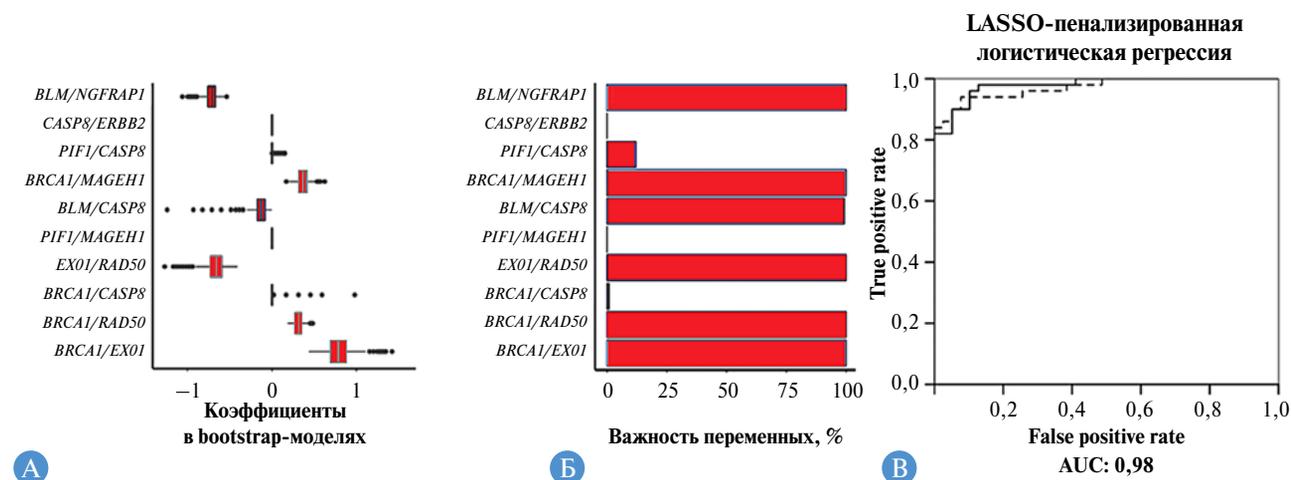


Рис. 8. ROC-кривые классификации групп больных плоскоклеточным раком языка, чувствительных (сплошная линия) и резистентных (прерывистая линия) к терапии, на основании показателя копияности генов. Представлены ROC-кривые со значением AUC  $\geq 0,70$



**Рис. 9.** LASSO-пенализованная модель для логистической регрессии уровня относительной копийности генетических локусов во вДНК плазмы крови: А — распределение регрессионных коэффициентов в bootstrap-наборах данных; Б — важность переменных в bootstrap-моделях; В — ROC-кривые для классификации образцов при помощи оптимизированной (сплошная линия) и неоптимизированной (прерывистая линия) моделей

стью к терапии препаратами платины. Лабораторный скрининг генетических и эпигенетических предикторов показал наличие дифференциальной экспрессии генов *BRCA1*, *BLM*, *ERCC1*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*, *BCL2*, *ERBB2*, *MAGEH1*, *NGFRAP1* и *CASP8*, коррелирующей с изменением числа их копий, между группами больных, чувствительных и резистентных к терапии препаратами платины. Во вДНК у больных, резистентных к терапии препаратами платины, обнаружена повышенная копийность генов *BRCA1*, *BLM*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1* и *LIG1* и сниженная копийность генов *CASP8*, *MAGEH1* и *NGFRAP*, что свидетельствует об ассоциации с чувствительностью злокачественных плоскоклеточных опухолей языка к терапии цисплатином генетических локусов, ответственных за репарацию ДНК (*BRCA1*, *BLM*, *ERCC1*, *EXO1*, *RAD50*, *PIF1*, *LIG1*), контроль пролиферации и апоптоза (*BCL2*, *ERBB2*, *MAGEH1*, *NGFRAP1* и *CASP8*). На основании bootstrap-моделей получена панель генов — *BLM/NGFRAP1*, *BRCA1/MAGEH1*, *EXO1/RAD50*, *BLM/CASP8*, *BRCA1/RAD50* и *BRCA1/EXO1*, сочетание которых обеспечивает высокую диагностическую чувствительность и специфичность при разделении на группы пациентов, восприимчивых и резистентных к терапии препаратами платины.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.И. Кит — разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи; М.А. Енгибарян — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование текста статьи; А.К. Гварамия — сбор биологического материала, выполнение экспериментальной (клинической) части работы, подготовка текста рукописи; В.Л. Волкова — сбор биологического материала, первичная обработка данных; Н.А. Чертова — первичная обработка биологического материала, выполнение экспериментальной (клинической) части работы; Д.С. Кутилин — разработка основной концепции исследования, проведение биоинформатического анализа, выполнение экспериментальной (молекулярной) части работы, написание текста рукописи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITs Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.)]
- Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Л., Пустынский И.Н., и др. Диагностика и лечение рака гортаноглотки. Клинические рекомендации // *Сибирский онкологический журнал*. — 2014. — № 6. — С. 71–75. [Podvyaznikov SO, Choinzonov EL, Pustynsky IN, et al. Clinical recommendations. *Siberian Journal of Oncology*. 2014;6:71–75. (In Russ.)]
- Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2015 году // Аксель Е.М., Давыдов М.И. *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г.* — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2015. — С. 85–106. [Aksel EM. Statistics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in 2015. Aksel EM, Davydov MI. *Malignant neoplasms in Russia and CIS in 2000*. Moscow: NN Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS; 2015. P. 85–106. (In Russ.)]
- Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки // *Сибирский онкологический журнал*. — 2014. — № 5. — С. 5–9. [Choinzonov EL, Startseva ZA, Mukhamedov MR, et al. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal

- cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2014;5:5–9. (In Russ.)]
5. Болотина Л.В., Владимировна Л.Ю., Деньгина Н.В., и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли // *Практические рекомендации RUSSCO*. — 2020. — Т. 10. — № 6. — С. 93–95. [Bolotina LV, Vladimirova LYu, Dengina NV, et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Malignant tumors. RUSSCO Practice Guidelines*. 2020;10(6):93–95. (In Russ.)]
  6. Мудунов А.М. Сравнительная оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в комплексном и комбинированном лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. [Mudunov AM. Comparative evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the complex and combined treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa and oropharynx [dissertation]. Moscow; 2002. (In Russ.)] Available from: <https://medical-diss.com/medicina/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-neoadyuvantnoy-himioterapii-v-kompleksnom-i-kombinirovannom-lechenii-ploskokletochnog>
  7. Цандекова М.Р., Порханова Н.В., Кит О.И., и др. Малоинвазивная молекулярная диагностика серозной аденокарциномы яичника высокой и низкой степени злокачественности // *Онкогинекология*. — 2021. — № 4. — С. 35–50. [Tsandekova MR, Porkhanova NV, Kit OI, et al. Minimally invasive molecular diagnostics of high and low grade serous ovarian adenocarcinoma. *Oncogynecology*. 2021;4:35–50. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.52313/22278710\\_2021\\_4\\_35](https://doi.org/10.52313/22278710_2021_4_35)
  8. Кутилин Д.С. Регуляция экспрессии генов раково-тестикулярных антигенов у больных колоректальным раком // *Молекулярная биология*. — 2020. — Т. 54. — № 4. — С. 580–595. [Kutilin DS. Regulation of Gene Expression of Cancer/Testis Antigens in Colorectal Cancer Patients. *Mol Biol (Mosk)*. 2020;54(4):580–595. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0026898420040096>
  9. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., и др. Дифференциальная экспрессия микроРНК и их генов-мишеней при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях разной степени тяжести // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2020 — Т. 7. — № 2. — С. 47–61. [Dimitriadi TA, Burtsev DV, Dzhenkova EA, et al. Differential expression of microRNAs and their target genes in cervical intraepithelial neoplasias of varying severity. *Advances in Molecular Oncology*. 2020;7(2):47–61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2020-7-2-47-61>
  10. Cheraghlou S, Torabi SJ, Husain ZA, et al. HPV status in unknown primary head and neck cancer: Prognosis and treatment outcomes. *Laryngoscope*. 2019;129(3):684–691. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.27475>
  11. Andratschke M, Hagedorn H, Nerlich AG. HPV infection in oral, pharyngeal and laryngeal papillomas. *HNO*. 2015;63(11):768–772. doi: <https://doi.org/10.1007/s00106-015-0079-5>
  12. Sharma S, Javadekar SM, Pandey M, et al. Homology and enzymatic requirements of microhomology-dependent alternative end joining. *Cell Death Dis*. 2015;6(3):e1697. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.58>
  13. Berlin A, Lalonde E, Sykes J, et al. NBN gain is predictive for adverse outcome following image-guided radiotherapy for localized prostate cancer. *Oncotarget*. 2014;5(22):11081–11090. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2404>
  14. Yang MH, Chiang WC, Chou TY, et al. Increased NBS1 expression is a marker of aggressive head and neck cancer and overexpression of NBS1 contributes to transformation. *Clin Cancer Res*. 2006;12(2):507–515. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1231>
  15. Hsu DS, Chang SY, Liu CJ, et al. Identification of increased NBS1 expression as a prognostic marker of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer Sci*. 2010;101(4):1029–1037. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01471.x>
  16. Gregg SQ, Robinson AR, Niedernhofer LJ. Physiological consequences of defects in ERCC1-XPF DNA repair endonuclease. *DNA Repair (Amst)*. 2011;10(7):781–791. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2011.04.026>
  17. Qiu J, Qian Y, Chen V, et al. Human exonuclease 1 functionally complements its yeast homologues in DNA recombination, RNA primer removal, and mutation avoidance. *J Biol Chem*. 1999;274(25):17893–17900. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.25.17893>
  18. Ellenberger T, Tomkinson AE. Eukaryotic DNA ligases: structural and functional insights. *Ann Rev Biochem*. 2008;77:313–338. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061306.123941>
  19. Кутилин Д.С., Кошелева Н.Г., Гусарева М.А., и др. Влияние транскрипционной активности генов, регулирующих репарацию ДНК, на эффективность лучевой терапии опухолей прямой кишки // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — № 6. [Kutilin DS, Kosheleva NG, Gusareva MA, et al. Influence of transcriptional activity of genes regulating DNA repair on the effectiveness of radiation therapy for rectal tumors. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.29353>
  20. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А., и др. Изменение относительной копийности генетических локусов во внеклеточной ДНК у пациентов с аденокарциномой легкого // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. — 2017. — № 3–2 (195–2). — С. 74–82. [Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, et al. Changes in the relative copy number of genetic loci in extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma. *News of Higher Educational Institutions. North Caucasian Region. Natural Sciences*. 2017;3–2(195–2):74–82. (In Russ.)]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кутилин Денис Сергеевич**, к.б.н., в.н.с. [Denis S. Kutilin, PhD (Biology), Leading Researcher];

адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, корп. 12 [address: 63 bldg 12 Line 14, 344037, Rostov-on-Don, Russia]; e-mail: [k.denees@yandex.ru](mailto:k.denees@yandex.ru), SPIN-код: 8382-4460, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>

**Кит Олег Иванович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Oleg I. Kit, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 1728-0329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

**Енгибарян Марина Александровна**, д.м.н. [Marina A. Engibaryan, MD, PhD]; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 1764-0276, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

**Гварамия Астанда Карловна**, врач-онколог [Astanda K. Gvaramiya, MD]; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 2700-3410, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3546-6014>

**Волкова Виктория Львовна**, к.м.н. [Victoria L. Volkova, MD, PhD]; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 8289-6300, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8291-0750>

**Чертова Наталия Анатольевна**, к.м.н. [Natalia A. Chertova, MD, PhD]; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 7051-4574, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9279-9408>

## Приложение. Данные из проектов TCGA-HNSC и GEO

№ п/п	Идентификатор	Пол	Возраст	Локализация опухоли	ВПЧ*
1	TCGA-CV-7406	Мужской	49	Основание языка	N
2	TCGA-CR-6472	Мужской	59	Основание языка	N
3	TCGA-DQ-7593	Мужской	58	Основание языка	N
4	TCGA-BA-6871	Мужской	75	Основание языка	N
5	TCGA-BB-4225	Мужской	73	Основание языка	N
6	TCGA-BB-4228	Мужской	50	Основание языка	N
7	TCGA-F7-A61V	Мужской	54	Основание языка	N
8	TCGA-BB-7861	Мужской	56	Основание языка	N
9	TCGA-CV-6950	Мужской	64	Основание языка	N
10	TCGA-CV-5439	Мужской	62	Основание языка	N
11	TCGA-DQ-7591	Мужской	62	Основание языка	N
12	TCGA-HD-8224	Мужской	63	Основание языка	N
13	TCGA-CN-A6V6	Мужской	59	Основание языка	N
14	TCGA-CN-A6UY	Мужской	57	Основание языка	N
15	TCGA-DQ-7594	Мужской	47	Основание языка	N
16	TCGA-CV-6943	Мужской	74	Основание языка	N
17	TCGA-T2-A6WZ	Мужской	53	Основание языка	N
18	TCGA-BB-7871	Женский	64	Основание языка	N
19	TCGA-CR-5250	Мужской	71	Основание языка	N
20	TCGA-CR-6477	Женский	56	Основание языка	N
21	TCGA-F7-A620	Мужской	47	Основание языка	N
22	TCGA-M3-A7D7	Мужской	51	Основание языка	N
23	TCGA-HD-8314	Мужской	58	Основание языка	N
24	TCGA-P3-A5QE	Мужской	49	Основание языка	N
25	OSCC_1 (GEO)	Мужской	50	Язык (не уточнен)	–
26	OSCC_2 (GEO)	Мужской	33	Язык (не уточнен)	+
27	OSCC_3 (GEO)	Мужской	45	Язык (не уточнен)	+
28	OSCC_4 (GEO)	Мужской	48	Язык (не уточнен)	–
29	OSCC_5 (GEO)	Мужской	22	Язык (не уточнен)	+
30	OSCC_6 (GEO)	Женский	48	Язык (не уточнен)	–
31	OSCC_7 (GEO)	Мужской	49	Язык (не уточнен)	–
32	OSCC_8 (GEO)	Женский	37	Язык (не уточнен)	+
33	OSCC_9 (GEO)	Женский	21	Язык (не уточнен)	+
34	OSCC_10 (GEO)	Мужской	46	Язык (не уточнен)	–
35	OSCC_11 (GEO)	Женский	50	Язык (не уточнен)	–
36	OSCC_12 (GEO)	Женский	34	Язык (не уточнен)	+
37	OSCC_13 (GEO)	Мужской	37	Язык (не уточнен)	–
38	OSCC_14(GEO)	Женский	36	Язык (не уточнен)	–
39	OSCC_15 (GEO)	Мужской	42	Язык (не уточнен)	–
40	TCGA-CQ-5329	Женский	46	Язык (не уточнен)	N
41	TCGA-CN-6998	Мужской	53	Язык (не уточнен)	N
42	TCGA-CR-7392	Женский	67	Язык (не уточнен)	N
43	TCGA-CQ-5333	Мужской	74	Язык (не уточнен)	N
44	TCGA-CV-7438	Женский	87	Язык (не уточнен)	N

Приложение. Продолжение

№ п/п	Идентификатор	Пол	Возраст	Локализация опухоли	ВПЧ*
45	TCGA-QK-AA3K	Мужской	60	Язык (не уточнен)	N
46	TCGA-CQ-6219	Женский	50	Язык (не уточнен)	N
47	TCGA-CR-7393	Мужской	26	Язык (не уточнен)	N
48	TCGA-HD-7831	Мужской	74	Язык (не уточнен)	N
49	TCGA-CN-4736	Женский	70	Язык (не уточнен)	N
50	TCGA-DQ-5631	Мужской	52	Язык (не уточнен)	N
51	TCGA-BA-A6DE	Женский	70	Язык (не уточнен)	N
52	TCGA-CV-5971	Мужской	60	Язык (не уточнен)	N
53	TCGA-CV-6945	Мужской	41	Язык (не уточнен)	N
54	TCGA-F7-A50J	Женский	67	Язык (не уточнен)	N
55	TCGA-UF-A7JS	Мужской	59	Язык (не уточнен)	N
56	TCGA-CV-A45P	Женский	82	Язык (не уточнен)	N
57	TCGA-CV-7103	Мужской	49	Язык (не уточнен)	N
58	TCGA-CV-5979	Мужской	26	Язык (не уточнен)	N
59	TCGA-CV-5970	Мужской	59	Язык (не уточнен)	N
60	TCGA-CN-4737	Мужской	19	Язык (не уточнен)	N
61	TCGA-BA-A6DB	Женский	24	Язык (не уточнен)	N
62	TCGA-CQ-7065	Мужской	40	Язык (не уточнен)	N
63	TCGA-HD-8634	Женский	51	Язык (не уточнен)	N
64	TCGA-CV-5976	Мужской	50	Язык (не уточнен)	N
65	TCGA-CN-6017	Мужской	55	Язык (не уточнен)	N
66	TCGA-CV-6933	Мужской	53	Язык (не уточнен)	N
67	TCGA-CX-7085	Женский	77	Язык (не уточнен)	N
68	TCGA-IQ-A61K	Женский	70	Язык (не уточнен)	N
69	TCGA-CN-6024	Мужской	66	Язык (не уточнен)	N
70	TCGA-BB-7863	Женский	43	Язык (не уточнен)	N
71	TCGA-CN-A498	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
72	TCGA-MT-A51X	Мужской	30	Язык (не уточнен)	N
73	TCGA-CV-7236	Женский	77	Язык (не уточнен)	N
74	TCGA-CN-4725	Мужской	60	Язык (не уточнен)	N
75	TCGA-CV-6954	Мужской	59	Язык (не уточнен)	N
76	TCGA-CV-6961	Мужской	61	Язык (не уточнен)	N
77	TCGA-CQ-5325	Мужской	65	Язык (не уточнен)	N
78	TCGA-CV-6003	Женский	50	Язык (не уточнен)	N
79	TCGA-WA-A7H4	Мужской	69	Язык (не уточнен)	N
80	TCGA-D6-6825	Мужской	73	Язык (не уточнен)	N
81	TCGA-CN-4742	Женский	48	Язык (не уточнен)	N
82	TCGA-CR-7372	Мужской	45	Язык (не уточнен)	N
83	TCGA-CN-6996	Женский	58	Язык (не уточнен)	N
84	TCGA-QK-A652	Мужской	60	Язык (не уточнен)	N
85	TCGA-BA-4077	Женский	45	Язык (не уточнен)	N
86	TCGA-CV-6934	Женский	66	Язык (не уточнен)	N
87	TCGA-CV-5977	Мужской	66	Язык (не уточнен)	N
88	TCGA-CV-7255	Женский	32	Язык (не уточнен)	N

## Приложение. Продолжение

№ п/п	Идентификатор	Пол	Возраст	Локализация опухоли	ВПЧ*
89	TCGA-DQ-5625	Женский	52	Язык (не уточнен)	N
90	TCGA-CN-5370	Мужской	78	Язык (не уточнен)	N
91	TCGA-D6-A4Z9	Мужской	59	Язык (не уточнен)	N
92	TCGA-IQ-A6SH	Мужской	55	Язык (не уточнен)	N
93	TCGA-BB-4224	Мужской	52	Язык (не уточнен)	N
94	TCGA-CV-6441	Мужской	60	Язык (не уточнен)	N
95	TCGA-CQ-5327	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
96	TCGA-CN-5367	Женский	60	Язык (не уточнен)	N
97	TCGA-CQ-6218	Женский	52	Язык (не уточнен)	N
98	TCGA-C9-A47Z	Женский	72	Язык (не уточнен)	N
99	TCGA-CR-7390	Мужской	67	Язык (не уточнен)	N
100	TCGA-CV-A6JT	Мужской	65	Язык (не уточнен)	N
101	TCGA-CV-A465	Мужской	24	Язык (не уточнен)	N
102	TCGA-BA-4075	Мужской	49	Язык (не уточнен)	N
103	TCGA-4P-AA8J	Мужской	66	Язык (не уточнен)	N
104	TCGA-CV-7238	Женский	69	Язык (не уточнен)	N
105	TCGA-F7-A61S	Мужской	62	Язык (не уточнен)	N
106	TCGA-CV-6952	Женский	65	Язык (не уточнен)	N
107	TCGA-P3-A5QA	Мужской	41	Язык (не уточнен)	N
108	TCGA-IQ-A61L	Женский	72	Язык (не уточнен)	N
109	TCGA-CR-7391	Женский	36	Язык (не уточнен)	N
110	TCGA-CV-A45T	Женский	64	Язык (не уточнен)	N
111	TCGA-CQ-6221	Мужской	79	Язык (не уточнен)	N
112	TCGA-D6-8569	Мужской	52	Язык (не уточнен)	N
113	TCGA-CV-6436	Мужской	62	Язык (не уточнен)	N
114	TCGA-F7-A50G	Мужской	66	Язык (не уточнен)	N
115	TCGA-CV-A6JO	Мужской	69	Язык (не уточнен)	N
116	TCGA-CV-6956	Мужской	67	Язык (не уточнен)	N
117	TCGA-D6-6515	Женский	82	Язык (не уточнен)	N
118	TCGA-F7-A61W	Мужской	51	Язык (не уточнен)	N
119	TCGA-CV-5973	Женский	62	Язык (не уточнен)	N
120	TCGA-IQ-A61H	Мужской	76	Язык (не уточнен)	N
121	TCGA-CV-6951	Мужской	57	Язык (не уточнен)	N
122	TCGA-CV-A45R	Мужской	46	Язык (не уточнен)	N
123	TCGA-DQ-5630	Мужской	73	Язык (не уточнен)	N
124	TCGA-HD-A6HZ	Женский	79	Язык (не уточнен)	N
125	TCGA-KU-A6H8	Мужской	41	Язык (не уточнен)	N
126	TCGA-CQ-5330	Женский	69	Язык (не уточнен)	N
127	TCGA-CQ-6229	Мужской	61	Язык (не уточнен)	N
128	TCGA-CN-A642	Мужской	57	Язык (не уточнен)	N
129	TCGA-CR-7397	Мужской	44	Язык (не уточнен)	N
130	TCGA-BA-4074	Мужской	69	Язык (не уточнен)	N
131	TCGA-CV-7104	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
132	TCGA-CQ-A4CH	Мужской	58	Язык (не уточнен)	N

Приложение. Окончание

№ п/п	Идентификатор	Пол	Возраст	Локализация опухоли	ВПЧ*
133	TCGA-CV-A6JU	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
134	TCGA-CR-6493	Мужской	69	Язык (не уточнен)	N
135	TCGA-DQ-5624	Женский	43	Язык (не уточнен)	N
136	TCGA-BA-A6DG	Мужской	49	Язык (не уточнен)	N
137	TCGA-HD-8635	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
138	TCGA-BA-6873	Мужской	28	Язык (не уточнен)	N
139	TCGA-IQ-A6SG	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
140	TCGA-CV-7446	Мужской	66	Язык (не уточнен)	N
141	TCGA-BB-A6UO	Женский	61	Язык (не уточнен)	N
142	TCGA-CR-7394	Мужской	70	Язык (не уточнен)	N
143	TCGA-CV-7180	Мужской	34	Язык (не уточнен)	N
144	TCGA-IQ-A61E	Женский	55	Язык (не уточнен)	N
145	TCGA-CV-A6K0	Мужской	58	Язык (не уточнен)	N
146	TCGA-CV-6433	Мужской	57	Язык (не уточнен)	N
147	TCGA-CQ-7072	Мужской	51	Язык (не уточнен)	N
148	TCGA-IQ-A61J	Мужской	54	Язык (не уточнен)	N
149	TCGA-DQ-7592	Мужской	57	Язык (не уточнен)	N
150	TCGA-CQ-6224	Мужской	52	Язык (не уточнен)	N
151	TCGA-CN-4733	Мужской	61	Язык (не уточнен)	N
152	TCGA-CQ-A4CA	Мужской	«--	Язык (не уточнен)	N
153	TCGA-D6-A4ZB	Мужской	61	Язык (не уточнен)	N
154	TCGA-CQ-A4CE	Женский	76	Язык (не уточнен)	N
155	TCGA-CQ-6222	Мужской	63	Язык (не уточнен)	N
156	TCGA-CR-7401	Мужской	64	Язык (не уточнен)	N
157	TCGA-CV-6939	Мужской	60	Язык (не уточнен)	N
158	TCGA-C9-A480	Женский	45	Язык (не уточнен)	N
159	TCGA-CV-6941	Мужской	51	Язык (не уточнен)	N
160	TCGA-BA-7269	Мужской	61	Язык (не уточнен)	N
161	TCGA-H7-A6C4	Женский	35	Язык (не уточнен)	N
162	TCGA-CN-A640	Женский	40	Язык (не уточнен)	N
163	TCGA-MT-A67A	Женский	85	Язык (не уточнен)	N
164	TCGA-CN-6019	Мужской	61	Язык (не уточнен)	N
165	TCGA-CV-6959	Мужской	48	Язык (не уточнен)	N
166	TCGA-CR-7382	Мужской	49	Язык (не уточнен)	N
167	TCGA-CR-6488	Женский	68	Язык (не уточнен)	N
168	TCGA-UP-A6WW	Мужской	58	Язык (не уточнен)	N
169	TCGA-CV-7243	Мужской	50	Язык (не уточнен)	N
170	TCGA-D6-6823	Мужской	50	Язык (не уточнен)	N
171	TCGA-CN-6016	Мужской	64	Язык (не уточнен)	N

Примечание. N — нет информации; «--» — ВПЧ отсутствует.

Е.А. Бадрин<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>,  
Д.Е. Першин<sup>1</sup>, Н.В. Пятигорская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и пример реализации производства в медицинском центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

В онкологии существует значительный пробел в доступе к передовым методам лечения, таким как CAR-T терапия, которая обладает высокой эффективностью в лечении рефрактерных форм рака, однако зачастую внедрение ее осложняется высокими затратами на организацию производства и сложными регуляторными условиями. В статье проведен анализ мирового опыта производства CAR-T клеток, его нормативного регулирования, а также опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и перспектив развития CAR-T терапии в России. В исследовании выявлены ключевые факторы для успешного внедрения технологии и разработаны рекомендации по улучшению нормативной базы и инфраструктуры. Особое внимание уделено организации децентрализованного производства CAR-T клеток в медицинских центрах, которое, по нашему мнению, обеспечивает более быстрый доступ к терапии и развитие локальных компетенций. Подчеркнута важность совершенствования нормативной базы и продолжения работы по улучшению регуляторных условий и подготовки кадров. Перспективы развития CAR-T терапии в России связаны с расширением доступа к этой инновационной методике, что может значительно улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** CAR-T клеточная терапия, химерный антигенный рецептор, государственное регулирование и надзор

**Для цитирования:** Бадрин Е.А., Масчан М.А., Першин Д.Е., Пятигорская Н.В. Анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и пример реализации производства в медицинском центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вестник РАМН. 2024;79(6):507–514. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18005>

507

Е.А. Badrin<sup>1</sup>, М.А. Maschan<sup>1</sup>, D.E. Pershin<sup>1</sup>, N.V. Pyatigorskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Analysis of Global Practices in CAR-T Cell Production Organization and an Example of Implementation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

In oncology, there is a significant gap in access to advanced treatment methods, such as CAR-T therapy. Despite its high efficacy in treating refractory forms of cancer, CAR-T therapy often faces challenges due to high production costs and complex regulatory conditions. This article analyzes the global experience in CAR-T cell production and regulation, the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, and the prospects for CAR-T therapy development in Russia. The study identifies key factors for the successful implementation of this technology and develops recommendations for enhancing the regulatory framework and infrastructure. Special attention is given to organizing decentralized CAR-T cell production in medical centers, which we believe ensures quicker access to therapy and the development of local expertise. The study emphasizes the importance of refining the regulatory framework and continuing efforts to improve regulatory conditions and workforce training. The prospects for CAR-T therapy development in Russia are associated with expanding access to this innovative method, which can significantly improve patients' quality of life and enhance the effectiveness of cancer treatment.

**Keywords:** CAR T-Cell therapy, chimeric antigen receptor, government regulation and oversight

**For citation:** Badrin EA, Maschan MA, Pershin DE, Pyatigorskaya NV. Analysis of Global Practices in CAR-T Cell Production Organization and an Example of Implementation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(6):507–514. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18005>

## Введение

Терапия с использованием Т-клеток, оснащенных химерным антигенным рецептором, или CAR-T клетками (chimeric antigen receptor T-cells), представляет собой одно из наиболее перспективных направлений в области иммунотерапии рака. Эта технология заключается в генетическом модифицировании Т-клеток пациента с целью выработки специализированных рецепторов на их поверхности, которые могут распознавать и уничтожать раковые клетки. Использование CAR-T клеточной терапии показало значительные успехи в лечении некоторых типов рака, включая рецидивы и рефрактерные формы острых лимфобластных лейкозов и В-клеточных лимфом, которые традиционно считались трудноизлечимыми [1]. Высокая эффективность CAR-T клеточной терапии была подтверждена одобрением первых CAR-T препаратов Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2017 г. [2].

Вместе с тем производство CAR-T клеток представляет собой сложный и высокотехнологичный процесс, который включает в себя сбор Т-клеток у пациента, их последующую модификацию в контролируемых условиях «чистых» помещений и возвращение модифицированных клеток обратно пациенту. В настоящее время существуют два подхода в области производства CAR-T препаратов — централизованный «индустриальный» и децентрализованный, или так называемый академический, способы, каждый из которых имеет свои особенности.

Важность внедрения производства CAR-T клеток в медицинской организации заключается в возможности получить ускоренный доступ к инновационным клеточным препаратам и обеспечить индивидуальный подход в лечении, так как каждая клеточная продукция адаптируется под конкретного пациента. Это не только повышает эффективность лечения, но и сокращает риски побочных эффектов, поскольку модифицированные клетки нацелены исключительно на уничтожение раковых клеток [3].

Сделать технологию более доступной сложно, но можно расширить ее применение с помощью разработки оптимальных стратегий организации производства и внедрения CAR-T терапии в медицинских центрах. Сейчас запустить такое производство крайне проблематично, поэтому усовершенствование соответствующей нормативной базы и производственных методик — актуальная задача.

**Цель исследования** — анализ мирового опыта организации производства CAR-T клеток и его нормативного регулирования, а также опыта одного из ведущих российских центров в области детской гематологии, онкологии и иммунологии — НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где впервые была опробована инновационная технология.

В процессе исследования авторы стремились не только представить опыт организации производства CAR-T клеток, но и выявить ключевые факторы, способствующие эффективному внедрению и использованию данной технологии, что может быть полезно для медицинских учреждений, планирующих разработку и внедрение подобных проектов.

## Нормативное регулирование обращения клеточных препаратов за рубежом

В США, Европе и Китае регуляторные органы имеют свои специализированные комитеты для оценки передовой терапии [4].

В Европе регуляторными органами, ответственными за оценку и одобрение CAR-T препаратов, являются Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и его Комитет по передовым методам терапии (CAT). Все CAR-T продукты должны получить централизованное одобрение ЕМА для использования в странах Европейского союза (ЕС).

CAR-T препараты в Европе классифицируются как лекарственные препараты для передовой терапии (ATMP), что включает также препараты для генной терапии, на основе соматических клеток и тканеинженерные [5]. Обязательный пострегистрационный надзор включает мониторинг безопасности и эффективности CAR-T препаратов.

В США управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и его Центр оценки и исследований биологических препаратов (CBER) ответственны за регулирование CAR-T препаратов. Продукты CAR-T проходят три фазы клинических испытаний для подтверждения их безопасности и эффективности. Для начала клинических испытаний необходимо получить разрешение FDA на применение нового исследуемого лекарственного средства (investigational new drug applications, IND). CAR-T препараты классифицируются как биологические препараты и регулируются в соответствии с Законом о лицензировании биологических препаратов (BLA). Пострегистрационный надзор требует проведения дополнительных исследований и постоянного мониторинга побочных эффектов.

В Китае Национальное управление по контролю за лекарственными средствами (NMPA) ответственно за регулирование всех лекарственных средств, включая CAR-T. Клинические испытания обычно начинаются в режиме испытаний, инициированных исследователями (investigator initiated trial, ИТ), с последующим переходом в режим исследования новых лекарственных средств (IND). Для редких заболеваний и при высокой неудовлетворенной медицинской потребности регистрация может быть упрощена [6]. CAR-T препараты классифицируются как препараты для передовой терапии. Действующие нормативные требования в части клинических исследований в Китае менее строгие по сравнению с Европой и США, для проведения клинических исследований продуктов клеточной и генной терапии требуется лишь разрешение внутренних этических комитетов медицинских центров [7], что является одним из ключевых факторов такого большого количества клинических исследований в стране.

Для более быстрого выхода на рынок клеточных препаратов регулирующими органами были разработаны разнообразные ускоренные программы. Программы такого рода в основном ориентированы на продукты, отвечающие недостаточно удовлетворенным медицинским потребностям или обладающие потенциальными значительными терапевтическими преимуществами. FDA реализует такие программы, как «Прорывная терапия», «Ускоренное одобрение», а также «Приоритетный обзор и передовая терапия регенеративной медицины». NMPA активно поддерживает биотехнологические инновации, утвердив соответствующие — «Прорывная терапия», «Приоритетный обзор» и «Условное одобрение». ЕМА также предлагает различные ускоренные программы, среди которых «Условная маркетинговая заявка», «Разрешение в исключительных обстоятельствах» и «Ускоренная оценка» [8].

### Существующие примеры успешной реализации децентрализованного производства CAR-T клеток в медицинских организациях за рубежом

Увеличивающийся спрос на CAR-T клетки на коммерческом рынке привел к их дефициту из-за недостаточных производственных мощностей [9, 10]. В результате время ожидания от лейкофереза до инфузии (vein-to-vein) значительно увеличилось, что негативно сказалось на эффективности терапии [11].

Традиционно на мировом фармацевтическом рынке основной моделью производства лекарственных препаратов был и остается централизованный промышленный метод. Но производство CAR-T клеток в полной мере не может воспользоваться преимуществами промышленного производства, поскольку на сегодняшний день все одобренные коммерческие CAR-T клетки являются аутологичными и поэтому каждая серия предназначена для одного пациента. Значительное увеличение производственных мощностей для данных типов препаратов возможно не за счет масштабирования, а путем создания нескольких параллельных производственных линий или подразделений [12]. К тому же транспортировка исходного материала (Т-клеток пациента) и готового продукта между медицинскими центрами и производственными площадками сопряжена с рисками, связанными с задержками и нарушением целостности материала, и в целом более сложна и затратна, чем для традиционных лекарственных препаратов [13].

В этом контексте децентрализованное, т.е. проводимое непосредственно в медицинских центрах, производство CAR-T клеток представляется эффективным решением, которое может значительно облегчить проблему нехватки мощностей и повысить доступность терапии для пациентов.

В настоящее время регуляторные органы по всему миру изучают подходы для облегчения децентрализованного производства клеточных препаратов. В то время как в США и Китае только рассматривают новые рекомендации по одобрению децентрализованного производства [14], в ЕС уже имеются законодательные механизмы, которые можно использовать для обеспечения производства клеточных препаратов непосредственно в медицинском центре.

### Опыт стран ЕС в области децентрализованного производства CAR-T клеток в медицинских центрах

В странах ЕС в настоящее время существуют три варианта освобождения лекарственных препаратов (в том числе передовой терапии) от централизованной регистрации: 1) госпитальное исключение (hospital exemption, HE); 2) применение для конкретного пациента (named patient use, NPU) и 3) применение в сострадательных целях (compassionate use, CU) [15].

Остановимся более подробно на госпитальном исключении, так как данный вариант освобождения от регистрации был разработан исключительно для лекарственных препаратов передовой терапии, к которым относятся CAR-T клетки [16].

Концепция госпитального исключения закреплена в регламенте ЕС о препаратах для передовой терапии (Regulation (EC) № 1394/2007). В соответствии со ст. 28(2) этого регламента, лекарственные препараты передовой

терапии, которые производятся на нерегулярной основе для отдельных пациентов или небольших групп пациентов в соответствии с правилами надлежущей производственной практики (Good Manufacturing Practices, GMP) и используются в пределах одного и того же государства — члена ЕС в медицинском центре под исключительной профессиональной ответственностью медицинского персонала, освобождаются от стандартных требований к получению регистрационного разрешения [17]. Такое исключение позволяет медицинским центрам производить и применять клеточные препараты без прохождения длительных и дорогостоящих процедур, связанных с получением централизованного регистрационного разрешения от ЕМА. Однако подобное «ослабление» не означает снижение регуляторного надзора. Государства — члены ЕС обязаны обеспечивать соответствие этих продуктов эквивалентным стандартам качества, безопасности и эффективности, как и те, которые были одобрены через централизованную процедуру регистрации [5].

Реализация программы госпитального исключения варьируется в разных государствах — членах ЕС, отражая различия в национальных регуляторных рамках и системах здравоохранения. В то время как некоторые страны установили четкие руководства и регуляторные пути для госпитального исключения, другие все еще разрабатывают свои процессы [18].

В заключение обзора европейского опыта необходимо отметить, что госпитальное исключение играет важную роль в облегчении использования клеточных препаратов в ЕС, предоставляя гибкий регуляторный механизм, который может адаптироваться к потребностям отдельных пациентов. Постоянные усилия по гармонизации и оптимизации реализации госпитального исключения в государствах — членах ЕС необходимы для полного раскрытия его потенциала в обеспечении безопасности пациентов и эффективности продуктов.

### Текущее положение дел в области производства и нормативного регулирования CAR-T клеток в России

На сегодняшний день в России по сравнению со странами ЕС, Америкой и Китаем CAR-T терапия находится на менее продвинутой стадии. По состоянию на июль 2024 г. в стране зарегистрирован лишь один CAR-T клеточный препарат — Кимрая (тисагенлеклейцел) от швейцарской компании Novartis [19].

На основании открытых данных можно заключить, что в России разработкой и исследованием CAR-T клеток занимаются только крупные федеральные государственные центры, среди которых ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», ФГБУ «НМИЦ гематологии», ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», ФГБУ «НМИЦ радиологии» и ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова», которые получают финансовую поддержку государства в виде грантов или благотворительных фондов.

Сложности в организации производства делают бизнес менее привлекательным. Тем не менее с развитием регуляторной базы и решением вопроса о включении клеточной терапии в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи возможны положительные изменения, которые могут

стимулировать частные компании к активному участию в развитии CAR-T терапии в России.

### **Нормативное регулирование производства CAR-T в России**

В настоящее время CAR-T клетки в России могут классифицироваться как биомедицинские клеточные продукты (БМКП) или высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП).

Понятие БМКП, появившееся в России с принятием Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (Федеральный закон № 180-ФЗ), определяется как комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения, и/или фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и/или медицинскими изделиями [20]. БМКП выделили в отдельную группу, которая не является группой лекарственных препаратов и регулируется отдельными федеральными законами и нормативными актами, для организации их производства были разработаны правила надлежащей практики по работе с БМКП [21].

Надзорный орган, осуществляющий контроль за обращением БМКП, — Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). На май 2024 г. в России было выдано всего пять лицензий на производство БМКП [22].

Понятие ВТЛП в национальном праве вводится с 30 января 2024 г. после внесения изменений [23] в Федеральный закон 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и подразумевает «генотерапевтический лекарственный препарат для медицинского применения, или лекарственный препарат на основе соматических клеток для медицинского применения, или тканеинженерный лекарственный препарат (препарат тканевой инженерии)» [24]. До этого момента понятие ВТЛП было отражено только в наднациональном праве — в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [25]. Таким образом существовала правовая неопределенность, заключающаяся в двойственности регулирования обращения клеточных продуктов.

Учитывая, что в России разработкой и исследованием CAR-T клеток занимаются преимущественно «академические» центры, можно предположить, что для нашей страны более предпочтительна децентрализованная модель производства клеточных препаратов, поскольку для «академических» центров главная цель — обеспечение быстрого доступа к передовой терапией в первую очередь собственных пациентов, а не извлечение прибыли. Для реализации данной модели профессиональное сообщество неоднократно заявляло о необходимости освобождения от регистрации клеточных препаратов, производимых непосредственно в медицинских центрах для собственных нужд, т.е. создание нормативной базы для госпитального исключения по аналогии с программой, принятой в ЕС.

В 2024 г. были разработаны новые и внесены изменения в существующие нормативные акты для создания единого подхода в обращении клеточных препаратов. Так, для избежания двойного регулирования клеточных

продуктов были внесены вступившие в силу 1 апреля 2024 г. изменения в Федеральный закон № 180-ФЗ [20] об исключении БМКП, одновременно являющихся ВТЛП, из предмета регулирования данного закона [26]. Одновременно в рамках изменений в Федеральный закон № 180-ФЗ вводится ст. 32.1 «Обращение биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт», а также появляется информация, что данные БМКП не подлежат государственной регистрации.

Таким образом, для БМКП, одновременно являющихся ВТЛП, которые не подлежат регистрации, имея в виду исполнение индивидуального медицинского назначения для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, сохраняется регулирование Федеральным законом № 180-ФЗ [20], что подтверждается в пояснительной записке к вносимым изменениям [27].

Для регулирования обращения индивидуальных БМКП, помимо изменений в Федеральный закон № 180-ФЗ [20], опубликованы два новых нормативных акта, которые вступили в силу 1 сентября 2024 г., — постановления Правительства РФ от 28 марта 2024 г. № 384 «Об утверждении Правил обращения биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт» [28] и от 28 марта 2024 г. № 385 «Об утверждении Правил предоставления, подтверждения и отмены разрешения на производство и применение биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения» [29]. Согласно введенным нормативным актам, основанием для предоставления разрешения является положительное заключение этической и биомедицинской экспертизы.

Кроме того, для получения разрешения на производство и применение индивидуального БМКП вводятся следующие обязательные требования к медицинской организации:

- наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности (включающей работы, при выполнении которых применяются БМКП и анестезиология, реаниматология или реаниматология);
- наличие лицензии на осуществлении деятельности по производству БМКП (за исключением производства БМКП для целей клинических и доклинических исследований);
- наличие отделения (палаты) интенсивной терапии и реанимации.

В результате внесения изменений в нормативные акты и принятия новых разработкам клеточных препаратов станет легче определить, в каком регуляторном поле им следует работать. Если клеточные продукты предназначены только для собственных нужд, то они будут классифицироваться как индивидуальные БМКП. Если же цель производства заключается в реализации клеточных продуктов другим центрам и вводе препаратов в гражданский оборот, то их нужно классифицировать как ВТЛП с получением регистрационного удостоверения.

### **Организация производства CAR-T клеток в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Центр) — ведущее медицинское учреждение в России, специализирующееся на детской гематологии, онкологии и иммунологии. Центр предоставляет передовые медицинские услуги, проводит научные исследования и занимается подготовкой высококвалифицированных специалистов.

Первые шаги по организации производства CAR-T клеток в Центре начались в 2015 г. с наблюдательной стажировки в медицинском центре в США, где работала одна из пионерских групп, разработавших технологию производства CAR-T клеток. Для обеспечения быстрого доступа пациентов к передовой терапии было решено перенести готовую технологию производства, а не разрабатывать собственный продукт. Технологическим партнером стала немецкая компания Miltenyi Biotec, которая уже имела готовое решение по автоматизированному процессу производства CAR-T клеток в закрытой системе, оборудованное для контроля качества и необходимые расходные материалы [30]. Процесс трансфера технологии длился два года, и первый CAR-T препарат для пациента был произведен в феврале 2018 г.

В мае 2022 г. нам была выдана лицензия на производство не зарегистрированных в Российской Федерации БМКП для целей доклинических и клинических исследований. После постройки новой производственной площадки в октябре 2023 г. в лицензию внесены новые виды деятельности, необходимые для получения разрешения на производство индивидуального БМКП, а именно производство аллогенных БМКП и аутологичных БМКП. Это стало важным шагом на пути к обеспечению стабильного и отвечающего требованиям правил надлежащей практики производства БМКП для наших пациентов.

Однако соответствующая лицензия не дала карт-бланш на использование CAR-T клеток в Центре. Руководством Центра и коллегией экспертов было принято решение применять такие препараты только в крайних случаях, когда пациент находился в критическом состоянии и не имел других вариантов лечения. Решение о применении CAR-T клеток в подобных ситуациях принималось консилиумом врачей, который взвешивал все риски и потенциальные выгоды для пациента. Таким образом, с февраля 2018 по июнь 2024 г. было произведено более 200 CAR-T клеточных продуктов для лечения рецидивирующего/рефрактерного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей и молодых взрослых. Для таких пациентов были исчерпаны стандартные методы терапии, а единственным шансом на выживание мог быть инновационный подход, такой как CAR-T терапия.

Этот подход к назначению препаратов можно сравнить с одним из принятых в ЕС показаний для освобождения от регистрации — «Применение в сострадательных целях» (compassionate use, CU). По этой программе допускается использовать лекарственные препараты, которые не прошли полную регистрацию, но жизненно необходимы для пациентов с тяжелыми или редкими заболеваниями. CU предоставляет отдельную нормативную базу и регулируемые условия для применения таких препаратов, что обеспечивает безопасность пациентов и позволяет им получить доступ к новейшим методам лечения.

В России отсутствует аналогичная нормативная база, которая регулировала бы применение лекарств или терапии в сострадательных целях. Это означает, что каждая ситуация требует индивидуального подхода, а решения принимаются на уровне медицинских учреждений и специалистов, без единых правил или протокола на государственном уровне.

Таким образом, несмотря на наличие лицензии на производство CAR-T клеток, их применение все еще ограничено. Это создает дополнительную бюрократическую нагрузку на медицинские учреждения и специалистов, а также затрудняет доступ пациентов к потенциально спасительным методам лечения.

Организация производства CAR-T клеток в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» стала важным шагом в развитии передовых медицинских технологий в России. Успешное внедрение этой инновационной терапии для лечения сложных онкологических заболеваний у детей открывает новые горизонты для дальнейших исследований и улучшения клинической практики.

### **Вызовы и препятствия, с которыми сталкиваются медицинские организации при внедрении производства CAR-T клеток**

511

Несмотря на многочисленные преимущества CAR-T терапии, ее внедрение в клиническую практику сталкивается с рядом следующих серьезных проблем.

**Высокие затраты.** Разработка и производство CAR-T клеток требует значительных финансовых вложений. Высокая стоимость оборудования, расходных материалов и сложные процессы производства делают эту терапию доступной для ограниченного числа медицинских центров.

**Сложные регуляторные условия.** Регулирование производства и применения CAR-T клеток требует строгого соблюдения многочисленных нормативных актов. В России до недавнего времени существовала правовая неопределенность, связанная с двойным регулированием клеточных продуктов, что усложняло процесс получения необходимых разрешений и лицензий.

**Ограниченная инфраструктура.** Для производства CAR-T клеток необходимы специализированные «чистые» помещения, оборудование для контроля качества и квалифицированный персонал. Организация таких условий требует времени и значительных инвестиций.

**Финансовые риски.** Высокие затраты на разработку и производство CAR-T клеток связаны с большими финансовыми рисками. Частные компании могут отказаться от проектов из-за неопределенности в возврате инвестиций и сложности выхода на рынок.

**Необходимость в квалифицированных кадрах.** Производство и применение CAR-T клеток требует высококвалифицированных специалистов. Подготовка таких кадров требует времени и значительных ресурсов, что может быть препятствием для быстрого внедрения этой технологии.

Развитие CAR-T терапии в России имеет огромный потенциал для улучшения лечения онкологических заболеваний. Однако успешное внедрение этой передовой технологии сталкивается с серьезными вызовами, которые требуют комплексного подхода и активного сотрудничества между государственными учреждениями, частными компаниями и регуляторными органами. Успешное преодоление этих препятствий позволит значительно

повысить доступность и эффективность CAR-T терапии для пациентов в России.

### Заключение

Развитие и внедрение CAR-T терапии в России — важный шаг к более эффективному лечению онкологических заболеваний. Несмотря на отставание по количеству клинических испытаний и зарегистрированных препаратов по сравнению с ЕС, США и Китаем, наблюдается значительный прогресс в этой области. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» продемонстрировал успешную организацию децентрализованного производства CAR-T клеток, что открывает новые горизонты для лечения пациентов с тяжелыми формами рака, не поддающимися традиционным методам терапии.

Основные итоги исследования показывают, что CAR-T терапия обладает высокой эффективностью, но ее внедрение сталкивается с рядом препятствий, включая высокие затраты на инфраструктуру, сложные регуляторные условия и потребность в квалифицированных кадрах. Эти вызовы требуют активного сотрудничества государственных и частных структур, развития нормативной базы и увеличения инвестиций в научные исследования. Важным шагом станет включение CAR-T терапии в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи или другие источники возмещения расходов медицинских центров.

Практическая значимость исследования заключается в необходимости дальнейшего развития нормативной базы и создания условий для более широкого использования CAR-T терапии. Важным шагом станет разработка программ освобождения от регистрации, которые включают не только разрешение на производство и применение индивидуальных БМКП, но и программы применения в сострадательных целях. Также, по нашему мнению, необходимо разработать полноценную нормативную базу для клинических исследований, инициированных исследователями (investigator initiated trial, ИИТ), которые

в настоящее время практически не регулируются в России и находятся в «серой» зоне. С опорой на пример организации таких клинических исследований в Китае это позволило бы «академическим» центрам более активно участвовать в разработке и тестировании новых медицинских технологий, а также проводить независимые исследования, направленные на улучшение и оптимизацию существующих методов терапии.

Особое внимание следует уделить децентрализованному производству CAR-T клеток, что позволит обеспечивать быстрый доступ к передовой терапии для тяжелобольных пациентов и способствовать развитию локальных компетенций и технологий, улучшая общую инфраструктуру медицинской помощи в стране.

В заключение можно сказать, что развитие CAR-T терапии в России является стратегически важным направлением, которое имеет потенциал кардинально изменить подход к терапии онкологических заболеваний, в том числе трудноизлечимых.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.А. Бадрин — сбор, анализ и обобщение данных, написание текста рукописи, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи; М.А. Масчан — вклад в концепцию, критический пересмотр и одобрение текста рукописи; Д.Е. Першин — анализ и описание медицинских данных; Н.В. Пятигорская — вклад в концепцию, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Poorebrahim M, Sadeghi S, Fakhr E, et al. Production of CAR T-cells by GMP-grade lentiviral vectors: latest advances and future prospects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(6):393–419. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1633512>
- Bach PB, Giralto SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475 000 Cancer Drug. *JAMA*. 2017;318(19):1861–1862. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.15218>
- Lock D, Monjezi R, Brandes C, et al. Automated, scaled, transposon-based production of CAR T cells. *J Immunother Cancer*. 2022;10(9):e005189. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005189>
- Yin C, Gao J, Li G, et al. Gene and cell therapies in China: booming landscape under dual-track regulation. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):139. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01354-9>
- European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicinal products: Overview. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview/> (accessed: 10.06.2024).
- Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, et al. Advanced therapy medicinal products' translation in Europe: a developers' perspective. *Front Med*. 2022;9:757647. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.757647>
- Vucinic V, Quaiser A, Lückemeier P, et al. Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:713401. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713401>
- Kourelis T, Bansal R, Patel K, et al. Ethical challenges with CAR T slot allocation with idecabtagene vicleucel manufacturing access. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16\_suppl):e20021–e20021. doi: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.e20021](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20021)
- Ahmed N, Wesson W, Mushtaq MU, et al. “Waitlist mortality” is high for myeloma patients with limited access to BCMA therapy. *Front Oncol*. 2023;13:1206715. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1206715>
- Locke F, Hu Z, Siddiqi T, et al. Real-World Impact of Time from Leukapheresis to Infusion (Vein-to-Vein Time) in Patients with Relapsed or Refractory (r/r) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Treated with Axicabtagene Ciloleucel. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):7512–7515. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-155603>
- Abou-el-Enein M, Elsallab M, Feldman S, et al. Scalable Manufacturing of CAR T Cells for Cancer Immunotherapy. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(5):408–422. doi: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-21-0084>
- Papathanasiou M, Stamatis C, Lakelin M, et al. Autologous CAR T-cell therapies supply chain: challenges and opportunities? *Cancer Gene Ther*. 2020;27(10–11):799–809. doi: <https://doi.org/10.1038/s41417-019-0157-z>

13. Coppens D, Hoekman J, De Bruin M, et al. Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries. *Cytotherapy*. 2020;22(10):592–600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.04.092>
14. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. and Peter Marks, M.D., Ph.D., Director of the Center for Biologics Evaluation and Research on new policies to advance development of safe and effective cell and gene therapies. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-peter-marks-md-phd-director-center-biologics/> (accessed: 01.07.2024).
15. European Medicines Agency (EMA). Compassionate use. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use> (accessed: 10.06.2024).
16. Coppens D, Gardarsdottir H, Bruin M, et al. Regulating Advanced Therapy Medicinal Products through the Hospital Exemption: an analysis of regulatory approaches in nine EU countries. *Regen Med*. 2020;15(8):2015–2028. doi: <https://doi.org/10.2217/rme-2020-0008>
17. Regulation (EC) No. 1394/2007 of The European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 (Text with EEA relevance). Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32007R1394>
18. Cuende N, Ciccocioppo R, Forte M, et al. Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products. *Cytotherapy*. 2022;24(7):686–690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.03.007>
19. Регистрационное удостоверение ЛП-№(002162)-(РГ-РУ). Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b10523c-a956-455d-bf97-ef27653f3e44) (accessed: 01.07.2024).
20. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Federal Law of Russian Federation of 23 June 2016 No. 180-FZ “O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh”. (In Russ.)] Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/federalnyy-zakon-ot-23-iyunya-2016-g-180-fz-o-biomeditsinskikh-kletochnykh-produktah> (accessed: 15.07.2024).
21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 августа 2018 г. № 512н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 8 August 2018 No. 512n “Ob utverzhdenii Pravil nadlezhachey praktiki po rabote s biomeditsinskimi kletochnymi produktami”. (In Russ.)] Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201810310049?ysclid=lyrxqoyp840924440> (accessed: 15.07.2024).
22. Единый реестр лицензий. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Available from: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/licenses/> (accessed: 01.07.2024).
23. Федеральный закон РФ от 30 января 2024 г. № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” и статьи 1 и 4 Федерального закона “О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”” и Федеральный закон “О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств””». [Federal Law of Russian Federation of 30 January 2024 No. 1-FZ “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv i stat’i 1 i 4 Federal’nogo zakona “O vnesenii izmeneniy v Federal’nyy zakon “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv”” i Federal’nyy zakon “O vnesenii izmeneniy v Federal’nyy zakon “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv”””. (In Russ.)] Available from: [http://publication.pravo.gov.ru/Document/0001202401300032?ysclid=lyps9aj83w594975588](http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202401300032?ysclid=lyps9aj83w594975588) (accessed: 15.07.2024).
24. Федеральный закон от 12 апреля 2024 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation of 12 April 2024 No. 61-FZ “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv”. (In Russ.)] Available from: <http://government.ru/docs/all/99466/> (accessed: 15.07.2024).
25. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Council EEC of 3 November 2016 No. 78 “O Pravilah registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya”. (In Russ.)] Available from: <https://rlp.minzdrav.gov.ru/doc/13999-reshenie-soveta-evrazijskoj-ekonomicheskoy-komissii-ot-03-11-2016-n-78-red-ot-23-09-2022-o-pravilah-registratsii-i-ekspertizy-lekarstvennykh-sredstv-dlya-meditsinskogo-primeneniya>. (accessed: 15.07.2024).
26. Федеральный закон от 4 августа 2023 г. № 466-ФЗ «О внесении изменений в статью 4 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств” и Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах”». [Federal Law of Russian Federation of 4 August 2023 No. 61-FZ “O vnesenii izmeneniy v stat’yu 4 Federal’nogo zakona “Ob obrashenii lekarstvennykh sredstv” i Federal’nyy zakon “O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh”. (In Russ.)] Available from: <http://government.ru/docs/all/148927/> (accessed: 15.07.2024).
27. Пояснительная записка к законопроекту № 289043-8. Система обеспечения законопроектной деятельности. Available from: [https://sozd.duma.gov.ru/bill/289043-8#bh\\_histrs](https://sozd.duma.gov.ru/bill/289043-8#bh_histrs) (accessed: 15.07.2024).
28. Постановление Правительства РФ от 28 марта 2024 г. № 384 «Об утверждении Правил обращения биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28 March 2024 No. 384 “Ob utverzhdenii Pravil obrashcheniya biomeditsinskikh kletochnykh produktov, prednaznachennykh dlya ispolneniya individual’nogo meditsinskogo naznacheniya biomeditsinskogo kletochnogo produkta, spetsial’no proizvedennogo dlya otdel’nogo patsienta neposredstvenno v meditsinskoy organizatsii, v kotoroy primenyaetsya dannyu biomeditsinskiy kletochnyy produkt”. (In Russ.)] Available from: <http://government.ru/docs/all/152710/> (accessed: 15.07.2024).
29. Постановление Правительства РФ от 28 марта 2024 г. № 385 «Об утверждении Правил предоставления, подтверждения и отмены разрешения на производство и применение биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28 March 2024 No. 385 “Ob utverzhdenii Pravil predostavleniya, podtverzhdeniya i otmeny razresheniya na proizvodstvo i primeneniye biomeditsinskikh kletochnykh produktov, prednaznachennykh dlya ispolneniya individual’nogo meditsinskogo naznacheniya”. (In Russ.)] Available from: <http://government.ru/docs/all/152712/> (accessed: 15.07.2024).
30. Zhu F, Shah N, Xu H, et al. CAR-T Cell Production Using the Clinimacs Prodigy System. *Blood*. 2016;128(22):5724. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5724.5724>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Пятигорская Наталья Валерьевна**, д.фарм.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Natalia V. Pyatigorskaya*, PhD of Pharmaceutical Sciences, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 119048, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russia]; **e-mail:** pyatigorskaya\_n\_v@staff.sechenov.ru, **SPIN-код:** 8128-1725, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

**Масчан Михаил Александрович**, д.м.н., профессор [*Michael A. Maschan*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** michael.maschan@dgoi.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

**Бадрин Евгений Александрович**, химик-эксперт медицинской организации [*Evgeny A. Badrin*]; **e-mail:** evgeny.badrin@dgoi.ru, **SPIN-код:** 4458-4292, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8678-9705>

**Першин Дмитрий Евгеньевич**, к.м.н. [*Dmitry E. Pershin*, MD, PhD]; **e-mail:** dimprsh@icloud.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

О.Г. Шаршова<sup>1</sup>, Т.В. Чубаров<sup>1</sup>, В.А. Петеркова<sup>2</sup>,  
О.А. Жданова<sup>1</sup>, А.И. Артющенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,  
Воронеж, Российская Федерация

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Российская Федерация

## Эффективность и безопасность применения лираглутида в терапии детского ожирения

**Обоснование.** Ожирение у детей остается одной из ведущих проблем здравоохранения. Рекомендации по диетотерапии и изменению образа жизни не всегда выполняются пациентами и часто не приводят к снижению массы тела. Перспективным направлением терапии ожирения является применение лираглутида. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения аналога глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида) в терапии ожирения у детей. **Методы.** Проведено одноцентровое проспективное неконтролируемое исследование применения лираглутида у детей 12–18 лет с конституционально-экзогенным ожирением в течение 12 мес. Оценивалось снижение SDS индекса массы тела (ИМТ) на 0,25 и более, наличие осложнений ожирения, жалоб и изменения лабораторных показателей при применении препарата. Статистический анализ данных проводился с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения (CO), 95%-х доверительных интервалов, а также медианы и интерквартильного размаха (Me [25; 75]). **Результаты.** В исследование вошли 68 пациентов 12–18 лет, из них с ожирением II степени 14 (20,6%), III степени — 40 (58,8%) и морбидным ожирением — 14 (20,6%) обследуемых. Коморбидную патологию имел 61 ребенок (89,7%), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (у 60,3% детей) и нарушения углеводного обмена (в 41,1% случаев) чаще регистрировались у детей с морбидным ожирением ( $p < 0,05$ ). Снизил SDS ИМТ 76,5% пациентов, в том числе 47 детей — более чем на 0,25. Сохранили массу тела (SDS ИМТ  $\pm 0,05$ ) 3 (4,4%) ребенка и 7 (10,3%) пациентов увеличили массу тела. Через 12 мес терапии масса тела снизилась с  $100,5 \pm 19,7$  до  $99,2 \pm 20,5$  кг ( $p < 0,001$ ), в среднем — на 6 кг (5,7%); SDS ИМТ — с  $3,49 \pm 0,66$  до  $2,82 \pm 1,12$  ( $p < 0,001$ ), в среднем — на 0,67 (19,2%). Частота встречаемости артериальной гипертензии снизилась с 30,9 до 4,8% ( $p < 0,004$ ); нарушений углеводного обмена — с 41,1 до 19,4% ( $p = 0,004$ ); дислипидемии — с 20,6 до 9,7%; НАЖБП — с 60,3 до 50%. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 10 (14,7%) пациентов при плановом повышении дозы препарата, у 5 (7,4%) пациентов максимальная переносимая доза составила 2,4 мг. **Заключение.** Лираглутид показал хорошую эффективность в терапии ожирения у детей — положительная динамика массы тела по окончании терапии через 8–12 мес достигнута у 76,5% пациентов, 4,4% детей стабилизировали массу тела. Уменьшение массы тела пациентов сопровождалось улучшением метаболических показателей и уменьшением выявления осложнений ожирения. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта возникали в период увеличения дозы, проходили при коррекции пищевого поведения и не требовали отмены терапии.

**Ключевые слова:** аналог глюкагоноподобного пептида-1, лираглутид, ожирение, дети

**Для цитирования:** Шаршова О.Г., Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Жданова О.А., Артющенко А.И. Эффективность и безопасность применения лираглутида в терапии детского ожирения. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):515–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18011>

### Обоснование

Несмотря на широкое изучение данной проблемы, ожирение продолжает стремительно распространяться. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ни одно государство в Европейском регионе не достигнет цели по прекращению роста ожирения к 2025 г. [1]. В настоящий период времени около 39 млн детей до 5 лет и более 340 млн детей в возрасте 5–19 лет во всем мире страдают ожирением [1]. Среди школьников в Европе каждый третий, а среди подростков — каждый четвертый имеет избыточную массу тела или ожирение [1]. Согласно прогнозу Всемирной федерации по борьбе с ожирением, к 2035 г. 39% детей будут иметь избыточную массу тела или ожирение по сравнению с 22% в 2020 г. [2]. По данным метаобзора данных за прошедшие 15 лет, который был опубликован В.Л. Грицинской и соавт. в 2022 г., в Российской Федерации распространенность детского ожирения отличается в разных регионах, наибольшая — в Республике Бурятия (24,5%) и Омской области (23,9%). В среднем избыточная масса тела и ожирение встречались у 23,5% детского населения России [3]. В Воронежской области прирост заболеваемости ожирением среди детей до 14 лет с 2012 по 2021 г. составил

72,2%, подростков 15–17 лет с 2012 по 2019 г. — 171,7% [4], с 2012 по 2023 г. отмечается рост заболеваемости и распространенности ожирения у детей и подростков, превышающий показатели по Российской Федерации [5]. Также увеличивается число коморбидных ожирению заболеваний — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), артериальной гипертензии (АГ), нарушений углеводного обмена и пр. [6, 7].

Терапия ожирения основана на диетотерапии и подбore дозированных физических упражнений, однако, как показывает практика, часто данные меры не являются достаточно эффективными [8, 9]. Исследование, выполненное в Эндокринологическом центре ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, показало, что за 6–12 мес получить положительные результаты по снижению или удержанию массы тела удалось только 17,1% пациентов [10]. Выбор лекарственных препаратов, применяемых в терапии ожирения у детей, ограничен. В 2021 г. в России одобрено применение лираглутида — аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) для лечения ожирения у детей с 12 лет. Препарат замедляет переваривание пищи и кишечную перистальтику, кроме того, к его действию чувствительны нейроны центральной и периферической нервной системы, их стимуляция приводит

к длительному сохранению чувства насыщения и подавлению чувства голода. Итогом действия лираглутида будет уменьшение содержания жировой ткани в организме и снижение массы тела [11, 12].

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности применения лираглутида не только для снижения массы тела, но и для уменьшения распространенности осложнений ожирения [13].

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности применения лираглутида в терапии конституционально-экзогенного ожирения у детей.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое обсервационное одновыборочное проспективное неконтролируемое исследование применения лираглутида для лечения ожирения у детей в возрасте от 12 до 18 лет, проживающих в г. Воронеже и районах Воронежской области.

### Критерии соответствия

Популяция: дети 12–18 лет, проживающие в г. Воронеже и районах Воронежской области, с учетом критериев включения и исключения.

**Критерии включения:** дети в возрасте от 12 до 18 лет, вне зависимости от пола, имеющие ожирение II–III степени и морбидное ожирение (стандартное отклонение (standard deviation score) индекса массы тела (SDS ИМТ)  $\geq 2,5$ ), масса тела — 60 кг и более.

**Критерии не включения:** возраст пациентов менее 12 лет; больные с гипоталамическим, моногенным, синдромальным, ятрогенным ожирением и ожирением при нейроэндокринных заболеваниях, а также нежелание пациентов участвовать в исследовании.

### Условия проведения

Эндокринологическое отделение ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия.

### Продолжительность исследования

С июля 2022 по июнь 2024 г.

### Описание медицинского вмешательства

Пациенты получали лираглутид в виде подкожных инъекций с увеличением дозы каждую неделю с 0,6 до 3,0 мг. Эффективность и безопасность применения препарата оценивались через 1, 4, 8 и 12 мес от начала терапии.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования:** снижение SDS ИМТ на 0,25 единицы и более.

#### Дополнительные исходы исследования:

- уменьшение частоты встречаемости осложнений ожирения у детей;
- наличие или отсутствие жалоб и других реакций при применении препарата.

### Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ результатов исследования проведен в подгруппах детей с разной динамикой массы тела:

O.G. Sharshova<sup>1</sup>, T.V. Chubarov<sup>1</sup>, V.A. Peterkova<sup>2</sup>, O.A. Zhdanova<sup>1</sup>, A.I. Artyushenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University Named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

<sup>2</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russian Federation

## Effectiveness and Safety of Liraglutide in the Treatment of Childhood Obesity

**Background.** Childhood obesity remains one of the leading health problems. Recommendations for diet therapy and lifestyle changes are not always followed by patients and often do not lead to weight loss. The use of the drug liraglutide is promising in the treatment of childhood obesity.

**Aims** — to evaluate the effectiveness and safety of using a glucagon-like peptide-1 analogue (liraglutide) in the treatment of obesity in children.

**Methods.** A single-center prospective uncontrolled study of the use of liraglutide in children aged 12–18 years with constitutionally exogenous obesity for 12 months was conducted. The dynamics of BMI SDS (a reduction of 0.25 units or more), the presence or absence of obesity complications, complaints, and changes in laboratory indicators during the use of the drug were evaluated. Statistical analysis of the data was carried out with calculations of the arithmetic mean (M), standard deviation (SD), 95% confidence intervals, as well as the median and interquartile range (Me [25; 75]). **Results.** The study included 68 patients aged 12–18 years with obesity of varying degrees: 14 (20.6%) patients with grade II obesity, 40 (58.8%) children with grade III obesity, and 14 (20.6%) patients with morbid obesity. Comorbid conditions were present in 61 (89.7%) children. Non-alcoholic fatty liver disease (in 60.3% of children) and carbohydrate metabolism disorders (in 41.1% of cases) were more frequently registered in children with morbid obesity ( $p < 0.05$ ). A reduction in BMI SDS was observed in 76.5% of patients, including 47 children who had a reduction of more than 0.25 kg/m<sup>2</sup>. Three (4.4%) children maintained their weight (BMI SDS dynamics  $\pm 0.05$ ), and 7 (10.3%) patients increased their body mass. After 12 months of therapy, body weight decreased from 100,5  $\pm$  19,7 to 99,2  $\pm$  20,5 kg ( $p < 0,001$ ), an average reduction of 6 kg (5,7%), and BMI SDS from 3,49  $\pm$  0,66 to 2,82  $\pm$  1,12 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), an average reduction of 0,67 kg/m<sup>2</sup> (19,2%). The incidence of arterial hypertension decreased from 30.9 to 4.8% ( $p < 0.004$ ), carbohydrate metabolism disorders from 41.1 to 19.4% ( $p = 0.004$ ), dyslipidemia from 20.6 to 9.7%, and non-alcoholic fatty liver disease from 60.3 to 50%. Gastrointestinal side effects were reported by 10 (14.7%) patients during planned dose escalation, and in 5 patients (7.4%), the maximum tolerable dose was 2.4 mg. **Conclusions.** Liraglutide has shown good efficacy in the treatment of obesity in children — positive body weight dynamics at the end of therapy after 8–12 months was achieved in 76.5% of patients, 4.4% of children stabilized body weight. The decrease in patients' body weight was accompanied by an improvement in metabolic parameters and a decrease in the detection of obesity complications. Gastrointestinal side effects were noted in 14.7% of patients during dose escalation and did not require discontinuation of therapy thereafter.

**Keywords:** glucagon-like peptide-1 receptor agonists, liraglutide, obesity, children

**For citation:** Sharshova OG, Chubarov TV, Peterkova VA, Zhdanova OA, Artyushenko AI. Effectiveness and Safety of Liraglutide in the Treatment of Childhood Obesity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):515–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18011>

- снизили SDS ИМТ более 0,25;
- снизили SDS ИМТ менее 0,25;
- без динамики;
- увеличили массу тела.

### Методы регистрации исходов

Проводились следующие исследования:

- 1) оценка длины тела, массы тела, расчет ИМТ и SDS ИМТ до терапии и через 1, 4, 8, 12 мес от начала лечения;
- 2) опрос пациентов для выявления жалоб, возникающих при применении препарата;
- 3) диагностика осложнений ожирения — на основании результатов биохимического исследования крови (холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, глюкоза, амилаза, креатинин, билирубин), данных ультразвукового исследования печени, суточного мониторирования артериального давления.

Основной критерий оценки эффективности лечения — снижение SDS ИМТ на 0,25 [14]. Достижение данного уровня снижения ИМТ является значимым показателем эффективности терапии ожирения [15].

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 4 от 25 сентября 2019 г.). Стадии исследования соответствуют законодательству Российской Федерации и международным этическим нормам. От всех пациентов и законных представителей получено информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался, включены все дети, которые начали получать лираглутид в 2022–2023 гг.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ данных выполнен с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 5.1. Проверка соответствия полученного распределения с нормальным выполнялась с применением критерия Шапиро–Уилка. Данные указаны в виде средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $CO$ ), 95%-го доверительного интервала ( $ДИ$ ), а также медианы и интерквартильного размаха ( $Me$  [25; 75]). Для качественных признаков рассчитаны абсолютная и относительная частоты встречаемости. Для сравнения независимых выборок применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Сравнение групп детей до и после терапии проводилось методом дисперсионного анализа повторных измерений. Оценка степени согласованности между разными группами пациентов выполнена с применением коэффициента конкордации Кендалла. При проверке статистических гипотез принимался 5%-й уровень значимости.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Дети получали лираглутид в течение 12 мес в виде подкожных инъекций в область живота, бедра или плеча ежедневно в следующей дозировке: 0–1-я нед — 0,6 мг; 1–2-я нед — 1,2 мг; 3–4-я нед — 1,8 мг; 5–6-я нед — 2,4 мг; с 6-й нед и далее — 3,0 мг. Безопасность и эффективность лечения оценивались на стационарном визите спустя 1, 4 мес от начала лечения и при амбулаторном посещении эндокринолога через 8 мес. Спустя 12 мес терапии препаратом ребенок проходил стационарное обследование для заключительной оценки применения лираглутида.

Терапия проводилась у 68 пациентов 12–18 лет, имеющих ожирение II–III степени и морбидное ожирение, медиана возраста — 14,3 года (13,2; 15,3). Среди детей было больше мальчиков — 43 ребенка (63,2%), девочки — 25 детей (36,8%).

Ожирение II степени было у 14 (20,6%) пациентов, III степени — у 40 (58,8%), морбидное ожирение — у 14 (20,6%) обследуемых. Соотношение пациентов по полу и возрасту приведено в табл. 1.

Среди детей с ожирением II степени преобладали девочки, тогда как среди детей с более тяжелыми степенями ожирения чаще встречались мальчики, достоверных отличий между группами не получено. Во всех группах пациентов преобладали подростки в возрасте от 15 до 18 лет.

Среди всех пациентов 61 (89,7%) ребенок имел коморбидную патологию, наиболее часто встречалась НАЖБП (табл. 1, 2). АГ чаще наблюдалась у детей, имеющих морбидное ожирение, а частота регистрации дислипидемии была сопоставима в разных группах исследуемых (см. табл. 1).

НАЖБП была самым частым осложнением ожирения (60,3% пациентов), нарушения углеводного обмена регистрировались в 41,1% случаев, реже наблюдались АГ и дислипидемия. Среди пациентов с различными осложнениями ожирения было больше мальчиков (см. табл. 2). Это связано с тем, что мальчики преобладали среди пациентов с III степенью ожирения и морбидным ожирением.

Таблица 1. Характеристики пациентов с разной степенью ожирения

Показатель	Ожирение			p
	II степени	III степени	Морбидное	
Пол, абс. (%): мальчики девочки	5 (35,7) 9 (64,3)	24 (60,0) 16 (40,0)	9 (64,3) 5 (35,7)	0,225
Возраст, лет, абс. (%): 12–14 15–18	5 (35,7) 9 (64,3)	11 (27,5) 29 (72,5)	4 (28,6) 10 (71,4)	0,842
Коморбидная патология, абс. (%): неалкогольная жировая болезнь печени нарушения углеводного обмена артериальная гипертензия дислипидемия	6 (42,9) 4 (28,6) 0 3 (21,4)	23 (57,5) 13 (32,5) 14 (35,0) 8 (20,0)	12 (85,7) 11 (78,6) 7 (50,0) 3 (21,4)	<b>0,046</b> <b>0,006</b> 0,355 0,964
Всего детей	14 (100)	40 (100)	14 (100)	

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у детей с ожирением

Показатель	Всего, абс. (%)*	Пол, абс. (%)		p
		Мальчики	Девочки	
Неалкогольная жировая болезнь печени	41 (60,3)	27 (65,9)	14 (34,1)	0,222
Нарушения углеводного обмена	28 (41,1)	15 (53,6)	13 (46,4)	1,000
Артериальная гипертензия	21 (30,9)	13 (61,9)	8 (38,1)	0,651
Дислипидемия	14 (20,6)	9 (64,3)	5 (35,7)	0,703

\* Указана доля всех пациентов, вошедших в исследование.

Не имели осложнений 7 детей с ожирением II степени (6 девочек, 1 мальчик). Кроме указанных осложнений ожирения у пациентов отмечались нарушения полового развития у 8 детей (11,8%), гинекомастия — у 21 (30,9%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 5 (7,4%) детей.

Все пациенты получали медикаментозную терапию ожирения аналогом ГПП-1 лираглутидом длительностью до 12 мес. Один из пациентов отказался от продолжения терапии через 1 мес от начала лечения. Через 4 мес терапии отказались от дальнейшего лечения 5 пациентов, все они снизили массу тела в период приема препарата. Снижение SDS ИМТ у пациентов, которые закончили терапию лираглутидом раньше 12 мес, составило от 0,26 до 0,4.

**Основные результаты исследования**

Для анализа эффективности терапии лираглутидом выполнена оценка динамики SDS ИМТ у пациентов (рис. 1).

Положительная динамика (уменьшение SDS ИМТ на 0,25 и более) отмечена у 47 детей (69,1% всех пациентов, вошедших в исследование), 5 (7,4%) детей снизили SDS ИМТ, но менее чем на 0,25. Сохранили массу тела (динамика SDS ИМТ ± 0,05) 3 (4,4%) ребенка и 7 (10,3%) пациентов увеличили массу тела (SDS ИМТ увеличился более 0,05) (см. рис. 1).

Отказались от лечения через 8 мес и позже от начала терапии 10 пациентов. Один ребенок продолжал прибавлять массу тела (динамика SDS ИМТ составила 0,06), остальные дети снизили SDS ИМТ тела от 0,09 до 0,98.

За 1-й мес терапии уменьшили степень с морбидного ожирения до III степени — 2 пациента (2,9% от всех детей,

получавших лираглутид), с III до II степени — 9 (13,2%) пациентов, со II до I степени — 3 (4,4%) детей. Динамика уменьшения SDS ИМТ детей в период проведения терапии представлена в табл. 3 и на рис. 2.

Результаты попарного сравнения SDS ИМТ до лечения, через 1, 4 и 8 мес показали статистически значимые различия (p < 0,001). Это означает, что динамика SDS ИМТ с течением времени является значимой, а не просто случайными колебаниями. Коэффициент конкордации Кендалла W = 0,71278, что указывает на высокую степень согласованности в рангах между разными группами SDS ИМТ.

Средние значения снижения массы тела за 1-й мес составили 4,8 кг (4,6%); за 4 мес терапии — 8,1 кг (7,7%); за 8 мес — 9,7 кг (9,2%); за 12 мес терапии — 6 кг (5,7%). У отдельных пациентов потеря массы тела составила более 20 кг (23–25%).

Так как за время наблюдения изменялась не только масса тела, но и рост пациентов, об эффективности препарата судили по изменению SDS ИМТ пациентов. Средние значения снижения SDS ИМТ детей за 1-й мес терапии составили 0,30 (8,6%); за 4 мес — 0,48 (13,8%); за 8 мес — 0,70 (20,1%); за 12 мес — 0,67 (19,2%). Часть детей, снизивших SDS ИМТ более чем на 0,25, отказалась от продолжения терапии после 8 мес исследования.

Наилучшая динамика массы тела наблюдалась после 8 мес терапии. К 12 мес медиана процентного снижения массы тела оказалась меньше, чем через 8 мес терапии, так как часть детей, снизивших массу тела, отказалась от терапии, а часть пациентов прибавила массу тела.

Эффективность применения лираглутида у пациентов с разной степенью ожирения представлена в табл. 4. Введение препарата у детей с ожирением III и II степени

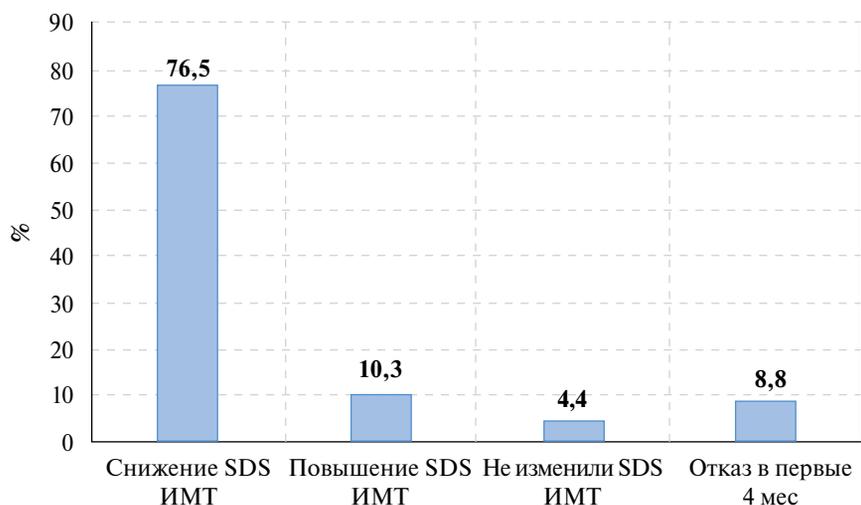


Рис. 1. Изменение SDS ИМТ у пациентов с ожирением на фоне терапии лираглутидом

Таблица 3. Динамика снижения SDS ИМТ пациентов на фоне терапии лираглутидом

Показатель*	До лечения	Период терапии лираглутидом, мес				p
		1	4	8	12	
SDS ИМТ	3,49 ± 0,66	3,21 ± 0,63	3,01 ± 0,71	2,79 ± 0,78	2,82 ± 1,12	< 0,001

\* Значения указаны в виде среднего значения и стандартного отклонения.

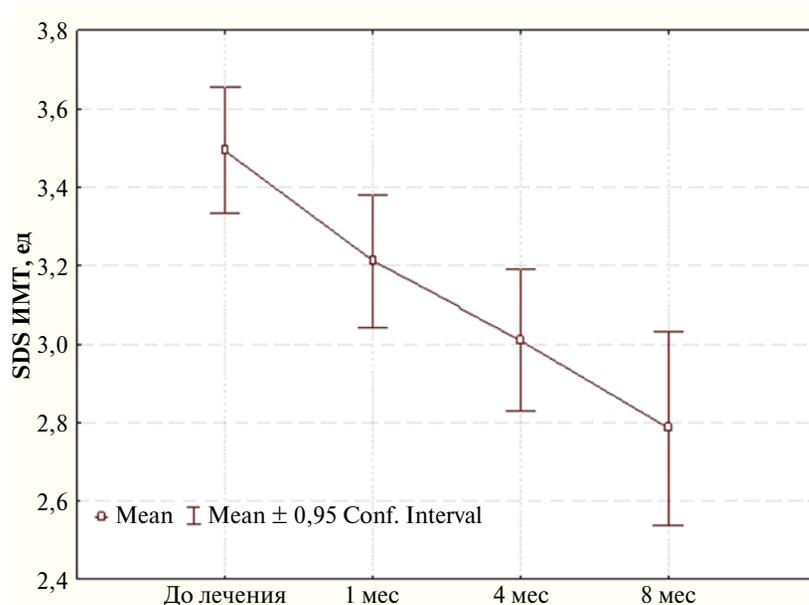


Рис. 2. Снижение SDS ИМТ у детей в процессе терапии лираглутидом (данные представлены в виде среднего значения и 95%-го ДИ)

Таблица 4. Динамика SDS ИМТ у пациентов с разной степенью ожирения

Динамика SDS ИМТ	Ожирение			p
	II степени	III степени	Морбидное	
Снижение более 0,25, абс. (%)	10 (71,4)	30 (75,0)	7 (50,0)	0,214
Снижение менее 0,25, абс. (%)	1 (7,15)	3 (7,5)	1 (7,1)	
Без динамики, абс. (%)	1 (7,15)	2 (5,0)	0	
Повышение, абс. (%)	1 (7,15)	2 (5,0)	4 (28,6)	
Отказ от лечения, абс. (%)	1 (7,15)	3 (7,5)	2 (14,3)	
Всего	14 (100)	40 (100)	14 (100)	

было более эффективным, чем у пациентов, имеющих морбидное ожирение.

#### Дополнительные результаты исследования

Проведен анализ групп детей с разной динамикой массы тела (табл. 5).

Пациенты в группах не отличались по возрасту, мальчики преобладали среди детей, снизивших и прибавивших массу тела, что связано с тем, что их больше во всей группе пациентов. Лучше снижали массу тела дети, имеющие более высокие значения SDS ИМТ, но не имеющие морбидного ожирения. На положительный эффект терапии не влияла доза препарата — у 5 пациентов лечение было эффективным при применении дозы 2,4 мг. А все дети, не изменившие или прибавившие массу тела, получали максимально допустимую дозу — 3,0 мг.

Проведен анализ частоты встречаемости осложнений ожирения у детей до и после терапии аналогом ГПП-1 (рис. 3). Наблюдалось уменьшение распространенности осложнений ожирения у пациентов по окончании тера-

пии. У детей нормализовались показатели артериального давления, распространенность АГ достоверно снизилась с 30,9 до 4,8% (см. рис. 3). Более чем вдвое снизилась частота встречаемости нарушений углеводного обмена и дислипидемии. Проявления НАЖБП уменьшались в меньшей степени и сохранялись после окончания терапии у 50% обследуемых детей.

#### Нежелательные явления

Оценка безопасности применения препарата лираглутид включала оценку жалоб пациентов и лабораторных показателей.

За все время наблюдения жалобы наблюдались у 10 пациентов (14,7%) при плановом повышении дозы препарата (6 девочек, 4 мальчика). Тошнота возникла у 8 пациентов (11,7%), рвота — у 4 (5,9%), боли в животе — также у 4 (5,9%), жидкий стул — у 3 (4,4%), отрыжка — у 1 (1,5%) ребенка. У 1 (1,5%) пациента с НАЖБП и дисхолией через 1 мес терапии лираглутидом выявлен холелитиаз. Гипогликемических состояний отмечено не было. Часть

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов, имеющих разную динамику массы тела

Показатель	Динамика SDS ИМТ				p
	Снижение более 0,25	Снижение менее 0,25	Без динамики	Повышение	
Число детей, абс.	47	5	3	7	
Возраст, лет (медиана)	16 (14; 17)	16 (15; 17)	15 (14,5; 16)	16 (16; 16,5)	0,826
Пол, абс. (%): мальчики девочки	28 (59,6) 19 (40,4)	2 (40,0) 3 (60,0)	0 3 (100)	5 (71,4) 2 (28,6)	0,204
SDS ИМТ до лечения, M ± CO	3,48 ± 0,64	3,19 ± 0,59	3,07 ± 0,56	3,91 ± 0,82	0,170
Пациенты, получавшие дозу лираглутида, мг, абс. (%): 2,4 3,0	4 (8,5) 43 (91,5)	1 (20,0) 4 (80,0)	0 3 (100)	0 7 (100)	—
Продолжительность лечения, мес (медиана)	12 (12; 12)	12 (8; 12)	12 (12; 12)	12 (12; 12)	0,432

520

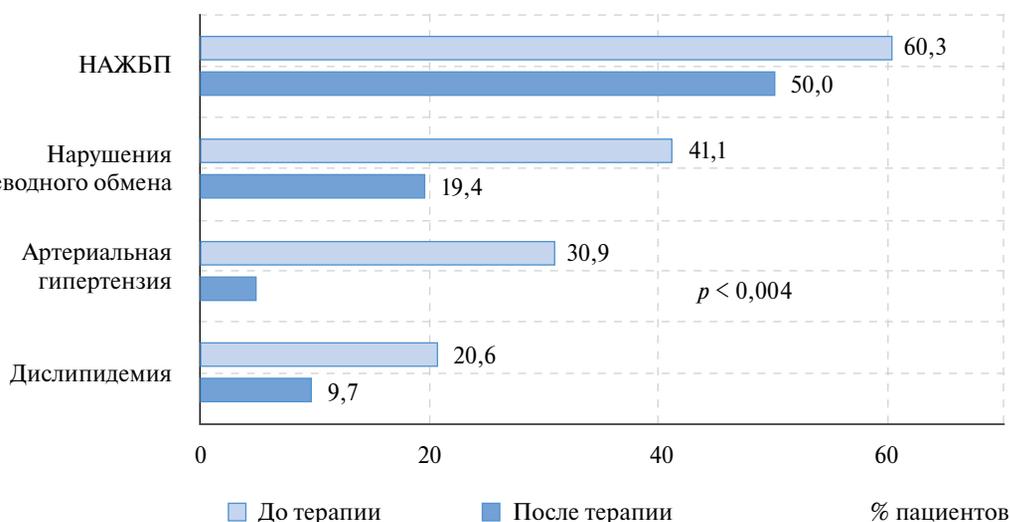


Рис. 3. Осложнения ожирения у пациентов до и после терапии лираглутидом

жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта была связана с продолжающимся приемом пациентами больших порций пищи. Коррекция пищевого поведения привела к нормализации состояния детей.

Из всего количества обследуемых 5 (7,4%) пациентов в связи с данными жалобами не смогли увеличить дозу до рекомендованных 3,0 мг — максимальная переносимая доза у них составила 2,4 мг. Одна пациентка отказалась от терапии спустя 4 мес лечения по личным причинам.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Лираглутид показал хорошую эффективность — положительная динамика массы тела по окончании терапии через 8–12 мес достигнута у 76,5% больных, 4,4% детей стабилизировали массу тела. Наилучшие результаты получены к 8-му мес терапии, в последующем часть детей отказывалась от дальнейшего применения препарата. Среди пациентов с морбидным ожирением только 50% детей снизили SDS ИМТ более 0,25. Не наблюдалось связи динамики массы тела и получаемой дозы препарата. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в период увеличения дозы у 14,7% больных

и не требовали отмены терапии. Нормализация массы тела пациентов сопровождалась уменьшением выявления осложнений ожирения.

#### Обсуждение основного результата исследования

Эффективность и безопасность применения лираглутида у детей продолжают изучаться. Большинство исследований препарата выполнено на основании малых выборок пациентов и краткосрочных курсов терапии.

Получен положительный эффект у 76,5% пациентов за 12 мес терапии, средние значения снижения SDS ИМТ составили 0,67–19,2%. Описано снижение стандартного отклонения ИМТ на 56-й нед терапии на 0,22; 43,3% подростков снизили ИМТ на 5% и более; 26,1% — на 10% [13]. В исследовании T. Danne и et al. (2017) на фоне лечения лираглутидом описано снижение ИМТ на 0,12 кг/м<sup>2</sup> через 5 нед терапии, среднее снижение массы тела составило 2,55 кг [16]. В группе детей 7–11 лет изменение z-score ИМТ составило 0,28 [17]. Среди 7 подростков, получавших терапию в течение 3 мес, среднее снижение массы тела составило 5,4 кг, ИМТ снизился на 2,1 кг/м<sup>2</sup> [18]. В другом исследовании среди 39 подростков, получавших лираглутид в течение не менее 12 нед, 23,1% снизили массу тела более чем

на 10%; в диапазоне 5–10% — 51,3%; менее 5% — 25,6% обследуемых. Среднее уменьшение массы тела составило  $6,5 \pm 4,2$  кг, ИМТ —  $2,35 \pm 1,30$  кг/м<sup>2</sup> [19]. В представленном исследовании спустя 4 мес терапии средние значения редукции массы тела составили  $-8,1$  кг (7,7%), через 8 мес —  $-9,7$  кг (9,2%). Выполненное исследование показывает более значительную динамику массы тела на фоне длительного (8–12 мес) введения лираглутида.

Полученные результаты, как и данные других авторов, не установили взаимосвязь между максимальной дозой препарата и динамикой SDS ИМТ [20].

Среди жалоб, возникающих при использовании аналогов ГПП-1, чаще описаны изменения со стороны желудочно-кишечного тракта. В крупном исследовании лираглутида у взрослых пациентов частота отмены терапии из-за возникновения нежелательных реакций составила 6,4% по сравнению с 0,7% в контрольной группе [21]. Среди 125 подростков нежелательные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 64,8% пациентов, но лираглутид был отменен только в 10,4% случаев [13]. Большинство реакций были легкими, и их частота существенно не различалась в группах лираглутида и плацебо. Нежелательные реакции также преимущественно проявлялись жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, не требовали полной отмены терапии и купировались при уменьшении дозы препарата. Авторами также отмечено, что нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще возникали во время планового повышения дозы, а в дальнейшем беспокоили реже [13]. В исследовании A.S. Kelly et al. (2020) было указано о развитии желчнокаменной болезни у 1 пациента [13]. В выполненном исследовании холелитиаз был выявлен у 1 ребенка на фоне проводимой терапии. Другие исследования не установили взаимосвязи между получаемой дозой препарата и развитием указанных жалоб [16, 20].

В исследовании А.В. Витебской и соавт. (2023), проведенном с участием 10 подростков, практически все пациенты (90%) предъявляли временные жалобы на чувство тошноты, но только для 1 пациентки дозу уменьшили до 1,2 мг [20]. В представленном исследовании 5 детей (7,4%) не смогли получить дозу 3,0 мг из-за плохой переносимости. Можно предположить, что большое количество жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта может быть связано с сохранением пищевых привычек и употреблением больших объемов пищи, несмотря на чувство насыщения.

Также среди нежелательных реакций описывают гипогликемические состояния, которые не относятся к жизнеугрожающим. T. Danne et al. (2017) при прове-

дении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лираглутида у 21 пациента на протяжении 5 нед наблюдали гипогликемии (уровень глюкозы менее 3,1 ммоль/л) у 8 исследуемых [16]. В выполненном исследовании, как и по данным I.S. Kochaг и A. Sethi (2019), гипогликемии зафиксировано не было [19].

### Ограничения исследования

В исследовании приняли участие дети, мотивированные на снижение массы тела. Также участвующие в исследовании нуждались в регулярном контроле, прохождении амбулаторных и стационарных обследований.

### Заключение

Лираглутид является эффективным и безопасным препаратом терапии ожирения у детей. Значимое уменьшение массы тела наблюдалось у 69,1% детей. Наилучшая динамика массы тела регистрировалась у мальчиков с III степенью ожирения на 8-й мес терапии. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались у 14,7% пациентов при повышении дозы препарата, в дальнейшем купировались и не требовали отмены терапии. Уменьшение массы тела сопровождалось снижением распространенности осложнений ожирения у детей.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено по протоколу клинической апробации и на средства обязательного медицинского страхования.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Т.В. Чубаров — разработка концепции и дизайна исследования, внесение правок в рукопись статьи; О.Г. Шаршова — получение данных и интерпретация результатов, написание статьи; В.А. Петеркова — разработка концепции и дизайна исследования, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; О.А. Жданова — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; А.И. Артюченко — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. The challenge of obesity. WHO Fact Sheets. 2024 February 23. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/the-challenge-of-obesity> (accessed: 30.07.2024).
2. World Obesity Atlas 2024. London: World Obesity Federation, 2024. Available at: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22/> (accessed: 30.07.2024).
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период) // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 2. — С. 126–135. [Gritinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(2):126–135. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>
4. Здравоохранение в России. 2023: стат. сб. / Росстат. — М., 2023. — 179 с. [Zdravoohranenie v Rossii. 2023: Stat. sb. / Rosstat. Moscow; 2023. 179 p. (In Russ.)] Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (accessed: 30.07.2024).
5. Чубаров Т.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г., и др. Эпидемиология ожирения у детей Воронежской области // *Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндо-*

- кринологов с международным участием, Москва, 23–26 мая 2023 г. — М., 2023. — С. 35. [Chubarov TV, Zhdanova OA, Sharshova OG, et al. E'pidemiologiya ozhireniya u detej Voronezhskoj oblasti. *Personalizirovannaya medicina i prakticheskoe zdavooxranenie: sbornik tezisov X (XXIX) Nacional'nogo kongressa e'ndokrinologov s mezhdunarodny'm uchastiem*, Moskva, 2023 May 23–26. Moskva; 2023. P. 35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/Cong23-26.05.23-35>
6. Звягин А.А., Фатеева Н.Ю., Чубаров Т.В., и др. Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы // *PMЖ*. — 2022. — № 3. — С. 9–12. [Zvyagin AA, Fateeva NYu, Chubarov TV, et al. Steatohepatosis and steatohepatitis in overweight children: therapeutic methods. *RMJ*. 2022;(3):9–12. (In Russ.)]
  7. Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., и др. Особенности факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений при ожирении у детей // *Вестник современной клинической медицины*. — 2023. — Т. 16. — Вып. 4. — С. 37–48. [Oleynik OA, Samoylova YuG, Matveeva MV, et al. Features of risk factors for the development of cardiovascular complications in children with obesity. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(4):37–48. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16\(4\).37-48](https://doi.org/10.20969/VSKM.2023.16(4).37-48)
  8. Ryder JR, Kaizer AM, Jenkins TM, et al. Heterogeneity in Response to Treatment of Adolescents with Severe Obesity: The Need for Precision Obesity Medicine. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(2):288–294. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22369>
  9. Steinbeck KS, Lister NB, Gow ML, et al. Treatment of adolescent obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(6):331–344. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0002-8>
  10. Чубаров Т.В., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., и др. Оценка эффективности немедикаментозной терапии ожирения у детей // *Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диabetологического конгресса с международным участием*. — М., 2022. — С. 207. [Chubarov TV, Nastaushева TL, Zhdanova OA, et al. Ocenka e'ffektivnosti nemedikamentoznoj terapii ozhireniya u detej. *Saxarny'j diabet i ozhirenie — neinfekcionnye mezhdisciplinarnye pandemii XXI veka: Sbornik tezisov IX (XXVIII) Nacional'nogo diabetologicheskogo kongressa s mezhdunarodny'm uchastiem*. Moskva; 2022. S. 207. (In Russ.)]
  11. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда): механизм действия, эффективность в лечении ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 3–11. [Romantsova TI. Gglucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):3–11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>
  12. Muzurović EM, Volčansk Š, Tomšić KZ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity/Metabolic Syndrome, Prediabetes/Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — Current Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27:10742484221146371. doi: <https://doi.org/10.1177/10742484221146371>
  13. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117–2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
  14. Reinehr T, Lass N, Toschke C, et al. Which Amount of BMI-SDS Reduction Is Necessary to Improve Cardiovascular Risk Factors in Overweight Children? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3171–3179. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1885>
  15. Kjsetså I. Age, income and sleep duration were associated with outcomes in children participating in weight management. *Acta Paediatr*. 2022;111(7):1412–1419. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.16339>
  16. Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12–17 Years. *J Pediatr*. 2017;181:146–153.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.076>
  17. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019;14(5):e12495. doi: <https://doi.org/10.1111/jipo.12495>
  18. Apperley LJ, Gait L, Erlandson-Parry K, et al. Liraglutide combined with intense lifestyle modification in the management of obesity in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(5):613–618. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0714>
  19. Kochar IS, Sethi A. Efficacy and safety of liraglutide in Indian adolescents with obesity. *Obes Sci Pract*. 2019;5(3):251–257. doi: <https://doi.org/10.1002/osp4.328>
  20. Витебская А.В., Попович А.В. Опыт применения лираглутида у подростков с простым ожирением и сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — № 2. — С. 124–130. [Vitebskaya AV, Popovich AV. Liraglutide in adolescents with simple obesity and gastrointestinal comorbidities: treatment experience. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):124–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12922>
  21. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>

522

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чубаров Тимофей Валерьевич**, д.м.н. [Timofey V. Chubarov, MD, PhD]; адрес: 394018, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16 [address: 16 Zdorov'ya per., 394018, Voronezh, Russia]; e-mail: [chubarov25@yandex.ru](mailto:chubarov25@yandex.ru), SPIN-код: 6559-1476, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>

**Шаршова Ольга Геннадьевна** [Olga G. Sharshova]; e-mail: [genvgma@yandex.ru](mailto:genvgma@yandex.ru), SPIN-код: 9257-3944, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>

**Петеркова Валентина Александровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [peterkovava@hotmail.com](mailto:peterkovava@hotmail.com), SPIN-код: 4009-2463, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>

**Жданова Ольга Александровна**, д.м.н., доцент [Olga A. Zhdanova, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: [olga.vr9@yandex.ru](mailto:olga.vr9@yandex.ru), SPIN-код: 1235-9770, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

**Артощенко Анна Ивановна** [Anna I. Artyushchenko]; e-mail: [anna.artyushchenko@gmail.ru](mailto:anna.artyushchenko@gmail.ru), SPIN-код: 4811-1900, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4088-398X>

Н.В. Бирюкова, Р.А. Хальфин, В.В. Мадьянова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Анализ распространенности факторов риска заболеваний среди подростков, профессионально-ориентированных к медицине по результатам анкетирования

**Обоснование.** Медицинские работники в вопросах культуры здоровья призваны быть эталоном, что определяет необходимость ее формирования на всех этапах непрерывного медицинского образования, в том числе на этапе предпрофессионального профильного. **Цель исследования** — изучение распространенности факторов риска нарушения здоровья среди подростков старшего школьного возраста на этапе предпрофессионального медицинского образования путем опроса. **Методы.** Проведено одномоментное опросное описательное исследование в 2022–2023 учебном году с участием школьников 10–11-х классов путем онлайн-опроса с использованием анкеты, направленной на выявление факторов риска нарушения здоровья среди подростков на этапе предпрофессионального медицинского образования. **Результаты.** Исследование показало наличие хотя бы одной привычки или фактора риска развития нарушения здоровья у более 90% подростков, школьников, профессионально-ориентированных к медицине. Наибольшую частоту встречаемости имеют такие неблагоприятные факторы, как повышенное употребление сладостей, избыточное добавление пряностей и соли в пищу, совмещение приема пищи и чтения и переедание, в среднем 37% подростков подвержены данным привычкам. **Заключение.** Выявленные факторы рисков нарушения здоровья важно учитывать при планировании медико-социально-образовательных мероприятий по формированию культуры здоровья среди подростков на этапе предпрофессионального медицинского образования.

**Ключевые слова:** подросток, непрерывное медицинское образование, поведение в отношении здоровья

**Для цитирования:** Бирюкова Н.В., Хальфин Р.А., Мадьянова В.В. Анализ распространенности факторов риска заболеваний среди подростков, профессионально-ориентированных к медицине по результатам анкетирования. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):523–530. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18033>

523

## Обоснование

Здоровье подростков — многофакторный феномен, который в подавляющих случаях является социально управляемым. Совместно с ЮНИСЕФ (United Nations

International Children's Emergency Fund) Всемирная организация здравоохранения выступила с инициативой по пересмотру руководства в области политики и программ по охране здоровья детей и подростков в течение первых 18 лет жизни и предложила ряд научно обоснованных

N.V. Biryukova, R.A. Khalfin, V.V. Madyanova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Analysis of the Prevalence of Disease Risk Factors among Adolescents Professionally Oriented to Medicine Based on the Results of the Survey

**Background.** Medical workers are called upon to be a standard in matters of health culture. This determines the need for its formation at all stages of continuous medical education, including at the stage of pre-professional specialized education. **Aims** — to study the prevalence of risk factors for health problems among senior school-age adolescents at the stage of pre-professional medical education by means of a survey. **Methods.** A one-stage descriptive survey was conducted in the 2022–2023 academic year with the participation of schoolchildren in grades 10–11, through an online survey using an original questionnaire aimed at identifying risk factors for health disorders among adolescents at the stage of pre-professional medical education. **Results.** The study showed the presence of at least one habit or risk factor for the development of health disorders in more than 90% of adolescents, schoolchildren professionally oriented to medicine. Adverse factors such as increased consumption of sweets, excessive addition of spices and salt to food, combination of eating and reading and overeating have the highest frequency, on average 37% of adolescents are prone to these habits. **Conclusions.** It is important to take into account the identified risk factors of health disorders when planning medical, social and educational activities for the formation of a health culture among adolescents at the stage of pre-professional medical education.

**Keywords:** adolescent, health behavior, continuing medical education

**For citation:** Biryukova NV, Khalfin RA, Madyanova VV. Analysis of the Prevalence of Disease Risk Factors among Adolescents Professionally Oriented to Medicine Based on the Results of the Survey. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):523–530. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18033>

ванных мероприятий, которые могут улучшить состояние здоровья детей. В Глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030) представлена «дорожная карта» по снижению смертности женщин, детей и подростков к 2030 г. и оказанию им всесторонней помощи в реализации их способностей и прав на здоровье в любых условиях. Этот документ акцентирует внимание на том, что укрепление здоровья подростков является важным фактором в достижении Целей устойчивого развития [1].

Для анализа возможных рисков для здоровья подростков и разработки эффективной системы раннего выявления возможных нарушений необходимо вести регулярные мониторинговые наблюдения социально-психологических факторов, изучать поведение и фиксировать текущее состояние здоровья подростков в ходе ежегодных профилактических медицинских осмотров.

На протяжении последних лет отмечается повышение распространенности курения среди детей и подростков, появляются новые виды токсикомании, которые имеют особую социальную значимость, так как касаются этой группы населения и зачастую приводят к летальному исходу. Проблема распространения зависимости, возникающей при вдыхании сжиженных углеводородных газовых смесей (сниффинга), среди детей и подростков требует принятия срочных мер, а увеличение алкоголизации несовершеннолетних в последнее время приобретает характер национального бедствия, что создает для России реальную угрозу [2, 3].

В современных условиях акцент основных угроз нарушения репродуктивного здоровья подростков сместился с традиционных медицинских причин заболеваний на образ жизни — раннее начало половой жизни, пренебрежение методами контрацепции, употребление алкоголя, наркотиков, курение.

Особую роль в профилактике нарушений репродуктивного здоровья подростков играют медицинские организации. Однако отмечается, что среди медицинских работников также распространены факторы нездорового образа жизни, невнимательного отношения к собственному здоровью [4–6]. При этом именно медицинские работники призваны быть в этих вопросах образцом, референтной группой для своих пациентов. Это определяет необходимость формирования культуры здоровья и здорового поведения медицинских работников на всех этапах профессионального становления, в том числе на предпрофессиональном.

Первоочередными мерами по улучшению состояния здоровья подростков являются совершенствование медико-психолого-педагогического сопровождения школьников подросткового возраста, системы просвещения в области здорового образа жизни, воспитание у подростков ответственности за свое здоровье.

Самыми острыми проблемами детей в возрасте от 10 до 18 лет во всем мире выступают: нарушение здоровья, связанное с недоеданием или переяданием; ухудшение показателей психического здоровья (увеличение числа депрессивных расстройств, перепады настроения, токсикомания и наркомания, суицидальное поведение, увлечения, связанные с экстремальными условиями); подверженность вредным привычкам (курение, алкоголизм, употребление психотропных веществ); ранний сексуальный опыт и, как следствие, беременность и роды; заболеваемость венерическими болезнями, в том числе ВИЧ; смерть от внешних причин (бытовые травмы, утопление, дорожно-транспортные происшествия, отравления и др.).

При этом упускается из виду, что многие модели поведения, отражающие образ жизни подростков, могут прямо или косвенно влиять на здоровье и имеют последствия как для настоящего, так и будущего его развития [7, 8].

Необходимо отметить практически полное отсутствие исследований, включающих изучение аспектов распространенности факторов риска нарушения здоровья среди подростков на этапе предпрофессионального медицинского образования, что и обусловило актуальность данного исследования.

**Цель исследования** — изучение распространенности факторов риска нарушения здоровья среди подростков старшего школьного возраста на этапе предпрофессионального медицинского образования путем опроса.

## Методы

### *Дизайн исследования*

Проведено одномоментное опросное описательное исследование в общеобразовательных учреждениях, осуществляющих образовательную деятельность по медицинским предпрофессиональным программам.

### *Критерии соответствия*

**Критерии включения школьников в исследование:** наличие письменного информированного согласия респондентов и их родителей (законных представителей) на участие в исследовании; возраст 15–18 лет; пол — мужской и женский; обучающиеся на этапе предпрофессионального медицинского образования.

**Критерии исключения респондентов из исследования:** отказ респондентов или их родителей (законных представителей) от дальнейшего участия в исследовании; не полностью заполненная форма опросника; нарушение целостности бланка опросника.

### *Условия проведения*

База исследования — Ресурсный центр «Медицинский Сеченовский предуниверсарий» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва) и филиалы: Государственное автономное общеобразовательное учреждение «Медицинский Сеченовский предуниверсарий Брянской области» (г. Брянск); МАОУ «Лицей № 14 им. А.К. Болдырева» Сеченовский предуниверсарий (г. Магадан); Ресурсный центр «Сеченовский предуниверсарий» (г. Калуга); МАОУ «Средняя школа № 33 с углубленным изучением отдельных предметов» Медицинский предуниверсарий им. И.М. Сеченова Камчатского края (г. Петропавловск-Камчатский); Коми республиканский лицей при Сыктывкарском государственном университете Медицинский Сеченовский предуниверсарий (г. Сыктывкар).

В каждом образовательном учреждении школьников приглашали на анкетирование в компьютерный класс. Исследование включало проведение онлайн-опроса с использованием Google Forms с целью изучения распространенности факторов риска нарушения здоровья среди подростков, обучающихся на этапе предпрофессионального медицинского образования, факторов, повлиявших на выбор школьниками в качестве будущей сферы профессиональной деятельности медицину, и их социально-экономических условий жизни. Для ответов на вопросы анкеты требовалось не более 30 мин, при этом ограничение по времени не устанавливалось.

Участники исследования проходили анкетирование одновременно, небольшими группами (по 6–7 человек) в компьютерных классах учебного заведения, располагаясь таким образом, чтобы не видеть ответы друг друга. При анкетировании присутствовал психолог. Опрос проводился информированием участников о том, что участие в данном исследовании носит добровольный характер и они могут отказаться от участия в нем на любом этапе, а также не отвечать на вопросы, которые могут нарушить их права как личности и гражданина, результаты анкетирования будут представлены анонимно.

Анкета включала 13 вопросов и разъяснение того, какой компонент понятия «факторы риска нарушения здоровья» в данном исследовании изучается (опасные для здоровья факторы поведения; привычки, повышающие вероятность развития заболеваний, их усиления и неблагоприятного исхода).

Вводная часть анкеты (1–4-й вопросы) содержала вопросы о респонденте: ФИО; пол; возраст; место учебы. Последующие четыре вопроса раскрывали семейно-бытовые условия жизни респондента (жилье, материальный достаток, состав семьи, образование родителей). Следующие вопросы затрагивали информацию о планируемом подростком дальнейшем образовании, а также причину его выбора.

Основная часть анкеты содержала закрытый вопрос с перечислением привычек, повышающих вероятность развития нарушения здоровья, с возможностью открытого пояснения или добавления собственных вариантов ответов.

По школам — участницам исследования было разослано 961 приглашение с формами индивидуальных согласий для родителей (законных представителей) и школьников. Начали и завершили анкетирование 950 школьников. Анализу подвергли данные 930 респондентов, так как 20 анкет содержало некорректные ответы или было оформлено с нарушением требований.

### **Продолжительность исследования**

Продолжительность периода тестирования составил 3 мес (учебный период с октября по декабрь 2022–2023 учебного года).

### **Этическая экспертиза**

Исследование проводилось в рамках комплексной темы по изучению культуры здоровья подростков и одобрено решением ЛЭК ФГАО ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 16-24 от 20 июня 2024 г.).

### **Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Для расчета необходимого объема выборки использовалась формула [9]

$$n = \frac{z^2 p(1-p)N}{\Delta^2 N + z^2 p(1-p)},$$

где  $n$  — рассчитанный объем выборки;  $N$  — объем генеральной совокупности (в нашем случае 4697);  $p$  — вероятность события (принята 0,5);  $\Delta$  — предельно допустимая ошибка (в нашем случае принята за 5%, что допускается для исследований в медицинской социологии).

С учетом 5%-й ошибки, 95%-го доверительного уровня и заданной мощности критерия 85%-е критическое значение  $z$  составило 1,960.

В качестве генеральной совокупности принята численность подростков, обучающихся по программам пред-

профессионального обучения медицинской направленности, за период наблюдений составившая 1678 человек. Расчеты показали, что в исследование необходимо было включить результаты анкетирования не менее 313 респондентов. С учетом минимального порога числа участников исследования для повышения степени достоверности результатов предусмотрено увеличение выборки: по школам — участницам исследования было разослано 961 приглашение с формами индивидуальных согласий для родителей (законных представителей) и школьников. Начали и завершили анкетирование 950 школьников. Анализу подвергли данные 930 респондентов, так как 20 анкет содержало некорректные ответы или было оформлено с нарушением требований.

### **Методы статистического анализа данных**

При расчете частоты проявления привычек, являющихся факторами риска развития нарушений здоровья, в среде подростков качественные показатели заменялись на числовые выражения (наличие привычки — значение 1, при отсутствии — 0). Анализ данных проводился с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Уровень значимости был установлен как  $p < 0,05$ . Количественные данные представлены с указанием абсолютных значений и долей, а также в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение.

525

## **Результаты**

### **Объекты (участники) исследования**

Среди профессионально-ориентированных к медицине подростков, участвовавших в исследовании, преобладали лица женского пола, юноши составляли 26,7% (табл. 1). Основная часть школьников была в возрасте 17–18 лет (46,8%), меньшая доля приходилась на возраст 15 лет (12,4%), школьники в возрастной группе 16 лет составляли 41,2%. При этом основная часть респондентов — обучающиеся Ресурсного центра «Медицинский Сеченовский преуниверсарий» и 23,3% — школьники других школ — участниц исследования.

### **Основные результаты**

Анализ социально-экономических условий жизни профессионально-ориентированных к медицине школьников показал, что большая часть респондентов имеет хорошие бытовые условия — проживает в собственной квартире или доме. Однако 14,0% опрошенных имеют жилищные ограничения, из которых меньшинство проживает в общежитии и большая часть — в арендованной квартире.

Материальный достаток семьи оценили как благополучный (доходов хватает на оплату жилья, питание, отдых и накопление, с выбором по желанию) чуть менее половины школьников, почти треть опрошенных имеют средний достаток (доходов хватает на оплату жилья, питание, отдых и накопление, с выбором по возможности) и четверть семей школьников испытывают некоторые материальные затруднения (доходов хватает на оплату жилья, питания, одежду).

Абсолютное большинство школьников воспитывалось в полной семье, на долю респондентов, проживающих в неполной семье, приходилось 150 (16,1%) подростков, на момент исследования проживали у родственников 21 (2,3%) и самостоятельно — 31 (3,3%) школьник.

Основная часть родителей профессионально-ориентированных к медицине школьников имеет высшее обра-

**Таблица 1.** Характеристика участников исследования

Показатель	Значение
Пол (женский), абс. (%) ( <i>n</i> = 930)	682 (73,3)
Возраст, годы ( <i>n</i> = 930)	16,29 ± 0,88
Место учебы, абс. (%) ( <i>n</i> = 930):	
Москва	713 (76,7)
Брянск	69 (7,4)
Магадан	33 (3,5)
Сыктывкар	27 (2,9)
Петропавловск-Камчатский	59 (6,3)
Калуга	29 (3,1)
Жилищные условия, абс. (%) ( <i>n</i> = 930):	
собственная квартира	697 (74,9)
собственный дом	103 (11,1)
общежитие	36 (3,9)
арендованное жилье	94 (10,1)
Материальный достаток, абс. (%) ( <i>n</i> = 930):	
благополучный	398 (42,8)
средний	300 (32,3)
ниже среднего	232 (24,9)
Состав семьи (полный)	780 (83,9)
Высшее образование родителей: мать; отец, абс. (%)	628 (71,3); 525 (63,3)
Планируемое образование, абс. (%) ( <i>n</i> = 930):	
высшее медицинское	896 (96,3)
среднее профессиональное медицинское	15 (1,6)
самостоятельный выбор медицинского направления	789 (84,8)

**Таблица 2.** Численность школьников по наличию вредных привычек и факторов риска здоровью, *n* = 930

Фактор риска здоровью	Значение, абс. (%)
Переядание	203 (21,8)
Совмещение приема пищи и чтения	350 (37,6)
Избыточное добавление соли в пищу	367 (39,5)
Избыточное добавление пряностей в пищу	385 (38,5)
Повышенное употребление сладостей	458 (49,3)
Курение	71 (7,6)
Прием алкоголя	36 (3,9)
Использование токсических препаратов	12 (1,3)
Нарушения режима сна	18 (1,9)
Прокрастинация	105 (11,3)
Компьютерные игры	6 (0,7)
Перегрузки и травмы в спорте	6 (0,7)
Сочетание факторов	450 (48,4)
Отсутствие факторов	38 (4,1)

зование (71,3% матерей и 63,3% отцов), однако закончили медицинские вузы только 171 (10,3%) мать и 80 (9,6%) отцов. Количество родителей, имеющих среднее профессиональное образование, составило 241 (27,4%) мать и 290 (34,9%) отцов, из которых медицинское — у 195 (80,9%) матерей и 285 (98,3%) отцов. Остальные 11 (1,3%) матерей и 15 (1,8%) отцов имели среднее общее образование.

Отметили, что среди членов семьи есть те, кто связан с медицинской деятельностью, 420 (45,2%) школьников.

Анализ ответов свидетельствует о том, что основная масса обучающихся планирует дальнейшее получение высшего медицинского образования, при этом 15 человек (1,6%) намереваются пройти подготовку квалифицированного сестринского и фельдшерского персонала и 19 (2,0%) не будут продолжать обучение по медицинскому направлению.

Опрос показал, что большинство профессионально-ориентированных к медицине школьников сделало свой выбор самостоятельно, реже — под влиянием родителей (98 (10,5%) человек) и крайне редко — под влиянием друзей и педагогов (соответственно 1,3 и 3,3%).

Распределение профессионально-ориентированных к медицине школьников по наличию вредных привычек и факторов риска здоровью представлено в табл. 2. Данные свидетельствуют о том, что наибольшую частоту распространения среди школьников имеют такие неблагоприятные факторы риска развития нарушений здоровья, как повышенное употребление сладостей, избыточное добавление пряностей и соли в пищу, совмещение приема пищи и чтения и переядание, в среднем 347,2 ± 91,63 подростка подвержены данным привычкам.

Частота встречаемости таких факторов, как курение, прием алкоголя, нарушения режима сна и использование токсических препаратов, встречается у 3,7 ± 2,8% школьников. Среди других вредных для здоровья факторов, встречающихся у менее 0,5–0,7% школьников, отмечены компьютерные игры, а также перегрузки и травмы в спорте. В наличии прокрастинации призналась почти девятая часть респондентов.

О сочетании нескольких факторов риска развития нарушения здоровья заявила почти половина опрошенных подростков, и лишь около 4% школьников отметили отсутствие у себя каких-либо факторов, отрицательно влияющих на здоровье.

Распределение встречаемости факторов в среде юношей и девушек представлено в табл. 3. Ранжирование факторов рисков развития нарушения здоровья у юношей и девушек по частоте встречаемости показало, что у девушек на первом месте по распространенности — повышенное употребление сладостей, а у юношей — сочетание факторов. На втором и третьем местах — соответственно избыточное добавление пряностей в пищу (у девушек — на втором, у юношей — на третьем) и избыточное добавление соли в пищу (у юношей — на втором, у девушек — на третьем).

Изучение половых отличий в степени распространенности тех или иных рисков развития нарушения здоровья показало, что в группе девушек чаще регистрировали такой фактор, как повышенное употребление сладостей, а у юношей — сочетание факторов ( $p < 0,01$ ;  $t_{эмп} = 6,3896$ ;  $t_{кр} = 1,9625$ ). Реже всего в среде девушек встречается привычка употребления токсических препаратов, а среди юношей — перегрузки и травмы в спорте.

Установлено, что юноши несколько более подвержены употреблению табака и приему алкоголя, — чуть более

Таблица 3. Частота выявления различных факторов рисков развития нарушения здоровья у юношей и девушек

Факторы риска здоровью	Частота встречаемости, абс. (%)	
	у девушек (n = 682)	у юношей (n = 248)
Переедание	149 (21,9)	54 (21,8)
Совмещение приема пищи и чтения	249 (36,5)	101 (40,7)
Избыточное добавление соли в пищу	260 (38,1)	107 (43,1)
Избыточное добавление пряностей в пищу	279 (40,9)	106 (42,7)
Повышенное употребление сладостей	401 (58,8*)	57 (23,0)
Курение	11 (1,6)	51 (20,6*)
Прием алкоголя	20 (2,9)	25 (10,1*)
Использование токсических препаратов	— (—)	12 (4,8)
Нарушения режима сна	14 (2,5)	4 (1,6)
Прокрастинация	80 (11,7)	25 (10,1)
Компьютерные игры	1 (0,2)	5 (2,0)
Перегрузки и травмы в спорте	3 (0,4)	3 (1,2)
Сочетание факторов	252 (37,0)	198 (79,8*)
Отсутствие факторов	15 (2,2)	23 (9,3*)

Примечание: \* — статистически значимое различие между группами,  $p < 0,05$ .

20 и 10% соответственно против 1,6–2,9% в среде девушек ( $p < 0,05$ ;  $t_{эмп} = 11,005$ ;  $t_{кп} = 4,6264$ ;  $t_{кп} = 1,9625$ ).

Незначительно в среде юношей выявлялись привычки избыточного добавления соли и пряностей в пищу — соответственно на 5,0 и 1,8 п.п. ( $p > 0,05$ ;  $t_{эмп} = 1,6218$ ;  $t_{кп} = 0,7463$ ;  $t_{кп} = 1,9625$ ). Это указывает на равномерную встречаемость данных привычек в среде старших школьников вне зависимости от половой принадлежности.

Переедание и совмещение приема пищи при чтении выявляются практически в равных случаях у юношей и девушек — с незначительной разницей в первом случае в пользу девушек на 0,1%, а во втором — в пользу юношей на 4,2% ( $p > 0,05$ ;  $t_{эмп} = 1,6464$ ;  $t_{кп} = 1,9625$ ).

В среднем по группе привычек переедание, совмещение приема пищи и чтения, избыточное добавление соли и пряностей в пищу и повышенное употребление сладостей в среде девушек выявлено в 39,94 ± 13,18% случаев, а в среде юношей — в 34,26 ± 10,9% (разница составила 4,98%;  $p > 0,05$ ;  $t_{эмп} = 0,6517$ ;  $t_{кп} = 2,3060$ ).

Также незначительная разница 0,9% в пользу девушек выявлена при встречаемости нарушения режима сна ( $p > 0,05$ ;  $t_{эмп} = 0,86636$ ;  $t_{кп} = 1,9625$ ).

При сравнении частоты встречаемости в среде подростков привычки играть в компьютерные игры установлено, что в среде юношей это более распространенное явление, так как из шести отметивших наличие данной привычки пятеро — юноши. Наряду с этим выявлено, что все отметившие такой фактор риска развития нарушений здоровья, как использование токсических препаратов, — юноши.

Стойкое желание откладывать дела на потом несколько чаще, на 1,6% ( $p > 0,05$ ;  $t_{эмп} = 1,3428$ ;  $t_{кп} = 1,9625$ ), встречается у девушек, нежели у юношей.

О перегрузках и травмах при занятии спортом из шести отметивших данный фактор юношей и девушек оказалось поровну.

Из всех отметивших наличие у себя сочетания нескольких факторов рисков развития нарушения здоровья по численности большинство оказались девушками,

а из указавших на отсутствие факторов — юноши. Однако при гендерном сравнении оказалось, что в среде юношей сочетание факторов встречается чаще по сравнению с девушками: на 7,1% больше юношей заявили об отсутствии у них каких-либо факторов рисков развития нарушения здоровья ( $p < 0,05$ ;  $t_{эмп} = 13,1914$ ;  $t_{эмп} = 2,8472$ ;  $t_{кп} = 1,9625$ ).

## Обсуждение

### Основной результат исследования

Особенность настоящего исследования — выявление распространенности факторов, представляющих риски для здоровья школьников, профессионально нацеленных на медицину, путем анкетирования подростков 15–18 лет. Полученные нами результаты по некоторым выявленным факторам несколько отличаются от данных, полученных авторами в аналогичных исследованиях. Так, отмечается современная тенденция к увеличению в среде подростков к 15 годам распространенности частоты курения до 19,1% и употребления алкоголя — до 18,1% [10]. В других исследованиях указано, что частота курения среди подростков 10–11-х классов — 8,0–21,3%, а употреблению алкоголя подвержены 28,0–43,4% школьников [11, 12].

Согласно полученным нами данным, частота распространенности курения и приема алкоголя у школьников, профессионально-нацеленных на медицину, в соответствии с самооценкой подростков, несколько ниже по сравнению со среднестатистическими данными по России и миру [13]. Такие различия можно объяснить тем, что подростки, обучающиеся в прединтернативных медицинских учреждениях, находятся в условиях, где факторы, формирующие условия повседневной жизни, оказывают положительное влияние на их поведение в отношении здоровья.

Ведение нездорового образа жизни учащихся подросткового возраста, связанного с употреблением токсических препаратов, наркотиков, распространено

во всех регионах России, при этом авторы отмечают, что число подростков, которые подвержены данной вредной привычке, колеблется от 8,4% (в Москве) до 10,9% (в Санкт-Петербурге) [14]. Исследование среди школьников предвуниверсариев распространенности привычки использования токсических препаратов показало, что она свойственна лишь незначительной части подростков. Гигиена питания является основой сохранения здоровья, а нерациональное питание может оказать негативное влияние на функционирование всего организма, особенно в подростковом возрасте. Сочетание малоподвижного образа жизни с ухудшением качества питания приводит к избыточной массе тела среди детского населения. Авторы отмечают, что нарушение питания обуславливает возрастание риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, резистентности к инсулину и других метаболических синдромов [15–17].

Полученные нами данные о значительной распространенности факторов риска здоровью, связанных с питанием, согласуются с современными трендами в питании подростков, в том числе девочек-старшеклассниц. Так, исследователи показывают, что у половины старшеклассников наблюдается нарушение принципов рационального питания, при этом отмечая, что реальные данные, отражающие оптимальное питание, в 18 раз ниже субъективной самооценки [18].

Оценка подверженности компьютерным играм старшеклассников, выявленная нашими исследованиями, показывает, что распространенность данной привычки существенно ниже среди обучающихся, нацеленных на медицинское образование. Так, авторами показано, что большинство 13–18-летних школьников ежедневно играют в компьютерные игры (41,5%), при этом играют нечасто 19,7%; часто — 19,7%; регулярно — 19,0% [19]. Другие исследования показали, что 67,8% подростков наиболее часто используют компьютер с целью поиграть [20].

В последнее время исследователями указывается на проблему сонливости среди детей и подростков, которая развивается вследствие нарушения режима сна и бодрствования [21]. Как отмечают авторы, лишь 6% школьников 9–11-х классов ложатся спать во временном отрезке с 21:00 до 22:00 [22]. На фоне имеющейся тенденции отрандно отметить, что в изучаемой нами группе подростков к нарушению режима сна склонна лишь незначительная часть респондентов.

О распространенности прокрастинации в подростковой среде свидетельствуют данные, полученные в исследовании 15–16-летних школьников г. Иркутска и Иркутского района, г. Саратова. Так, авторами показано, что от 41 до 60% подростков склонны откладывать выполнение важных дел, а более 20% из них признаются не только в затягивании с выполнением, но и в невыполнении дел в положенные сроки [23, 24]. Выявленные нами особенности распространенности данного явления в среде подростков несколько отличаются, однако тоже требуют обратить на них более пристальное внимание.

Отмечено, что среди исследуемой нами категории школьников не столь распространены перегрузки и травмы в спорте, данный факт может свидетельствовать о том, что, с одной стороны, незначительное число школьников активно занимается спортом, что соответствует современной тенденции к снижению двигательной активности среди подростков [25], а с другой — хорошие знания анатомии и физиологии позволяют им осознанно заниматься спортом, избегая травм и перегрузок.

В целом известно и доказывается нашим исследованием, что образование, включающее программы по повышению уровня медицинской грамотности у подрастающего поколения, влияет на формирование приверженности к здоровому образу жизни и повышает его комплаентность [26].

### Ограничения исследования

Имеющийся опыт практического применения опросных методов свидетельствует о том, что они имеют как достоинства, заключающиеся в оперативности, простоте, возможности цифровизации и массовости применения, так и определенные ограничения, связанные с тем, что респонденты могут давать неправдивые ответы в силу желания казаться лучше или вследствие недобросовестности. Таким образом, не всегда можно получить реальную картину изучаемого явления.

### Заключение

Выявленная в ходе анкетирования распространенность факторов риска нарушения здоровья среди подростков показала, что наличие хотя бы одной привычки или фактора риска развития нарушения здоровья встречается у более 90% подростков 15–18 лет, обучающихся на этапе предпрофильного образования медицинского направления. Установлены такие риски, как (по мере уменьшения встречаемости): повышенное употребление сладостей; сочетание факторов; избыточное добавление соли в пищу; избыточное добавление пряностей в пищу; совмещение приема пищи и чтения; переедание; прокрастинация; курение; прием алкоголя; нарушения режима сна; использование токсических препаратов; компьютерные игры и перегрузки, травмы в спорте. Весь спектр выявленных факторов отмечен у юношей.

Результаты исследования показали, что у значительного числа подростков имеется сочетание нескольких факторов риска развития нарушения здоровья. При этом по ряду факторов отмечены более низкие показатели в изучаемой когорте школьников по сравнению со среднестатистическими показателями по России, что может доказывать тот факт, что по программам предпрофессионального медицинского образования обучающиеся подростки, более мотивированные на здоровый образ жизни, и в учебных заведениях созданы условия для доступа к информации в области сохранения здоровья и повышения медицинской грамотности, позволяющие подросткам выбрать правильную стратегию по улучшению собственного здоровья.

Это необходимо учитывать при планировании медико-социально-образовательных мероприятий по формированию культуры здоровья среди подростков на этапе предпрофессионального медицинского образования, так как стимулирование привычек, направленных на снижение рисков хронических заболеваний, выступает предотвращающим фактором развития отклонений в реализации здоровья как для отдельного подростка, так и для общенационального здорового будущего страны.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллекттива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.В. Бирюкова — идея и дизайн исследования, анализ данных, подготовка и написание текста статьи; Р.А. Хальфин — обзор литературы, сбор и анализ

литературных источников, подготовка и написание текста статьи; В.В. Мадьянова — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030) (по состоянию на 20.07.2024). [Global Strategy for the Health of Women, Children and Adolescents (2016–2030) (Text as of 20.07.2024). (In Russ.)] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/A71-19> (accessed: 13.11.2024).
2. Здравоохранение в России — 2023: сборник / Росстат (по состоянию на 20.07.2024). [Healthcare in Russia — 2023: Collection / Rosstat (Text as of 20.07.2024). (In Russ.)] Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (accessed: 13.11.2024).
3. Целинский Б.П., Хмелева А.В., Клименко Т.В. К вопросу о внесении изменений в законодательство Российской Федерации в целях регулирования вопроса, связанного с продажей несовершеннолетним никотиносодержащей продукции и потенциально опасных товаров бытового назначения, содержащих сжиженный углеводородный газ // *Вопросы наркологии*. — 2022. — № 1 (208). — С. 83–86. [Tselinsky BP, Khmeleva AV, Klimenko TV. On the issue of amending the legislation of the Russian Federation in order to regulate the issue related to the sale of nicotine-containing products and potentially dangerous household goods containing liquefied petroleum gas to minors. *Issues of narcology*. 2022;1(208):83–86. (In Russ.)]
4. Аленичкая М.В., Кики П.Ф., Дубель Е.В., и др. *Труд и здоровье медицинских работников*: монография. — Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2023. — 250 с. [Alenitskaya MV, Kiku PF, Dubel EV, et al. *Labor and health of medical workers*: monograph. Vladivostok: Far Eastern Federal University; 2023. 250 p. (In Russ.)]
5. Поволоцкая Н.В., Шкатова Е.Ю. Исследование распространенности основных факторов риска среди медицинских работников // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2023. — Т. 69. — № 5. — С. 12. [Povolotskaya NV, Shkatova EY. A study of the prevalence of the main risk factors among medical professionals. *Social aspects of public health*. 2023;69(5):12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-5-12>
6. Труфанова Н.Л., Потеряева Е.Л. Медико-социальная характеристика здоровья врачей как основа профилактических и оздоровительных мероприятий (на примере Новосибирской областной клинической больницы) // *Медицина труда и промышленная экология*. — 2018. — № 4. — С. 28–32. [Trufanova NL, Poteryaeva EL. Medical and social characteristics of doctors' health as the basis of preventive and wellness measures (on the example of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital). *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2018;4:28–32. (In Russ.)]
7. Börnhorst C, Pigeot I, De Henauw S, et al. The effects of hypothetical behavioral interventions on the 13-year incidence of overweight/obesity in children and adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2023;20(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-023-01501-6>
8. Gifford R, Nilsson A. Personal and social factors that influence pro-environmental concern and behaviour: A review. *Int J Psychol*. 2014;49(3):141–157. doi: <https://doi.org/10.1002/ijop.12034>
9. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с. [Petri A, Sabin K. *Visual Statistics in Medicine*. М.: GEOTAR-MED; 2003. 144 p. (In Russ.)]
10. Kuchma VR, Sokolova SB. Basic trends in behavioral health risks. *Health Risk Analysis*. 2019;2:4–13. doi: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.01>
11. Жданова Л.А., Шишова А.В., Бобошко И.Е. Поведенческие факторы риска нарушения здоровья подростков и современные подходы к их коррекции в образовательных организациях // *Вестник Ивановской медицинской академии*. — 2019. — Т. 24. — № 4. — С. 29–35. [Zhdanova LA, Shishova AV, Boboshko IE. Behavioral risk factors for adolescent health disorders and modern approaches to their correction in educational institutions. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2019;24(4):29–35. (In Russ.)]
12. Липанова Л.Л., Кутузова Ж.К., Насыбуллина Г.М., и др. Распространенность употребления и факторы риска приобщения к алкоголю и курению среди школьников // *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. — 2023. — Т. 31. — № 10. — С. 44–53. [Lipanova LL, Kutuzova ZhK, Nasybullina GM, et al. The prevalence of alcohol use and risk factors for alcohol and smoking among schoolchildren. *Public Health and Habitat — PH&H*. 2023;31(10):44–53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-10-44-53>
13. Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья (HBSC). [Health Behaviour in School-aged Children (HBSC). (In Russ.)] Available from: <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/hbsc/> (accessed: 13.11.2024).
14. Шубочкина Е.И., Иванов В.Ю., Блинова Е.Г., и др. Региональные особенности жизнедеятельности и здоровья учащихся подросткового возраста (по данным многоцентровых исследований) // *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. — 2018. — № 8. — С. 47–50. [Shubochkina EI, Ivanov VYu, Blinova EG, et al. Regional features of the life and health of adolescent students (according to multicenter studies). *Public Health and Habitat — PH&H*. 2018;8:47–50. (In Russ.)]
15. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Культура питания российского населения (по результатам социологического исследования) // *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. — 2022. — № 2. — С. 13–22. [Pokida AN, Zyunovskaya NV. Nutrition culture of the Russian population (based on the results of a sociological study). *Public Health and Habitat — PH&H*. 2022;2:13–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-2-13-22>
16. Шикалева А.А., Шулаев А.В., Титова С.А., и др. Метаболический синдром и ожирение у детей как социально-гигиеническая проблема // *Российский вестник гигиены*. — 2022. — № 4. — С. 10–13. [Shikhaleva AA, Shulaev AV, Titova SA, et al. Metabolic syndrome and obesity in children as a social and hygienic problem. *Russian Bulletin of Hygiene*. 2022;4:10–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24075/rbh.2022.059>
17. Reisinger C, Goswami N, Nkeh-Chungag BN, et al. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):12–24. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00713-1>
18. Кокорина О.В., Буренков В.Н., Рыжова Е.Г. Основные факторы риска, влияющие на состояние здоровья учениц 9–11 классов // *Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии*: материалы XV Международной научной конфе-

- ренции с научной молодежной школой им. И.Н. Спиридонова ФРЭМЭ'2022, 28–30 июня 2022 г. — Владимир–Суздаль, 2022. — С. 475–481. [Kokorina OV, Burenkov VN, Ryzhova EG. The main risk factors affecting the health of students in grades 9–16. *Physics and radio electronics in medicine and ecology: Proceedings of the XV International Scientific Conference with the I.N. Spiridonov Scientific Youth School of FRAME'2022*, 2022 June 28–30. Vladimir-Suzdal; 2022. P. 475–481. (In Russ.)]
19. Peić D, Bernik A. The Influence of Computer Games on High School Students (Adolescents). 2021;3:353–368. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80129-8\\_26](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80129-8_26)
  20. Гребень Н.Ф., Агеенкова Е.К. Компьютерные игры в жизни подростков, получающих профессионально-техническое образование // *Цифровая гуманитаристика и технологии в образовании (DHTE 2023)*: сборник статей IV Международной научно-практической конференции. 16–17 ноября 2023 г. — М.: ФГБОУ ВО МГППУ, 2023. — С. 460–475. [Greiben NF, Ageenkova EK. Computer games in the lives of teenagers receiving vocational education. *Digital Humanities and Technology in Education (DHTE 2023)*: Collection of Articles of the IV International Scientific and Practical Conference. 2023 November 16–17. Moscow: FGBOU IN MGPPU; 2023. P. 460–475. (In Russ.)]
  21. Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med Rev*. 2012;6(4):287–306. doi: <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0192>
  22. Руденко Е.Е., Потехина Е.С., Плешанова О.И., и др. Сон и его роль в жизни подростков разного возраста // *Научное обозрение. Педагогические науки*. — 2024. — № 2. — С. 15–19. [Rudenko E, Potekhina ES, Pleshanova OI, et al. Sleep and its role in the lives of adolescents of different ages. *Scientific review. Pedagogical sciences*. 2024;2:15–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/srps.2527>.
  23. Слученкова К.А. Социально-психологические детерминанты прокрастинации у подростков // *Высшее образование сегодня*. — 2019. — № 11. — С. 43–48. [Sluchenkova KA. Socio-psychological determinants of procrastination in adolescents. *Higher Education today*. 2019;11:43–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25586/RNU.HET.19.11.P.43>
  24. Малышев И.В. Профилактические рекомендации по снижению риска возникновения прокрастинации личности у старшеклассников // *Russian Journal of Education and Psychology*. — 2019. — Т. 10. — № 6. — С. 32–38. [Malyshev IV. Preventive recommendations to reduce the risk of personality procrastination in high school students. *Russian Journal of Education and Psychology*. 2019;10(6):32–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.12731/2658-4034-2019-6-32-38>
  25. Гусева О.В. Современные тенденции сниженной физической активности в различных возрастных группах населения // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25. — № 9. — С. 111–116. [Guseva OV. Modern trends of reduced physical activity in various age groups of the population. *Preventive medicine*. 2022;25(9):111–116. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202225091111>
  26. Тарасенко Е.А., Русских С.В., Васильева Т.П., и др. Социальные детерминанты здоровья как методологическая основа для разработки стратегий по улучшению общественного здоровья: зарубежный опыт и уроки для России // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2024. — Т. 70. — № 2. — С. 3. [Tarasenko EA, Russians SV, Vasilyeva TP, et al. Social determinants of health as a methodological basis for developing strategies to improve public health: foreign experience and lessons for Russia. *Social aspects of public health*. 2024;70(2):3. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2024-70-2-3>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бирюкова Наталья Викторовна**, канд. пед. наук [*Natalya V. Biryukova*, Cand. Sci. (Pedagogy)]; **адрес:** 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russia]; **e-mail:** [n.v.birukova@mail.ru](mailto:n.v.birukova@mail.ru), **SPIN-код:** 3408-0190, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9560-2802>

**Хальфин Руслан Альбертович**, д.м.н., профессор [*Ruslan A. Khalfin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [khalfin\\_r\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:khalfin_r_a@staff.sechenov.ru), **SPIN-код:** 3332-6407, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7406-9826>

**Мадьянова Виктория Вячеславовна**, д.м.н., профессор [*Victoria V. Madyanova*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [madyanova\\_v\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:madyanova_v_v@staff.sechenov.ru), **SPIN-код:** 3430-5145, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2328-2939>

В.И. Стародубов<sup>1</sup>, Г.И. Бездетко<sup>2</sup>, В.С. Ступак<sup>1</sup><sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

# Динамика заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения детей старшего возраста в Удмуртской Республике

**Обоснование.** Проблема психических расстройств и расстройств поведения по всему миру существует уже многие годы, но только в последние десятилетия на нее стали обращать более пристальное внимание, о чем свидетельствует возрастающее количество исследований, посвященных данной теме. Для сохранения и укрепления здоровья молодого поколения необходимо на постоянной основе изучать заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения в связи с воздействием на них множества различных факторов стресса. **Цель исследования** — определить динамику общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет с 2016 по 2022 г. и представить ее прогноз у детей 15–17 лет на 2027 г. **Методы.** В качестве источника информации были использованы данные статистической отчетности ЦНИИОИЗ Минздрава России по общей и первичной заболеваемости, заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет с 2016 по 2022 г. **Результаты.** Общая и первичная заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет во всех исследуемых регионах в период с 2016 по 2022 г. характеризуется снижением. В Удмуртской Республике общая и первичная заболеваемость с 2016 по 2021 г. снизилась на 27,8 и 25,4% соответственно. С 2021 по 2022 г. показатели увеличились на 22,6 и 38,2% соответственно. По данным на 2022 г. на территории Удмуртской Республики общая заболеваемость больше, чем в Российской Федерации (РФ), в 2,0 раза; в Приволжском федеральном округе (ПФО) — в 1,9; в Республике Башкортостан — в 1,1; в Кировской области — в 1,8 раза. Первичная заболеваемость в Удмуртской Республике больше, чем в РФ, в 2,9 раза; в ПФО — в 2,4; в Республике Башкортостан — в 2,9; Кировской области — в 3,3 раза. **Заключение.** Снижение общей и первичной заболеваемости во всех исследуемых регионах с 2016 по 2020 г. и дальнейший ее рост связаны с эпидемиологической обстановкой на фоне пандемии COVID-19, что привело к снижению доступности и обращаемости в связи с эпидемическими ограничениями. Высокие показатели и рост с 2021 г. общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения на территории Удмуртской Республики связаны с социально-средовыми факторами среди молодого населения в регионе. Необходимо дальнейшее научно обоснованное их выявление для разработки профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** заболеваемость, дети, психические расстройства, расстройства поведения, психоактивные вещества, прогноз

**Для цитирования:** Стародубов В.И., Бездетко Г.И., Ступак В.С. Динамика заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения детей старшего возраста в Удмуртской Республике. Вестник РАМН. 2024;79(6):531–538. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18002>

## Обоснование

В связи с неоднозначной социально-экономической ситуацией на всей территории Российской Федерации (РФ) на протяжении последней четверти века наблюдается рост заболеваемости как детского, так и взрослого населения, что является одним из важнейших критериев, характеризующих здоровье населения в целом. В связи с этим государственная программа направлена на сохранение и укрепление здоровья детского населения как одного из основных показателей социального и эпидемиологического благополучия с целью недопущения роста интеллектуальных, демографических, экономических и социальных потерь [1–3].

Согласно проведенным опросам, подростки обладают низким уровнем осведомленности о факторах риска, заболеваний и их последствиях, влиянии вредных привычек по сравнению с их зарубежными ровесниками, имеют более низкий уровень медицинской активности, что может привести к возникновению у них целого ком-

плекса морфофункциональных расстройств с развитием хронической патологии [4–6]. Поэтому для сохранения, укрепления и выявления перехода острых заболеваний в хроническую стадию у молодого населения необходим научно обоснованный анализ показателей соотношения общей и первичной заболеваемости с выявлением ее структуры. Так, в ходе проведенного ранее исследования показано, что за 2000–2015 гг. у детей 15–17 лет зафиксирован рост числа случаев заболеваний, выявленных впервые в жизни, на фоне роста общей заболеваемости в целом [7, 8].

Важность выбора возрастной группы детей 15–17 лет обусловлена тем, что состояние их здоровья отражает текущую ситуацию в здравоохранении региона и государства в целом и позволяет составить прогноз тенденции формирования уровня заболеваемости у взрослого населения. Поэтому в настоящее время необходимо научно обоснованный анализ общей и первичной заболеваемости с выявлением ее структуры у данной возрастной группы с целью поиска эффективных способов выяв-

ления факторов риска и разработки профилактических программ [9].

**Цель исследования** — определить динамику общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, в период с 2016 по 2022 г. и представить ее прогноз у детей 15–17 лет на 2027 г.

### Методы

В качестве статистического источника информации были использованы сведения формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и материалы статистической отчетности в сборнике ЦНИИОИЗ по общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет с 2016 по 2022 г. в РФ, Приволжском федеральном округе (ПФО) и некоторых его регионах — Республике Башкортостан, Удмуртской

Республике и Кировской области. Рассчитаны темпы прироста/убыли показателей, а также прогноз на 2027 г.

Для анализа тренда заболеваемости и прогнозирования динамики изменений показателей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, в Удмуртской Республике использованы методы медицинской статистики на основе компьютерной программы Microsoft Office Excel с использованием инструмента «Пакет анализа» надстройки «Анализ данных/Регрессия». Прогнозирование динамики заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, апробировано на основе статистического моделирования при помощи построения линий трендов. Применялись такие методы исследования, как аналитический, статистический, дескриптивной статистики.

### Результаты

На территории РФ общая заболеваемость детей 15–17 лет характеризуется тенденцией роста в 2016–2022 гг.

V.I. Starodubov<sup>1</sup>, G.I. Bezdetsko<sup>2</sup>, V.S. Stupak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

## The Dynamics of the Incidence of Mental Disorders and Behavioral Disorders in Older Children: Regional Features in the Udmurt Republic

**Background.** The problem of mental disorders and behavioral disorders around the world has existed for many years, but only in recent decades has it begun to receive more attention, as evidenced by the increasing number of studies devoted to this topic. In order to preserve and strengthen the health of the younger generation, it is necessary to constantly study the incidence of mental disorders and behavioral disorders, due to the impact of many different stress factors on them. **Aims** — to determine the dynamics of the general and primary incidence of mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in the period from 2016 to 2022, and its prognosis in children aged 15–17 years for 2027. **Methods.** As a statistical source of information, data from the statistical reporting of the Central Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation on general and primary morbidity, and the incidence of mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in children aged 15–17 years from 2016 to 2022 were used. **Results.** The general and primary incidence of mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in children aged 15–17 years in all studied regions in the period from 2016 to 2022 is characterized by a decrease. In the Udmurt Republic, the total and primary morbidity from 2016 to 2021 decreased by 27.8 and 25.4%, respectively. From 2021 to 2022, the indicators increased by 22.6 and 38.2%, respectively. According to data for 2022, the total incidence in the Udmurt Republic is 2.0 times higher than in the Russian Federation (RF), 1.9 times in the Volga Federal District (PFD), 1.1 times in the Republic of Bashkortostan, and 1.8 times in the Kirov Region. The primary incidence in the Udmurt Republic is 2.9 times higher than in the Russian Federation, 2.4 times in the Volga Federal District, 2.9 times in the Republic of Bashkortostan and 3.3 times in the Kirov Region. **Conclusions.** It was found that the overall incidence of mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in children aged 15–17 years in the dynamics from 2016 to 2021 in the Udmurt Republic is characterized by a downward trend of 27.8%, and from 2021 to 2022 by an upward trend of 22.6%. And the incidence rate with a diagnosis established for the first time in life in 2022, in comparison with 2016, is characterized by an upward trend of 17.2%. The forecast of the general and primary morbidity of mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in children aged 15–17 in the Udmurt Republic for 2027 is less than the indicators of 2022 — by 31.5% (682.7 per 100 thousand children of the corresponding age) and 38.1% (381.7), respectively. In general, we believe that high rates of general and newly identified morbidity of mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances in the territory of the Udmurt Republic. The decrease in general and primary morbidity in all the studied regions from 2016 to 2020 and its further growth is associated with the epidemiological situation against the background of the COVID-19 pandemic, which led to a decrease in accessibility and appeal due to epidemic restrictions. High rates and an increase in the general and primary incidence of mental disorders and behavioral disorders in the territory of the Udmurt Republic since 2021 are associated with socio-environmental factors among the young population in the region. It is necessary to further scientifically substantiate their identification in order to develop preventive measures.

**Keywords:** morbidity, children, mental disorders, behavioral disorders, psychoactive substances, prognosis

**For citation:** Starodubov VI, Bezdetsko GI, Stupak VS. The Dynamics of the Incidence of Mental Disorders and Behavioral Disorders in Older Children: Regional Features in the Udmurt Republic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):531–538. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18002>

на 2,5% — с 225 781,7 до 231 505,5 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию к снижению (–11,6%), а с 2020 по 2022 г. — роста (16,0%) (табл. 1). В ПФО зафиксирован ее рост с 2016 по 2022 г. на 3,1% — с 251 573,3 до 259 513,5 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–11,0%), а с 2020 по 2022 г. — роста (15,9%). В Республике Башкортостан с 2016 по 2022 г. отмечен ее рост на 1,0% — с 266 297,7 до 268 863,4 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–10,0%), а с 2020 по 2022 г. — роста (12,3%). В Удмуртской Республике с 2016 по 2022 г. зафиксирован ее спад на 4,0% — с 235 568,8 до 226 132,7 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–13,5%),

а с 2020 по 2022 г. — роста (28,1%). В Кировской области с 2016 по 2022 г. наблюдался ее рост на 8,6% — с 239 952,8 до 262 630,5 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–12,9%), а с 2020 по 2022 г. — роста (25,6%).

По данным на 2022 г. по сравнению с РФ показатель выше такового в ПФО на 10,8%, в Республике Башкортостан — на 13,9% и в Кировской области — на 11,9%, а ниже в Удмуртской Республике — на 2,3%.

Заболеваемость детей 15–17 лет в РФ с диагнозом, установленным впервые в жизни, с 2016 по 2022 г. характеризуется тенденцией роста на 8,0% — с 137 273,8 до 149 143,8 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–11,2%), а с 2020 по 2022 г. — роста (22,4%) (табл. 2). В ПФО с 2016 по 2022 г. отмечается спад на 13,8% — с 166 946,4

**Таблица 1.** Общая заболеваемость детей 15–17 лет в динамике с 2016 по 2022 г., на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста

Территориальная единица	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Российская Федерация	225 781,7	220 740,8	219 504,7	218 432,7	199 647,3	217 320,9	231 505,5
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–2,2	–0,6	–0,5	–8,6	8,9	6,5
Приволжский федеральный округ	251 573,3	247 566,1	245 018,2	243 459,3	223 907,4	245 958,1	259 513,5
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–1,6	–1,0	–0,6	–8,0	9,8	5,5
Республика Башкортостан	266 297,7	258 606,9	253 300,0	247 334,5	239 373,4	256 967,2	268 863,4
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–2,9	–2,1	–2,4	–3,2	7,3	4,6
Удмуртская Республика	235 568,8	231 066,5	239 319,3	234 336,3	203 814,0	215 761,2	226 132,7
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–1,9	3,4	–2,1	–13,0	5,9	4,8
Кировская область	239 952,8	237 171,0	241 447,9	223 403,2	209 058,9	239 694,2	262 630,5
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–1,2	1,8	–7,5	–6,4	14,7	9,6

**Таблица 2.** Заболеваемость детей 15–17 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни, в динамике с 2016 по 2022 г., на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста

Территориальная единица	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Российская Федерация	137 273,8	136 018,6	136 020,1	134 601,1	121 889,0	137 106,4	149 143,8
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–0,9	0	–1,1	–9,5	12,5	8,8
Приволжский федеральный округ	166 946,4	145 134,0	145 050,5	141 927,4	128 095,0	146 188,9	143 944,0
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–13,1	–0,1	–2,2	–9,8	14,1	–1,5
Республика Башкортостан	147 907,4	146 318,5	143 134,3	143 662,1	140 290,5	160 312,5	173 944,0
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–1,1	–2,2	0,4	–2,4	14,3	8,5
Удмуртская Республика	156 029,6	149 314,2	152 639,6	146 882,4	125 436,0	132 247,3	145 659,4
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–4,3	2,2	–3,8	–14,6	5,4	10,1
Кировская область	131 075,7	127 699,9	137 183,8	129 893,6	115 270,2	137 871,7	153 386,2
Ежегодные темпы прироста/убыли, %	—	–2,6	7,4	–5,3	–11,3	19,6	11,3

до 143 944,0 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–23,3%), а с 2020 по 2022 г. — роста (12,4%). В Республике Башкортостан с 2016 по 2022 г. отмечается рост на 15,0% — с 147 907,4 до 173 944,0 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. выявила тенденцию снижения (–5,2%), а с 2020 по 2022 г. — роста (24,0%). В Удмуртской Республике с 2016 по 2022 г. отмечается спад на 6,7% — с 156 029,6 до 145 659,4 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. имела тенденцию снижения (–19,6%), а с 2020 по 2022 г. — роста (16,1%). В Кировской области с 2016 по 2022 г. отмечается рост на 14,6% — с 131 075,7 до 153 386,2 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом динамика за период с 2016 по 2020 г. характеризуется тенденцией снижения (–12,1%), а с 2020 по 2022 г. — роста (33,5%).

По данным на 2022 г. по сравнению с РФ показатель выше такового в Республике Башкортостан — на 14,3% и Кировской области — на 2,8%, а ниже в ПФО — на 3,5% и Удмуртской Республике — на 2,3%.

В ходе проведенного исследования в структуре общей заболеваемости определена проблема общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет на территории Удмуртской Республики в сравнении с РФ, ПФО и граничащими с ним территориями — Республикой Башкортостан и Кировской областью. В динамике с 2016 по 2022 г. в Удмуртской Республике она имела тенденцию снижения на 6,7% — с 1068,8 до 997,2 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом с 2016 по 2021 г. показатель характеризуется тенденцией спада на 27,8%, а с 2021 по 2022 г. — роста на 22,6% (с 771,8 до 997,2) (табл. 3).

Заболеваемость детей 15–17 лет с диагнозом психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ, установленным впервые в жизни, в динамике с 2016 по 2022 г. в Удмуртской Республике характеризуется тенденцией роста на 17,2% — с 510,3 до 616,5 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста. В динамике с 2016 по 2021 г. показатель характеризуется тенденцией спада на 25,4%, а с 2021 по 2022 г. — тенденцией роста на 38,2% (с 380,8 до 616,5) (табл. 4).

**Таблица 3.** Общая заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет в динамике с 2016 по 2022 г., на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста

Территориальная единица	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Динамика
Российская Федерация	1208,2	1004,8	798,3	675,5	544,6	523,4	490,5	
Приволжский федеральный округ	1418,8	1312,2	924,9	746,8	609,8	501,0	534,6	
Республика Башкортостан	3206,8	2660,0	2077,5	1611,8	1563,4	907,3	895,6	
Удмуртская Республика	1068,8	997,4	1083,9	959,4	800,0	771,8	997,2	
Кировская область	1168,7	1068,3	894,5	778,3	622,5	695,8	558,3	

**Таблица 4.** Заболеваемость детей 15–17 лет с диагнозом психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ, установленным впервые в жизни, в динамике с 2016 по 2022 г., на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста

Территориальная единица	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Динамика
Российская Федерация	452,9	355,3	295,8	258,8	186,2	215,0	210,9	
Приволжский федеральный округ	538,9	429,3	336,9	281,0	206,7	229,5	259,7	
Республика Башкортостан	834,6	673,2	581,4	525,3	479,8	297,2	211,0	
Удмуртская Республика	510,3	662,8	628,3	546,5	358,0	380,8	616,5	
Кировская область	439,4	432,0	385,4	306,9	218,4	320,7	187,1	

## Обсуждение

По данным проведенного ранее исследования, динамика общей заболеваемости у девушек и юношей 15–17 лет с 2000 по 2017 г. отмечалась приростом с 1613,8 до 2532,5 на 1000 девушек (на 56,9%) и с 1449,5 до 1968,5 на 1000 юношей (на 35,8%) [11, 12]. В ходе проведенного нами анализа динамики общей заболеваемости с 2016 по 2020 г. у детей 15–17 лет во всех исследуемых территориях определена тенденция спада, а с 2021 г. — тенденция роста: в РФ — на 13,8% (с 199 647,3 до 231 505,5); ПФО — на 13,7% (с 223 907,4 до 259 513,5); Республике Башкортостан — на 11,0% (с 239 373,4 до 268 863,4); Удмуртской Республике — на 9,9% (с 203 814,0 до 226 132,7) и Кировской области — на 20,4% (с 209 058,9 до 262 630,5) (рис. 1). Снижение показателей общей заболеваемости к 2020 г. и увеличение ее с 2021 г. во всех исследуемых регионах напрямую связаны с пандемией COVID-19 и снижением обращаемости за медицинской помощью из-за эпидемических ограничений.

Как общая, так и заболеваемость с диагнозом, установленным впервые в жизни, у девушек и юношей 15–17 лет с 2000 по 2017 г. отмечалась приростом с 967,5 до 1577,2 на 1000 девушек (на 63,0%) и с 884,2 до 1197,1 на 1000 юношей (на 35,4%) [10, 11]. Анализ динамики заболеваемости с диагнозом, установленным впервые в жизни, аналогичен тенденции общей заболеваемости. С 2016 по 2020 г. во всех исследуемых территориях показатели снижаются, а с 2021 г. увеличиваются. В 2022 г. в сравнении с 2020 г. фиксировался ее рост в РФ на 18,3% (с 121 889,0 до 149 143,8); ПФО — на 11,0%

(с 128 095,0 до 143 944,0); Республике Башкортостан — на 19,4% (с 140 290,5 до 173 944,0); Удмуртской Республике — на 13,9% (с 125 436,0 до 145 659,4); Кировской области — на 24,9% (с 115 270,2 до 153 386,2) (рис. 2).

Проблеме заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, уделяется большое внимание, так как это имеет важное значение для сохранения здоровья молодого поколения. Так, в рамках проведенного ранее исследования у подростков за период с 2000 по 2014 г. отмечено ее снижение с 593 человек в 2000 г. до 85 человек в 2014 г. (в 7 раз), в том числе вследствие алкоголизма — от 50 человек в 2000 г. до 7 человек в 2014 г. (в 7,1 раза), наркомании — от 216 человек в 2000 г. до 17 человек в 2014 г. (в 12,7 раза), токсикомании — от 327 человек в 2000 г. до 61 человека в 2014 г. (в 5,4 раза) [12]. В Оренбургской области уровень общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, среди детского населения был ниже и снизился за период с 2016 по 2017 г. с 3240,6 до 3213,3 (–0,8%). Темп убыли показателя в Оренбургской области в 2018 г. вырос до 3,5%, и уровень снизился до 3102,2 на 100 тыс. детского населения [13]. В Пензенской области за период с 2015 по 2022 г. отмечен рост [14]. В Ошской области Кыргызской Республики в 2017 г. первичная заболеваемость составляла  $35,5 \pm 1,6$  случая ( $n = 462$ ). С 2018 по 2021 г. заболеваемость снижалась: в 2018 г. —  $31,2 \pm 1,5$  ( $n = 415$ ) случая; в 2019 г. —  $28,0 \pm 1,4$  ( $n = 380$ ); в 2020 г. —  $30,6 \pm 1,4$  ( $n = 422$ ); в 2021 г. —  $25,3 \pm 1,3$  ( $n = 358$ ) случая,  $p > 0,05$ . Однако на фоне отно-

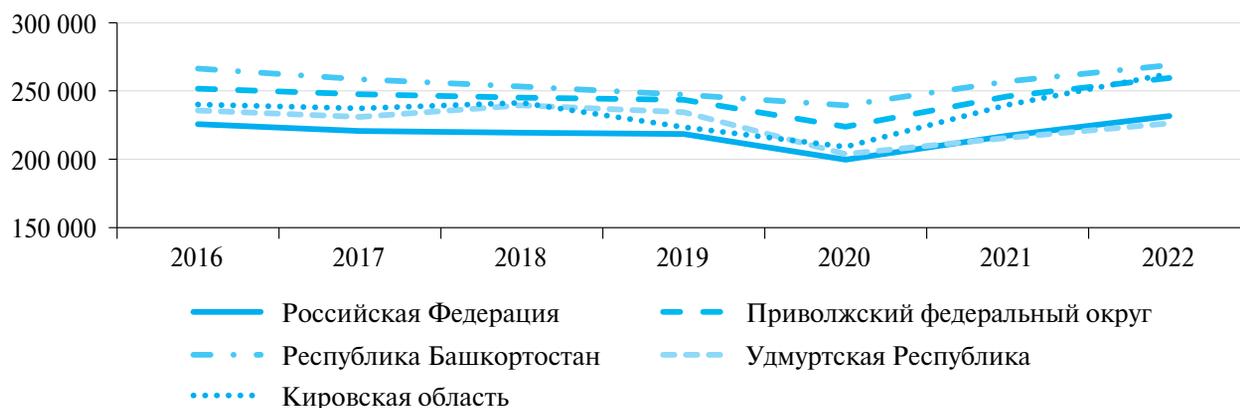


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости у детей 15–17 лет в Российской Федерации, Приволжском федеральном округе, Республике Башкортостан, Удмуртской Республике и Кировской области с 2016 по 2022 г., на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста



Рис. 2. Динамика заболеваемости с диагнозом, установленным впервые в жизни, у детей 15–17 лет в Российской Федерации, Приволжском федеральном округе, Республике Башкортостан, Удмуртской Республике и Кировской области с 2016 по 2022 г., на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста

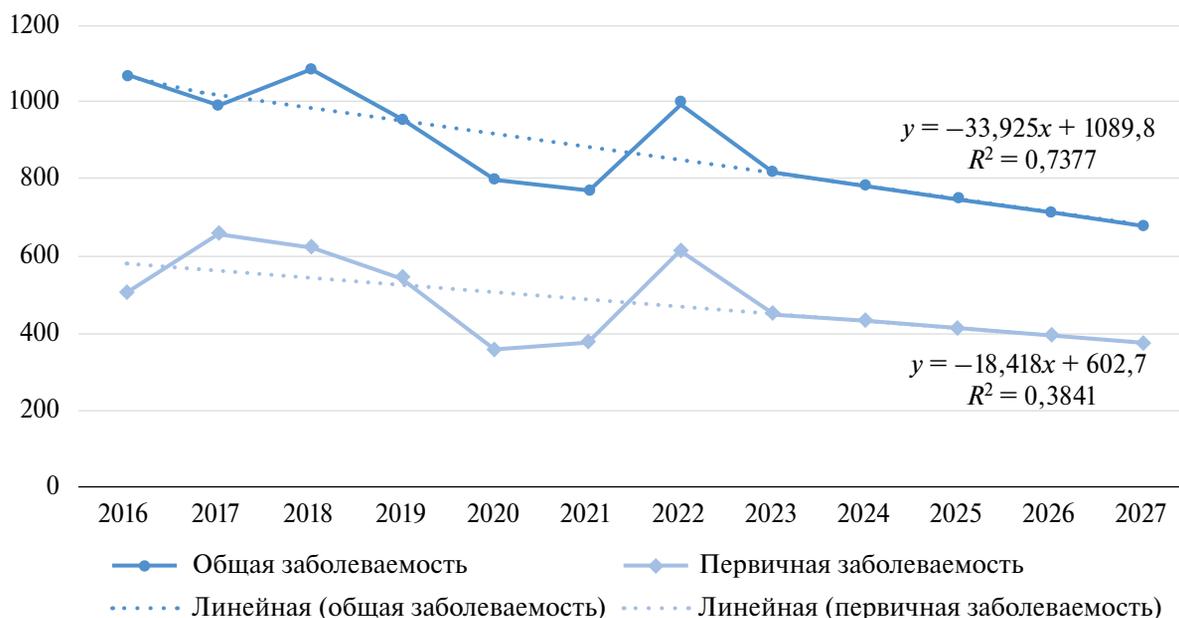


Рис. 3. Прогноз общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет в Удмуртской Республике на 2027 г.

536

сительной стабильности частоты и распространенности заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, по Ошской области наблюдались различия по районам [15].

Такая же тенденция сохраняется и в исследуемых нами регионах. На территории Удмуртской Республики с 2016 по 2022 г. общая заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, характеризуется снижением с 1068,8 до 997,2 (на 6,6%). По данным на 2022 г. по сравнению с Удмуртской Республикой показатель ниже такового в РФ на 50,8%; в ПФО — на 46,4%; в Республике Башкортостан — на 10,2%; в Кировской области — на 44,0%. Заболеваемость с диагнозом, выявленным впервые в жизни, с 2016 по 2022 г. характеризуется тенденцией роста с 510,3 до 616,5 (на 17,2%). По данным на 2022 г. по сравнению с Удмуртской Республикой показатель ниже такового в РФ на 65,8%; в ПФО — на 57,9%; в Республике Башкортостан — на 65,8%; в Кировской области — на 69,7%. При этом прогноз общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет в Удмуртской Республике на 2027 г. составил соответственно 682,7 и 381,7 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста (рис. 3).

### Заключение

В результате исследования общей заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет в динамике с 2016 по 2022 г. на территории Удмуртской Республики определено ее снижение на 6,7%. Однако в исследуемый период к 2021 г. показатель снизился на 27,8%, а далее к 2022 г. увеличился на 22,6% (с 771,8 до 997,2). Заболеваемость детей с диагнозом, установленным впервые в жизни, в динамике на всем протяжении исследуемого периода в Уд-

муртской Республике характеризуется тенденцией роста на 17,2% — с 510,3 до 616,5 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста, при этом показатель к 2021 г. в сравнении с 2016 г. снизился на 25,4%, а к 2022 г. увеличился на 38,2%. Прогноз общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, у детей 15–17 лет в Удмуртской Республике на 2027 г. меньше, чем показатели 2022 г., — на 31,5 и 38,1% соответственно.

В связи с неблагоприятной ситуацией в Удмуртской Республике и высокой тенденцией заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, в сравнении с показателями РФ, ПФО, Республики Башкортостан и Кировской области необходимо дальнейшее научно обоснованное изучение влияющих факторов, таких как экономические, социальные, связанные с доступностью и качеством оказания медицинской помощи на уровне региона, для последующей разработки комплексных профилактических программ.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.И. Стародубов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; Г.И. Бездетко — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи, редактирование; В.С. Ступак — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи, редактирование. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Сон И.М., Сененко А.Ш., Савченко Е.Д. Центр общественно-го здоровья и медицинской профилактики: организационные аспекты перехода к новому формату работы // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2021. — № 2. — С. 262–278. [Son IM, Senenko ASH, Savchenko ED. Center for public health and medical prevention: organizational aspects of the transition to a new format of work. *Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics*. 2021;2:262–278. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-262-278>
- Ступак В.С., Соколовская Т.А., Лемешенко О.В., и др. Общая заболеваемость подростков 15–17 лет с учетом классов болезней и регионального компонента в 2010–2018 годах на территории Российской Федерации // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2020. — № 4. — С. 397–409. [Stupak VS, Sokolovskaya TA, Lemeshchenko OV, et al. The general morbidity of adolescents aged 15–17 years, taking into account the classes of diseases and the regional component in 2010–2018 in the territory of the Russian Federation. *Modern Problems of Healthcare and Medical Statistics*. 2020;4:397–409. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00121>
- Муханова Г.Т., Оспаналиева М.С., Камалиева М.Р., и др. Структура заболеваемости среди детей и подростков в Республике Казахстан // *Journal of Health Development*. — 2022. — Т. 1. — № 45. — С. 36–46. [Mukhanova GT, Ospanalieva MS, Kamaliev MR, et al. The structure of morbidity among children and adolescents in the Republic of Kazakhstan. *Journal of Health Development*. 2022;1(45):36–46. (In Kazakh.)] doi: <http://doi.org/10.32921/2225-9929-2022-1-45-36-46>
- Журавлева И.В. *Здоровье подростков: социологический анализ*. — М.: Ин-т социологии РАН, 2002. — С. 238. [Zhuravleva IV. *Adolescent health: a sociological analysis*. Moscow: Institute of Sociology of the Russian Academy of Sciences; 2002. P. 238. (In Russ.)]
- Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Гурина Е.С. Состояние здоровья (заболеваемость и инвалидность) подростков Краснодарского края // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2019. — Т. 26. — № 2. — С. 130–139. [Burlutskaya AV, Statova AV, Gurina ES. The state of health (morbidity and disability) of adolescents in the Krasnodar Territory. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):130–139. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-130-139>
- Стародубов В.И., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Научные исследования в области здоровья и развития детей // *Вестник РАМН*. — 2023. — Т. 78. — № 5. — С. 384–399. [Starodubov VI, Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Scientific research in the field of children's health and development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):384–399. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.15690/vramn16007>
- Бантьева М.Н., Матвеев Э.Н., Маношкина Е.М. Основные тенденции численности диспансерной группы подростков 15–17 лет в России в динамике за 2000–2015 годы // *Российский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 25. — № 1. — С. 4–10. [Bantyeva MN, Matveev EN, Manoshkina EM. The main trends in the number of dispensary groups of adolescents aged 15–17 years in Russia in dynamics for 2000–2015. *Russian Medical Journal*. 2019;25(1):4–10. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-4-10>
- Коркмазова Л.Х., Гараева А.С., Арсанукаев И.М., и др. Сравнительный анализ динамики показателей заболеваемости подростков в регионах Северо-Кавказского федерального округа // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2023. — Т. 31. — № 3. — С. 412–417. [Korkmazova LH, Garaeva AS, Arsanukaev IM, et al. Comparative analysis of the dynamics of adolescent morbidity in the regions of the North Caucasus Federal District. *Problems of Social Hygiene, Health Care and the History of Medicine*. 2023;31(3):412–417. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-3-412-417>
- Радченко О.Р., Уразманов А.Р., Валиев Р.И. Научное обоснование медико-гигиенических мероприятий по снижению заболеваемости болезнями органов пищеварения у подростков // *Вестник современной клинической медицины*. — 2022. — Т. 15. — № 3. — С. 80–86. [Radchenko OR, Urazmanov AR, Valiev RI. Scientific substantiation of medical and hygienic measures to reduce the incidence of diseases of the digestive system in adolescents. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2022;15(3):80–86. (In Russ.)] doi: [http://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(3\).80-86](http://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(3).80-86)
- Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н. Динамика заболеваемости у девушек 15–17 лет в Российской Федерации // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 3. — С. 100–108. [Bantyeva MN, Manoshkina EM, Matveev EN. The dynamics of morbidity in girls aged 15–17 years in the Russian Federation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):100–108. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-100-108>
- Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Матвеев Э.Н. Динамика заболеваемости юношей 15–17 лет в Российской Федерации // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 2. — С. 80–85. [Bantyeva MN, Manoshkina EM, Matveev EN. Dynamics of morbidity in young men aged 15–17 years in the Russian Federation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(2):80–85. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-80-85>
- Бойко Ю.П., Лаврова Д.И. Заболеваемость детей и подростков психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ // *Инновационные технологии в науке и образовании*. — 2016. — Т. 3. — № 7. — С. 25–27. [Boyko YuP, Lavrova DI. Morbidity of children and adolescents with mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances. *Innovative Technologies in Science and Education*. 2016;3(7):25–27. (In Russ.)]
- Миллер Л.Г., Жирнова Т.И., Мордовина Н.Э., и др. Состояние общей заболеваемости и инвалидности вследствие психических расстройств и расстройств поведения среди населения Оренбургской области // *Медико-социальные проблемы инвалидности*. — 2019. — № 4. — С. 99–105. [Miller LG, Zhirnova TI, Mordovina NE, et al. The state of general morbidity and disability due to mental disorders and behavioral disorders among the population of the Orenburg region. *Medical and Social Problems of Disability*. 2019;4:99–105. (In Russ.)]
- Петрова Е.В., Микуляк Н.И., Сорокина Л.А., и др. Динамика заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в период пандемии COVID-19 в Пензенской области // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2024. — Т. 124. — № 2. — С. 129–134. [Petrova EV, Mikulyak NI, Sorokina LA, et al. Dynamics of the incidence of mental disorders and behavioral disorders during the COVID-19 pandemic in the Penza region. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2024;124(2):129–134. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124021129>
- Акпышаров И.Т., Акаев К.Т. Динамика первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в Ошской области Кыргызской Республики // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2023. — № 9. — С. 13–17. [Akpyshtarov IT, Akaev KT. Dynamics of the primary incidence of mental disorders and behavioral disorders in the Osh region of the Kyrgyz Republic. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2023;9:13–17. (In Kyrgyzs)]

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Бездетко Георгий Игоревич**, к.м.н. [*Georgy I. Bezdetko*, MD, PhD]; **адрес:** 426056, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281  
[**address:** 281 Kommunarov str., 426056, Izhevsk, Russia]; **e-mail:** bezdetko.g@yandex.ru, **SPIN-код:** 8948-4389,  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6395-0538>

**Стародубов Владимир Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Starodubov*, MD, PhD, Professor,  
Academician of the RAS]; **e-mail:** starodubov@mednet.ru, **SPIN-код:** 7223-9834,  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

**Ступак Валерий Семенович**, д.м.н., доцент [*Stupak Valery Semenovich*, MD, PhD, Assistant Professor];  
**e-mail:** stupak@mednet.ru, **SPIN-код:** 3720-1479, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8722-1142>

В.Н. Стародубов<sup>1</sup>, В.В. Береговых<sup>2</sup>, В.Г. Акимкин<sup>3</sup>,  
Р.С. Козлов<sup>4</sup>, А.В. Тутельян<sup>3</sup>, С.В. Углева<sup>3</sup>,  
С. Стефани<sup>5</sup>, Дж. Рэкс<sup>6</sup>, А.В. Караулов<sup>2</sup>,  
С.В. Сидоренко<sup>7,8</sup>, М. Басетти<sup>9</sup>, Т.В. Припутневич<sup>10</sup>, И.О. Стома<sup>11</sup>, А.В. Свидзинский<sup>12</sup>,  
К. Экмманн<sup>13</sup>, А.И. Тюменцев<sup>3</sup>, М.А. Тюменцева<sup>3</sup>, А.Н. Преловская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

<sup>5</sup>Катанийский университет, Катания, Италия

<sup>6</sup>Медицинская школа Макговерна, Хьюстон, Техас, США

<sup>7</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup>Университетская больница в Сассари, Университет Генуи,  
Поликлиническая больница Сан-Мартино, Генуя, Италия

<sup>10</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

<sup>12</sup>Берлинский университет им. Гумбольдта, Берлин, Германия

<sup>13</sup>Ганноверш-Мюнденский университет Любека, Любек, Германия

539

## Антибиотикорезистентность — важнейший вызов России: научные и практические аспекты, пути решения<sup>1</sup>

Одна из важнейших проблем общественного здравоохранения во всем мире — усиливающаяся с каждым годом устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам (УПП). По данным Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (ООН) (сентябрь 2022 г.) УПП уже представляет собой глобальную проблему, которая приводит к почти 5 млн смертей в год, а к 2050 г. по прогнозу ежегодное число дополнительных смертей в мире может увеличиться до 10 млн. В настоящее время для противодействия распространению УПП в мире создано партнерство четырех мировых организаций — Всемирной организации здравоохранения, Всемирной организации охраны здоровья животных, Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН и Программы ООН по окружающей среде, составляющее базис общемировой концепции «Единое здоровье» (One Health), которая представляет собой интегрированный, объединяющий подход, направленный на устойчивое балансирование и оптимизацию здоровья людей, животных и экосистем. С целью защиты населения Правительством РФ принята Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Пандемия COVID-19 во всем мире повлияла на распространение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями. С одной стороны, ограничения и введенные профилактические меры в связи с пандемией COVID-19, такие как снижение путешествий, дистанцирование, гигиена рук, обработка объектов окружающей среды, способствуют снижению распространения инфекций, с другой — не всегда оправданное применение антибиотиков у пациентов с COVID-19 усугубило угрозу общественному здоровью, обусловленную УПП, и с развитием пандемии во всех странах мира значение резистентности существенно возросло. Устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам обуславливает потребность совершенствования мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей, обладающих УПП, обеспечения системного мониторинга распространения УПП с изучением механизмов ее возникновения.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг, эпидемиология, микробиология, CRISPR-Cas нуклеаза, направляющая РНК, рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR-Cas, предварительная амплификация, устойчивость к противомикробным препаратам (УПП)

**Для цитирования:** Стародубов В.Н., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Козлов Р.С., Тутельян А.В., Углева С.В., Стефани С., Рэкс Дж., Караулов А.В., Сидоренко С.В., Басетти М., Припутневич Т.В., Стома И.О., Свидзинский А.В., Экмманн К., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н. Антибиотикорезистентность — важнейший вызов России: научные и практические аспекты, пути решения. *Вестник РАМН*. 2024;79(6):539–550. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17922>

<sup>1</sup> Данная рукопись представляет собой научное сообщение по материалам заседаний бюро Отделения медицинских наук РАН, а также заседания Президиума РАН.

**Введение**

Проблема устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам (УПП) за последние 20 лет приобрела особую актуальность во всем мире. Основными причинами появления и распространения резистентности микроорганизмов к антибиотикам являются:

- нерациональное и бесконтрольное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве, в том числе животноводстве, растениеводстве, при разведении аквакультуры, а также в пищевой промышленности;
- недостаточная доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в практическом здравоохранении и ветеринарии;
- нарушение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры человека или животных;

- загрязнение окружающей среды и возникновение устойчивости, связанной с использованием генно-инженерно-модифицированных организмов животного и растительного происхождения;

- низкая эффективность межведомственного и междисциплинарного взаимодействия по предупреждению распространения антимикробной резистентности и ее мониторинга [1].

Прогнозируется, что при сохранении имеющихся темпов роста резистентности к 2050 г. потери мировой экономики могут составить до 7% мирового валового внутреннего продукта. Антимикробная резистентность в немалой степени связана с уровнем потребления антибиотиков. Так, за период с 2000 по 2010 г. потребление противомикробных препаратов выросло на треть, 76% которых пришлось на страны БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай, Южная Африка). В сентябре 2022 г. на заседаниях Генеральной Ассамблеи ООН было озвучено, что УПП представляет собой уже глобальную проблему,

V.N. Starodubov<sup>1</sup>, V.V. Beregovykh<sup>2</sup>, V.G. Akimkin<sup>3</sup>, R.S. Kozlov<sup>4</sup>, A.V. Tutelyan<sup>3</sup>, S.V. Ugleva<sup>3</sup>, S. Stephanie<sup>5</sup>, J. Rex<sup>6</sup>, A.V. Karaulov<sup>2</sup>, S.V. Sidorenko<sup>7, 8</sup>, M. Basetti<sup>9</sup>, T.V. Priputnevich<sup>10</sup>, I.O. Stoma<sup>11</sup>, A.V. Svidzinsky<sup>12</sup>, Ch. Eckmann<sup>13</sup>, A.I. Tyumentsev<sup>3</sup>, M.A. Tyumentseva<sup>3</sup>, A.N. Prelovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

<sup>5</sup>University of Catania, Catania, Italy

<sup>6</sup>McGovern Medical School, Houston, Texas, USA

<sup>7</sup>North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup>Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup>University Hospital of Sassari, University of Genoa, Policlinico San Martino, Genoa, Italy

<sup>10</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>12</sup>University of Berlin Humboldt, Berlin, Germany

<sup>13</sup>Hanoversch-Münden University Lübeck, Lübeck, Germany

## Antibiotic Resistance is a Russia’s Most Important Challenge: Scientific and Practical Aspects, Solutions

*The problem of antimicrobial resistance (AMR) has become particularly relevant in countries with developed healthcare systems and intensive agriculture over the past 20 years. According to the UN General Assembly on September 22, 2022, antimicrobial resistance (AMR) is already a global problem, causing almost 5 million deaths per year, and by 2050 the annual number of additional deaths worldwide could increase to 10 million persons per year. Currently, to counter the spread of AMR in the world, a partnership of 4 world organizations (WHO, OIE, FAO and UNEP) has been created, leaving the basis for the global concept of “One Health”, which is an integrated, unifying approach aimed at sustainably balancing and optimizing the health of people, animals and ecosystems. In order to protect the population, the Government of the Russian Federation adopted the “Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period until 2030”. The COVID-19 pandemic has impacted the spread of infections caused by multidrug-resistant bacteria worldwide. On the one hand, restrictions and preventive measures introduced in connection with the COVID-19 pandemic, such as reduced travel, distancing, hand hygiene, and environmental treatment, help reduce the spread of infections; on the other hand, the use of antibiotics in patients with COVID-19 is not always justified has exacerbated the public health threat posed by AMR, and as the pandemic progresses throughout the world, the importance of resistance has increased significantly. The resistance of microorganisms to antimicrobial drugs requires improving measures to prevent and limit the spread and circulation of pathogens with antimicrobial resistance, ensuring systemic monitoring of the spread of antimicrobial resistance, and studying the mechanisms of the emergence of antimicrobial resistance.*

**Keywords:** antibiotic resistance, microbiological monitoring, epidemiology, microbiology, CRISPR-Cas nuclease, guide RNA, CRISPR-Cas ribonucleoprotein complex, preamplification, antimicrobial resistance (AMR)

**For citation:** Starodubov VN, Beregovykh VV, Akimkin VG, Kozlov RS, Tutelyan AV, Ugleva SV, Stephanie S, Rex J, Karaulov AV, Sidorenko SV, Basetti M, Priputnevich TV, Stoma IO, Svidzinsky AV, Eckmann Ch, Tyumentsev AI, Tyumentseva MA, Prelovskaya AN. Antibiotic Resistance is a Russia’s Most Important Challenge: Scientific and Practical Aspects, Solutions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):539–550. <https://doi.org/10.15690/vramn17922>

которая приводит к почти 5 млн смертей в год, а к 2050 г. по прогнозу ежегодное число дополнительных смертей в мире может увеличиться до 10 млн [2]. В нашей стране проблема антибиотикорезистентности также декларируется в качестве одной из основных биологических угроз, обозначенных в Федеральном законе от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». Исторически, хотя фактически антибиотики случайно были открыты британским ученым Александром Флемингом еще в 1928 г. [3], Советский Союз независимо от этого имел приоритет в развитии своих антибактериальных препаратов, и уже в 1942 г. З.В. Ермольевой создан отечественный пенициллин-крустоцин при использовании *Penicillium crustosum* [4]. Как только пенициллин появился в клинической практике, показатели выживаемости пациентов с пневмонией и бактериемией повысились с 10 до 90%.

На сегодняшний день существует множество антимикробных препаратов, только в России их зарегистрировано более 200, из которых более 20 классов — антибактериальные, 8 классов — противогрибковые, 8 — противовирусные и 12 — противопаразитарные [5]. Эффективность и конечный результат поиска новых антибиотиков во многом зависят от применяемых методологических подходов. Современные концепции в области поиска преследуют цель существенно снизить затраты, связанные с повторным выделением и «переоткрытием» уже известных препаратов. Для идентификации подобных веществ на наиболее ранних этапах поиска разрабатываются компьютерные базы данных, широко используются современные методы анализа, позволяющие выявить принадлежность метаболитов к конкретным классам химических соединений.

В настоящее время для противодействия распространению УПП в мире создано партнерство четырех мировых организаций — Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Всемирной организации охраны здоровья животных (ВООЗЖ), Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Программы ООН по окружающей среде ЮНЕП, составляющее базис общемировой концепции «Единое здоровье» (One Health), которая представляет собой интегрированный, объединяющий подход, направленный на устойчивое балансирование и оптимизацию здоровья людей, животных и экосистем [6].

### Состояние развития направления противодействия антимикробной резистентности в Российской Федерации

С целью защиты населения Правительством РФ в 2017 г. принята Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (№ 2045-р от 25 сентября 2017 г.), положения которой реализуются в соответствии с Планом мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утвержден распоряжением Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р). В рамках исполнения плана Роспотребнадзор проводит работу по противодействию распространению УПП, заключающуюся в создании на базе ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Центральный НИИ Эпидемиологии) референс-центров по мониторин-

гу за резистентностью, связанной с применением антибиотиков в практике медицинских организаций (приказ Роспотребнадзора от 1 декабря 2017 г. № 1116) и в пищевой промышленности (приказ Роспотребнадзора от 26 февраля 2018 г. № 97).

По опубликованному для служебного пользования данным референс-центра по мониторингу за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в 72 субъектах РФ за более чем пятилетний период наблюдений (2018–2023 гг.) было выявлено 47 507 антибиотикорезистентных микроорганизмов, что составило 82,7% всех выявленных возбудителей ИСМП. При этом было установлено, что более 75% из них составляют микроорганизмы, входящие в группу ESKAPE-патогенов (от начальных букв *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), а 22,3% из них обладают фенотипом множественной устойчивости (multidrug resistance, MDR). Силами сотрудников референс-центра по ИСМП у части подобных изолятов (3127 культур) было проведено определение методом ПЦР генов резистентности. Наибольшую долю составляли микроорганизмы — продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (58%) и карбапенемаз (34%).

Центральным НИИ Эпидемиологии впервые в России проведено широкомасштабное эпидемиологическое исследование клинических изолятов на основе секвенирования третьего поколения и получены подробные данные по детерминантам антибиотикорезистентности, вирулентности и их локализации для нескольких групп патогенов высокой степени опасности. Доминирующими патогенами были *K. pneumoniae* (30%) и *P. aeruginosa* (29%). За 2018–2023 гг. получены данные о полной структуре геномов 152 изолятов *K. pneumoniae* госпитального происхождения. Среди изолятов преобладал сиквенс-тип ST395 (34%), распространенный на территориях Центрального, Южного и Северо-Западного федеральных округов Российской Федерации и обладающий мультирезистентным генотипом с повышенной вирулентностью и способностью вызывать тяжелые (с частотой летального исхода до 45%) септические состояния [7]. В отношении синегнойной палочки наблюдается смена преобладавшего еще 10 лет назад ST235 сиквенс-типом ST654 (13,5 и 36% изолятов соответственно). В течение ограниченного периода времени у пациентов из Московской области и не имевших истории международных поездок до их поступления в больницу были выделены 5 из 9 известных международных клонов высокого риска *A. baumannii*. Проведенный анализ выявил гетерогенность популяций ESKAPE-патогенов и показал, что даже в пределах одной линии патогенные изоляты могут иметь отличительные особенности, сформировавшиеся в процессе динамических эволюционных изменений. Все эти примеры свидетельствуют о наличии значительных реальных угроз для здоровья населения и системы здравоохранения и крайней важности мониторинга штаммов микроорганизмов для прогноза развития ситуации в стационарах.

Важный резервуар распространения возбудителей инфекционных заболеваний человека — сельскохозяйственные животные и пищевая продукция животного происхождения. По международным экспертным оценкам 60–80% производимых антибиотиков используется в сельском хозяйстве и ветеринарии для лечения, в качестве стимуляторов роста, в кормовых добавках, при этом на сегодняшний день не существует эффективных мер контроля пищевых продуктов за содержанием

всех используемых антибиотиков. В результате многолетнего сотрудничества Центрального НИИ Эпидемиологии и ФАО 12 декабря 2022 г. Центральный НИИ Эпидемиологии был назначен 9-м референс-центром ФАО в мире по устойчивости к противомикробным препаратам в пищевой продукции и сельском хозяйстве с целью сбора, характеристики и анализа гено- и фенотипических детерминант резистентности микроорганизмов, выделенных из пищевой продукции, определения остаточного количества антибиотиков в пищевой продукции, оказания научно-методической помощи в организации исследований в России и сопредельных государствах Восточной Европы, Закавказья и Центральной Азии (ВЕЗЦА) — республиках Армения, Беларусь, Казахстан, Таджикистан и Кыргызской Республике.

За период наблюдений (2018–2023 гг.) для исследования антибиотикорезистентности бактерий в Референс-центр Роспотребнадзора по УПП в пищевой продукции поступило 7317 бактерий, выделенных на территории России и сопредельных государств. Из них 5674 бактерии были устойчивыми хотя бы к одному классу противомикробных препаратов, а 1547 бактерий обладали множественной резистентностью к трем группам антибиотиков и более. Основным источником выделения резистентных микроорганизмов, поступивших в Референс-центр Роспотребнадзора, была кулинарная продукция (37,6%) и птицепродукция (32,3%). Обсемененными антибиотикорезистентными бактериями также оказались мясная (12,6%), молочная (8,5%), рыбная (3,5%) и кондитерская (2,6%) продукция.

Основными патогенными антибиотикорезистентными микроорганизмами, выявляющимися в пищевой продукции и продовольственном сырье в 2018–2022 гг., являлись *Salmonella* spp. (46,1%) и *S. aureus* (26,0%).

Анализ динамики противомикробной резистентности к антибиотикам бактерий рода *Salmonella* ( $n = 3371$ ) по годам в 2018–2021 гг. выявил рост устойчивости к антибиотикам фторхинолоновой группы с 18,4 до 62,0% с последующим снижением данного показателя до 49,2% в 2022 г. Также в 2018–2020 гг. наблюдалось увеличение доли резистентных к бета-лактамам антибиотикам сальмонелл до 55,1% и последующее снижение их доли до 27,8% к 2022 г. С начала мониторинга устойчивости сальмонелл к аминогликозидным антибиотикам доля устойчивых культур снизилась с 48,3% в 2018 г. до 10,8% в 2020 г., а затем наблюдался рост доли резистентных изолятов сальмонелл до 27,8% к 2022 г. К антибиотикам из группы тетрациклинов доля резистентных сальмонелл резко сократилась с 85,3% в 2018 г. до 6,2% в 2020 г. Однако в 2021 г. наблюдался резкий рост резистентных сальмонелл до 49,8% и последующее снижение данного показателя до 27,8% к 2022 г. Вызывает беспокойство появление в 2020 г. изолятов рода *Salmonella*, устойчивых к колистину, — 9,4%. В последующие годы наблюдается медленное снижение колистин-резистентных сальмонелл до 4,7%. Стоит отметить, что за пятилетний период эпидемиологического надзора за сальмонеллами в пищевой продукции наблюдается снижение доли резистентных культур к бета-лактамам, фторхинолонам, тетрациклину и колистину и увеличение доли резистентных культур к аминогликозидным антибиотикам и триметоприм/сульфаметоксазолу.

В то же время на фоне общей тенденции к снижению доли резистентных изолятов рода *Salmonella* наблюдается рост MDR сальмонелл. Так, количество MDR культур сальмонелл за 2018–2022 гг. выросло более чем в 2 раза —

с 22,8% в 2018 г. до 46,9% в 2022 г. Полногеномные исследования (Whole genom sequencing, WGS) MDR изолятов сальмонелл ( $n = 896$ ) показали наличие у них детерминант резистентности ко всем основным классам противомикробных препаратов: аминогликозидам (98,9%), тетрациклинам (73,9%), сульфаниламидам (69,5%), триметоприму (50,9%), бета-лактамам (40,0%) и другим группам антимикробных соединений. Основными сиквенс-типами *Salmonella* spp., выявленными на территории России и в странах ВЕЗЦА в 2018–2022 гг., были ST11, ST32 и ST34. Доминирующим сиквенс-типом, выявленным на территории всех стран — участниц мониторинговых исследований, был ST32 серотип Infantis и ST11 серотип Enteritidis.

Пятилетний мониторинг за динамикой чувствительности к противомикробным препаратам культур *S. aureus* показал волнообразный профиль антибиотикорезистентности этих микроорганизмов. Так, доля метициллинрезистентных культур *S. aureus* (MRSA), выделенных из пищевой продукции, варьировала от 53,5% в 2018 г. до 56,3% в 2022 г. с самым высоким показателем 81,4% изолятов MRSA в 2020 г. В 2020 г. также отмечали максимальные количества устойчивых бактерий *S. aureus* к тетрациклинам (16,9%), аминогликозидам (16,9%), фторхинолонам (6,2%) и минимальные показатели резистентных *S. aureus* к макролидам и линкозамидам (7,4%). В 2021 г. доля резистентных культур снизилась ко всем группам антибиотиков, за исключением макролидов и линкозамидов: был отмечен самый высокий процент устойчивых бактерий к этим антибиотикам — 16,8%. В 2022 г. выявлена продолжающаяся тенденция к снижению доли антибиотикорезистентных *S. aureus* ко всем исследованным группам антибиотиков, за исключением тетрациклинов: доля резистентных культур золотистого стафилококка увеличилась с 8,7 до 9,3%. Стоит отметить, что среди резистентных культур 81,4% были MRSA, а доля резистентных изолятов к ванкомицину (VRSA) была низкой на протяжении всего периода наблюдений: 3,4% в 2018 г. и 0,3% в 2022 г., в 2019–2021 гг. VRSA не выявлено.

Количество MDR культур *S. aureus* также носило волнообразный характер: минимальное количество MDR культур было выявлено в 2019 г. (0,7%), максимальное — в 2020 г. (16,8%). Затем наблюдалось снижение доли MDR изолятов *S. aureus* до 8,7% в 2022 г. WGS исследования MDR изолятов *S. aureus* ( $n = 200$ ) показали наличие у них детерминант резистентности ко всем основным классам противомикробных препаратов, в том числе бета-лактамам (87,0%), макролидам (36,5%) и тетрациклинам (29,0%). Основными сиквенс-типами *S. aureus*, выявленными на территории России и стран ВЕЗЦА в 2018–2022 гг., были культуры MRSA, относящиеся к сиквенс-типам ST11 (41,0%), ST15 (9,1%) и ST5 (8,1%).

Полученные данные доказывают, что сельскохозяйственные животные, продовольственное сырье и пищевая продукция могут выступать в качестве резервуара накопления и вектора распространения антибиотикорезистентных бактерий, несущих различные детерминанты антибиотикорезистентности и вирулентности, что влечет негативное воздействие и угрозу для здоровья человека.

С целью обеспечения своевременной и адекватной диагностики, проведения эпидемиологического надзора и предупреждения широкого распространения наиболее значимых механизмов УПП Центральным НИИ Эпидемиологии ведутся разработки наборов реагентов для определения генетических маркеров резистентности на основе метода ПЦР [8–10]. Уже созданы набо-

ры реагентов для определения маркеров метициллин-резистентных стафилококков, генов приобретенных ОХА-карбапенемаз ацинетобактеров, мутаций в ДНК *M. genitalium*, выявления генов приобретенных карбапенемаз у грамотрицательных бактерий непосредственно в биологическом материале, определения генов устойчивости к ванкомицину у энтерококков в бактериальных культурах.

На основе собственной ферментной базы специалистами Центрального НИИ Эпидемиологии разработаны наборы реагентов для выявления генов антибиотикорезистентности микроорганизмов методом петлевой изотермической амплификации (LAMP, loop-mediated isothermal amplification), отличающимся большой скоростью реакции (до 40 мин) [11]. При помощи данной технологии уже создана тест-система для определения MRSA в биологическом материале, с целью выявления грибковых инфекций разработаны наборы реагентов по детекции и дифференциальной идентификации отдельных видов патогенных грибов, в частности *Candida auris* и *Aspergillus niger* [12].

Также ведется разработка новых эффективных методов выявления нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе основанных на применении систем направленного редактирования генома CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, короткие палиндромные повторы, расположенные группами, равномерно удаленными друг от друга, — Cas; CRISPR-associated, белки, ассоциированные с CRISPR), с целью создания тест-систем нового поколения. В этом плане разработаны прототипы тест-систем по выявлению генов антибиотикоустойчивости *P. aeruginosa* и *S. aureus*, способных определять ультранизкие количества (единичные копии, до 10 копий в реакции) генов антибиотикорезистентности у бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в нуклеиновых кислотах, выделенных из клинического материала.

В качестве научно-практической перспективы предполагается создание системы мониторинга распространенности резистентных штаммов и генетических детерминант резистентности в медицинских организациях с непрерывным слежением за циркулирующими в России и странах ВЕЗЦА геновариантами основных возбудителей болезней пищевого происхождения, обладающих устойчивостью к противомикробным препаратам. В плане динамического наблюдения за микроэволюционными изменениями, происходящими в геномах возбудителей, с оценкой их эпидемиологического значения целесообразно проведение сравнительных исследований по генотипированию изолятов микроорганизмов, выделенных, с одной стороны, от пациентов и из больничной среды, с другой — из пищевой продукции, объектов производственной среды пищевой промышленности, а также сельскохозяйственных животных и кормов для них. Адаптация цифровых программных продуктов для молекулярно-генетического мониторинга возбудителей инфекционных болезней (VGARus) с созданием современных баз данных по наиболее актуальным условным патогенам в целях мониторинга антибиотикорезистентности на территории России и стран ВЕЗЦА позволит улучшить эпидемиологический надзор за УПП в отношении анализа частоты формирования и распространения устойчивых форм основных возбудителей инфекционных заболеваний человека, а также разработать программы по преодолению антибиотикорезистентности в России.

Резистентность вызывает ухудшение тяжести клинической картины у пациентов, повышенные показатели летальности, длительные сроки выздоровления, возникновение рецидивирующих инфекций и повышение сопутствующей нагрузки на здравоохранение. Серьезную проблему в клинике представляют инфекции, вызываемые карбапенем-резистентными бактериями, прежде всего *K. pneumoniae*, при лечении которых очень важна оценка сопутствующих рисков и правильность эмпирической терапии. Целесообразно оценивать индивидуально каждого отдельного пациента на наличие факторов риска, в частности длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии и резистентность к карбапенемам, желательно методами экспресс-ПЦР-диагностики.

При терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, назначаются полимиксины, цефтазидим/авибактам, цефидерокол и меропенем/ваборбактам. Согласно последним данным, показатель эффективности цефтазидима/авибактама при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, составлял 85%, а при высоких дозах карбапенема с колистином — только 40%, высокие же дозы карбапенемов с аминогликозидом — 48%. При инфекциях, вызванных продуцентами металло-бета-лактамаз, применяется цефтазидим/авибактам в сочетании либо с азтреонамом, либо с цефидероколом. При этом при исследовании инфекционных заболеваний дыхательных путей доказано, что различия в показателях летальных исходов и развитии ИВЛ-ассоциированной пневмонии при терапии продолжительностью 7 и 14 дней не отмечалось. Также не было различия при терапии длительностью 8 и 15 дней в случаях послеоперационного перитонита, если одновременно проводился контроль источника инфекции, в том числе у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Применение цефидерокола доказывает его превосходство над препаратами сравнения при ИМП и сопоставимую активность при пневмониях. В одном из масштабных исследований была продемонстрирована повышенная летальность в группе цефидерокола, но оказалось, что это было обусловлено большим включением в данную группу пациентов с септическим шоком, связанным с инфекциями, вызванными *A. baumannii*.

Меропенем/ваборбактам предпочтителен с точки зрения клинической эффективности по сравнению с альтернативными препаратами. Хотя в исследовании этого антибиотика в группы сравнения было включено незначительное количество пациентов (порядка 30–40 человек), разница в эффективности была слишком очевидной. Также имеются данные об эффективности меропенем/ваборбактама по сравнению с цефтазидимом/авибактамом при терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, — значительной разницы в смертности не было, но выявлена тенденция к развитию резистентности в группе цефтазидима/авибактама.

Таким образом, польза терапии современными противомикробными препаратами последних поколений очевидна. Комбинированная терапия при этом не имеет явных преимуществ над монотерапией. В этой связи при борьбе с УПП необходим комплексный подход с учетом мер борьбы с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, стратегии контроля антимикробной терапии, а также включением в лечение тяжелых инфекций, вызванных карбапенем-резистентными патогенами, современных противомикробных препаратов последнего поколения [13, 14].

## COVID-19 и антибиотикорезистентность

Согласно рекомендациям ВОЗ и временным методическим рекомендациям Минздрава России, пациентам с новой коронавирусной инфекцией не должны назначаться антибиотики. При этом необходимо четко осознавать, что эмпирическое назначение антибиотиков не означает «слепое» назначение, и при выборе препарата необходимо руководствоваться данными по преимущественно циркулирующим возбудителям в зависимости от региона.

Основными возбудителями бактериальных осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii* и MSSA. Бактериальные осложнения необходимо лечить в соответствии с клиническими рекомендациями, имеющимися в России. Так, препаратами выбора у пациентов с острыми бактериальными инфекциями дыхательных путей могут быть незащищенные аминопенициллины, а также макролиды в качестве альтернативы, а при наличии факторов риска — амоксициллин / клавулановая кислота и фторхинолоны 3–4-го поколения соответственно [15–18].

Необходимо отметить, что пандемия COVID-19 во всем мире повлияла на распространение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями. Так, при совершенно четкой рекомендации ВОЗ не назначать антибиотиков пациентам с легким и среднетяжелым течением COVID-19 при отсутствии клинического подозрения на бактериальную инфекцию, по данным Европейского бюро ВОЗ, антибиотики получали 75% пациентов с COVID-19, тогда как сопутствующая бактериальная инфекция развивается примерно у 15% пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции, что полностью согласуется с данными Временных методических рекомендаций по профилактике COVID-19 Минздрава России, в которых указано, что вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов [19]. Кроме того, в электронных изданиях сообщалось, что 68,9% пациентов с COVID-19 рассказали об использовании антибиотиков до госпитализации с уровнем самолечения 33,0%, продажи противомикробных препаратов для системного использования в 2020 г. возросли по сравнению с 2019 г. в денежном выражении почти на 50%.

Нерациональное применение антибиотиков в период пандемии привело к доминированию в микробном пейзаже культур, выделенных в госпиталях для лечения больных с COVID-19 (окружающая среда, биологический и аутопсийный материал), микроорганизмов группы ESKAPE (69,8%), в частности *Staphylococcus* (17,5%), *Klebsiella* spp. (12,1%), *Escherichia coli* (6,8%) и *Acinetobacter* spp. (5,9%).

### Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и неонатологии

В системе Минздрава России создано 12 референс-центров по отдельным отраслям медицинской деятельности. Один из них — центр, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все центры активно сотрудничают с региональными лабораториями, оснащенными благодаря мероприятиям по модернизации лабораторной и инфекционной службы

всем необходимым высокотехнологичным оборудованием для проведения современных микробиологических исследований, включая молекулярные методы. Всего было оснащено более 140 региональных лабораторий, таким образом, они стали опорными в системе мониторинга за антибиотикорезистентностью в России.

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России на протяжении многих лет занимается изучением устойчивости основных возбудителей оппортунистических инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии, поэтому для специалистов учреждений родовспоможения эта проблема не нова. Центр является головным учреждением в трехуровневой системе родовспоможения и активно сотрудничает с перинатальными центрами. До недавнего времени полирезистентные микроорганизмы из группы ESKAPE-патогенов выявлялись не так часто, а сейчас далеко не редкость, когда у одной пациентки выделяют всех представителей этой группы. Кроме того, в области акушерства и неонатологии есть специфичные микроорганизмы, которые для новорожденных детей являются причиной неонатальных инфекций, а иногда и для беременных женщин, вызывая до- и послеродовые осложнения, — это коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus agalactiae*, а также грибы *C. albicans* и *Malassezia furfur*. Специалисты нашего центра на протяжении 25 лет ведется мониторинг за инфекциями, вызванными *S. agalactiae*, и видно, как нарастает его устойчивость к антимикробным препаратам; мониторинг проводится за дрожжевыми грибами как у женщин, так и новорожденных.

Еще один важный момент в акушерстве — то, что далеко не все антимикробные препараты можно использовать для лечения и многие из них являются препаратами off-label, т.е. зарегистрированными лекарственными препаратами, которые по показаниям, дозировке, лекарственной форме и путям введения в организм не соответствуют утвержденной инструкции. При этом, к сожалению, антибиотики являются одной из наиболее применяемых групп лекарственных средств во время беременности, лидируют при этом макролиды и бета-лактамы. Для предотвращения или снижения риска неблагоприятных последствий во время беременности как для матери, так и плода и новорожденного нередко требуется проведение эффективной антибактериальной терапии или антибиотикопрофилактики в родах.

В настоящий момент в Референс-центр Минздрава России по предупреждению распространения биологических угроз, функционирующий на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Референс-центр) поступают не только информация о пациентах с тяжелой инфекционной патологией, но и выделенные у них штаммы резистентных микроорганизмов, проводятся верификация исследований, выполненных в региональных лабораториях, и углубленное изучение штаммов, в том числе с применением полногеномного секвенирования. С момента утверждения Референс-центра из регионов России получено 3549 штаммов различных микроорганизмов, в том числе из группы ESKAPE-патогенов, с различным профилем антибиотикорезистентности. Ведутся работы при помощи полногеномного секвенирования по изучению возможных механизмов резистентности микроорганизмов, клональной принадлежности и их распространения, сиквенс- и серотипирование.

Кроме того, в Референс-центре активно разрабатываются тест-системы для детекции генов антибиотикорези-

стенности, детекции дрожжевых грибов, возбудителей внутриутробных и госпитальных инфекций. Разработана автоматизированная система принятия врачебных решений для персонализированного лечения матерей и новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, вызванными мультирезистентными штаммами микроорганизмов.

Таким образом, знание об уровне антибиотикорезистентности наиболее значимых микроорганизмов становится необходимым для лечения инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии [20, 21].

### Микробиота и антибиотикорезистентность

Любая экологическая ниша, которая обеспечивает размещение большого количества разнообразных бактерий, потенциально может служить резервуаром генов резистентности к антибиотикам. Микробиота кишечника, кожи и других биотопов человека — не исключение [22]. По сути, человек и высшие животные представляют собой не организмы, а надорганизменные системы, включающие в себя, кроме макроорганизма, микробиоту его желудочно-кишечного тракта — внутреннюю экологию, или эндоэкологию [23]. В частности, микробиота кишечника человека состоит из высокой плотности анаэробов низкой патогенности ( $10^{12}$ – $10^{13}$ ) и низкой плотности малопатогенных аэротолерантных бактерий (энтеробактерии, энтерококки —  $10^8$ – $10^9$ ).

Долгие годы в классической микробиологии разумные взаимодействия между бактериями не рассматривались всерьез, каждая бактерия воспринималась как отдельная клетка с независимым от других поведением. В работах Е.Р. Greenberg впервые описаны механизмы взаимодействия бактерий друг с другом, а также в 1994 г. автором был предложен термин «quorum sensing» (способность микроорганизмов общаться и координировать свое поведение за счет секреции молекулярных сигналов) [24]. Одним из примеров микробиоты являются биопленки, представляющие собой организованные сообщества бактерий на основе внеклеточного матрикса собственного производства. Как следствие формирования биопленки, бактерии в ней существуют в гетерогенной среде, более того, бактерии в разных областях биопленки могут выполнять разные функции, что придает группе микроорганизмов признаки общества. Благодаря биопленке часть субпопуляции бактерий защищена от неблагоприятных для них воздействий окружающей среды [25].

Немаловажным фактором защиты микробиоты кишечника выступают короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Доказано, что физиологические концентрации КЦЖК ингибируют рост микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae in vivo* и *in vitro*. В эксперименте оценивалось влияние *in vivo* физиологической смеси КЦЖК на рост *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* в условиях нейтрального (7,0) и слабощелочного (5,75) pH. В результате ингибирование микроорганизмов происходило только при наличии КЦЖК в сочетании со слабощелочным pH=5,75 (слепая кишка), т.е. метаболическое ингибирование *Enterobacteriaceae* spp. в толстом кишечнике носило pH-зависимый характер [26]. Немаловажным аспектом является роль *Proteobacteria* в составе микробиома, что, как недавно было показано, ассоциировано с рисками отторжения органа при трансплантации печени [27].

### Проблемы разработки новых противомикробных препаратов

Сегодня портфолио антибиотиков довольно скудное, а производить новые препараты крайне сложно. На июнь 2019 г. лишь 42 антибиотика находилось в разработке, из которых лишь каждый четвертый представляет новый класс препарата или имеет новый механизм действия. Несмотря на то что довольно легко найти мишени для действия антибиотиков путем секвенирования геномов большого количества бактерий и вещества, которые убивают бактерии, в то же время крайне трудно определить именно те из них, которые, убивая бактерии, безопасны для человека.

Время с момента открытия до получения одобрения нового антибиотика может измеряться десятилетиями (для оксазолидинонов — 40 лет, анти-MRSA цефалоспоринов — 50 лет). Помимо времени, стоимость создания нового противомикробного препарата в целом вне зависимости от цены его реализации в аптечной сети составляет 1,0–1,5 млрд долл. Получение одобрения нового препарата сопровождается обязательствами проведения пострегистрационных исследований. В педиатрии, например, на это необходимо 50–60 млн долл. Учитывая, что продажи антибиотика могут принести до 25 млн долл. в год, с точки зрения бизнес-решения инвестирование в создание новых антибиотиков крайне невыгодно.

Так называемый парадокс антибиотиков заключается в том, что если создан плохой антибиотик, его применение будет ограничено, а если создан хороший антибиотик — его применение будет ограничено еще сильнее. Фармацевтика США фокусируется на ряде факторов при создании новых антибиотиков, таких как новый механизм действия, нужный спектр действия и отсутствие перекрестной резистентности, простота применения с преимущественным пероральным приемом и др. Следует иметь в виду, что не все потенциальные препараты подлежат дальнейшей разработке вследствие специфических ограничений, например: ингаляционные формы препаратов, комбинации соединений с целью синергизма действий, антибиотики узкого спектра действия. Данные вопросы не лежат в плоскости решений регуляторных органов, но именно последние могут в самом начале озвучить ключевые вопросы при создании нового препарата: кто получит пользу от нового препарата, как выявить эту группу, каков будет итоговый результат [28–30].

В настоящее время в мире насчитывается целый ряд одобренных с 2005 по 2019 г. антибиотиков против грамположительных возбудителей. Оценивая характеристики этих препаратов, необходимо учитывать их бактерицидную активность, период полувыведения, активность в отношении MRSA и MSSA, возможность применения в пероральной и внутривенной форме.

Один из новых препаратов, оритаваксин, имеет комбинированный механизм действия — ингибирование двух ключевых этапов синтеза клеточной стенки и нарушение целостности бактериальной мембраны, а также длительный период полувыведения. Данный препарат также обладает более низкой минимальной подавляющей концентрацией (МПК) в отношении стафилококков, стрептококков и энтерококков по сравнению с ванкомицином, даптомицином и линезолидом. Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований третьей фазы, оритаваксин не уступал по эффективности ванкомицину, при этом его режим приема в виде одной дозы 1 раз/нед выгодно отличается от режима дозиро-

вания ванкомицина в отношении грамположительной флоры.

Еще один препарат — лефамулин с механизмом действия на бактериальную рибосому с последующим подавлением синтеза бактериальных белков, имеющих высокую активность в отношении стрептококков и стафилококков. Препарат характеризуется хорошим проникновением в альвеолярную ткань. В исследовании второй фазы при инфекциях кожи и мягких тканей лефамулин в дозе 100 мг показал хороший эффект по сравнению с ванкомицином. Также препарат сопоставим по активности и безопасности с моксифлоксацином при внебольничной пневмонии. Лефамулин является, таким образом, первым плевромутилином для системного применения, который может использоваться коротким курсом в виде внутривенной или пероральной эмпирической монотерапии.

Омадацилин — тетрациклин нового поколения, который на данный момент не подвержен механизмам резистентности патогенов ввиду модификации молекулы препарата. Он может применяться перорально и внутривенно, обладает длительным периодом полувыведения, стабильным показателем площади под фармакокинетической кривой, низкой МПК для стафилококков, энтерококков и стрептококков. При внебольничной пневмонии не отмечалось различия в его эффективности и безопасности по сравнению с моксифлоксацином.

Далбаванцин в исследовании третьей фазы сравнивался с комбинацией ванкомицина и линезолида и не уступал им в эффективности при инфекциях мягких тканей. В другом исследовании сравнивались режимы терапии далбаванцином в одной и двух дозах, и в обоих случаях была продемонстрирована его эффективность. Препарат имеет высокую степень связывания с белками плазмы и может применяться 1 раз/нед, учитывая его период полувыведения. Показания к назначению далбаванцина — инфекции кожи и мягких тканей, но потенциально в дальнейшем он может применяться при инфекциях кровотока, костей и суставов, клостридиальной инфекции и эндокардите.

При выборе антибиотика в отношении MRSA нужно учитывать локализацию инфекции, останавливая выбор на соответствующем эффективном антибиотике в каждом конкретном случае. Также следует учитывать характеристики пациента — состояние почек, необходимость перорального приема и более ранней выписки либо возможность вообще избежать госпитализации, риск инфекции, вызванной *C. difficile* [31].

### Роль микробиологических и молекулярно-биологических методов диагностики в определении антибиотикорезистентности

Сложность и длительность микробиологических методов диагностики в клинической практике — важные факторы, повышающие риск летального исхода у пациентов. Роль бактериологов заключается в том, чтобы обеспечить определение чувствительности и представление результатов клиницистам, а также представить рекомендации по терапии инфекций. Бактериологи также несут ответственность за быструю выдачу результатов и информирование клиницистов, подготовку сводных отчетов о чувствительности и, кроме того, являются полноправными членами группы или комитета по контролю антибактериальной терапии, отвечая за все аспекты, связанные с лабораторией.

Антибиотик, очаг инфекции, патофизиология пациента и возбудитель инфекции с МПК представляют собой сложный пазл. Лаборатория должна не только выдавать категорию чувствительности (чувствительный, умеренно-чувствительный и резистентный), но и обеспечивать точную идентификацию и определение МПК, выявлять механизмы и гены резистентности и, возможно, тестировать комбинации антибиотиков. Таким образом, результаты работы бактериологов влияют на такие аспекты лечения, как дозирование, периодическая оценка и коррекция антибактериальной терапии [32].

Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводится с помощью фенотипических или генотипических методов. Первый — на основе определения МПК. Фенотипические автоматизированные градиентные тесты должны «калиброваться» по референтному методу определения МПК. Пограничное значение — показатель, который заранее определяется специальным комитетом. Во многих странах применяются стандарты Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), тогда как в ряде других это могут быть критерии Центрального НИИ эпидемиологии клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). Пограничные значения стандартизированы.

До 2018 г. умеренно-чувствительные изоляты рассматривались как «серая» зона, когда мы не знали, что происходит со штаммом, и лучше либо не применять препарат, либо повысить его дозу, т.е. была некая неопределенность. С 2019 г. эти понятия были пересмотрены: как и прежде, ничего не изменилось для резистентной и чувствительной популяции, тогда как умеренно-чувствительные изоляты теперь относятся к категории чувствительных, но клиницист при этом должен назначать препарат с увеличенной экспозицией.

Немаловажный момент — адекватное использование антимикробных препаратов. Стартовая эмпирическая терапия адекватна, если антибиотик, назначенный пациенту в первые 24 ч с момента установления диагноза бактериальной инфекции, эффективен в соответствии с критериями чувствительности. Чем позже бактериолог предоставит данные, тем дольше будет продолжаться эмпирическая терапия, а если она неправильная, то отсутствует ее целесообразность. При назначении неадекватной терапии растет летальность пациентов и продолжительность госпитализации.

Для выбора адекватной терапии всегда необходимо основание. В связи с ростом доли полирезистентных штаммов бактерий и грибов следует проводить раннюю диагностику, идентификацию и чувствительность, а также готовить отчет об эпидемиологических данных. Для этого нужно применять более быстрые микробиологические методы диагностики. Быстрые молекулярные методы можно применять на колониях (экспресс-тесты или фенотипические тесты для подтверждения сомнительных результатов) или на клинических образцах при скрининге. Экспресс-тесты помогают также определить механизмы и гены резистентности. MALDI-TOF-масс-спектрометрия является примером настоящей революции в плане скорости и точности получения результатов.

В случае отсутствия генов резистентности в полученных результатах очень важно взаимодействие бактериолога с клиницистом и определение традиционной антибиотикограммы. Также можно применять простые

в использовании мультиплекс-ПЦР-системы, выдающие результат по идентификации и чувствительности в течение 1 ч [33].

Таким образом, антибиотикограмма — один из наиболее важных инструментов, влияющих на выбор антимикробной терапии. Крайне важно наличие экспертов в бактериологии, которые знают и применяют новые технологии, понимают клиническую значимость результатов из клинического образца и могут контактировать с клиницистами. Чем больше сложностей, тем больше необходимо адаптировать работу бактериологов, потому что они играют важную роль в ведении пациентов с инфекцией.

### Создание инновационных продуктов для выявления генов антибиотикоустойчивости в ультранизких концентрациях с применением системы CRISPR/Cas и петлевой изотермической амплификации (LAMP)

Для решения эпидемиологических задач по расшифровке вспышек инфекционных болезней, выявлению и идентификации возбудителя, а также детекции специфических бактериальных и вирусных генов необходимы разработка и внедрение в практику работы надзорных и мониторинговых служб современных технологий молекулярной эпидемиологии. Одна из таких технологий — использование элементов генетического редактирования системы CRISPR-Cas. Данная технология развивается достаточно эффективно в отношении создания средств лечения некоторых болезней, несмотря на ряд трудностей, связанных с возникновением непредвиденных мутаций. При углубленных исследованиях в области применения CRISPR-Cas системы было выяснено, что она может быть использована для тонких диагностических процедур при выявлении возбудителей инфекции у человека, а также их генотипирования [34, 35].

В ходе проведенных в Центральном НИИ Эпидемиологии исследований разработаны направляющие РНК, которые могут быть использованы в системах CRISPR-Cas12 в составе рибонуклеопротеиновых комплексов для выявления генов антибиотикоустойчивости (гена *blaVIM-2* у *P. aeruginosa*, гена *tesA* у *S. aureus* и гена *exoU*, кодирующего экзотоксин *P. aeruginosa*). Результаты работы показали, что рибонуклеопротеиновые комплексы CRISPR-Cas, сформированные на основе LbCpf1 из *Lachnospiraceae* и соответствующих направляющих РНК, обладают способностью ультрачувствительно выявлять единичные копии гена *blaVIM-2* у *P. aeruginosa*, гена *tesA* у *S. aureus* и гена *exoU*, кодирующего экзотоксин *P. aeruginosa*, в препаратах ДНК, выделенных из клинических образцов [36–38].

Важным результатом борьбы с пандемией стало создание новой для Центрального НИИ Эпидемиологии платформы для молекулярной диагностики с помощью одного из методов изотермической амплификации — LAMP. В данном подходе система из 4–6 праймеров обеспечивает высокую специфичность и лавинообразный рост накопления продуктов реакции. Полимераза с вытесняющей активностью дает возможность проводить реакцию при одной температуре. Время анализа при этом составляет всего 25–30 мин.

В настоящий момент в Центральном НИИ Эпидемиологии разработано и внедрено в производство 14 наборов реагентов на основе данной технологии: для выявления

РНК вируса гриппа А, гриппа В, РНК SARS-CoV-2 одновременно по двум мишеням. На этапе внедрения в производство наборы реагентов для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, MRSA, *A. niger*; на этапе разработки набор реагентов для выявления ДНК *S. aureus*. Все перечисленные наборы реагентов позволяют выявлять ДНК/РНК инфекционного патогена в течение 20–30 мин и адаптированы к наиболее распространенным моделям оборудования, которые используются в лабораториях, проводящих ПЦР-диагностику, в том числе российского производства.

Эти разработки направлены на ускорение развития генетических технологий, создают научно-технический задел для реализации широкого спектра научных и прикладных проектов, связанных с внедрением в сферу здравоохранения новых медицинских изделий.

### Заключение

Устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам приводит к возникновению угрозы жизни и потере здоровья людей, требует значительных материальных и трудовых ресурсов, а также снижает эффективность программ здравоохранения в целом. Необходимо повышение уровня подготовки специалистов в соответствующих отраслях по вопросам, связанным с антимикробной резистентностью, включая: рациональное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств, в том числе средств защиты растений; совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью; обеспечение системного мониторинга распространения антимикробной резистентности; изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности; разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений; совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом противомикробных препаратов, химических и биологических средств; обеспечение междисциплинарного взаимодействия и развитие международного сотрудничества в области предупреждения и ограничения распространения антимикробной резистентности.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.Н. Стародубов — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; В.В. Береговых — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; Р.С. Козлов — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.В. Тутельян — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; С.В. Углева — написа-

ние и редактирование статьи, работа с редакцией журнала; С. Стефани — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; Дж. Рэкс — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.В. Караулов — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; С.В. Сидоренко — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; М. Басетти — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; Т.В. Припутневич — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; И.О. Стома — раз-

работка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.В. Свидзинский — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; К. Экманн — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.И. Тюменцев — разработка концепции исследования, написание текста статьи; М.А. Тюменцева — разработка концепции исследования, написание текста статьи; А.Н. Преловская — разработка концепции исследования, написание текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. [Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda. Utverzhdena rasporyazheniem Pravitel'stva RF ot 25 sentyabrya 2017 g. No. 2045-r. (In Russ.)]
2. O'Neill J (ed.). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Available from: [http://amrreview.org/sites/default/files/160518\\_Final paper with cover.pdf](http://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final paper with cover.pdf)
3. Colebrook L. *Alexander Fleming (1881–1955)*. Biographical memoirs of fellows of the royal society; 1956. Vol. 2. P. 117–127.
4. Кветной И. 30 величайших открытий в истории медицины, которые навсегда изменили нашу жизнь. *Жизни ради жизни. Рассказы ученого клоунеля*. — М.: АСТ, 2013. — С. 135. [Kvetnoj I. 30 velichajshih otkrytij v istorii mediciny, kotorye navsegda izmenili nashu zhizn'. *ZHizni radi zhizni. Rasskazy uchenogo klounelya*. Moscow: AST; 2013. S. 135. (In Russ.)]
5. *Справочник по антимикробной терапии*. Вып. 3 / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. — Смоленск: МАКМАХ, 2013. — 480 с. [Spravochnik po antimikrobnnoj terapii. Вып. 3 / pod red. RS Kozlova, AV Dekhnicha. Smolensk: MAKMAN; 2013. 480 p. (In Russ.)].
6. Информационный бюллетень ВОЗ Концепция «Единое здоровье». 23 октября 2023 г. [Informacionnyj byulleten' VOZ Konceptiya "Edinoe zdorov'e". 23 oktyabrya 2023 g. (In Russ.)] Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
7. Chen HY, Jean SS, Lee YL, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Long-Term Care Facilities: A Global and Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:601968. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.601968>
8. Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом ПЦР // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2011. — Т. 13. — № 4. — С. 304–313. [Mironov KO, Platonov AE, Kozlov RS. PCR-based Identification and Serotyping of Russian *Streptococcus pneumoniae* Strains. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2011;13(4):304–313. (In Russ.)]
9. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114914. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
10. Миронов К.О., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., и др. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2020. — Т. 97. — № 2. — С. 113–118. [Mironov KO, Korchagin VI, Mikhailova YV, et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains causing invasive infections using whole-genome sequencing. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(2):113–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118>
11. Акимкин В.Г., Петров В.В., Красовитов К.В., и др. Молекулярные методы диагностики новой коронавирусной инфекции: сравнение петлевой изотермической амплификации и полимеразной цепной реакции // *Вопросы вирусологии*. — 2021. — Т. 66. — № 6. — С. 417–424. [Akimkin VG, Petrov VV, Krasovitev KV, et al. Molecular methods for diagnosing novel coronavirus infection: comparison of loop-mediated isothermal amplification and polymerase chain reaction. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021;66(6):417–424. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-86>
12. AmpliSens. Available from: <https://www.amplisens.ru/catalog/geneticheskie-markery-antibiotikorezistentnosti>
13. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2020. — № 65. — С. 5–6. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65:5–6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69>
14. Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы // *Лабораторная служба*. — 2019. — Т. 8. — № 3. — С. 14–19. [Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales. *Laboratory Service*. 2019;8(3):14–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>
15. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // *Русский медицинский журнал*. — 2014. — № 4. — С. 321–324. [Kozlov RS. Antimicrobial resistance as a real threat to national security. *Russian Medical Journal*. 2014;4:321–324. (In Russ.)]
16. Козлов Р.С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения // *Вестник Росздрава*. — 2017. — № 4. — С. 28–33. [Kozlov RS. Antibiotic resistance as one of serious problems facing the

- public health today. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2017;4:28–33. (In Russ.)]
17. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–434. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1840>
  18. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., и др. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2022. — Т. 24. — № 3. — С. 220–225. [Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):220–225. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>
  19. Временные методические рекомендации «профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf)
  20. Припутневич Т.В., Зубков В.В., Трофимов Д.Ю., и др. Эволюция технологий в микробиологии — ключ к формированию новых возможностей надзора и профилактики инфекций в родовспоможении // *Вестник РАМН*. — Т. 74. — № 6. — С. 364–370. [Priputnevich TV, Zubkov VV, Trofimov DYU, et al. The evolution of technologies in microbiology is the key to creating new opportunities for surveillance and prevention of infections in obstetrics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):364–370. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1198>
  21. Shmakov RG, Prikhodko A, Polushkina E, et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(23):4431–4437. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1850683>
  22. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 320 с. [Stoma IO. Microbiome in medicine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ.)]
  23. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. — Л.: Наука, 1985. — 544 с. [Ugolev AM. *The evolution of digestion and the principles of the evolution of functions. Elements of modern functionalism*. Leningrad: Nauka; 1985. 544 p. (In Russ.)]
  24. Greenberg EP. The new science of sociomicrobiology and the realm of synthetic and systems ecology. *The Science and Applications of Synthetic and Systems Biology: Workshop Summary*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84461/>
  25. March JC, Bentley WE. Quorum sensing and bacterial cross-talk in biotechnology. *Curr Opin Biotechnol*. 2004;15(5):495–502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2004.08.013>
  26. Sorbara MT, Dubin K, Littmann ER, et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *J Exp Med*. 2019;216(1):84–98. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20181639>
  27. Salimov UR, Stoma IO, Kovalev AA, et al. Gut microbiota might influence the risk of rejection after liver transplantation. *Journal of Liver Transplantation*. 2023;9(1):100140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.liver.2023.100140>
  28. Outtersson K, Orubu ESF, Rex J, et al. Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010–2020. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1183–1190. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab612>
  29. Outtersson K, Rex J. Global Pull Incentives for Better Antibacterials: The UK Leads the Way, in *Applied Health Economics and Health Policy* (2023). Available at: [https://scholarship.law.bu.edu/faculty\\_scholarship/3435](https://scholarship.law.bu.edu/faculty_scholarship/3435)
  30. Sertkaya A, Euraud J, Birkenbach A, et al. Analytical framework for examining the value of antibacterial products. Report to US DHHS. United States Department of Health and Human Services, 2014. Available at: [http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2014/antibacterials/rpt\\_antibacterials.cfm](http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2014/antibacterials/rpt_antibacterials.cfm)
  31. Esposito S, Blasi F, Curtis N, et al. New Antibiotics for *Staphylococcus aureus* Infection: An Update from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid) and the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA). *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):742. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040742>
  32. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(2):106611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106611>
  33. Bonomo C, Bonacci PG, Bivona DA, et al. Evaluation of the Effects of Heteroaryl Ethylene Molecules in Combination with Antibiotics: A Preliminary Study on Control Strains. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(8):1308. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081308>
  34. Chen JS, Ma E, Harrington LB, et al. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. 2018;360(6387):436–439. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aar6245>
  35. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356(6336):438–442. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aam9321>
  36. Акимкин В.Г., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А. Система CRISPR-Cas для выявления гена антибиотикоустойчивости blaVIM-2 (металло-бета-лактамаза класс В VIM-2) *Pseudomonas aeruginosa* в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2743861. Бюл. № 7 от 01.03.2021. [Akimkin VG, Tyumencev AI, Tyumenceva MA. Sistema CRISPR-Cas dlya vyuyavleniya gena antibiotikoustojchivosti blaVIM-2 (metallo-beta-laktamaza klass B VIM-2) *Pseudomonas aeruginosa* v ul'tranizkikh koncentraciyah. Patent RF No. 2743861. Byul. No. 7 ot 01.03.2021. (In Russ.)]
  37. Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н., и др. Система CRISPR-Cas12 для выявления гена антибиотикоустойчивости mecA *Staphylococcus aureus* в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2782314. Бюл. № 30 от 25.10.2022. [Tyumencev AI, Tyumenceva MA, Prelovskaya AN, i dr. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyuyavleniya gena antibiotikoustojchivosti mecA *Staphylococcus aureus* v ul'tranizkikh koncentraciyah. Patent RF No. 2782314. Byul. No. 30 ot 25.10.2022. (In Russ.)]
  38. Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н., и др. Система CRISPR-Cas12 для выявления гена *exoU*, кодирующего экзотоксин системы секреции третьего типа, *Pseudomonas aeruginosa*, в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2791879. Бюл. № 8 от 14.03.2023. [Tyumencev AI, Tyumenceva MA, Prelovskaya AN, i dr. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyuyavleniya gena *exoU*, kodiruyushchego ekzotoksin sistemy sekrecii tret'ego tipa, *Pseudomonas aeruginosa*, v ul'tranizkikh koncentraciyah. Patent RF No. 2791879. Byul. No. 8 ot 14.03.2023. (In Russ.)]

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Углева Светлана Викторовна**, д.м.н., профессор [Svetlana V. Ugleva, MD, PhD, Professor]; адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; e-mail: uglevas@bk.ru, SPIN-код: 8840-5814, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

**Стародубов Владимир Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Starodubov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: starodubov@mednet.ru, SPIN-код: 7223-9834, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [Valery V. Beregovykh, PhD (Technical Sciences), Professor, Academician of the RAS]; e-mail: beregovykh@ramn.ru, SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

**Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: vgakimkin@yandex.ru, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Козлов Роман Сергеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Roman S. Kozlov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru, SPIN-код: 5108-3071, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

**Тутельян Алексей Викторович**, д.м.н., член-корреспондент РАН [Alexey V. Tutelyan, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: bio-tav@yandex.ru, SPIN-код: 8150-2230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

**Стефания Стефани**, профессор [Stefania Stephani, Professor]; e-mail: stefania.stefani@unict.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1594-7427>

**Джон Рэкс**, адъюнкт-профессор медицины [John Rex, Associate Professor of Medicine]; e-mail: john.rex@amr.solutions, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3265-5872>

**Караулов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexander V. Karaulov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: drkaraulov@mail.ru, SPIN-код: 4122-5565, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>

**Сидоренко Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор [Sergey V. Sidorenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: sidorserg@gmail.com, SPIN-код: 7738-7060, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

**Маттео Басетти**, д.м.н., профессор [Matteo Basetti, MD, PhD, Professor]; e-mail: matteo.basetti@unige.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0145-9740>

**Припутневич Татьяна Валерьевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Tatyana V. Priputnevich, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: priput1@gmail.com, SPIN-код: 8383-7023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

**Стома Игорь Олегович**, д.м.н., профессор [Igor O. Stoma, MD, PhD, Professor]; e-mail: igor.stoma@gmail.com, SPIN-код: 3791-9646, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

**Свидзинский Александр Владимирович**, д.м.н., профессор [Alexander V. Svidzinsky, MD, PhD, Professor]; e-mail: alexander.swidsinski@charite.de, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7071-0417>

**Кристиан Экманн**, д.м.н. [Christian Eckmann, MD, PhD]; e-mail: c.eckmann@khumue.de, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4516-0441>

**Тюменцев Александр Игоревич**, к.б.н. [Alexander I. Tyumentsev, PhD in Biology]; e-mail: tyumentcev@cmd.su, SPIN-код: 5816-4642, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>

**Тюменцева Марина Алексеевна**, к.б.н. [Marina A. Tyumentseva, PhD in Biology]; e-mail: tyumentseva@cmd.su, SPIN-код: 1708-0751, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>

**Преловская Анна Николаевна** [Anna N. Prelovskaya]; e-mail: prelovskaya@cmd.su, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2471-3844>

А.В. Люндуп<sup>1, 2</sup>, В.В. Береговых<sup>3</sup><sup>1</sup>Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Российская Федерация<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Методологические основы фармацевтической разработки клеточных препаратов

**Обоснование.** Евразийским экономическим союзом (ЕАЭС) разработаны нормативно-правовые базы обращения клеточных препаратов — средств лечения на основе соматических клеток человека. В Российской Федерации клеточные препараты определены как биомедицинские клеточные продукты с отдельной от лекарственных средств нормативно-правовой регуляцией, а в ЕАЭС отнесены к отдельному классу биологических лекарственных препаратов — высокотехнологичных лекарственных препаратов. В обеих нормативно-правовых регуляциях применен фармацевтический подход, предполагающий фармацевтическую разработку клеточного препарата, его доклинические и клинические исследования и последующую регистрацию для возможности выпуска в гражданский оборот. Перед разработчиками клеточных препаратов и потенциальными инвесторами встает ряд регламентированных технологических и организационных процессов, относящихся к фармацевтической разработке, которые необходимо выполнить для выведения клеточных препаратов на рынок. Существующие в мире требования, рекомендации, концепции и подходы относятся только к «традиционным» лекарственным средствам и не содержат необходимые виды работ при создании клеточных препаратов. **Цель исследования** — разработка методологических основ фармацевтической разработки клеточных препаратов, а также шкалы уровней готовности их технологии. **Методы.** Анализ нормативно-правовых баз РФ и ЕАЭС, а также на основе жизненного цикла клеточных препаратов, рекомендаций ICH к разработке фармацевтической продукции, концепции «качество, запланированное при разработке» QbD. **Результаты.** Предложена методологическая модель создания клеточных препаратов, включающая этапы теоретической, лабораторной и промышленной разработки. На основе методологической модели предложена шкала уровней готовности технологии клеточных препаратов (УГТ1–УГТ9). **Заключение.** В статье описана методология фармацевтической разработки клеточных препаратов с учетом специализированной шкалы уровней технологической готовности.

**Ключевые слова:** биомедицинские клеточные продукты, высокотехнологичные лекарственные препараты, клеточные препараты, уровни готовности технологии, уровни технологической готовности

**Для цитирования:** Люндуп А.В., Береговых В.В. Методологические основы фармацевтической разработки клеточных препаратов. Вестник РАМН. 2024;79(6):551–558. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17956>

551

A.V. Lyundup<sup>1, 2</sup>, V.V. Beregovykh<sup>3</sup><sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Methodological Foundations of Pharmaceutical Development of Cell-Based Preparations

**Background.** The Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU) have developed regulatory and legal bases for the circulation of cellular drugs — treatment products based on human somatic cells. Cellular preparations in the Russian Federation are represented by biomedical cellular products with a separate regulatory regulation from medicines, and in the EAEU cellular preparations are classified as a separate class of biological medicines — high-tech medicines. In both regulatory and legal regulations, a pharmaceutical approach has been applied, involving the pharmaceutical development of a cellular drug, its preclinical and clinical studies and subsequent registration for the possibility of release into civil circulation. Cellular drug developers and potential investors are faced with a number of regulated technological and organizational work related to pharmaceutical development that must be performed to bring cellular drugs to market. The requirements, recommendations, concepts and approaches existing in the world are described only for “traditional” medicines and do not describe the necessary types of work in the development of cellular drugs. **Aims** — to develop methodological foundations for the pharmaceutical development of cellular drugs, as well as to develop a scale of readiness levels of cellular drug technology. **Methods.** Analysis of the regulatory and legal bases of the Russian Federation and the EAEU, as well as on the basis of the life cycle of cellular drugs, ICH recommendations for the development of pharmaceutical products, the concept of “quality planned during development” QbD. **Results.** A methodological model for the creation of cellular preparations is proposed, including the stages of theoretical development, laboratory development and industrial development. Based on the methodological model, a scale of readiness levels of cellular drug technology (UGT1–UGT9) was proposed. **Conclusions.** This article proposes a methodology for the pharmaceutical development of cellular preparations, taking into account a specialized scale of technological readiness levels.

**Keywords:** cell therapy, cell therapy regulation, regenerative medicines, stem cell, guided tissue regeneration

**For citation:** Lyundup AV, Beregovykh VV. Methodological Foundations of Pharmaceutical Development of Cell-Based Preparations. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(6):551–558. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17956>

## Введение

Клеточные препараты — это новый тип средств лечения на основе живых клеток, получаемых методами клеточных технологий. Всего в разных странах зарегистрировано более 45 клеточных препаратов, из них только один — в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС).

Клеточные препараты используются для лечения следующих заболеваний и состояний: поврежденные суставные хрящи, онкологические заболевания, повреждения кожи, острая реакция «трансплантат против хозяина», ишемическая болезнь сердца, объемные дефекты костной ткани, недостаточность лимбальных стволовых клеток, комбинированный иммунодефицит у детей, боковой амиотрофический склероз (болезнь Лу Герига), свищи у пациентов с болезнью Крона и др. Клеточные технологии являются критическими технологиями Российской Федерации (РФ) [1], ведется активная разработка клеточных препаратов для лечения социально значимых и трудноизлечимых заболеваний, таких как сахарный диабет и его осложнения [2, 3], заболевания верхних дыхательных путей [4], неврологические [5], онкологические [6] заболевания и др.

В настоящее время в мире основной подход в регулировании обращения продуктов клеточных технологий для медицинского применения — фармацевтический. В данном подходе клеточные препараты представляют собой биологические лекарственные средства, в которых активной фармацевтической субстанцией выступают живые (жизнеспособные) соматические клетки человека. В РФ на сегодняшний день действуют две нормативно-правовые базы для регистрации клеточных препаратов (лекарственных средств с активной фармацевтической субстанцией в виде культивированных клеток человека) — это национальная база на основе Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [7] и база ЕАЭС [8].

В качестве исторической основы для медицинских клеточных технологий следует обозначить переливание крови и ее компонентов, а также трансплантацию костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Принципиальным отличием клеточных препаратов от перечисленных объектов становится ряд технологических процессов, связанных с экспансией целевых популяций клеток, для получения терапевтических доз клеток.

Клеточные препараты в зависимости от донора исходного биоматериала подразделяются на аутологичные (донор и реципиент — один и тот же человек), аллогенные (донор и реципиент — разные люди) и комбинированные (клетки от разных доноров).

Необходимость стандартизации продуктов клеточных технологий привела к фармацевтическому подходу в нормативно-правовой регуляции данных продуктов в РФ (биомедицинские клеточные продукты) и ЕАЭС (высокотехнологичные лекарственные препараты).

Так, в ЕАЭС и Европейском союзе (ЕС) препараты с живыми клетками являются биологическими лекарственными средствами и подразделяются на следующие типы:

- соматоклеточные препараты (в их составе клетки, подвергнутые существенным манипуляциям);
- препараты генно-клеточной терапии (в их составе генетически модифицированные клетки);
- препараты тканевой инженерии (в их составе, кроме клеток, содержится каркасный биоматериал).

Перечислим основные особенности клеточных препаратов, которые необходимо учитывать при фармацевтической разработке:

- источником для клеточных препаратов является вариабельный донорский биологический материал;
- сильное влияние на качество клеточных препаратов оказывают условия забора биологического материала, выделения целевых клеток, культивирования, хранения и транспортировки;
- клеточные препараты должны производиться в асептических условиях без возможности финишной стерилизации;
- необходимо жесткое соблюдение холодовой цепи — от забора исходного биоматериала до применения препарата у пациента;
- небольшой объем серий, а для аутологичных препаратов одна серия может содержать одну дозу препарата;
- короткий срок годности;
- необходимость использования банка клеток с криохранением (не для всех случаев);
- невозможность возврата размороженного исходного биоматериала в банк клеток для последующего производства.

В настоящее время для клеточных препаратов отсутствуют система подходов исследовательской деятельности во взаимосвязи с международными принципами Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского использования (ICH) к разработке лекарственных средств и нормативно-правовым регулированием для создания клеточных препаратов, а также шкала определения уровня их технологической готовности.

## Жизненный цикл клеточных препаратов как лекарственных средств

Жизненный цикл клеточного препарата как лекарственного средства включает все фазы жизни препарата — от первоначальной разработки, регистрационных исследований по оценке безопасности и эффективности применения и других фаз жизненного цикла вплоть до окончания присутствия препарата на рынке, в том числе после регистрации препаратов нового поколения. Фазы жизненного цикла препарата представляют собой набор логически взаимосвязанных этапных работ, в процессе завершения которых достигается один из результатов проекта по выведению препарата на рынок. Нами предложена схема жизненного цикла клеточных препаратов, представленная на рис. 1.

Жизненный цикл клеточного препарата имеет такие же фазы жизни, как и жизненный цикл лекарственного средства, но при этом обладает существенными отличиями в конкретных этапах отдельных фаз. При создании клеточного препарата необходимо учитывать природу биологической фармацевтической субстанции, а также существующий опыт разработки, производства и контроля качества биотехнологических лекарственных препаратов.

## Уровни готовности технологий

В области научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения в РФ разработана базовая шкала уровней



Рис. 1. Жизненный цикл клеточных препаратов

готовности технологии (УГТ) с целью учета в единой государственной информационной системе в соответствии с постановлением Правительства РФ от 12 апреля 2013 г. № 327 «О единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения» [9].

Для российских фармацевтической и медицинской отраслей, а именно продуктов для применения у человека, не существует отраслевых шкал уровней готовности технологий [10]. При этом потребность в объективной оценке инновационной фармацевтической продукции крайне высока, в том числе из-за длительности инвестиционного цикла и рисков попадания продуктов в «долину смерти».

### Методологическая модель создания клеточных препаратов

Нами предлагается следующая методологическая модель создания клеточных препаратов, разработанная на основе жизненного цикла клеточных препаратов, рекомендаций ИСН к разработке фармацевтической продукции, концепции «качество, запланированное при разработке» (Quality-by-Design, QbD), а также принципов формирования шкалы уровней готовности технологий с учетом нормативно-правовых требований к биологическим лекарственным средствам (рис. 2).

Теоретическая разработка включает следующие этапы:

- выбор целевого заболевания или состояния, которое будет являться показателем для применения клеточного препарата;
- разработка дизайна клеточного препарата, в том числе выбор клеточного компонента (активной биологической фармацевтической субстанции);

- определение готовой формы препарата и выбор соответствующих дополнительных компонентов (вспомогательных веществ, биосовместимых материалов, лекарственных средств и дополнительных компонентов).

После теоретической наступает лабораторная разработка, которая включает несколько последовательных этапов, таких как:

- работа с исходным биоматериалом и исследования *in vitro*, которые затрагивают технологические процессы и методики контроля качества промежуточных продуктов, а также целевой профиль качества готового продукта;
- исследования *in vivo*, направленные на оценку безопасности и эффективности применения клеточного препарата на разработанной модели заболевания у животных.

Особенностью клеточных препаратов является необходимость получения исходного биологического материала, что предполагает решение задач, связанных с выбором и тестированием донора, организацией забора биоматериала, юридическими основаниями для использования биологического материала в научной и производственной деятельности.

Также к лабораторной разработке клеточного препарата можно отнести академические клинические исследования, которые не являются регистрационными, но выполняются в медицинском научном учреждении с соблюдением требований надлежащей клинической практики.

Каждый этап лабораторной разработки может привести к обоснованному изменению дизайна клеточного препарата, что потребует повторения этапов теоретической и лабораторной разработок.

Промышленная разработка включает:

- трансфер лабораторной разработки на промышленную площадку с разработкой промышленной

**МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛЕТОЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ**



554

Рис. 2. Методологическая модель создания клеточных препаратов

технологии, оформленной в виде промышленного регламента;

- доклинические исследования клеточного препарата, которые должны выполняться по требованиям надлежащей лабораторной практики;
- клинические исследования (фазы I–III), которые должны выполняться по требованиям надлежащей клинической практики;
- регистрационные мероприятия, завершающиеся получением регистрационного удостоверения.

Результаты этапов промышленной разработки также могут привести к необходимости повторных исследований с измененным дизайном клеточного препарата.

Промышленная разработка даже без учета организации лицензированной производственной площадки стоит

на порядок дороже предшествующих этапных теоретических и лабораторных работ, т.е. десятки миллионов рублей, потраченных на получение безопасного и эффективного клеточного препарата в модельной системе, и может быть продолжена после принятия решения о необходимости регистрации нового клеточного препарата, что потребует инвестиций уже в сотни миллионов рублей. Приведенные порядки расходов на разработку подтверждают расчетными суммами из конкурсов на гранты, организованные Министерством науки и высшего образования РФ и Министерством промышленности и торговли РФ.

При использовании данной модели предлагаем применять шкалу уровней готовности технологии для клеточного препарата (рис. 3) с соответствующими характеристиками уровней, приведенными в табл. 1. Шкала

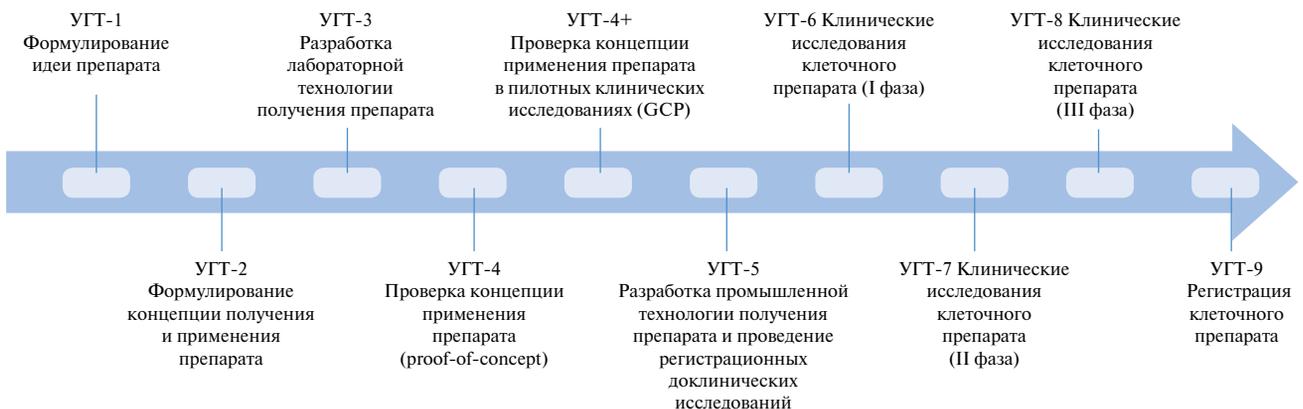


Рис. 3. Шкала уровней готовности технологии для клеточных препаратов

Таблица 1. Характеристики уровней готовности технологии клеточного препарата

Уровень готовности технологии	Ключевые характеристики	Работы	Результаты уровня
УГТ-1 Формулирование идеи препарата	Сформулирована и клинически обоснована фундаментальная концепция медицинской технологии и фармацевтического продукта. Особенность: взаимодействие с клиническими специалистами	Обзор медицинской статистики и клинической потребности. Определение стадии заболевания для применения. Оценка комбинации с другими средствами лечения. Определение курса лечения и способа применения. Обзор научных принципов планируемого действия препарата	Вид научного и/или научно-технического результата: идея нового препарата с показаниями, удобной формой, способом применения и составом. Документальное подтверждение результата — аналитическая записка; пояснительная записка; презентация; материалы в отчете о научно-исследовательских работах (НИР); справка; экспертное заключение; монография; публикация
УГТ-2 Формулирование концепции получения и применения препарата	Определены целевые области применения технологии и ее критические элементы (основные характеристики: формулированы технологическая концепция и/или применение возможных концепций для перспективных объектов; обоснованы необходимость и возможность создания новой технологии или технического решения, в которых используются физические эффекты и явления, подтвержденные УГТ; подтверждена обоснованность концепции, технического решения, доказана эффективность использования идеи (технологии) в решении прикладных задач на базе предварительной проработки на уровне расчетных исследований (и моделирования)	Изучение патогенеза целевого заболевания/состояния. Предложено теоретическое обоснование пригодности препарата в лечении целевого заболевания/состояния. Предложен теоретический метод лабораторного получения препарата. Предложена теоретическая модель целевого заболевания/состояния. Проведен анализ на соответствие нормативно-правовым требованиям разрабатываемого препарата. Оценка патентной чистоты	Разработана концепция лечения на основе патогенеза заболевания и предполагаемого механизма действия клеточного препарата. Разработана концепция лабораторного получения препарата. Сформулирована концепция патентной охраны. Анализ соответствия нормативным требованиям
УГТ-3 Разработка лабораторной технологии получения препарата	Получение лабораторного образца препарата и демонстрация его ключевых характеристик (даны аналитические и экспериментальные подтверждения по важнейшим функциональным возможностям и/или характеристикам выбранной концепции. Отбор работ для дальнейшей разработки технологии)	Представитель заказчика принял результаты тестирования как достоверные и подтвердил заинтересованность в продукте; методики тестирования и результаты тестирования одобрены; соблюдение требований национальных стандартов. Отработка лабораторного способа получения препарата	Лабораторно-технологический регламент экспериментального клеточного препарата
УГТ-4 Проверка концепции применения препарата (proof-of-concept)	Показана эффективность лабораторного образца препарата в разработанной модели целевого заболевания/состояния	Определены области ограничений применения технологии (где применение нецелесообразно или запрещено), в том числе ограничения — законодательные, рыночные, научно-технологические, связанные с использованием преемственной и получаемой интеллектуальной собственностью, экологические и др.; соблюдение требований национальных стандартов. Разработана воспроизводимая адекватная экспериментальная модель целевого заболевания/состояния. Разработана медицинская технология применения лабораторного образца препарата в лечении экспериментальной модели целевого заболевания/состояния. Проведение академических клинических исследований (TRL 4+)	Получены положительные результаты экспериментального лечения с помощью нарботанной модели целевого заболевания. Получены положительные результаты в академических клинических исследованиях (TRL 4+). На основе положительных результатов на отдельных элементах экспериментального лечения с помощью клеточного препарата могут быть разработаны секреты производства (ноу-хау), изобретение, полезная модель

Таблица 1. Окончание

Уровень готовности технологии	Ключевые характеристики	Работы	Результаты уровня
УГТ-5 Разработка промышленной технологии получения препарата и проведение регистрационных доклинических исследований	Изготовлен образец препарата из донорского материала по опытно-производственной технологии (осуществляемой в условиях производственного, но не являющейся частью производственного процесса). Проведены доклинические исследования	Трансфер лабораторной технологии на производственную площадку. Разработка опытно-промышленного регламента. Валидационные мероприятия. Проведение доклинических исследований	Подготовлено описание технологии в формате опытно-промышленного регламента получения клеточного препарата. Разработана спецификация на клеточный препарат. Разработаны методики контроля качества. Проведен трансфер лабораторной технологии на производственную площадку. Проведены валидационные мероприятия. Получены положительные результаты в доклинических исследованиях
УГТ-6 Клинические исследования клеточного препарата (I фаза)	Изготовлена серия препарата на лицензированном производстве. Проведение I фазы клинических исследований (I фаза)	Изготовлена серия препарата на лицензированном производстве. Проведение I фазы клинических исследований	Получен сертификат на соответствие требованиям надлежащей производственной практики. Получена лицензия на производство клеточных препаратов. Получены положительные результаты в I фазе клинических исследований
УГТ-7 Клинические исследования клеточного препарата (II фаза)	Проведение II фазы клинических исследований	Проведение II фазы клинических исследований	Получены положительные результаты во II фазе клинических исследований
УГТ-8 Клинические исследования клеточного препарата (III фаза)	Проведение III фазы клинических исследований	Проведение III фазы клинических исследований	Получены положительные результаты в III фазе клинических исследований
УГТ-9 Государственная регистрация клеточного препарата	Регистрационные мероприятия. Получение регистрационного удостоверения	Проведение регистрационных мероприятий	Получено регистрационное удостоверение на клеточный препарат

уровней готовности технологии для клеточных препаратов включает девять уровней. Для каждого уровня дана ключевая характеристика, представлены виды выполняемых работ и результаты, подтверждающие достижение уровня.

Особо следует отметить проведение академических клинических исследований по стандартам надлежащей клинической практики с использованием клеточных препаратов, которое мы обозначили как уровень готовности технологии TRL 4+, так как выполнение данной исследовательской работы не является обязательным, но при этом относится к проверке концепции применения препарата. Академические или пилотные клинические исследования, по сути, представляют собой исследования формата «впервые на человеке» (first-in-human), которые проводятся главным образом для определения диапазона безопасных доз и демонстрации эффективности клеточного препарата. Выполнение пилотных клинических исследований в фармацевтической разработке может быть крайне важным для инвестиционной привлекательности препарата-кандидата.

### Заключение

Клеточные препараты, представленные в РФ биомедицинскими клеточными продуктами и высокотехнологичными клеточными препаратами, являются новыми и перспективными средствами лечения тяжелых заболеваний и состояний, для которых не существует удовлетворительных методов лечения. Клеточные препараты обладают особенностями, связанными с природой активной фармацевтической субстанции — живыми клетками, что существенно влияет на производство, контроль качества и применение клеточных препаратов.

Необходимость стандартизации привела к фармацевтическому подходу в нормативно-правовой регуляции обращения клеточных препаратов. Для них в настоящее время отсутствует система подходов исследовательской деятельности во взаимосвязи с международными

принципами ИСН к фармацевтической разработке и действующими нормативными требованиями надлежащей производственной практики. Нами предложена методологическая модель создания клеточных препаратов, разработанная на основе их жизненного цикла, рекомендаций ИСН к разработке фармацевтической продукции, концепции «качество, запланированное при разработке» (QbD), а также принципов формирования шкалы уровней готовности технологий с учетом нормативно-правовых требований к биологическим лекарственным средствам.

Шкала уровней готовности технологии клеточных препаратов может стать удобным инструментом для разработчиков и инвесторов в эффективном управлении портфелем разработок. Предложенная методологическая модель создания клеточных препаратов позволит организовать фармацевтическую разработку оптимальным образом с сокращением сроков вывода клеточных препаратов на рынок и их внедрения в клиническую практику.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития, от 20 апреля 2022 г. № 075-15-2022-310.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.В. Ляндуп — поисково-аналитическая работа и написание статьи; В.В. Береговых — руководство, концепция исследования и написание статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента РФ от 7 июля 2011 г. № 899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники и перечня критических технологий Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation dated July 7, 2011 No. 899 “On Approval of priority directions for the development of Science, technology and engineering and the list of critical technologies of the Russian Federation”. (In Russ.)]
2. Maksimova N, Krashennikov M, Zhang Y, et al. Early passage autologous mesenchymal stromal cells accelerate diabetic wound re-epithelialization: A clinical case study. *Cytotherapy*. 2017;19(12):1548–1550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.017>
3. Maksimova NV, Michenko AV, Krasilnikova OA, et al. Mesenchymal stromal cells therapy alone does not lead to the complete restoration of the skin parameters in diabetic foot patients within a 3-year follow-up period. *Bioimpacts*. 2022;12(1):51–55. doi: <https://doi.org/10.34172/bi.2021.22167>
4. Паршин В.Д., Ляндуп А.В., Тарабрин Е.А., и др. Отдаленный результат трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — № 11. — С. 11–19. [Parshin VD, Lyundup AV, Tarabrin EA. Long-term outcomes of tracheal transplantation: success and unsolved problems. *Surgery. The magazine named after N.I. Pirogov*. 2018;11:11–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201811111>
5. de Munter JPJM, Shafarevich I, Liundup A, et al. Neuro-Cells therapy improves motor outcomes and suppresses inflammation during experimental syndrome of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(5):504–517. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.13280>
6. Zhang Q, Ping J, Huang Z, et al. CAR-T Cell Therapy in Cancer: Tribulations and Road Ahead. *J Immunol Res*. 2020;2020:1924379. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1924379>
7. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Federal Law of Russian Federation of 23 June 2016 No. 180-FZ “O biomeditsinskikh kletochnih produktah”. (In Russ.)]
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 23.09.2022) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 (ed. dated 09.23.2022) “On the Rules for registration and examination of medicines for medical use”. (In Russ.)]
9. Приказ Минобрнауки России от 6 февраля 2023 г. № 107 «Об утверждении Порядка определения уровней готовности раз-

рабатываемых или разработанных технологий, а также научных и (или) научно-технических результатов, соответствующих каждому уровню готовности технологий». [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated February 6, 2023 No. 107 “On Approval of the Procedure for Determining the Readiness levels of developed or Developed Technologies, as well as Scientific and (or) scientific and technical results corresponding to each level of technology availability”. (In Russ.)]

10. Бркич Г.Э. Методологическое и экспериментальное обоснование реализации концепции «качество, запланированное при разработке» для лекарственных средств: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — М., 2023. — 49 с. [Brkich GE. Metodologicheskoe i eksperimental'noe obosnovanie realizacii koncepcii “kachestvo, zaplanirovannoe pri razrabotke” dlya lekarstvennyh sredstv: avtoref. dis. ... d-ra farm. nauk. Moscow; 2023. 49 s. (In Russ.)]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Люндун Алексей Валерьевич**, к.м.н. [*Alexey V. Lyundup*, MD, PhD]; **адрес:** 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6 Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia]; **e-mail:** lyundup2020@gmail.com, **SPIN-код:** 4954-3004, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0102-5491>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD (Technical Sciences), Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** ber2742@gmail.com, **SPIN-код:** 5940-7554, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

В.В. Зверев

Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 70-летию академика РАН Игоря Борисовича Ушакова

28 октября 2024 г. исполнилось 70 лет Игорю Борисовичу Ушакову — доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному врачу Российской Федерации, главному научному сотруднику Государственного научного центра РФ — Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России (г. Москва).

**Ключевые слова:** юбилей, Игорь Борисович Ушаков, экология человека, радиобиология, физиология экстремальных воздействий, авиакосмическая медицина

**Для цитирования:** Зверев В.В. К 70-летию академика РАН Игоря Борисовича Ушакова. Вестник РАМН. 2024;79(6):559–560. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18040>



Академик И.Б. Ушаков является выдающимся специалистом в области физиологии экстремальных воздействий, авиакосмической, радиационной и экологической медицины, участником ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, генерал-майором медицинской службы. Им сформирована новая область знаний — экология человека опасных

профессий — и получены фундаментальные научные результаты, имеющие существенное значение для военной, авиакосмической и экстремальной медицины. К числу наиболее важных научных результатов И.Б. Ушакова относятся: концепция индивидуальной резистентности и реактивности животных и человека; физиологические основы стресса смертельно опасных ситуаций; методы определения эквивалентных и эффективных уровней отдельных и комбинированных экстремальных воздействий; каскадная концепция психофизиологических рисков у человека в условиях отдельного и комбинированного воздействия экстремальных факторов.

Существенный вклад внесен И.Б. Ушаковым в фундаментальные исследования радиационных рисков в авиации и космонавтике; нейрорадиобиологию ионизирующих и неионизирующих излучений; изучение реактивности и резистентности организма к радиационным

и экстремальным стрессорам; понимание механизмов гематоэнцефалического барьера и водно-солевого обмена мозга; экстраполяцию экспериментальных данных с животных на человека; проблему психофизиологии смертельно опасного стресса; теорию и практику экологических и гигиенических исследований специалистов опасных профессий; способы экстраполяции радиобиологических эффектов.

И.Б. Ушаковым создано новое физиологическое направление в исследовании влияния экстремальных факторов — моделирование синдромосходных состояний человека — оператора эргатических систем, разработаны и внедрены фармакологические модели радиационных воздействий. В его трудах впервые описаны зависимости вероятностей возникновения неврологических расстройств у животных в системе координат «интенсивность–длительность» раздражающего ионизирующего воздействия и разработан способ определения эквивалентных и эффективных уровней отдельных и комбинированных экстремальных воздействий, выделены паттерны ключевых функциональных состояний человека-оператора и проанализированы психофизиологические риски в длительных космических полетах и моделях межпланетных экспедиций (в том числе в проекте «Марс – 500»), разработана концепция радиационной безопасности человека в дальних межпланетных космических полетах.

Полученные фундаментальные знания реализованы в системах медицинского обеспечения полетов государственной авиации и космических полетов, при создании

559

V.V. Zverev

Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

### To the 70th Anniversary of the Academician of the Russian Academy of Sciences Igor B. Ushakov

28 October 2024 turned 70 years old Igor Borisovich Ushakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Researcher of the State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency (Moscow).

**Keywords:** anniversary, Igor Borisovich Ushakov, human ecology, radiobiology, physiology of extreme exposures, aerospace medicine

**For citation:** Zverev VV. To the 70th Anniversary of the Academician of the Russian Academy of Sciences Igor B. Ushakov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(6):559–560. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18040>

средств и методов защиты человека от экстремальных факторов условий деятельности и при решении ряда прикладных задач по обеспечению обороноспособности страны.

И.Б. Ушаков — автор более 800 научных работ, среди которых более 50 монографий, руководств и книг, более 70 патентов. Его научные труды отмечены премией Совета Министров СССР (1990), премиями Правительства РФ в области науки и техники (2005, 2011), премиями РАМН имени Ф.Г. Кроткова (2000, 2004), премией РАМН имени Ф.Ф. Эрисмана (2004), премией РАН имени А.А. Ухтомского (2024).

И.Б. Ушаков является членом Главной медицинской комиссии по освидетельствованию космонавтов, Научно-технического совета Военно-промышленной комиссии РФ, редакционных советов и редакционных коллегий 18 рецензируемых научных журналов. Он возглавляет Радиобиологическое общество РАН, является членом

бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН, членом научных советов РАН по космосу, по глобальным экологическим проблемам, по оборонным исследованиям и по радиобиологии.

И.Б. Ушаков подготовил 26 докторов и 30 кандидатов наук, в 2005 г. создал кафедру авиационной и космической медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, которой заведовал до 2010 г.

Заслуги И.Б. Ушакова отмечены множеством наград: орденом «За военные заслуги», медалью «За спасение погибавших», почетным званием «Заслуженный врач РФ», Благодарностью Президента РФ, многими медалями и знаками отличия. Он избран почетным членом многих общественных академий и научных обществ.

*Отделение медицинских наук РАН сердечно поздравляет юбиляра и желает ему здоровья, новых научных свершений, активной жизненной энергии и долгих лет активной, плодотворной деятельности!*

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Зверев Виталий Васильевич**, д.б.н., профессор, академик РАН [*Vitaliy V. Zverev*, PhD in Biology, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А  
[**address:** 5A Malyj Kazennyj lane, 105064, Moscow, Russia]; **e-mail:** mech.inst@mail.ru, **SPIN-код:** 2122-1808,  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

И.В. Решетов<sup>1</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 70-летию академика РАН Юрия Владимировича Белова

5 сентября 2024 г. исполнилось 70 лет выдающемуся ученому и крупнейшему специалисту с мировым именем в области сердечно-сосудистой хирургии, лауреату Государственной премии Российской Федерации и премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН Юрию Владимировичу Белову.

**Ключевые слова:** юбилей, Юрий Владимирович Белов, лауреат, сердечно-сосудистая хирургия

**Для цитирования:** Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 70-летию академика РАН Юрия Владимировича Белова. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):561–562. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18041>



**Ю**рий Владимирович Белов — крупнейший ученый и специалист с мировым именем в области сердечно-сосудистой хирургии, директор Института кардио-аортальной хирургии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заведующий кафедрой

госпитальной хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Юрий Владимирович родился 5 сентября 1954 г. в г. Тушанцзы (Китай), где его отец — главный инженер объединения «СовКитнефть» — занимался разработкой нефтяных скважин в совместном проекте СССР, Китая и ООН [1]. В 1977 г. с отличием окончил Куйбышевский медицинский институт (ныне — Самарский государственный медицинский университет), затем клиническую ординатуру по общей и торакальной хирургии. В 1979–

1981 гг. проходил специализацию по сосудистой хирургии в Куйбышевской клинике факультетской хирургии. В 1981 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1987 г. — докторскую, с 1991 г. Юрию Владимировичу присвоено звание профессора. С 1981 г. продолжил свою трудовую деятельность в Российском научном центре хирургии РАН им. академика Б.В. Петровского (РНЦХ) в отделе хирургии сердца. С 1987–2012 гг. возглавлял отделение хирургии аорты и ее ветвей, занимал должность заместителя директора. С 2004 г. — член-корреспондент РАМН, с 2011 г. — академик РАМН, с 2013 г. — академик РАН. С 2012–2015 гг. — директор университетской клиники аортальной и сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. С 2014 по 2019 г. — директор ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». С 2017 по 2022 г. — заместитель академика-секретаря — руководитель Секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН. С 2019 г. руководит Институтом кардио-аортальной хирургии РНЦХ и продолжает возглавлять крупнейшую кафедру Сеченовского Университета — кафедру госпитальной хирургии [1, 2].

Ю.В. Белов — один из уникальных кардиохирургов нашей страны, выполняющий высокотехнологичные операции при аневризмах грудной и торакоабдоминаль-

561

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup><sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Yuri V. Belov

On September 5, 2024, Yuri Vladimirovich Belov, an outstanding scientist and the largest world-renowned specialist in the field of cardiovascular surgery, winner of the State Prize of the Russian Federation and the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, turned 70 years old.

**Keywords:** anniversary, Yuri Vladimirovich Belov, laureate, cardiovascular surgery

**For citation:** Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Yuri V. Belov. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):561–562. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18041>

ной аорты. Им одним из первых были успешно выполнены операция Крауфорда с заменой всей торакоабдоминальной аорты, операции по замене восходящей аорты и дуги с реплантацией всех ветвей дуги аорты в протез и низведения части протеза в нисходящую аорту по типу «хобот слона». Впервые в России он выполнил операции аортокоронарного шунтирования шести и семи коронарных артерий сердца, разработал протоколы обследования, тактического и технического выполнения сложнейших операций при аневризмах и расслоениях грудной и торакоабдоминальной аорты, усовершенствовал методики защиты головного мозга путем использования и анализа антеградной, ретроградной, би- и моногемисферальных типов перфузий, подобрал оптимальные режимы и способы подключения, разработал гибридные технологии, которые успешно применяются в работе профильных учреждений страны.

Результаты исследовательских работ, посвященных аневризмам грудной и торакоабдоминальной аорты, легли в основу крайне важных для практического здравоохранения монографий: «Аневризмы восходящего отдела и дуги аорты», «Аневризмы восходящей аорты с аортальной недостаточностью», «Руководство по хирургии торакоабдоминальных аневризм аорты». В настоящее время, оставаясь блестящим коронарным хирургом, он продолжает изучать проблему ишемической болезни сердца у пациентов с различной сопутствующей патологией, выполняя одномоментно операции на коронарных артериях сердца и на грудной и торакоабдоминальной аорте при ее аневризме, проводит операции реваскуляризации миокарда в сочетании с реконструкцией сердечных клапанов, активно развивает и внедряет малоинвазивную технику в хирургию сердца, восходящей и дуги аорты, аорто-подвздошной зоны, подчеркивая важность ее применения при сочетанных хирургических вмешательствах.

Ю.В. Беловым выполнено более 2500 операций на сердце с искусственным кровообращением, 3300 операций на аорте и ее ветвях, свыше 1000 операций на сосудах нижних конечностей. В последние годы под руководством Юрия Владимировича успешно разрабатывается хирургическая тактика с применением сердечно-сосудистых технологий при радикальных операциях у онкологических больных.

Ю.В. Белов — создатель признанной научной школы. Под его руководством защищено более 26 докторских и 55 кандидатских диссертаций, подготовлены специалисты в области сердечно-сосудистой хирургии, в том

числе из Индии, стран Ближнего Востока, Восточной Европы. Многие его ученики руководят кардиохирургическими центрами и отделениями в различных регионах нашей страны и за рубежом. Он автор более 1200 научных работ, в том числе 25 монографий, 22 патентов, фундаментального Руководства по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники, которое в 2004 г. было удостоено диплома премии имени В.И. Спасокукоцкого РАН [1, 2].

Масштабную клиническую и научную работу Юрий Владимирович успешно сочетает с большой общественной работой: является вице-президентом общества ангиологов России, членом Европейского общества сосудистых хирургов, членом Американского общества торакальных хирургов, членом правления Всероссийского общества сердечно-сосудистых хирургов; возглавляет внутренний и специализированный докторский совет ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; является главным редактором журналов «Хирургия» и «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия», членом редколлегий целого ряда научных журналов.

Выдающиеся заслуги Ю.В. Белова высоко оценены государством и общественностью. Он лауреат Государственной премии Российской Федерации и премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники; удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации»; награжден орденом Почета, юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук»; является лауреатом международной награды академика Б.В. Петровского — золотой медали «Выдающемуся хирургу мира», лауреатом премии РАМН имени Н.И. Пирогова по медицине за цикл работ в области хирургии аорты, премии имени В.И. Бураковского, премии имени Е.Н. Мешалкина, III Национальной премии в области кардиологии «Пурпурное сердце — 2011» в подноминании «Лучший врач-кардиохирург 2011 года», премии лучшим врачам России «Призвание» [1, 2].

Его высокий профессионализм, самоотдача, уникальность и масштабность мышления снискали авторитет, искреннее уважение среди научной общественности, коллег, учеников и любовь тысяч спасенных пациентов и их родственников.

*Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: <https://www.ras.ru/news/shownews.asp?id=35056180-2883-417a-bd9d-951ea7e32871>
2. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Белов,\\_Юрий\\_Владимирович\\_\(хирург\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Белов,_Юрий_Владимирович_(хирург))

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Усольцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

И.В. Решетов<sup>1</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 75-летию академика РАН Владимира Георгиевича Полякова

14 сентября 2024 г. исполнилось 75 лет выдающемуся ученому в области детской онкологии, заслуженному работнику здравоохранения Российской Федерации, заведующему кафедрой детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, советнику директора Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Владимиру Георгиевичу Полякову.

**Ключевые слова:** юбилей, Владимир Георгиевич Поляков, заслуженный работник здравоохранения, онкология

**Для цитирования:** Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 75-летию академика РАН Владимира Георгиевича Полякова. Вестник РАМН. 2024;79(6):563–564. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18042>



**В**ладимир Георгиевич Поляков — крупнейший ученый и исследователь в области детской онкологии, выдающийся клиницист, талантливый организатор здравоохранения, внесший большой вклад в изучение и разработку новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований головы и шеи у детей [1, 2].

Владимир Георгиевич родился 14 сентября 1949 г. в селе Южная Озерейка Анапского района Краснодарского края. В 1973 г. окончил педиатрический факультет 2-го Московского ордена Ленина Государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова (ныне — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России), а в 1975 г. — клиническую ординатуру на кафедре оториноларингологии педиатрического факультета Института. С 1976 г. стал углубленно заниматься вопросами детской онкологии.

В 1980 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Злокачественные опухоли ЛОР-органов у детей», а в 1992 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинические аспекты диагностики и лечения детей с саркомами мягких тканей головы и шеи». В 1994 г. возглавил уникальное, первое в стране отделение опухолей головы и шеи в НИИ детской онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). В 1997 г. получил звание профессора. С 2001 по 2018 г. занимал должность заместителя директора по научной работе НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, одновременно в 2005 г. возглавил кафедру детской онкологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России (ныне — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России) и был избран членом-корреспондентом РАМН. С 2006 по 2018 г. руководил отделом общей онкологии и заведовал отделением опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина РАМН). В 2013 г. утвержден

563

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup><sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir G. Polyakov

On September 14, 2024, an outstanding scientist in the field of pediatric oncology, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation, head of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health, Advisor to the Director of the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhina” Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir Georgievich Polyakov.

**Keywords:** jubilee, Vladimir Georgievich Polyakov, honored health worker, oncology

**For citation:** Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir G. Polyakov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(6):563–564. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18042>

академиком РАН. Более 10 лет В.Г. Поляков занимал пост главного внештатного специалиста по детской онкологии Минздрава России. С 2019 г. занимает должность советника директора НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и продолжает возглавлять отделение опухолей головы и шеи (хирургическое отделение № 1) НИИ детской онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина РАМН [1–3].

Под руководством В.Г. Полякова обеспечивается самый высокий научно-методический уровень лечения больных с учетом новейших достижений онкопедиатрии с внедрением международных научных программ, разработанных в ведущих онкологических центрах мира. Научные интересы В.Г. Полякова включают вопросы полихимиотерапии, разработку методов поддерживающей и сопроводительной терапии, единых протоколов, интенсивных программ лечения. Он создатель нового научного направления в отечественной педиатрической онкологии, посвященного решению диагностических и лечебных задач наиболее сложной патологии — опухолей головы и шеи. Разработанные им методы комплексного лечения позволили добиться возможности проведения органосохраняющих операций у больных с опухолями глаза и орбиты, щитовидной железы, саркомами мягких тканей и костей, печени и почек. Отдельный интерес представляют его разработки по диагностике и лечению рака щитовидной железы, а также пигментных новообразований кожи [2, 3].

В течение многих лет В.Г. Поляков является куратором проекта «Дети Чернобыля», организует исследования по оценке здоровья детей в зонах повышенной радиации с выявлением ранних форм рака щитовидной железы, а также занимается разработкой новых протоколов лечения с учетом выявленных особенностей. Его работы послужили серьезным толчком к новому пониманию природы рака щитовидной железы и нашли свое отражение в изменении стратегии лечения высокодифференцированных форм не только у детей, но и у взрослых, что привело к возможности проведения более радикальных хирургических вмешательств на щитовидной железе и регионарном лимфатическом коллекторе [2, 3].

В.Г. Поляков — автор более 560 печатных работ — коллективных монографий, методических рекомендаций и врачебных пособий. При его консультации и под руководством выполнено и защищено 4 докторских и 22 кандидатских диссертаций [1–3].

Наряду с масштабной научной и практической работой В.Г. Поляков ведет большую общественную работу, является главным детским онкологом Министерства здравоохранения РФ, принимает непосредственное участие в создании и реформировании службы детской онкологии в нашей стране, подготовке к изданию нормативных документов и приказов Минздрава России; является членом Проблемной комиссии по раку при Минздраве России; президентом Российского общества детских онкологов; членом Исполкома Союза педиатров России, членом Общества онкологов Москвы, членом Международной ассоциации детских онкологов (SIOP) и Международной ассоциации детских онкологов-хирургов (IPSO); членом правления Ассоциации педиатров России и Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенологии стран СНГ и Евразии; главным редактором журнала «Онкопедиатрия», членом редколлегий журналов «Вестник онкологии РОНЦ», «Педиатрическая фармакология», «Детская хирургия», «Клиническая и экспериментальная тиреоидология», «Поддерживающая терапия в онкологии», «Опухоли головы и шеи», «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина», *Journal of Clinical Oncology*.

В.Г. Поляков награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью «В память 850-летия Москвы», юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук»; отмечен знаком «Отличник здравоохранения» и грамотой Министерства здравоохранения СССР; является лауреатом премии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина РАМН; отмечен многочисленными общественными наградами, в том числе премией «Человек тысячелетия». В 2021 г. был награжден Почетной грамотой Президента Российской Федерации [1–3].

Помимо научной и педагогической работы Владимир Георгиевич активно занимается спортом, неоднократно отстаивал честь института и онкологического центра на соревнованиях по волейболу и боксу, активно увлекается творчеством. Его высокий профессионализм, доброта и уникальность мышления снижали авторитет и искреннее уважение среди научной общественности, коллег, учеников и бесконечную любовь маленьких пациентов и их родителей [2].

*Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Поляков,\\_Владимир\\_Георгиевич\\_\(онколог\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Поляков,_Владимир_Георгиевич_(онколог))
2. Решетов И.В., Сузулева Н.А., Котов В.Н., и др. Юбилей академика РАН Владимира Георгиевича Полякова // *Голова и шея. Российский журнал*. — 2024. — Т. 12. — № 3. — С. 148. [Reshetov IV, Susuleva NA, Kotov V.N., et al. Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vladimir Georgievich Polyakov. *Head and neck. Russian Journal*. 2024;12(3):9–15. (In Russ.)] Available from: <https://cloud.mail.ru/stock/hsS8Z7WSgB-jx1s8Lqun6af7m>
3. Available from: [https://www.ronc.ru/doctors/polyakov\\_vladimir\\_georgievich/](https://www.ronc.ru/doctors/polyakov_vladimir_georgievich/)

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Усольцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

А.М. Дыгай<sup>1, 2</sup>, И.В. Решетов<sup>3</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## К 75-летию академика РАН Любови Ильиничны Колесниковой

20 декабря 2024 г. исполнилось 75 лет известному ученому и крупнейшему специалисту в области патологической физиологии, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН Любови Ильиничны Колесниковой.

**Ключевые слова:** юбилей, Любовь Ильинична Колесникова, патологическая физиология, заслуженный деятель науки

**Для цитирования:** Дыгай А.М., Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 75-летию академика РАН Любови Ильиничны Колесниковой. Вестник РАМН. 2024;79(6):565–566. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18049>



Любовь Ильинична Колесникова родилась 20 декабря 1949 г. в пгт. Паричи Светлогорского района Гомельской области. В 1972 г. окончила Новосибирский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». Свою трудовую деятельность начала в Новосибирском институте клинической и экспериментальной медицины, где прошла путь от младшего научного сотрудника до руководителя лаборатории. С 1991 г. в должности заместителя директора продолжила научную и практическую работу в НИИ педиатрии Восточно-Сибирского научного центра — одном из крупнейших в Восточной Сибири подразделения медицинской академической науки. С 1994 по 2015 г. — директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», в настоящее время — научный руководитель этого учреждения. За время руководства Л.И. Колесниковой Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека

стал одним из ведущих научных учреждений Сибири и Дальнего Востока по проблемам не только общей патологии, но и охраны материнства и детства. В 2000 г. Любовь Ильинична была избрана членом-корреспондентом РАМН, с 2014 г. — членом-корреспондентом РАН, с 2016 г. — академик РАН.

Основные направления научных исследований Л.И. Колесниковой посвящены одному из приоритетных направлений общей патологии — роли системы перекисного окисления липидов в норме и патологии. Ею проведены многочисленные исследования по изучению физиологии и патологии растущего организма с учетом региональных особенностей Восточной Сибири; разработаны прогноз развития детей и методы возможного управления их здоровьем; проведен большой цикл работ по адаптации и ее нарушениям у человека, анализу процессов перекисного окисления липидов в условиях Сибири и Крайнего Севера; разработаны рекомендации, которые легли в основу ранней диагностики, профилактики и новых подходов к лечению развивающихся в этих условиях пневмоний; заложены принципы комплексного изучения основных регуляторных процессов в системе мать—плод—новорожденный с целью ранней диагностики и лечения возникающих различных патологических процессов и состояний и последующей реабилитации.

565

А.М. Dygai<sup>1, 2</sup>, I.V. Reshetov<sup>3</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

## To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Lyubov I. Kolesnikova

Lyubov Ilyinichna Kolesnikova, a well-known scientist and the largest specialist in the field of pathological physiology, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, celebrated her 75th birthday on December 20, 2024.

**Keywords:** anniversary, Lyubov Ilyinichna Kolesnikova, pathological physiology, Honored Scientist

**For citation:** Dygai AM, Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Lyubov I. Kolesnikova. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(6):565–566. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18049>

Л.И. Колесникова — основоположник нового направления в общей патологии — этнозависимого течения различных патологических процессов на примере русской и бурятской популяций Сибири. Результаты ее работ позволили выявить закономерности распределения ряда генетических маркеров и уровня здоровья у лиц монголоидной расы, что способствовало формулированию понятия «относительная адаптивная норма». Новыми и приоритетными являются данные по изучению особенностей метаболизма и адаптации к беременности у женщин в зависимости от этнической группы. Полученные диагностические и прогностические критерии развития осложнений беременности и перинатальной патологии у женщин-буряток использованы в работе системы здравоохранения Усть-Ордынского Бурятского автономного округа и Республики Бурятия. При изучении сахарного диабета и оценке системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты выделены этнические особенности сахарного диабета и раскрыты некоторые патогенетические механизмы данного заболевания. Предложен способ прогнозирования течения сахарного диабета у лиц русской и бурятской популяций. Л.И. Колесниковой и ее учениками показана роль генов детоксикации суперсемейства глутатион S-трансфераз в формировании (развитии) бесплодия. Ее работы хорошо известны в нашей стране и за рубежом и легли в основу разработки новых методических и клинических подходов к диагностике, профилактике и лечению ряда патологических состояний у женщин, в том числе при беременности.

Л.И. Колесникова основала большую научную школу общих патологов, дважды получала гранты Президента России как руководитель ведущей научной школы страны. Ею подготовлено более 90 докторов и кандидатов наук. Она автор и соавтор более 920 работ, опубликованных в России и за рубежом, в числе которых 39 монографий, 33 изобретения, 9 методических рекомендаций и 2 учебника. Специалистам известны ее монографии, написанные индивидуально или в соавторстве: «Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами», «Патогенез сердечно-сосудистых изменений при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей», «Перекисное окисление липидов и холодовой фактор» и многие другие.

Большую научную, организационную и клиническую работу Л.И. Колесникова успешно сочетает с масштабной общественной работой. Она заместитель председате-

ля Экспертного совета по экологическому образованию при Государственной Думе Российской Федерации; член Координационного совета Минздрава России и РАМН по Сибирскому федеральному округу; один из организаторов и член редколлегий журналов перечня ВАК «Акта Biomedica Scientifica», «Бюллетень физиологии и патологии дыхания»; член научных советов различных международных и всероссийских научных и научно-практических организаций; член Бюро объединенного ученого света по медицинским наукам СО РАН; член координационных советов по здравоохранению и по науке при губернаторе Иркутской области; входит в руководящий состав Российского общества патофизиологов и Российского общества медицинских биофизиков; является председателем Проблемной комиссии Межведомственного совета «Охрана здоровья матери и ребенка»; член Проблемной комиссии по патофизиологии. На базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» ею создан и функционирует диссертационный совет по специальностям «патологическая физиология» (медицинские и биологические науки), «педиатрия» и «акушерство и гинекология». В 1998 г. на конгрессе в Австралии Л.И. Колесникова была избрана вице-президентом международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны».

Выдающиеся заслуги Л.И. Колесниковой высоко оценены государством и общественностью. Она удостоена почетных званий «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» и «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия», награждена орденом Почета, медалью «За строительство Байкало-Амурской магистрали», юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук», многими международными, региональными и общественными наградами; многочисленными почетными грамотами Российской академии медицинских наук; отмечена знаком отличия «За заслуги перед Иркутской областью». В 1998 г. Американский биографический институт присвоил Л.И. Колесниковой титул и диплом «Женщина года – 98».

Ее высокий профессионализм, бесконечная самоотдача, уникальность и масштабность мышления снискали авторитет и искреннее уважение среди научной общест-венности, коллег и учеников.

*Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОмедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Колесникова,\\_Любовь\\_Ильинична](https://ru.wikipedia.org/wiki/Колесникова,_Любовь_Ильинична)
2. Available from: <https://new.ras.ru/anniversary/akademik-kolesnikova-lyubov-ilinichna/>
3. Available from: <https://health-family.ru/>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2 [address: 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Дыгай Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexander M. Dygai, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** ombn.ramn@mail.ru, **SPIN-код:** 8070-3578, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6286-5315>

**Усолцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [Natalia I. Usoltseva, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

И.В. Решетов<sup>1</sup>, Н.И. Усольцева<sup>2</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 75-летию академика РАН Анатолия Алексеевича Кулакова

18 октября 2024 г. исполнилось 75 лет со дня рождения талантливого руководителя и педагога в области имплантологии и челюстно-лицевой хирургии, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Анатолия Алексеевича Кулакова.

**Ключевые слова:** юбилей, Кулаков Анатолий Алексеевич, лауреат, имплантология, челюстно-лицевая хирургия

**Для цитирования:** Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 75-летию академика РАН Анатолия Алексеевича Кулакова. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):567–568. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18047>



Анатолий Алексеевич Кулаков — крупнейший ученый, выдающийся специалист в области имплантологии и челюстно-лицевой хирургии, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава

России, заведующий кафедрой стоматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист по челюстно-лицевой хирургии Минздрава России.

Анатолий Алексеевич родился 18 октября 1949 г. В 1971 г. окончил стоматологический факультет Архангельского медицинского института, затем клиническую ординатуру по специальности «хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия». В 1976 г. продолжил трудовую деятельность в Центральном научно-исследовательском институте стоматологии, где прошел путь от младшего научного сотрудника отделения неотложной хирургиче-

ской стоматологии до директора института. С 1999 г. — руководитель отделения клинической и экспериментальной имплантологии, с 2000 г. — первый заместитель директора, с 2004 по 2020 г. — директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий» (ЦНИИСиЧЛХ) Минздрава России. В 2011 г. избран членом-корреспондентом РАМН (с 2014 г. — член-корреспондент РАН), в 2016 г. — академиком РАН. С 2020 г. занимает должность научного руководителя Федерального государственного бюджетного учреждения НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России [1, 2].

Вклад А.А. Кулакова в развитие науки и института невозможно переоценить. Под его руководством на базе института было завершено строительство детской клиники челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, проведена реконструкция основного хирургического корпуса института, обновлена база оборудования и инструментария, внедрены новые технологии диагностики и лечения, создана профильная комиссия по челюстно-лицевой хирургии, разработаны и внедрены стандарты оказания медицинской помощи при заболеваниях челюстно-лицевой области, с детальным медико-экономическим обоснованием, разработкой критерия оказания помощи, создана информационная база, включающая всех челюстно-ли-

567

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, N.I. Usoltseva<sup>2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

### To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Anatoly A. Kulakov

October 18, 2024 marked the 75th anniversary of the birth of the country's leading scientist, talented leader and teacher in the field of implantology and maxillofacial surgery, Honored Scientist of the Russian Federation, laureate of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Anatoly Alekseevich Kulakov.

**Keywords:** anniversary, Anatoly Alekseevich Kulakov, laureate, implantology, maxillofacial surgery

**For citation:** Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Anatoly A. Kulakov *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):567–568. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18047>

цевых хирургов страны. Благодаря последовательным и настойчивым действиям Анатолия Алексеевича изданы многие нормативные правовые акты, регламентирующие организацию и деятельность отделений челюстно-лицевой хирургии и врачей челюстно-лицевых хирургов, в том числе в 2022 г. впервые был создан шифр научной специальности «Челюстно-лицевая хирургия» [2].

Деятельность А.А. Кулакова в области челюстно-лицевой хирургии и научные труды принесли ему заслуженную известность не только в России, но и за рубежом. Им разработаны методы диагностики и лечения посттравматических деформаций челюстно-лицевой области и методы комплексной реабилитации пациентов с обширными дефектами челюстно-лицевой области; способы лечения больных с одонтогенными флегмонами на основе антиоксидантной и антигипоксантной терапии; алгоритмы лечения одонтогенных гайморитов; методы аутокостной трансплантации для увеличения альвеолярных отростков; методики имплантации в условиях дефицита кости челюстей, использования субпериостальной и внутрикостной имплантации, непосредственной имплантации; усовершенствованы операции синус-лифтинга; обоснованы и внедрены в практику комплексы малоинвазивных технологий. А.А. Кулаковым создана уникальная научная школа имплантологии, приоритетным направлением которой является изучение особенностей остеointegrации и клеточных технологий в челюстно-лицевой хирургии [1, 2].

А.А. Кулаков является автором более 370 научных работ, в числе которых монографии, национальное руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, авторские свидетельства и патенты, учебно-методические пособия. Под его руководством защищено 17 докторских и 36 кандидатских диссертаций.

Наряду с успешной научной, практической и педагогической деятельностью А.А. Кулаков ведет большую общественную работу, является членом комиссии по премиям Правительства РФ в области науки и техники, главным внештатным специалистом по челюстно-лицевой хирургии Минздрава России. В настоящее время — председатель диссертационного совета ЦНИИСиЧЛХ, член редколлегии журналов «Стоматология» и «Российский вестник дентальной имплантологии» [1, 2].

Выдающиеся заслуги А.А. Кулакова высоко оценены государством и общественностью. Он удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». За разработку и внедрение в клиническую практику реконструктивных операций и методов имплантации при устранении врожденных и приобретенных дефектов и деформаций челюстно-лицевой области удостоен Премии Правительства РФ в области науки и техники; за лучшую научную работу по стоматологии в цикле работ по челюстно-лицевой и пластической хирургии — премии РАМН имени А.И. Евдокимова; международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «Личный вклад в индустрию здоровья»; дипломант ICOI (Международного конгресса имплантологов). Награжден орденом Дружбы, юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук», медалью «За заслуги перед Отечеством в здравоохранении», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». Имеет благодарности президиума РАН, почетные грамоты Минздрава России [1–3].

*Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. К юбилею академика РАН, профессора, д.м.н. Кулакова Анатолия Алексеевича // *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*. — 2024. — Т. 12. — № 4. — С. 2. [K yubileyu akademika RAN, professora, d.m.n. Kulakova Anatoliya Alekseevicha. *Head and neck. Golova i sheya. Rossijskij zhurnal*. 2024;12(4):2. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25792/HN.2024.12.4.2-2>
2. Available from: <https://new.ras.ru/anniversary/akademik-kulakov-anatoliy-alekseevich/>
3. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Кулаков,\\_Анатолий\\_Алексеевич](https://ru.wikipedia.org/wiki/Кулаков,_Анатолий_Алексеевич)

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** [reshetoviv@mail.ru](mailto:reshetoviv@mail.ru), **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Усолцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** [nusolceva.ran@yandex.ru](mailto:nusolceva.ran@yandex.ru), **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

В.В. Зверев<sup>1, 2</sup>, И.В. Решетов<sup>2</sup>, Н.И. Усольцева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 75-летию академика РАН Сергея Федоровича Гончарова

19 октября 2024 г. исполнилось 75 лет выдающемуся ученому в области медицины катастроф, российскому государственному деятелю, генерал-майору медицинской службы запаса, лауреату премии Правительства РФ в области науки и техники, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заслуженному врачу Российской Федерации, академику РАН Сергею Федоровичу Гончарову.

**Ключевые слова:** юбилей, Сергей Федорович Гончаров, лауреат, медицина катастроф

**Для цитирования:** Зверев В.В., Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 75-летию академика РАН Сергея Федоровича Гончарова. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):569–570. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18050>



Сергей Федорович Гончаров — крупнейший ученый и специалист с мировым именем в области медицины катастроф и чрезвычайных ситуаций (ЧС), директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф “Защита”» ФМБА России, главный внештатный специалист по медицине катастроф Минздрава России, начальник кафедры «Медицина катастроф» ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

С 1971 по 2005 г. — военная служба: начальник медицинской службы полка (Группа советских войск в Германии), начальник медицинской службы дивизии (Туркестанский военный округ, ТуркВО), старший офицер медицинской службы ТуркВО, старший преподаватель военно-медицинского факультета при Центральном институте усовершенствования врачей, заместитель по науке начальника Института экстремальной медицины, полевой фармации и медицинской техники Минобороны России. В 1993–2005 г. был прикомандирован к Минздраву России. С 1993 г. по настоящее время — директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф “Защита”». В 2005 г. был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2011 г. — академиком РАМН, с 2013 г. — академик РАН.

Сергей Федорович родился 19 октября 1949 г. в ст-це Таловая Воронежской области. В 1973 г. окончил военно-медицинский факультет Куйбышевского медицинского института по специальности «лечебно-профилактическое дело», в 1979 г. — факультет руководящего медицинского состава Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по специальности «медицинское обеспечение войск».

Сфера научно-практических интересов С.Ф. Гончарова относится к одному из крайне важных и поистине наиболее сложных направлений — проблемам профилактики и минимизации медико-санитарных последствий ЧС; медицинского обеспечения населения, пострадавшего в результате ЧС, террористических актов и вооруженных конфликтов; организации и функционирования региональных центров медицины катастроф; организации и оказания экстренной консультативной медицинской

569

V.V. Zverev<sup>1, 2</sup>, I.V. Reshetov<sup>2</sup>, N.I. Usoltseva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Sergei F. Goncharov

On October 19, 2024, Sergei Fedorovich Goncharov, the largest healthcare specialist, an outstanding scientist in the field of disaster medicine, a Russian statesman, a laureate of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, an Honored Scientist of the Russian Federation, an Honored Doctor of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, turned 75 years old.

**Keywords:** anniversary, Sergei Fedorovich Goncharov, laureate, disaster medicine

**For citation:** Zverev VV, Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Sergei F. Goncharov. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(6):569–570. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18050>

помощи и медицинской, в том числе санитарно-авиационной, эвакуации больных и пострадавших при ЧС.

С.Ф. Гончаров внес большой вклад в создание Всероссийской службы медицины катастроф (ВСМК) — эффективной системы медицинского обеспечения населения в ЧС. Медицинскую эвакуацию, организацию и оказание медицинской помощи пострадавшим в результате аварий, катастроф, стихийных бедствий, террористических актов и вооруженных конфликтов осуществляют именно специалисты подведомственной Минздраву России ВСМК, являющейся подсистемой Единой государственной системы предупреждения и ликвидации ЧС. Штаб ВСМК обеспечивает управление, координацию и взаимодействие медицинских сил и средств министерств и организаций в системе ВСМК. За период своей многолетней самоотверженной деятельности С.Ф. Гончаров, возглавлявший штаб ВСМК, проделал огромную работу, лично руководил ликвидацией медико-санитарных последствий многих крупномасштабных ЧС, террористических актов и вооруженных конфликтов.

С.Ф. Гончаровым создана одна из крупнейших научных школ по медицине катастроф. Им подготовлено 24 доктора и 20 кандидатов медицинских наук. Он автор более 550 научных и научно-методических работ, включая монографии, учебники, методические пособия и руководства для врачей, многочисленные научные статьи в специализированных медицинских (рецензируемых) периодических печатных изданиях.

Масштабную клиническую, научную и организационную работу С.Ф. Гончаров успешно сочетает с большой общественной работой. Он главный внештатный специалист Минздрава России по медицине катастроф; председатель профильной комиссии по медицине катастроф Минздрава России; президент Общероссийской организации специалистов в сфере медицины катастроф; член Всемирной ассоциации медицины катастроф и чрезвычайных ситуаций (WADEM); заместитель председателя Межведомственного научного совета Отделения медицинских наук РАН и Всероссийской службы медицины катастроф по проблемам медицины катастроф; член бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН; председатель диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 208.001.01 при Всероссийском центре медицины катастроф «Защита» Минздрава России; председатель проблемной комиссии «Проблемы защиты человека в экстремальных условиях» Межведомственного научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН; член Экспертного совета МЧС России; входит в состав Экспертно-консультативной группы по вопросам противодействия ядерному терроризму и не-

законному обороту ядерных расщепленных материалов, радиоактивных веществ и источников ионизирующих излучений; председатель ученого совета Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» Минздрава России. Член редколлегии журналов: «Военно-медицинский журнал» Минобороны России; «Проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях» РАН, МЧС России, ВНИИТИ РАН; реферативного журнала «Риск и безопасность» ВНИИТИ РАН; «Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях» ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; «Политравма» ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России; «Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие» Национального союза «Медико-биологическая защита»; «Инновационная медицина Кубани».

Выдающиеся заслуги Сергея Федоровича высоко отмечены государством и общественностью. Он лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «Специальная премия врачам, участникам боевых действий и ликвидации последствий стихийных бедствий и катастроф»; лауреат Межгосударственной премии СНГ «Звезды Содружества»; удостоен почетных званий «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» и «Заслуженный врач Российской Федерации». Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом «За военные заслуги», орденом Мужества. Ему вручены почетные грамоты Президента Российской Федерации, Правительства Российской Федерации, Благодарность Президента Российской Федерации, Благодарность Правительства Российской Федерации. Удостоен многочисленных медалей и знаков отличия — медали Минздрава России «За заслуги перед Отечеством в здравоохранении», медали МЧС России «За усердие», медали МЧС России «За взаимодействие», медали Минобороны России «За укрепление боевого содружества», юбилейной медали «300 лет Российской академии наук» и многих других.

Его высокий профессионализм, самоотдача и самоотверженность, масштабность мышлениянискали авторитет и бесконечное уважение среди научной общественности, коллег и учеников.

*Отделения медицинских наук РАН, Секция профилактической медицины ОМедН РАН, Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!*

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Решетов Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

**Зверев Виталий Васильевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vitaly V. Zverev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** vitalyzverev@outlook.com, **SPIN-код:** 2122-1808, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5808-2246>

**Усолцева Наталья Ивановна**, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>