

Сетевое научное периодическое издание
Издается с 2015 года
Издание выходит 4 раза в год

Учредитель и издатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

2 (43) 2026

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ «ВЕСТНИКА СВФУ»

Главный редактор *А. Н. Николаев*, д.б.н., ректор СВФУ
Заместители главного редактора *Ю. Г. Данилов*, к.т.н.; *Р. Е. Тимофеева*, академик РАЕН, д.п.н.
Ответственный редактор *М. В. Куличкина*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ

Главный редактор, редактор серии:
П. Г. Петрова, д.м.н., профессор, академик АН РС (Я), профессор кафедры нормальной
и патологической физиологии СВФУ имени М. К. Аммосова (Якутск, Россия)
Заместитель главного редактора, редактор серии:
Н. В. Борисова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии СВФУ
имени М. К. Аммосова (Якутск, Россия)
Выпускающий редактор: *Т.Г. Дмитриева*, д.м.н., профессор СВФУ

Члены редакционной коллегии серии:

Бурцева Т.Е., д.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Винокурова М.К.*, д.м.н., заместитель директора Научно-практического центра «Фтизиатрия», Якутск, Россия; *Воевода М.Н.*, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; *Гольдерова А.С.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Грицобовский А.М.*, д.м.н., профессор, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; *Дмитренко Д.В.*, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ФГАОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, заведующая неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск, Россия; *Дмитриев А.В.*, д.биол.наук, профессор Российской академии наук, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) (Россия); *Емельянова А.Н.*, д.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия; *Захарова Ф.А.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Калинина О.В.*, д.биол.н., доцент, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, в.н.с. НИЛ микровезикулярного сигналинга ФГБУ «НМИЦ им ВА Алмазова» (Россия); *Киселева Е.А.*, д.м.н., профессор кафедры стоматологии ортопедической и ортодонтии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Новокузнецк, Россия; *Кылбанова Е.С.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Коваленко Л.В.*, д.м.н., профессор, директор медицинского института, СурГУ, Сургут, Россия; *Малов С.И.*, д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иркутск, Россия; *Малюткина С.К.*, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН; профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия; *Мороз И.Н.*, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, УО «Белорусский государственный медицинский университет», председатель экспертного совета ВАК № 4, Республика Беларусь; *Невзорова В.А.*, д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; *Николаева Т.Я.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Петрова А.Г.*, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия; *Пинелис И.С.*, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия; *Попова Т.Е.*, д.м.н., ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», зам. директора по научной работе, Якутск, Россия; *Романова А.Н.*, д.м.н., директор, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; *Саввина Н.В.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Савостьянов А.Н.*, к.б.н., д.филос.н., в.н.с., НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия; *Саноева М.Ж.*, д.м.н., доцент, Бухарский государственный медицинский институт (Узбекистан); *Семенов С.И.*, д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Симакова А.И.*, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский гос. мед. университет» МЗ РФ, зав. каф. инфекционных болезней, Владивосток, Россия; *Слепцова С.С.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Ташенова Г.Т.*, д.м.н. МОН РК, Казахский национальный медицинский университет им.С.Асфендиярова (Казахстан); *Тимофеев Л.Ф.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Ушницкий И.Д.*, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Чахов А.А.*, д.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Чижов Ю.В.*, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав.кафедрой ортопедической стоматологии, Красноярск, Россия; *Чучалин В.С.*, д.фарм.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; *Шумилов П.В.*, д.м.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Шнайдер Н.А.*, д.м.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Шепанкевич Л.А.*, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Новосибирск, Россия Members of the Series Editorial Board.

Адрес учредителя и издателя: 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58
Адрес редакции: 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, 27
Тел./факс: (4112) 49-67-65
E-mail: smnsvfu@mail.ru
Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета
http://smnsvfu.ru

Network scientific periodical
Published since 2015
The frequency of publication is 4 times a year

The founder and publisher is Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “M.K. Ammosov North-Eastern Federal University”

2 (43) 2026

“VESTNIK OF NEFU” EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief *A. N. Nikolaev*, Dr. Sci. Biology

Deputy Chief editors *Yu. G. Danilov*, Cand. Sci. Geography; *R. E. Timofeeva*, Academician of RANS, Dr. Sci. Education

Executive editor *M. V. Kulichkina*

Editor-in-Chief, Editor of the Series:

P. G. Petrova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Member of SR (Y) Academy of Sciences, Department of Normal and Pathological Physiology, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

Deputy Editor, Editor of the Series:

N. V. Borisova, Doctor of Medical Sciences, Associate Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia)

Executive editor:

T. G. Dmitrieva, Doctor of Medical Sciences, Associate Prof., Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

Members of the Series Editorial Board:

Burtseva T.E., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Yakutsk, Russia; *Vinokurova M.K.*, Doctor of Medical Sciences, Yakutsk, Russia; *Voevoda M.I.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Novosibirsk, Russia; *Golderova A.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Grzhibovsky A.M.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Arkhangelsk, Russia; *Dmitrenko D.V.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Krasnoyarsk, Russia; *Dmitriev A.V.*, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University), Russia; *Emelyanova A.N.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chita, Russia; *Zakharova F.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Kalinina O.V.*, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Laboratory Medicine with a Clinic of the Institute of Medical Education, Leading Researcher of the Research Laboratory of Microvesicular Signaling of the Almazov National Medical Research Center, Russia; *Kiseleva E.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Novokuznetsk, Russia; *Kylbanova E.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Kovalenko L.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Surgut, Russia; *Malov S.I.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Irkutsk, Russia; *Malyutina S.K.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Novosibirsk, Russia; *Moroz I.N.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republic of Belarus; *Nevzorova V.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vladivostok, Russia; *Nikolaeva T.Ya.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Petrova A.G.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Irkutsk, Russia; *Pinelis I.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita, Russia; *Popova T.E.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Yakutsk, Russia; *Romanova A.N.*, Doctor of Medical Sciences, Yakutsk, Russia; *Savvina N.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Savostyanov A.N.*, Candidate of Biological Sciences, Doctor of Philosophy, Novosibirsk, Russia; *Sanoeva M.Zh.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan; *Semenov S.I.*, Doctor of Medical Sciences, Yakutsk, Russia; *Simakova A.I.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Vladivostok, Russia; *Sleptsova S.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Tashenova G.T.*, Doctor of Medical Sciences MES RK, Kazakh National Medical University named after S. Asfendiyarov (Kazakhstan); *Timofeev L.F.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Ushnitsky I.D.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Chakhov A.A.*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Yakutsk, Russia; *Chizhov Yu.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Krasnoyarsk, Russia; *Chuchalin V.S.*, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Tomsk, Russia; *Shumilov P.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg, Russia; *Schneider N.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg, Russia; *Shchepankevich L.A.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Novosibirsk, Russia

Founder and publisher address: North-Eastern Federal University, 58, Belinskogo st., Yakutsk, 677000

The editorial board of the series: 27, Oyunsokogo st., Yakutsk, 677016

Tel./Fax: (4112) 49-67-65

E-mail: smnsvf@mail.ru

Medical Institute of North-Eastern Federal University

<http://smnsvf.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л.В. Аммосова

СЛУЧАИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ Rh-НЕГАТИВНЫХ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ.....5

А.В. Ашихотов, Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, Р.Ф. Насырова

РОЛЬ микроРНК В ПОДДЕРЖАНИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ДИСКАГЕННОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ И КОМОРБИДНЫМИ
РАССТРОЙСТВАМИ СНА15

А.В. Герасимова, Т.Я. Николаева, Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, К.И. Иванов

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ).....30

Н.Ю. Горохова, Т.Я. Николаева, Л.Т. Оконешникова

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА
ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТА В МИРЕ И РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)39

В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева, И.В. Охрим, М.А. Разумовский, В.В. Орел, Г.М. Пшенникова
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ СУДОРОЖНЫЕ СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ46

Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова, З.Ф. Сайфитдинхужаев

НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА59

А.И. Парамонова, А.А. Васильева, Е.Е. Тимечко, А.М. Якимов, Г.С. Пилина, А.С. Бывальцев,

Д.В. Дмитренко

КОГНИТИВНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ С ДЕБЮТОМ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ70

З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, С.В. Штаймец, И.А. Жуков, О.В. Гапонова

КЛИНИКО-ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ СНА И АФФЕКТИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....82

Д.В. Шишигин, Т.Я. Николаева, А.А. Таппахов

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА93

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

А.А. Попов, Е.Е. Тимечко, А.М. Якимов, А.А. Васильева, В.Е. Карнаухов, Д.В. Дмитренко

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И ЦИКЛА СОН/БОДРОСТВА
ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР).....102

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

И.В. Амелина, С.Ю. Мешалкина

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ КУЛЬТУРЫ ОКАЗАНИЯ
ПЕРВОЙ ПОМОЩИ В РФ124

CONTENT

CLINICAL MEDICINE

Liia V. Ammosova

CASES OF ISCHEMIC STROKE ASSOCIATED WITH Ph-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS.....5

A.V. Ashkhotov, N.A. Shnayder, V.V. Trefilova, R.F. Nasyrova

THE ROLE OF MICRORNAS IN MAINTAINING LOW GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DISCOGENIC BACK PAIN AND COMORBID SLEEP DISORDERS.....15

Anna V. Gerasimova I, Tatyana Ya. Nikolaeva, Nadezhda A. Chulakova, Aleksandr F. Potapov, Kyundyul I. Ivanov

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN YOUNG WOMEN IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA).....30

Nadezhda Y. Gorokhova, Tatiana Y. Nikolaeva, Lyudmila T. Okoneshnikova

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER WORLDWIDE AND IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA).....39

Valentina I. Guzeva, Viktoria V. Guzeva, Oksana V. Guzeva, Inna V. Okhrim, Mikhail A. Razumovsky, Vyacheslav V. Orel, Galina M. Pshennikova

POST-TRAUMATIC CONVULSIVE SYNDROMES IN CHILDREN.....46

Dilorom A. Nurmatova, Natalia G. Zhukova, Zaynutdikhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev

NEUROANATOMICAL FEATURES IN GILES DE LA TOURETTE SYNDROME.....59

Anastasia I. Paramonova, Anastasiya A. Vasilieva, Elena E. Timechko, Alexey M. Yakimov, Guzel S. Pilina, Alexey S. Byvaltsev, Diana V. Dmitrenko

COGNITIVE PROFILE OF PATIENTS WITH CHILDHOOD ONSET FOCAL EPILEPSY: A PILOT STUDY70

Zaynutdinkhuja F. Sayfitdinkhuzhaev, Natalya G. Zhukova, Stanislav V. Shtaimets, Irina A. Zhukova, Olesya V. Gaponova

CLINICAL AND PSYCHOMETRIC ANALYSIS OF SLEEP DISTURBANCES AND AFFECTIVE DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE.....82

Dmitry V. Shishigin, Tatyana Ya. Nikolaeva, Aleksey A. Tappakhov

CLINICAL PREDICTORS OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE.....93

PATIENTS HEALTH SCIENCES

Aleksandr A. Popov, Elena E. Timechko, Aleksey M. Yakimov, Anastasia A. Vasilieva, Vladislav E. Karnauhov, Diana V. Dmitrenko

GENETIC REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHMS AND THE SLEEP/WAKE CYCLE IN SLEEP DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW.....102

PREVENTIVE MEDICINE

Irina V. Amelina, Svetlana Yu. Meshalkina

MODERN APPROACHES TO BUILDING THE FIRST AID KNOWLEDGE IN THE RUSSIAN FEDERATION.....124

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.831-005.4

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-5-14>

Клиническое наблюдение

**СЛУЧАИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ
Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ***Л.В. Аммосова*Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи,
г. Якутск, Российская Федерация*l_v_d@mail.ru***Аннотация**

Миелопролиферативные новообразования (МПН) – клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Согласно пятому изданию классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 г. Rh-негативные МПН включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое (МПН-Н). ЭТ, ИП, ПМФ, МПН-Н имеют сходные генетические характеристики и составляют 98 % от всех Rh-негативных МПН. В настоящей статье описано три клинических наблюдения пациентов, поступивших в Региональный сосудистый центр «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи» с ишемическим инсультом (ИИ) и верифицированным диагнозом Rh-негативного миелопролиферативного новообразования (одно клиническое наблюдение ИИ на фоне истинной полицитемии, два – на фоне эссенциальной тромбоцитемии). Представлен обзор специальной литературы, рассматриваются факторы риска и возможные пути развития венозных и артериальных тромбозов при МПН, роль мутации гена *JAK2* V617F в развитии цереброваскулярных осложнений. Показано, что МПН являются значимой причиной инсульта, ИИ часто является первым проявлением МПН. Продемонстрирована гетерогенность сосудистого поражения при ИИ на фоне МПН, высокая вероятность развития повторных инфарктов головного мозга. Отдельно рассматривается вопрос о необходимости своевременной диагностики МПН, проведения циторедуктивной терапии наряду с антитромботической терапией для профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: ишемический инсульт; миелопролиферативное новообразование; гематология; артериальный тромбоз; гиперкоагуляция; мутация *JAK2*.

Финансирование. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Клинико-генетическая характеристика ишемического инсульта на фоне нарушений системы гемостаза» без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Аммосова Л.В. Случаи ишемического инсульта на фоне Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-5-14>

CASES OF ISCHEMIC STROKE ASSOCIATED WITH PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Liia V. Ammosova

Republic Hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Aid,

Yakutsk, Russian Federation

l_v_d@mail.ru

Abstract

Myeloproliferative neoplasms (MPN) are clonal diseases that arise at the hematopoietic stem cell level, characterized by the proliferation of one or more myelopoietic cell lines in the bone marrow with features of preserved terminal differentiation. According to the fifth edition of the World Health Organization (WHO) classification (2022), Ph-negative MPNs include polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF), chronic neutrophilic leukemia, chronic eosinophilic leukemia, juvenile myelomonocytic leukemia, and myeloproliferative neoplasm, unclassified (MPN-U). ET, PV, PMF, and MPN-U have similar genetic characteristics and account for 98 % of all Ph-negative MPNs. This article describes three clinical cases of patients with ischemic stroke (IS) and a verified diagnosis of Ph-negative myeloproliferative neoplasm (one clinical cases of IS against the background of polycythemia vera, two against the background of essential thrombocythemia), admitted to the Regional Vascular Center, Republic Hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Aid. A literature review is presented, risk factors and possible pathways for the development of venous and arterial thrombosis in MPN are considered, as well as the role of the *JAK2* V617F mutation in the development of cerebrovascular complications. It is shown that, despite their rarity, MPNs are a significant cause of stroke, with IS often the first manifestation of MPN. Heterogeneity of vascular lesions in IS against the background of MPN, as well as a high probability of developing recurrent cerebral infarctions, are demonstrated. The issue of the need for timely diagnosis of MPN, cytoreductive therapy along with antithrombotic therapy for the prevention of thrombotic complications is considered separately.

Keywords: ischemic stroke; myeloproliferative neoplasm; hematology; arterial thrombosis; hypercoagulation; *JAK2* mutation

Funding. This work was carried out as part of a research project “Clinical and genetic characteristics of ischemic stroke against the background of disorders of the hemostasis system” without financial support.

For citation: Ammosova L. V. Cases of ischemic stroke associated with Ph-negative myeloproliferative diseases. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-5-14>

Введение

Миелопролиферативные новообразования (МПН) – клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточных линий миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки [1].

В соответствии с пятым изданием классификации ВОЗ от 2022 г. МПН включают истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), хронический миелоидный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и миелопролиферативное новообразование, неклассифицируемое (МПН-Н). Все формы, кроме хронического миелоидного лейкоза, относятся к Ph-негативным МПН. ИП, ЭТ, ПМФ и МПН-Н составляют 98 % всех Ph-негативных МПН и имеют сходные генетические характеристики в отношении трех взаимоисключающих мутаций генов янус-киназы 2 (*JAK2*), кальретикулина (*CALR*) и вируса миелопролиферативного лейкоза (*MPL*) [2, 3]. Мутация гена *JAK2* является наиболее распространенной генетической мутацией, обнаруживаемой примерно у 99 % пациентов с ИП и у 50–65 %

пациентов с ЭТ и ПМФ. Распространенность генетических мутаций в генах *CALR* и *MPL* при ЭТ и ПМФ составляет около 15–30 % и 4–8 % соответственно [6]. Современная подклассификация ПМФ включает фиброзную и раннюю (префибротическую) стадии, префибротический ПМФ с тромбоцитозом может имитировать ЭТ. Таким образом, для дифференциации различных форм МПН необходимо тщательное морфологическое исследование [17].

Тромбогеморрагические осложнения являются наиболее типичными осложнениями МПН [1]. Так, по данным систематического обзора и мета-анализа, артериальные тромбозы при ЭТ развивались в 2,9 раза чаще, чем венозные [4], и самую высокую частоту имеют цереброваскулярные тромботические события как для ЭТ, так и для ИП [4, 13, 16]. Заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) при МПН примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции [16].

ИИ часто является первым проявлением МПН [5, 7, 12, 14, 15]. Частота ИИ, связанного с МПН, редка и составляет до 0,5 % [9, 12, 14, 15], потому заболеваемость МПН у пациентов с ИИ может недооцениваться [5]. Ранняя диагностика крайне важна, поскольку этим пациентам требуется специфическое лечение для профилактики новых тромботических событий [5].

В данной работе представляем описание трех клинических случаев ИИ у пациентов с ИП и ЭТ.

Цель исследования: демонстрация клинических наблюдений течения ишемического инсульта у пациентов на фоне классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Б., 57 лет, поступил в Региональный сосудистый центр ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи» г. Якутска (РСЦ РБ № 2 – ЦЭМП) с жалобами на слабость и онемение в правой половине лица, в правой руке, невнятность речи, беспокоящими в течение последних суток. Из анамнеза известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальными значениями артериального давления (АД) до 210/110 мм. рт. ст., постоянно принимает лозартан, биспролол 2,5 мг, кардиомагнил 75 мг в сутки. В 2004 году перенес закрытую позвоночно-спинномозговую травму, компрессионно-оскольчатый перелом тела L1 позвонка, переломы дужек L1-L2 позвонков со сдавлением конуса спинного мозга, ушибом спинного мозга на этом уровне. После проведенного оперативного лечения отмечается остаточный неврологический дефицит в виде нижнего вялого парализа и тазовых нарушений.

Состояние при поступлении тяжелое, умеренно повышенного питания. Индекс массы тела (ИМТ) 29. Кожные покровы и слизистые чистые, суховаты. Лицо гиперемировано. Дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин., сатурация 97 %, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, АД 160/100 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 66 в мин., ритм правильный. Живот мягкий, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Стул, мочеиспускание в норме.

Неврологический статус: в ясном сознании; отмечается сглаженность правой носогубной складки; девиация языка вправо; уступчивость и гипестезия в правой руке; нижний вялый парализ, более выраженный в левой нижней конечности (после перенесенной травмы); умеренная дизартрия. По шкале NIHSS 7 баллов.

В клиническом анализе крови: эритроцитоз $7,63 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 189 г/л, лейкоцитоз $23,9 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит 63,3 %.

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА): стеноз общей сонной артерии (ОСА) в области бифуркации справа до 15 %, С-образный изгиб внутренней сонной артерии (ВСА) слева.

Эхокардиография: без патологии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия, желчнокаменная болезнь, эхо-признаки хронического калькулезного холецистита.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: очаг острой ишемии в области левого таламуса размерами 1,0х0,7 см., МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии, мелкие кисты в области подкорковых ядер с обеих сторон (рис. 1).

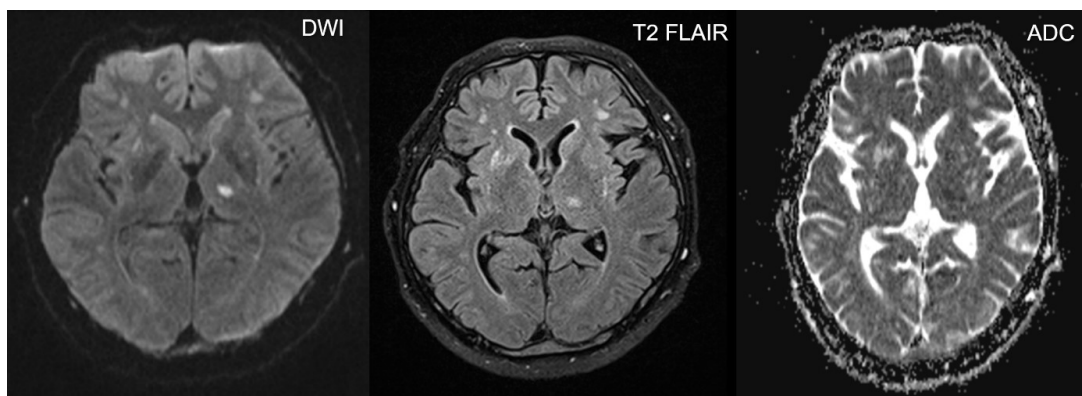


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента Б. (указаны очаги ишемического поражения)

Fig.1. MRI of the brain of patient B. The arrow points to the focus of ischemic lesion

Пациенту был выставлен диагноз: основной – ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне, лакунарный подтип по классификации TOAST; сопутствующий – не исключается МПН, истинная полицитемия, гепатоспленомегалия.

Пациенту проводилось лечение по стандартам оказания медицинской помощи: нейропротективная, гипотензивная, антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 125 мг). Эритроцитоз, лейкоцитоз сохранялись весь период госпитализации. Рекомендована консультация кардиолога, гематолога. На фоне проведенного лечения отмечено улучшение состояния пациента, выписан на 15 койко-день с регрессом неврологической симптоматики (NIHSS 0 баллов).

После выписки пациент прошел обследование в гематологическом отделении ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (РБ № 1 – НЦМ). Проведена трепанобиопсия костного мозга: в широких костномозговых полостях гиперклеточный (относительно возрастной нормы) костный мозг, со 100 % клеточностью, с единичными жировыми клетками, за счет умеренного расширения эритроидного, расширения гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. Мегакариоциты с нормохромными, единичными гиперхромными, часть с гиперлобулярными ядрами, расположены диффузно разрозненно. Строма с неплотной неоднородной сетью ретикулиновых волокон с множеством перекрестов (MF-1).

При молекулярно-генетическом исследовании на носительство мутаций генов *JAK2*, *CALR*, *MPL* выявлена мутация V617F в 14 экзоне гена *JAK2*, аллельная нагрузка 90 %.

Выставлен диагноз: хроническое миелопролиферативное новообразование: истинная полицитемия с мутацией гена *JAK2*, впервые выявленная.

Пациенту был рекомендован ежедневный прием руксолитиниба 15 мг 2 раза в сутки.

Клиническое наблюдение 2. Пациент К., 80 лет, поступил в РСЦ РБ № 2 – ЦЭМП с жалобами на нарушение речи, заплетание языка, остро возникшими два часа назад. За 8 лет до этого перенес ишемический инсульт в бассейнах обеих средних мозговых артерий, месяц назад – ишемический инсульт в бассейне правой передней мозговой артерии. При развитии последнего эпизода острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) отмечались легкий левосторонний верхний монопарез до 4 баллов, легкая дизартрия, симптомы полностью регрессировали в процессе лечения. В анамнезе имеется артериальная мешотчатая аневризма развилки левой средней мозговой артерии без разрыва, а также атеросклероз брахиоцефальных артерий, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Пациенту два года назад проведена орхофуникулэктомия по поводу образования левого яичка. В 2016 году пациент перенес бедренно-подколенное шунтирование справа. Гипертонической болезнью страдает давно. После последнего перенесенного ИИ принимал кардиомагнил 75 мг, метопролол 25 мг, периндоприл 8 мг в сутки. Тромбоцитоз неясной этиологии у пациента наблюдается более 10 лет.

Состояние при поступлении тяжелое. Телосложение нормостенического типа. Кожные покровы и слизистые чистые, обычной окраски и гидратации. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 18 в мин., сатурация 98 %. АД 140/70 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 77 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Стул, диурез в норме.

Неврологический статус: в ясном сознании, контактен; сглажена левая носогубная складка; пальценосовую пробу выполняет с атаксией с двух сторон; дизартрия. По шкале NIHSS 4 балла.

В общем анализе крови при поступлении: тромбоцитоз $669 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $15,3 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 3 %.

Исследованы уровни онкомаркеров ПСА общий и свободный, СА 19-9, РЭА, АФП – без отклонений. Уровень гомоцистеина был повышен до 25,41 мкмоль/л.

Эхокардиография без выраженных изменений.

УЗДС БЦА: эхографические признаки стенозирующего атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий; стеноз ОСА в области бифуркации с обеих сторон; стеноз левой ОСА малых градаций; стеноз обеих ВСА малых градаций.

УЗИ органов брюшной полости и почек: спленомегалия.

МРТ головного мозга: очаги острой ишемии в правой лобной доле до 1,0х0,5 см; 0,7х0,6 см. МР-картина дисциркуляторной энцефалопатии (рис. 2).

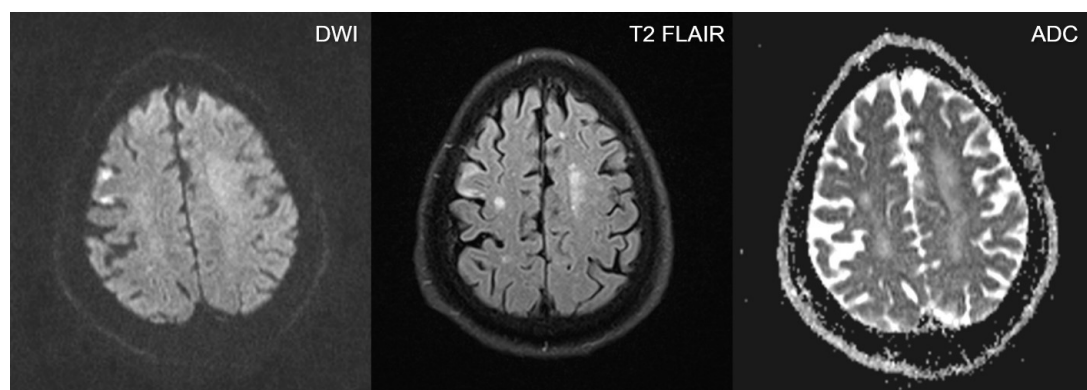


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента К. Отмечены очаги ишемического поражения

Fig. 2. MRI of the brain of patient K. The arrow points to the foci of ischemic lesion

Пациенту был выставлен диагноз: повторное ОНМК; ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии; неуточненный подтип по TOAST.

Проводилась стандартная терапия: нейропротективная, гипотензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 125 мг). Тромбоцитоз сохранялся весь период госпитализации с нарастанием до $944 \times 10^9/\text{л}$. Выписан на 14 койко-день с клиническим улучшением (NIHSS 3 балла). При выписке рекомендована консультация гематолога и онколога, прохождение фармакогенетического тестирования на резистентность к антиагрегантам.

Через 19 дней после выписки пациент повторно госпитализирован в РСЦ с жалобами на смазанную речь, онемение в левой руке. МРТ головного мозга с контрастированием: выявлены новые мелкие очаги острой ишемии в кортикальных отделах теменной области. По результатам фармакогенетического тестирования терапия ацетилсалициловой кислотой заменена на прием клопидогрела 75 мг 1 р/д. Пациент выписался на 10 койко-день с легкой дизартрией и гипестезией в левой руке (NIHSS – 2 балла).

При дальнейшем обследовании в Якутском республиканском онкологическом диспансере (ЯРОД) и проведении гистологического исследования исключено злокачественное новообразование яичка, онкологом выставлен диагноз гидроцеле. Далее обследован в гематологическом

отделении РБ № 1 – НЦМ: молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию V617F в 14 экзоне гена *JAK2*, аллельная нагрузка 24,7 %. Отмечалась повышенная функциональная активность мегакариоцитарного ростка. Пациенту выставлен диагноз: хроническое миело-пролиферативное новообразование: эссенциальная тромбоцитемия, *JAK2*(+); спленомегалия. Был назначен прием гидроксимочевины 500 мг 2 раза в сутки, продолжен прием клопидогрела 75 мг 1 раз в сутки.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка В., 70 лет, поступила в РСЦ РБ № 2 – ЦЭМП с жалобами на давящую головную боль, головокружение, двоение в глазах, возникшие более суток назад. В анамнезе перенесла субтотальную резекцию щитовидной железы по поводу узлового зоба в 1993 г. На момент поступления рецидив узлового зоба, послеоперационный гипотиреоз в стадии медикаментозного гипертиреоза. На протяжении многих лет страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа. Имеется дивертикулярная болезнь толстого кишечника, без явлений дивертикулита, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Тромбоцитоз наблюдается на протяжении 4 лет, три года назад на основании данных трепанобиопсии и молекулярно-генетического исследования был выявлен диагноз – хроническое миелопролиферативное новообразование – эссенциальная тромбоцитемия: мутация *JAK2* (+). Постоянно принимает по назначению гематолога руксолитиниб 15 мг дважды в сутки, ривароксабан 15 мг, L-тироксин, бисопролол, азилсартан.

На момент поступления состояние тяжелое. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы и слизистые физиологической окраски, пониженной гидратации. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 18 в мин., сатурация 98 %. Гемодинамика склонна к гипертонии, АД 170/90 мм. рт. ст., тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 61 уд. в минуту. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Стул, диурез в норме.

Неврологический статус: в ясном сознании, речь несколько спутана; поведение беспокойное, многоречива; зрачки D>S, диплопия; крупноразмашистый нистагм во все стороны. Пальценосовую пробу выполняет с легкой интенцией справа. Речь несколько дизартрична. По шкале NIHSS 3 балла.

В общем анализе крови тромбоцитоз $779 \times 10^9/\text{л}$.

Эхокардиография: уплотнение аорты, створок аортального, митрального клапанов; митральная регургитация 1-й степени; регургитация на трикуспидальном клапане минимальной степени, незначительное расширение полостей сердца.

УЗДС БЦА: эхографические признаки локального утолщения комплекса интима-медиа; спиралевидная деформация левой ОСА; S-деформация правой ОСА; C-деформация правой наружной сонной артерии (НСА); C-изгиб левой НСА.

МРТ головного мозга: очаг подострой ишемии в таламусе слева размерами до $1,0 \times 0,7$ см.; МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии; мелкие кисты в области подкорковых ядер с обеих сторон (рис. 3).

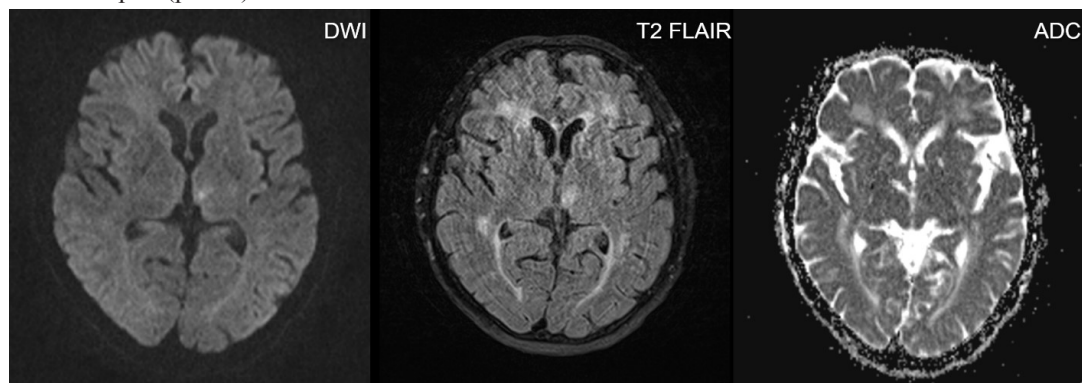


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки В. Указаны очаги ишемического поражения

Fig. 3. MRI of the brain of patient B. The arrow points to the focus of ischemic lesion

Пациентке был выставлен диагноз: ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне; лакунарный подтип по классификации TOAST.

Проводилась терапия согласно стандартам оказания медицинской помощи при инсульте: нейтропротективная, антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 125 мг), гиполипидемическая, гипотензивная, гипогликемическая. В результате проводимой терапии отмечалось клиническое улучшение, выписана на 10 койко-день с полным регрессом неврологического дефицита (NIHSS 0 баллов).

Обсуждение

Нарушения гемостаза и лежащий в основе патогенез тромбоза при МПН остаются неизученными [9]. Даже при снижении количества тромбоцитов на фоне патогенетической терапии могут развиваться повторные церебральные тромботические события, что указывает на изменение функциональных свойств клеточных элементов и отводит от представлений о генезе ИИ, напрямую ассоциированного с повышением числа форменных элементов крови [24].

Без лечения пациенты с ЭТ страдают повторяющимися эпизодами ИИ или ТИА [11, 12, 15]. Риск смертности у пациентов с МПН тесно коррелирует с развитием тромботических событий, и их лечение основано на оценке тромботического риска [13, 16]. Оценка опирается на возраст старше 60 лет, тромбозы в анамнезе и, в случае ЭТ, наличие мутации V617F гена *JAK2* [18, 19, 21]. Во втором клиническом примере ИИ носил рецидивирующий характер: пациент перенес 4 эпизода ОНМК, три из которых развились за трехмесячный период до установления диагноза ЭТ и начала циторедуктивной терапии. В течение последующего года после начала специфического лечения эпизоды ОНМК у данного пациента не повторялись. В условиях гипоперфузии и нарушения энергетического обеспечения, помимо рецидивирующих ОНМК, головная боль (41 %), головокружение (30 %) и нарушение зрения (11 %) являются наиболее частыми проявлениями МПН [23]. Подобные симптомы отмечались в описанном выше третьем клиническом примере.

ИИ, связанный с МПН, имеет гетерогенную природу сосудистого поражения [7], предполагая нарушение микроциркуляции вследствие гиперкоагуляции, васкулит и эмболию из крупных сосудов с образованием многоочаговых корковых инфарктов [8, 10] и инфарктов в зонах смежного кровообращения (вероятно, по типу гемореологической микроокклюзии) [20]. Описанные нами клинические наблюдения отражают эту гетерогенность. В первом и третьем клинических случаях был установлен лакунарный подтип инсульта, несмотря на наличие другого значимого этиологического фактора. У пациентов с МПН отмечается высокая распространенность «классических» факторов риска [23], что не должно однозначно исключать МПН как причину ИИ. Это подчеркивает необходимость комплексного исследования пациентов с признаками пролиферации одного или более ростков миелопоэза, т.к. сосудистые поражения, соответствующие определенным подтипам, могут приводить к недооценке МПН как этиологического фактора ИИ.

Во всех трех клинических примерах имеет место характерное для МПН развитие гемореологической микроокклюзии [22] с диссоциацией между клинической картиной (легкий очаговый дефицит, небольшой размер очага) и гемореологическими нарушениями. У наших пациентов была выявлена мутация V617F гена *JAK2*, являющаяся независимым протромботическим фактором по литературным данным [15, 19].

Заключение

Приведенные примеры указывают на необходимость ранней диагностики МПН для своевременной профилактики тромботических осложнений, что требует повышения осведомленности врачей-неврологов о МПН, тесного взаимодействия и преемственности в ведении данных пациентов между неврологической и гематологической службами.

Литература

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Ковригина А.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2024;17(3):291-334. DOI 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334. – EDN LBZGTO.
2. Khoury JD, Solary E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22.
3. Thiele J, Kvasnicka HM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023; 98(1):166-179. doi: 10.1002/ajh.26751.
4. Wang D, Yu X, et al. Incidence of Thrombosis at Different Sites During the Follow-Up Period in Essential Thrombocythemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;(29). doi: 10.1177/10760296231181117.
5. Ong E, Barraco F, et al. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasm. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(11):703-708. doi: 10.1016/j.neurol.2016.09.010. Epub 2016 Oct 27.
6. Das S, Deb A, Pal T. Antithrombotic Management in Ischemic Stroke with Essential Thrombocythemia: Current Evidence and Dilemmas. *Med Princ Pract*. 2021;30(5):412-421. doi: 10.1159/000516471.
7. Kim BK, Eah KY, Park JM. Essential Thrombocythemia and Ischemic Stroke: A Case Series of Five *JAK2*-Positive Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1300. doi: 10.3390/medicina59071300.
8. Fukunaga D, Ohara T, et al. Magnetic resonance imaging features and stroke etiology of ischemic stroke in essential thrombocythemia. *J Neurol Sci*. 2024;(466):123230. doi: 10.1016/j.jns.2024.123230.
9. Yuan J, Wu Y, Hao J, et al. The comorbidity of acute ischemic stroke and splenic infarction resulting from essential thrombocythemia. *Neurol Sci*. 2018;(39):1787–1790. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3462-7>
10. Kim JM, Jung KH, Park KY. Radiological features and outcomes of essential thrombocythemia-related stroke. *J Neurol Sci*. 2019;398:135-137. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.035. Epub 2019 Jan 22.
11. Xie J, Geng L, Yuan B, et al. Complex intracranial vascular complications caused by essential thrombocythemia: a critical case report. *BMC Neurol*. 2020;20(1):407. doi: 10.1186/s12883-020-01986-9.
12. Kato Y, Iijima S, et al. Recurrent Stroke with Rapid Development of Intracranial Artery Stenosis and Subsequent Successful Mechanical Thrombectomy in Essential Thrombocythemia. *Intern Med*. 2024;63(6):847-852. doi: 10.2169/internalmedicine.2189-23. Epub 2023 Jul 26.
13. Pemmaraju N, Gerds AT, et al. Thrombotic events and mortality risk in patients with newly diagnosed polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2022;115:106809. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106809. Epub 2022 Feb 16.
14. Desai I, Tiwari A, Singh MK, Kumar N. Successful thrombolysis in essential thrombocythemia-related acute ischaemic stroke. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e242925. doi: 10.1136/bcr-2021-242925.
15. Nakagami T, Kato Y, et al. Repeated Ischemic Stroke due to in situ Thrombus at the Middle Cerebral Artery in a Patient with Essential Thrombocythemia. *Intern Med*. 2025;64(2):281-285. doi: 10.2169/internalmedicine.3590-24.
16. De Stefano V, Carobbio A, et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and antithrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J*. 2018;8(3):25. doi: 10.1038/s41408-018-0048-9.
17. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697-718. doi: 10.1002/ajh.27216.
18. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. и др. Острое нарушение мозгового кровообращения при эссенциальной тромбоцитемии (клинические случаи). *Терапевтический архив*. 2018;90(7):102-104. doi: 10.26442/terarkh2018907102-104
19. Barbui T, Vannucchi AM, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5(11):e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94.
20. Танащян М.М., Меликян А.Л., Кузнецова П.И. и др. Изменения вещества головного мозга при Rh – негативных миелопролиферативных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):29-34. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000329

21. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
22. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(2):41-45.
23. Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Меликян А.Л. и др. Анализ факторов риска, ассоциированных с ишемическим инсультом на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):50-56.
24. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. и др. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;2(74):41-45. DOI 10.25555/THR.2018.2.0835.

References

1. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kovrigina A.M., et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2024). *Clinical Oncohematology*. 2024;17(3):291–334. (in Russian). DOI 10.21320/2500-2139-2024-17-3-291-334.
2. Khoury J.D., Solary E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22.
3. Thiele J., Kvasnicka H.M., et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023; 98(1):166–179. DOI: 10.1002/ajh.26751.
4. Wang D., Yu X., et al. Incidence of Thrombosis at Different Sites During the Follow-Up Period in Essential Thrombocythemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;(29). DOI: 10.1177/10760296231181117.
5. Ong E., Barraco F., et al. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasm. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(11):703–708. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.09.010. Epub 2016 Oct 27.
6. Das S., Deb A., Pal T. Antithrombotic Management in Ischemic Stroke with Essential Thrombocythemia: Current Evidence and Dilemmas. *Med Princ Pract*. 2021;30(5):412–421. DOI: 10.1159/000516471.
7. Kim B.K., Eah K.Y., Park J.M. Essential Thrombocythemia and Ischemic Stroke: A Case Series of Five JAK2-Positive Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1300. DOI: 10.3390/medicina59071300.
8. Fukunaga D., Ohara T., et al. Magnetic resonance imaging features and stroke etiology of ischemic stroke in essential thrombocythemia. *J Neurol Sci*. 2024;(466):123230. DOI: 10.1016/j.jns.2024.123230.
9. Yuan J., Wu Y., Hao J., et al. The comorbidity of acute ischemic stroke and splenic infarction resulting from essential thrombocythemia. *Neurol Sci*. 2018;(39):1787–1790. DOI: 10.1007/s10072-018-3462-7
10. Kim J.M., Jung K.H., Park K.Y. Radiological features and outcomes of essential thrombocythemia-related stroke. *J Neurol Sci*. 2019;398:135–137. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.035. Epub 2019 Jan 22.
11. Xie J., Geng L., Yuan B., et al. Complex intracranial vascular complications caused by essential thrombocythemia: a critical case report. *BMC Neurol*. 2020;20(1):407. DOI: 10.1186/s12883-020-01986-9.
12. Kato Y., Iijima S., et al. Recurrent Stroke with Rapid Development of Intracranial Artery Stenosis and Subsequent Successful Mechanical Thrombectomy in Essential Thrombocythemia. *Intern Med*. 2024;63(6):847–852. DOI: 10.2169/internalmedicine.2189-23. Epub 2023 Jul 26.
13. Pemmaraju N., Gerds A.T., et al. Thrombotic events and mortality risk in patients with newly diagnosed polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2022;115:106809. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106809. Epub 2022 Feb 16.
14. Desai I., Tiwari A., Singh M.K., Kumar N. Successful thrombolysis in essential thrombocythemia-related acute ischaemic stroke. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e242925. DOI: 10.1136/bcr-2021-242925.
15. Nakagami T., Kato Y., et al. Repeated Ischemic Stroke due to in situ Thrombus at the Middle Cerebral Artery in a Patient with Essential Thrombocythemia. *Intern Med*. 2025;64(2):281–285. DOI: 10.2169/internalmedicine.3590-24.
16. De Stefano V., Carobbio A., et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and antithrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J*. 2018;8(3):25. DOI: 10.1038/s41408-018-0048-9.

17. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99(4):697–718. DOI: 10.1002/ajh.27216.
18. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., et al. Acute ischemic stroke in the setting of essential thrombocythemia (clinical cases). *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90(7):102–104 (in Russian). DOI: 10.26442/terarkh2018907102-104
19. Barbui T., Vannucchi A.M., et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* 2015;5(11):e369. DOI: 10.1038/bcj.2015.94.
20. Tanashyan M.M., Melikyan A.L., Kuznetsova P.I., et al. Brain MRI-findings in Ph-negative myeloproliferative disorders. *Therapeutic Archive.* 2019;91(7):29–34 (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000329
21. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1465–1487. DOI: 10.1002/ajh.27002.
22. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Lagoda O.V., et al. Myeloproliferative diseases and ischemic stroke. *Annaly klinicheskoy I Experimental'noy nevrologii.* 2014;8(2):41–45 (in Russian).
23. Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Melikyan A.L., et al. Analysis of risk factors associated with ischemic stroke in the setting of Ph-negative myeloproliferative diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2025;28(1):50–56 (in Russian). DOI: 10.17116/profmed20252801150
24. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., et al. Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic stroke associated with Ph-negative myeloproliferative disease. *Tromboz, Gemostaz i Reologia.* 2018;2(74):41–45 (in Russian). DOI: 10.25555/THR.2018.2.0835.

Об авторе

АММОСОВА Лия Васильевна, врач-невролог Республиканской больницы № 2 – Центр экстренной медицинской помощи, Якутск. ORCID: 0009-0009-4068-0796, SPIN: 8956-9189; e-mail: l_v_d@mail.ru

About the author

AMMOSOVA, Liia Vasilievna, neurologist, Republic Hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0009-4068-0796, SPIN: 8956-9189; e-mail: l_v_d@mail.ru

Вклад автора

Аммосова Л.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническое редактирование.

Author's contribution

Ammosova L.V. – development of the concept and design of the study, analysis of the literature on the research topic, data collection, analysis and interpretation of data, writing the text of the article, technical editing.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author declares no relevant conflict of interest.

Поступила в редакцию / Submitted 19.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.8-009

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-15-29>

Научный обзор

РОЛЬ МИКРОРНК В ПОДДЕРЖАНИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСКОГЕННОЙ БОЛЬЮ В СПИНЕ И КОМОРБИДНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ СНА

*А.В. Ашхотов^{1,2}, Н.А. Шнайдер^{1,4}, В.В. Трефилова^{1,3}, Р.Ф. Насырова¹*¹Институт персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева,
г. Санкт-Петербург, Россия²Отделение неврологии ООО «Единые Медицинские Системы»,
г. Санкт-Петербург, Россия³Отделение неврологии ООО «МЕДИЦЕНТР ЮЗ»,
г. Санкт-Петербург, Россия⁴Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

Аннотация

Хроническая дискогенная боль в спине и коморбидные расстройства сна (инсомния) представляют собой труднокурабельную патологию в практике невролога. В развитии коморбидности предполагается наличие общих патогенетических путей, но однозначных связующих «мостиков» до конца не определено. В современных исследованиях раскрывается феномен низкоинтенсивного воспаления НИВ, который имеет место в основе прогрессирования дегенерации межпозвонковых дисков и инсомнии. В клинической практике невролога нет валидизированных специфических и чувствительных методов определения течения НИВ, потому необходима разработка перспективных диагностических панелей, одним из которых выступают сигнатуры малых некодирующих рибонуклеиновых кислот (микроРНК), так как в доклинических исследованиях показано их участие в эпигенетическом контроле НИВ. Установлено влияние микроРНК в поддержании LGI, нейропластичности и дисфункции циркадных. Цель данного обзора – обновление знаний неврологов о роли микроРНК (через связующий «мостик» – НИВ) в патогенезе хронического болевого синдрома, ассоциированного с инсомнией у пациентов с дегенерацией межпозвонковых дисков (ДМПД), и оценить их в диагностическом потенциале. Проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Springer, Research Gate, Google Scholar, Cochrane и e-Library за 2016–2026 гг. В анализ включены оригинальные доклинические и клинические исследования, систематические обзоры. Обобщены данные о более чем 40 микроРНК, вовлеченных в регуляцию ключевых воспалительных путей (NF-κB, NLRP3-инфламмосома и др.), циркадных генов (*PER*, *BMAL1*, *CLOCK* и др.) в клетках межпозвонковых дисков (МПД) и центральной нервной системе. Выделена сигнатура из наиболее перспективных кандидатов (miR-29a, miR-132, miR-155, miR-34a-5p, семейство let-7), одновременно участвующих в регуляции НИВ, болевой сигнализации и циркадных ритмов. Показано, что уровень экспрессии некоторых микроРНК (miR-340-5p, miR-494) коррелирует с тяжестью ДМПД по данным МРТ и может быть использован в качестве чувствительного эпигенетического биомаркера. МикроРНК являются перспективными эпигенетическими биомаркерами и терапевтическими мишенями для персонализированной терапии дискогенной боли в спине и инсомнии при ДМПД. Необходимы дальнейшие «мостовые» и валидационные клинические исследования для внедрения сигнатуры микроРНК в практику невролога.

Ключевые слова: воспаление, низкоинтенсивное воспаление, дегенерация межпозвонковых дисков, дискогенный болевой синдром, нейропатический болевой синдром, коморбидность, инсомния, диагностика, эпигенетика, микроРНК.

Для цитирования: А.В. Ашхотов, Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, Р.Ф. Насырова Роль микроРНК в поддержании низко – интенсивного воспаления у пациентов с дискогенной болью в спине и коморбидными расстройствами сна. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Vestnik of the North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences».* 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-15-29>

THE ROLE OF MIKRORNAS IN MAINTAINING LOW GRADE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DISCOGENIC BACK PAIN AND COMORBID SLEEP DISORDERS

Azamat V. Ashkhotov^{1,2}, Natalia A. Shnayder^{1,4}, Vera V. Trefilova^{1,3}, Regina F. Nasyrova¹

¹Institute of Personalized Psychiatry and Neurology,

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russian Federation

²Department of Neurology, Unified Medical Systems,
Saint Petersburg, Russian Federation

³Department of Neurology, MEDICAL CENTER YUZ,
St. Petersburg, Russian Federation

⁴Center for Collective Use Molecular and Cellular Technologies,
after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Chronic discogenic back pain and comorbid sleep disorders (insomnia) are a pressing and difficult-to-treat condition in the practice of neurologist. The development of this comorbidity is thought to involve common pathogenetic pathways, but the definitive connecting “bridges” have not been fully established. A growing number of recent studies focus on the phenomenon of low-grade inflammation (LGI), which underlies both the progression of intervertebral disc degeneration and insomnia. Since there are no validated, specific, and sensitive methods for assessing LGI in clinical neurology, the development of promising diagnostic panels is necessary. Signatures of small non-coding ribonucleic acids (microRNAs) represent one such promising panel, as preclinical studies have demonstrated their involvement in the epigenetic control of LGI. The influence of microRNAs on sustaining LGI, neuroplasticity, and circadian dysfunction has been established. The aim of this review is to update neurologists’ knowledge on the role of microRNAs (via the connecting “bridge” of LGI) in the pathogenesis of chronic pain syndrome associated with insomnia in patients with intervertebral disc degeneration (IVDD), and to assess their diagnostic potential. A search for publications was conducted in the PubMed, Springer, Research Gate, Google Scholar, Cochrane, and e-Library databases for the period 2016–2026 using the keywords: inflammation, low-grade inflammation, intervertebral disc degeneration, discogenic pain syndrome, neuropathic pain syndrome, comorbidity, insomnia, diagnosis, epigenetics, microRNAs. The analysis includes original preclinical and clinical studies, as well as systematic reviews. The review summarizes data on more than 40 microRNAs involved in the regulation of key inflammatory pathways (NF- κ B, NLRP3 inflammasome, etc.) and circadian genes (PER, BMAL1, CLOCK, etc.) in intervertebral disc (IVD) cells and the central nervous system. A signature of the most promising candidates (miR-29a, miR-132, miR-155, miR-34a-5p, and the let-7 family), which are simultaneously involved in the regulation of LGI, pain signaling, and circadian rhythms, has been identified. The expression levels of certain microRNAs (miR-340-5p, miR-494) have been shown to correlate with the severity of IVDD on MRI and may serve as sensitive epigenetic biomarkers. MicroRNAs are promising epigenetic biomarkers and therapeutic targets for personalized therapy of discogenic back pain and insomnia in IVDD. Further translational and validation clinical studies are required to introduce the microRNA signature into neurological practice.

Keywords: inflammation, low-grade inflammation, intervertebral discs degeneration, discogenic pain syndrome, neuropathic pain syndrome, comorbidity, insomnia, diagnosis, epigenetics, microRNAs

For citation: A.V. Ashkhotov, N.A. Shnayder, V.V. Trefilova, R.F. Nasyrova The role of microRNAs in maintaining low-grade inflammation in patients with discogenic back pain and comorbid sleep disorders. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-15-29>

Введение

Пациенты, страдающие длительным дискогенным болевым синдромом, поддерживающим ноцицептивную гиперчувствительность, склонны к постепенным изменениям функционирования центральных нейронов и микроглии [38]. Это ассоциировано с изменениями в экспрессии генов, кодирующих ключевые молекулы воспалительного каскада, как и сверхэкспрессией малых некодирующих рибонуклеиновых кислот (микроРНК) в поддержании низкоинтенсивного воспаления (НВИ) у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом (ХБС) [38]. Существует прямая зависимость между степенью нарушений сна и интенсивностью боли в спине. Инсомния тесно связана с хронической послеоперационной болью [85], высоким уровнем тревожности, связанной с болью. Такие пациенты часто принимают лекарственные средства (ЛС) и сообщают о наличии у себя заболеваний по сравнению с теми, кто страдает от боли, но хорошо спит [87]. Инсомния повышает риск снижения болевой толерантности, а увеличение продолжительности сна повышает болевой порог у здоровых людей [86].

Инсомния, тревожное и депрессивное расстройство являются распространенными коморбидными заболеваниями при дискогенном ХБС в спине [92]. Среди пациентов с дегенерацией межпозвонковых дисков (ДМПД) и нейропатическим характером боли и инсомнией более сильная боль, более выраженные депрессивные расстройства и худшее качество жизни по сравнению с пациентами, у которых сон не нарушен. Выявлена положительная корреляция между качеством сна и эмоциональным состоянием [29]. Основные механизмы, объясняющие взаимосвязь между инсомнией и ХБС четко не установлены [83]. Нейрохимия поддержания процессов сна и боли имеют схожие пути, расположенные в идентичных морфологических единицах, таких как мезолимбические, дофаминергические и серотонинергические пути, так как дискогенная боль в спине может быть связана с усилением реакции на стресс и усилением возбуждения [39]. Инсомния оказывает деактивирующее действие на несколько анальгетических систем, активируя при этом гипералгетические, преимущественно имеющие отношение в сигнальным путям воспаления и апоптоза [39]. Нейропатическая боль может усиливать активность серотонинергических нейронов дорсального ядра шва, а активированные серотонинергические нейроны вызывают значительное увеличение времени бодрствования и значительное укорочение медленноволнового сна (NREM – non-rapid eye movement), сон без быстрых движений) на мышинной модели с перевязкой седалищного нерва [6]. Мезолимбическая дофаминергическая система играет важную роль в развитии инсомнии и депрессии, которые формируют «порочный круг» взаимного отягощения [27].

Норадренергический путь к спинному мозгу – один из важнейших путей подавления боли [3]. Повышение уровня норадреналина в головном мозге вызывает многие симптомы, связанные с нарушением сна [44].

Аденозин оказывает обезболивающее действие за счет активации A1 аденозиновых рецепторов, расположенных в периферических, спинальных и супраспинальных тканях [89]. С другой стороны, аденозин интегрирует сигналы, связанные со светом и сном за счет активации A1/A2-аденозиновых рецепторов, регулируя циркадные ритмы [4]. Инсомния усиливает активацию микроглии и усугубляет нейропатическую боль, подавляя секрецию мелатонина у крыс с хронической ишемией конечностей [84].

НИВ (LGI – low grade inflammation) может быть ассоциирован в связующем процессе инсомнии и дискогенного ХБС [79], связанном с феноменом «центральной сенситизации» [81]. НИВ инициируется иммунными клетками в ответ на внешние стимулы, такие как молекулярные паттерны, связанные с патогенами, или молекулярные паттерны, связанные с повреждением МПД и окружающих тканей. Эти клетки инициируют сигнальные каскады НИВ, которые активируют ключевые факторы транскрипции и регуляторы, такие как ядерный фактор каппа В (NF-κB), апопротеин 1 (AP1) и митоген активируемая протеинкиназа (МАРК), все из которых регулируют специфичные для воспаления сигнальные пути. Дисрегулированные врожденные

воспалительные реакции также могут постепенно перерасти в хроническое НИВ за счет постоянной продукции провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) на низких уровнях [1, 7, 18]. Хроническое НИВ – это продолжающееся присутствие провоспалительных цитокинов, передающих сигналы без возбудителя, что приводит к стойкой реакции на стресс в микроглии центральной нервной системы (ЦНС), вызывая нарушения нормальной нейрональной связи, повреждение нейрональных цепей и нейродегенерацию [56]. Клетки M2 имеют тенденцию секретировать противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы, а также поддерживать олигодендрогенез и ремиелинизацию [28]. Клетки M1 реагируют на бактериальные побочные продукты, такие как липополисахарид (ЛПС) и интерферон гамма (IFN- γ), вызывая высвобождение фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и IL-6, вызывая окислительный стресс и дисфункцию нейронов [78].

В последние десятилетия отмечается рост исследовательского интереса к изучению биомаркеров структурных повреждений ЦНС (нейронов, астроцитов и синапсов), участвующих в поддержании гомеостаза циркадного ритма, у пациентов с хронической инсомнией и дискогенной болью в шейном и поясничных отделах позвоночника. К ним относят повышенные сывороточные уровни NEF (нейрофиламент полипептид), NSE (нейронспецифическая енолаза) и белок S100B [12]. Но эти биомаркеры и их связь с дискогенным ХБС были установлены лишь в одном исследовании.

Дискогенный ХБС ассоциирован с коморбидной психиатрической патологией (депрессией и тревогой), что дополнительно ухудшает качество сна у пациентов с ДМПД [33, 80]. Сложный характер формирования и хронификации дискогенной боли в спине, сопровождающейся хронической инсомнией, затрудняет диагностику в связи с отсутствием соответствующих инструментов, которые оценивают все типы ХБС у пациентов с ДМПД. Это является основным ограничением при проведении крупномасштабных и популяционных исследований [80]. Процесс сна подвержен влиянию биопсихосоциальных факторов, включая активацию оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» под «негативным аффектом» (стрессовой регуляторной системы) [8], и для пациентов с ХБС характерна «соматизация» психологических жалоб [91] и «дисконтирование задержки» [41]. Остается открытым вопрос о диагностической значимости жалоб у таких пациентов, что подчеркивает необходимость поиска объективных биомаркеров дискогенного ХБС.

Система циркадных часов основана на петле обратной связи транскрипции-трансляции, которая обеспечивает ритмичную экспрессию генов в процессе, включающем множество регуляторных стадий [72]. Циркадные часы регулируются так называемыми часовыми генами, а экспрессия большинства из них колеблется циркадным образом. Дефицит или сверхэкспрессия часовых генов описана при различных заболеваниях, включая дискогенный ХБС у пациентов с ДМПД [100]. К таким генам относят: *PER1/PER2/PER3*, кодирующие регулятор циркадных ритмов 1/2/3; *BMAL1*, кодирующий ядерный транслокатор-подобный белок арилкарбоновых рецепторов (ARNTL) 1-го типа; *Clock*, кодирующий центральный локомотор цикла сна и бодрствования; *Cry1/Cry2*, кодирующие криптохромные циркадные регуляторы 1/2 типа, и другие.

Роль НИВ в поддержании инсомнии связана с изменением фенотипа покоящихся клеток микроглии на противовоспалительные (M2) или провоспалительные (M1), что значительно изменяет цикл и амплитуду их молекулярных часов. Индуцированное нарушение циркадного паттерна экспрессии часовых генов способствовало увеличению экспрессии NF- κ B, фосфорилированию NF- κ B и IL-6, но при этом уменьшался ядерный фактор эритроид 2-связанный фактор 2 и пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма (PPAR- γ). IL-1 β индуцировал изменения экспрессии генов *PER2* и *BMAL1* через сигнал рецептора NMDA/CREB и NF- κ B в первичных хондроцитах МПД человека [66]. Это подтверждает взаимосвязь между НИВ, инсомнией и дискогенной ХБС в спине у пациентов с ДМПД.

BMAL1 (мозговой и мышечный Argnt-подобный белок 1), кодируемый геном *BMAL1*, является основным фактором транскрипции циркадных часов у млекопитающих. Полиморфизм или делеция гена *BMAL1* приводит к полной потере циркадных ритмов и ряду физиологических нарушений. Генетически детерминированное нарушение циркадного гена *BMAL1* повышало восприимчивость мышей к ДМПД [30]. Другое исследование подтвердило, что BMAL1 и родственному рецептору ретиноевой кислоты орфанный рецептор (ROR)- α регулируют активность индуцируемого гипоксией фактора (HIF) -1 в клетках пульпозного ядра (ПЯ), а дисбаланс этих белков влияет на гомеостаз и функцию нормальных тканей МПД [30].

Немаловажное значение имеет мелатонин, регулирующий циркадные ритмы, взаимодействующий с MT1 и MT2 рецепторами, связанными с G-белком [96]. Эти рецепторы также идентифицированы в клетках ПЯ человека [25]. Установлено влияние мелатонина на характер течения воспалительной реакции в ЦНС и улучшение течения ДМПД на фоне его применения у пациентов с дискогенным ХБС и коморбидной инсомнией. Chen F. et al. [45] обнаружили, что мелатонин активирует аутофагию в клетках ПЯ и предотвращает дегенерацию внеклеточного матрикса (ВКМ), ингибируя NF- κ B. Zhang Z. et al. [53] выявили, что мелатонин может изменить соотношение Bax/Bcl-2 и уровень каспазы-3 в клетках верхне-концевых пластин хряща МПД, стимулированных окислительным стрессом, и может ингибировать экспрессию Runx-2 и OCN (белков, связанных с кальцификацией) путем стимуляции аутофагии, опосредованной сиртуином 1 (Sirt1), защищая клетки от апоптоза и кальцификации.

Мелатонин способствует транскрипции и трансляции связанного с аутофагией белка 7 (ATG7), который индуцирует аутофагию и способствует выживанию клеток фиброзного кольца (ФК) [50]. Окислительный стресс блокирует митофагию, опосредуя инактивацию белка паркина, который является важным индикатором индукции митофагии [42]. Chen Y. et al. [47] показали, что предварительная обработка мелатонином активировала паркин и индуцировала митофагию в клетках ПЯ, в результате чего удалялись поврежденные митохондрии, а высвобождение АФК и апоптотических факторов подавлялось. Мелатонин и его метаболиты обладают мощным антиоксидантным действием, обезвреживая свободные радикалы. Он накапливается в митохондриях в высоких концентрациях, стабилизирует митохондриальный мембранный потенциал и предотвращает образование пор, улучшая функцию митохондрий [13]. В клетках ПЯ мелатонин снижает уровень АФК и малонового диальдегида, повышая активность супероксиддисмутазы и глутатиона, защищая клетки от митохондриальной дисфункции и апоптоза, вызванного окислительным стрессом [54]. Мелатонин подавляет активацию провоспалительной оси NLRP3-IL-1 β [48,49], ослабляет активацию инфламماسомы NLRP3, подавляет NF- κ B сигналинг и продукцию митохондриальных АФК, блокирует петлю положительной обратной связи IL-1 β -NLRP3 [46], ингибирует NAMPT (активатор NLRP3), снижает катаболизм ВКМ в МПД, вызванный НИВ [76]. Введение мелатонина напрямую ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в МПД, защищая его структурную целостность [52]. Регулируя уровни MT1/2 и пути PI3K-Akt и ERK, мелатонин снижает экспрессию матричных металлопротеиназ (MMP-3, MMP-9) и ADAM-протеаз, содержащих мотив тромбоспондина 4/5 (ADAMTS-4/5), и повышает уровень коллагена II и агрекана в клетках ПЯ [45,51]. Мелатонин стимулирует пролиферацию клеток ФК в МПД, увеличивает накопление структурных компонентов ВКМ (коллаген I, агрекан) и снижает уровень протеаз (MMP-3, ADAMTS-5) [50]. Мелатонин подавляет экспрессию miR-106a-5p, способствуя аутофагии через ATG7 и выживанию клеток ФК [50], подавляет кальцификацию клеток замыкательных пластин, снижая экспрессию и ядерную локализацию факторов кальцификации (Runx-2, OCN) [53]. В исследованиях *in vivo* мелатонин уменьшал васкуляризацию МПД и защищал их структурную целостность [52].

Эпигенетические биомаркеры коморбидности дискогенной боли в спине и инсомнии. Кроме генетических изменений в ключевых циркадных генах особое место занимает и эпигенетический контроль. На течение НИВ у пациентов с дискогенным ХБС влияют микроРНК (класс

коротких некодирующих РНК длиной около 20 нуклеотидов) [58], функция которых состоит в подавлении экспрессии мишени путем связывания с транскриптами генов-мишеней, расположенными преимущественно в 3'-нетранслируемых областях (3'-UTR) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Модуляция экспрессии различных микроРНК (преимущественно в сторону гиперэкспрессии) установлена в циркадных генах (табл. 1), которые могут быть вовлечены в формирование и поддержание «порочного круга» ХБС-инсомнии-НИВ у пациентов с ДМПД.

Таблица 1
Гены-мишени для микроРНК у пациентов с дискогенной болью в спине и коморбидной инсомнией

Table 1
MicroRNA target genes in patients with discogenic back pain and comorbid insomnia

Ген-мишень (OMIM ID)	МикроРНК
<i>PER1</i> (602260), <i>PER2</i> (603426), <i>PER3</i> (603427)	miR-24, miR-29, miR-30a, miR-34a-5p, miR-192, miR-194
<i>BMAL1</i> (602550)	miR-10a, miR-27b-3p, miR-135b, miR-142-3p, miR-155, miR-211, miR-494
<i>Clock</i> (601851)	miR-17-5p, miR-19b, miR-107, miR-124, miR-141, miR-182, miR-206, miR-211
<i>Cry1</i> (614163)	miR-181a, miR-185
<i>Cry2</i> (603732)	miR-7-5p, miR-106b-5p, miR-340
<i>ADCY6</i> (600294)	miR-96, miR-182, miR-183
<i>RORα</i> (600825)	miR-27a-3p, miR-183-5p, miR-181a-5p, miR-450b-5p, miR-503-5p
<i>DBP</i> (124097)	miR-126a-5p

Примечание: *PER1* – регулятор циркадных ритмов; *BMAL1* – ядерный транслокатор-подобный белок арилкарбоновых рецепторов (ARNTL) 1-го типа; *Clock* – синоним циркадных циклов двигательной активности *капут*; *Cry* – криптохромный циркадный регулятор; *ADCY* – аденилатциклаза; *RORα* – орфанный рецептор альфа ретиноевой кислоты; *DBP* – витамин-D-связывающий белок
Комментарий к таблице: в круглых скобках указан OMIM ID [75]

Прямая ассоциация с инсомнией была установлена для некоторых микроРНК: miR-124, miR-125a, miR-126, miR-132, miR-146a, miR-182, семейства miR let-7 [24, 34]. Изменение уровня экспрессии других микроРНК установлено при синдроме обструктивного апноэ сна: miR-27, miR-107, miR-181a, miR-199b-5p, семейства miR let-7 [14, 16, 57, 62]. Нарушение ночного сна у пациентов с дискогенного ХБС может привести к дневной гиперсомнии, которая регулируется с участием miR-26a, miR-30c, miR-130a, miR-182-3p, miR-let-7f [70, 74].

МикроРНК регулируют сон и боль в спине у пациентов с ДМПД, локально концентрируясь в зонах иннервации нейронов и глии ответственных за циркадные ритмы, локально в дегенерирующих МПД и окружающих тканях. МикроРНК циркулируют в системном кровотоке (циркулирующие микроРНК). Однако роль микроРНК в процессе НИВ, поддерживающем дискогенный ХБС у пациентов с ДМПД, не установлена.

Мелатонин (в исследовании на животных моделях и в клинических исследованиях) повышал экспрессию длинной некодирующей РНК (lncRNA) MEG3, которая, в свою очередь, действовала как “губка” для miR-15a-5p, подавляя ее активность. Известно, что miR-15a-5p нацелена на белок-регулятор биогенеза митохондрий, углеводно-жирового обмена и ангиогенеза (PGC-1α) и подавляет сигнальный путь PGC-1α/SIRT1, а PGC-1α является ключевым регулятором митохондриального биогенеза и антиоксидантной защиты клеток МПД [99]. В другом исследовании установлено, что miR-325 подавляет экспрессию гена *Aanat* в эпифизе, кодирующего фермент арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы, который является ключевым и скорость-

лимитирующим в синтезе мелатонина, что коррелировало с тяжестью нарушений сна и циркадных ритмов [94]. Эти результаты могут иметь важное значение в определении эпигенетических биомаркеров на основе микроРНК, ответственных за нарушение сна и ДМПД.

МикроРНК функционируют как в положительной, так и в отрицательной регуляции НИВ, участвуя в различных мотивах регуляторной сети [7]. Исследования на животных моделях *in vivo* и исследованиях *in vitro* показали, что некоторые микроРНК (miR-125b, miR-155 и miR-223) являются провоспалительными [59, 69, 71]. С другой стороны, супрессоры цитокиновых сигнальных белков являются противовоспалительными [69]. НИВ также уменьшается многими микроРНК, включая miR-34c-5p, miR-93, miR-124, miR-126, miR-146a, miR-139-5p, miR-375 [2, 21, 32, 76, 95, 97]. Имеется большой пул микроРНК, принимающих участие в развитии ДМПД, непосредственно связанных с формированием и поддержанием ХБС [5]. Однако известна роль тех или иных микроРНК в формировании и поддержании НИВ, дискогенного ХБС и инсомнии одновременно. Нами предпринята попытка выделить такие эпигенетические биомаркеры и определить направление дальнейших исследований в долгосрочной перспективе.

Результаты

Поиск проводился в базах данных PubMed, Springer, Google Scholar, Oxford Press, Cochrane и e-Library с использованием следующих ключевых слов и фраз: микроРНК, дегенерация межпозвоночных дисков, хронический болевой синдром, инсомния, нарушения сна, эпигенетика, низкоинтенсивное воспаление. Проанализированы публикации с 2016 по 2026 годы, включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с хронической болью в спине, инсомнией и НВИ, также были включены публикации, представляющие клинический и исторический интерес.

В связи с развивающимся направлением эпигенетики нами не будет рассмотрен весь пул исследований, посвященных микроРНК. Нами отобраны наиболее перспективные микроРНК в отношении клинически значимых эффектов на инсомнию, НИВ у пациентов с ДМПД одновременно, чтобы показать преимущественно локальные и циркулирующие микроРНК. Это важно в контексте упрощения способов поиска и формирования перспективной с диагностической точки зрения сигнатуры микроРНК.

На основе проведенных поисков и тщательного анализа доступных публикаций сформирована сигнатура их потенциально клинически значимых биомаркеров для оценки коморбидности инсомнии, НИВ и ХБС у пациентов с ДМПД. Наиболее перспективными и важными были miR-29a, miR-34a-5p, miR-132, miR-200b/miR-429 и miR-155, которые принимают участие одновременно во всех описанных процессах (по данным различных исследований). Например, miR-29a связывает NLRP3-инфламмасому и циркадную регуляцию через *PER2*, а miR-34a-5p одновременно регулирует ген *Clock* и воспалительные пути (через NF-κB). Ось miR-200b/miR-429 через DNMT3a связывает дискогенный ХБС с инсомнией и тревогой.

Результаты доклинических исследований имеют ограничения для адаптации этих данных в реальную клиническую практику: большинство исследований выполнено на грызунах с использованием моделей острого повреждения, что не полностью отражает хронификацию дискогенного болевого синдрома. Другая проблема – тканеспецифичность экспрессированных микроРНК, которая требует валидации корреляции между локальными уровнями микроРНК в тканях МПД и циркулирующими уровнями микроРНК в крови. НИВ рассматривается как один из ведущих факторов развития инсомнии и дискогенного ХБС, что требует дальнейшего подтверждения микроРНК в его развитии и прогрессировании в клинических исследованиях.

Наиболее перспективными для комплексной оценки коморбидности (инсомнии) у пациентов с НИВ и ДМПД представляются miR-132 (связывает нейропластичность, боль и циркадные ритмы), miR-34a-5p (регуляция *Clock* и воспаления). Однако эти клинические исследования имеют ограничения в виде гетерогенности дизайна, неравномерного возрастного состава участников исследований, малых выборок, отсутствия четкой тканеспецифичности изучаемых микроРНК.

Обсуждение

Обзор демонстрирует, что микроРНК являются потенциально диагностически значимыми эпигенетическими биомаркерами коморбидности дискогенного ХБС и инсомнии. Например, miR-29a может служить новой терапевтической мишенью и биомаркером между всеми тремя состояниями (хроническое НИВ, дискогенный ХБС и инсомнии посредством регуляции гена *PER2*). Однако прямых клинических исследований этой коморбидности при ДМПД нет. Было только установлено, что у пациентов со стенозом позвоночного канала и грыжей МПД уровень miR-29a в плазме значимо повышен, что коррелировало с тяжестью дискогенной боли в спине.

Семейство микроРНК let-7 (включая miR-let-7a, miR-let-7b) участвует в регуляции циркадных генов и нейровоспалении. Гипоэкспрессия miR-let-7a индуцирует ХБС через активацию натриевых каналов и может поддерживать инсомнию через гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Их роль подтверждена клинически (hsa-let-7f-1-3p напрямую нацелена на 3'UTR гена *BMAL1*, нарушая аутофагию в клетках ПЯ и способствуя ДМПД). У пациентов с фибромиалгией гиперэкспрессия miR-let-7a-5p была ассоциирована с инсомнией, а гипоэкспрессия miR-let-7b с СОАС. Уровень экспрессии этих человеческих микроРНК был определен в циркулирующей крови.

Показано, что miR-15a-5p подавляет воспаление и апоптоз клеток ПЯ через NF-κB и стимулирует их пролиферацию. Экспрессия miR-15a-5p повышена в тканях ДМПД и коррелирует с экспрессией гена *SOX9*. Подтверждена клинически роль как целевая мишень для оси мелатонина MEG3/miR-15a-5p, что объясняет перспективы этого эпигенетического биомаркера при рассматриваемой коморбидности. Однако требует уточнения уровень экспрессии циркулирующих микроРНК.

О miR-132 мнения ученых противоречивы. Эта микроРНК способствует деградации ВКМ в МПД через подавление GDF5 и активацию MAPK/ERK. Гиперэкспрессия miR-132 в тканях ДМПД коррелирует с тяжестью заболевания и хронификацией боли в спине, вовлечена в нейропатическую боль, регуляцию BDNF и ассоциирована с нейропластичностью. Эта микроРНК имеет косвенное отношение и к возникновению инсомнии. Однако в клинических испытаниях гиперэкспрессия miR-132 обнаружена только на локальном уровне.

Роль miR-146a нуждается в уточнении. Гиперэкспрессия подавляет провоспалительные цитокины через сигнальный путь TRAF6/NF-κB и может индуцировать IL-6/STAT3. Она подавляет нейровоспаление в ЦНС через IRAK1/TRAF6, что имеет косвенное отношение к инсомнии. Ген *MIR146A* имеет отношение к фатальной семейной инсомнии. Гиперэкспрессия miR-146a найдена в тканях МПД и плазме крови у пациентов с ДМПД.

Роль miR-155 неоднозначна. Эта микроРНК является антагонистом miR-146a. Ее гиперэкспрессия ингибирует деградацию ВКМ в МПД через сигнальный путь p65/NF-κB, но может усиливать воспаление через активацию MAPK. Гиперэкспрессия miR-155 найдена в клетках ПЯ только локально. Она подавляет MMP-3, но индуцирует нейропатическую боль, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов. В отношении инсомнии доказательств мало. Требуется уточнения уровень экспрессии miR-155, циркулирующей в крови.

Гиперэкспрессия miR-200b / miR-429 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α) через нацеливание на Zinc finger E-box-binding homeobox (ZEB1). Гипоэкспрессия miR-200b/429 ассоциирована с коморбидными тревогой и инсомнией при нейропатической боли через продукцию DNMT3a. Требуется уточнения экспрессия этих микроРНК, циркулирующей в крови.

Роль других микроРНК (miR-24 / miR-30a / miR-34a-5p / miR-449a / miR-449b) ассоциирована с регуляцией генов *PER*, miR-34a-5p дополнительно участвует в циркадной регуляции (через ген *Clock*) и формировании пула сенесцентных клеток (через TNF-α) в ПЯ, что имеет отношение к формированию НИВ и ХБС. В клиническом исследовании miR-24-3p была повышена в тканях ПЯ пациентов с ДМПД, что коррелировало с апоптозом клеток ПЯ. Эти микроРНК

являются потенциальными кандидатами для дальнейших «мостовых» исследований и установления связи «сон-НИВ-ХБС», но требуют уточнения своей диагностической роли при ДМПД. Многие ранее изученные микроРНК не показали прямой ассоциации с инсомнией. Они являются потенциальными как диагностические биомаркеры тяжести ДМПД (miR-340-5p, miR-494). Уровень циркулирующих miR-494 коррелировал со значениями ADC при ДВИ МРТ позвоночника. Экспрессия локальной в оперированном МПД miR-340-5p показала высокий диагностический потенциал для оценки тяжести ДМПД (чувствительность 81,8 %, специфичность 86,0 %).

Заключение

Исследование эпигенетических биомаркеров коморбидности дискогенного ХБС в спине и инсомнии у пациентов с ДМПД является важным в долгосрочной перспективе с позиции персонализированной медицины. Однако для трансляции результатов доклинических и клинических эпигенетических исследований в реальную клиническую практику невролога необходимы крупные многоцентровые «мостовые» исследования и валидизация ранее изученных локальных и циркулирующих микроРНК как диагностических биомаркеров. Наибольшую клиническую значимость может иметь сигнатура из следующих микроРНК: miR-let-7a-5p, miR-let-7b, miR-15a-5p, miR-24-3p, miR-29a, miR-34a-5p, miR-132, miR-146a, miR-155, оси miR-200b / miR-429. Другие микроРНК (miR-340-5p, miR-494) могут помочь в оценке тяжести инсомнии как биомаркеры коморбидности с ДМПД.

Литература / References

1. Современные взгляды на патогенез дегенерации межпозвонковых дисков / Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, А.В. Ашхотов, О. А. Овдиенко // Клиницист. 2024(1) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-vzglyady-na-patogenez-degeneratsii-mezhpozvonochnykh-diskov> (дата обращения: 25.02.2026).
2. Aberrant expression of miRNAs in epilepsy / S. Ghafouri-Fard, B.M. Hussen, A. Abak [et al.] // Molecular Biology Reports. 2022;49(6):5057–5074. DOI:10.1007/s11033-022-07188-5.
3. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn / J. Li, Y. Wei, J. Zhou [et al.] // Journal of Neuroinflammation. 2022;19:123. DOI:10.1186/s12974-022-02489-9.
4. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice / A. Jagannath, N. Varga, R. Dallmann [et al.] // Nature Communications. 2021;12:2113. DOI:10.1038/s41467-021-22179-z.
5. Alteration of microRNA Expression Associated with Chronic Back Pain in Patients with Intervertebral Disc Degeneration: A Scoping Review / A. V. Ashkhotov, N. A. Shnayder, V. V. Trefilova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2026;27(3):1167. DOI:10.3390/ijms27031167.
6. Analysis of sleep disorders under pain using an optogenetic tool: possible involvement of the activation of dorsal raphe nucleus-serotonergic neurons / H. Ito, M. Yanase, A. Yamashita [et al.] // Molecular Brain. 2013;6:59. DOI:10.1186/1756-6606-6-59.
7. An NF-κB-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses / M. Mann, A. Mehta, J. L. Zhao [et al.] // Nature Communications. 2017;8(1):851. DOI:10.1038/s41467-017-00972-z.
8. Ben Simon, E. Sleep loss and the socio-emotional brain / E. Ben Simon, R. Vallat, C. M. Barnes, M. P. Walker // Trends in Cognitive Sciences. 2020;24(6):435–450. DOI:10.1016/j.tics.2020.02.003.
9. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain / A. Favereaux, O. Thoumine, R. Bouali-Benazzouz [et al.] // The EMBO Journal. 2011;30(18):3830–3841. DOI:10.1038/emboj.2011.249.
10. Bin, S. Targeting miR-10a-5p/IL-6R axis for reducing IL-6-induced cartilage cell ferroptosis / S. Bin, L. Xin, Z. Lin [et al.] // Experimental and Molecular Pathology. 2021;118:104570. DOI:10.1016/j.yexmp.2020.104570.
11. Bjersing, J. L. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study / J. L. Bjersing, M. I. Bokarewa, K. Mannerkorpi // Rheumatology International. 2015;35:635–642. DOI:10.1007/s00296-014-3139-3.
12. Changes in telomere length and serum neurofilament light chain levels in female patients with chronic insomnia disorder / C. Y. Ren, P. P. Liu, J. Li [et al.] // Journal of Clinical Sleep Medicine. 2022;18:383–392. DOI:10.5664/jcsm.9574.

13. Cheng, Z. The potential role of melatonin in retarding intervertebral disc ageing and degeneration: A systematic review / Z. Cheng, Q. Xiang, J. Wang, Y. Zhang // *Ageing Research Reviews*. 2021;70:101394. DOI:10.1016/j.arr.2021.101394.
14. Circadian clock gene NPAS2 promotes reprogramming of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma cells / P. Yuan, T. Yang, J. Mu [et al.] // *Cancer Letters*. 2020;469:498–509. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.024.
15. CircERCC2 ameliorated intervertebral disc degeneration by regulating mitophagy and apoptosis through miR-182-5p/SIRT1 axis / L. Xie, W. Huang, Z. Fang [et al.] // *Cell Death & Disease*. 2019;10:751. DOI:10.1038/s41419-019-1978-2.
16. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis / F. Santamaria-Martos, I. Benítez, F. Ortega [et al.] // *Scientific Reports*. 2019;9:13456. DOI: 10.1038/s41598-019-49940-1.
17. Codelivery of TGF- β 1 and anti-miR-141 by PLGA microspheres inhibits progression of intervertebral disc degeneration / L. Xiao, D. Gao, Y. Zhang [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1):17. – DOI:10.1186/s13018-023-03501-5.
18. Cytokine Imbalance as a Biomarker of Intervertebral Disk Degeneration / N. A. Shnayder, A. V. Ashhotov, V. V. Trefilova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2360. DOI: 10.3390/ijms24032360.
19. Detection of miR-29a in plasma of patients with lumbar spinal stenosis and the clinical significance / G. Zhang, W. Zhang, Y. Hou [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(1):223–229. DOI:10.3892/mmr.2018.8956.
20. Downregulation of microRNA-125a is involved in intervertebral disc degeneration by targeting pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 / P. Liu, F. Chang, T. Zhang [et al.] // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017;20(11):1260–1267. DOI:10.22038/IJBMS.2017.9542.
21. Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy / M. Fu, J. Tao, D. Wang [et al.] // *Brain Research*. 2020;1749:147130. DOI:10.1016/j.brainres.2020.147130.
22. Duhuo Jisheng decoction alleviates intervertebral disc degeneration by inhibiting nucleus pulposus cell ferroptosis via the exosome-mediated miR-19b-3p/ACSL4 axis / J. Feng, H. Miao, Z. Xiao [et al.] // *Phytomedicine*. 2025;146:157113. DOI:10.1016/j.phymed.2025.157113.
23. Effects of Hyperbaric Oxygen Intervention on the Degenerated Intervertebral Disc: From Molecular Mechanisms to Animal Models / S. S. Lin, S. W. N. Ueng, K. Y. Chong [et al.] // *Cells*. 2023;12(16):2111. DOI:10.3390/cells12162111.
24. Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice / S. Karabulut, K. Korkmaz Bayramov, R. Bayramov [et al.] // *Behavioural Brain Research*. 2019;361:7–13. DOI:10.1016/j.bbr.2018.12.045.
25. Energy cost minimization with job security guarantee in Internet data center / Z. Li, J. Ge, C. Li [et al.] // *Future Generation Computer Systems*. 2017;73:63–78. DOI:10.1016/j.future.2016.12.017.
26. Exploration of microRNA-106b-5p as a therapeutic target in intervertebral disc degeneration: a preclinical study / D. Meng, W. Chen, C. Pan [et al.] // *Apoptosis*. 2023;28(1–2):199–209. DOI:10.1007/s10495-022-01773-6.
27. Finan, P. H. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism / P. H. Finan, M. T. Smith // *Sleep Medicine Reviews*. 2013;17:173–183. DOI:10.1016/j.smrv.2012.03.003.
28. Ginsenoside Rg1 alleviates A β deposition by inhibiting NADPH oxidase 2 activation in APP/PS1 mice / H. Zhang, Y. Su, Z. Sun [et al.] // *Journal of Ginseng Research*. 2021;45:665–675. DOI:10.1016/j.jgr.2021.03.003.
29. Guntel, M. Patients with neuropathic pain have poor sleep quality / M. Guntel, E. D. Huzmeli, I. Melek // *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2021;209:505–509. DOI: 0.1097/NMD.0000000000001325.
30. Hsa-let-7f-1-3p targeting the circadian gene Bmal1 mediates intervertebral disc degeneration by regulating autophagy / L. Mei, Y. Zheng, X. Gao [et al.] // *Pharmacological Research*. 2022;186:106537. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106537.
31. Hypoxic preconditional engineering small extracellular vesicles promoted intervertebral disc regeneration by activating Mir-7-5p/NF-Kb/Cxcl2 axis / H. Hu, Z. Wang, H. Yang [et al.] // *Advanced Science*. 2023;10(35):e2304722. DOI:10.1002/advs.202304722.
32. Iadecola, C. The pathobiology of vascular dementia / C. Iadecola // *Neuron*. 2013;80(4):844–866. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.

33. Incidence of anxiety and depression in adult patients with chronic discogenic back pain / R. Nasyrova, M. Novitsky, N. Shnyder [et al.] // *Psychiatria Danubina*. 2024;36(2):155–159.
34. Insufficient sleep is associated with a pro-atherogenic circulating microRNA signature / J. G. Hijmans, M. A. Levy, V. Garcia [et al.] // *Experimental Physiology*. 2019;104:975–982. DOI:10.1113/EP087469.
35. Korać, P. MiR-7 in Cancer Development / P. Korać, M. Antica, M. Matulić // *Biomedicines*. 2021;9(3):325. DOI:10.3390/biomedicines9030325.
36. Li, Z. Low-level miR-199 contribute to neuropathic low back pain via TRPV1 by regulating the production of pro-inflammatory cytokines on macrophage / Z. Li, Y. Li, Z. Li // *Turkish Neurosurgery*. 2024;34(2):299–307. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.42453-22.2.
37. Liu, W. Duhuo Jisheng Decoction suppresses apoptosis and mitochondrial dysfunction in human nucleus pulposus cells by miR-494/SIRT3/mitophagy signal axis / W. Liu, X. Zhao, X. Wu // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1):177. DOI:10.1186/s13018-023-03669-w.
38. López-González, M. J. MicroRNA and chronic pain: From mechanisms to therapeutic potential / M. J. López-González, M. Landry, A. Favereaux // *Pharmacology & Therapeutics*. 2017;180:1-15. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.06.001.
39. Majid, B. Frequency and severity of insomnia in chronic low back pain / B. Majid, M. A. Arif, R. Saeed [et al.] // *Rawal Medical Journal*. 2017;42:528-530. URL: <https://www.rmj.org.pk/?mno=261531> (дата обращения: 15.02.2026).
40. Mannino, D. Molecular insights into NLRP3 inflammasome and miRNA modulation in oral cancer / D. Mannino, M. D'Ariano, I. Bello [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. 2026;16:1713259. DOI:10.3389/fphar.2025.1713259.
41. Massar, S. A. A. Sleep and delay discounting: is insufficient sleep a cause or a manifestation of short-sighted choice? / S. A. A. Massar, M. W. L. Chee // *Sleep*. 2019;42(4):zsz005. DOI:10.1093/sleep/zsz005.
42. Mdm2 enhances ligase activity of parkin and facilitates mitophagy / S. Kook [et al.] // *Scientific Reports*. 2020;10(1):5028. DOI:10.1038/s41598-020-61796-4
43. Mechanism of microRNA-124-3p targeting calpain-1 to affect the function of intervertebral disc nucleus pulposus cells / X. Xu, Y. Liu, C. Jiang [et al.] // *Cytotechnology*. 2025;77:53. DOI: 0.1007/s10616-024-00693-4.
44. Mehta, R. Sleep and neuroimmunomodulation for maintenance of optimum brain function: role of noradrenaline / R. Mehta, R. Bhattacharya, B. N. Mallick // *Brain Sciences*. 2022;12: 1725. DOI:10.3390/brainsci12121725.
45. Melatonin activates autophagy via the NF-κB signaling pathway to prevent extracellular matrix degeneration in intervertebral disc / F. Chen, H. Liu, X. Wang [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(8):1121–1132. DOI:10.1016/j.joca.2020.05.011
46. Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1β/NF-κB-NLRP3 inflammasome positive feedback loop / F. Chen, G. Jiang, H. Liu [et al.] // *Bone research*. 2020;8(1):10. DOI:10.1038/s41413-020-0087-2.
47. Melatonin ameliorates intervertebral disc degeneration via the potential mechanisms of mitophagy induction and apoptosis inhibition / Y. Chen, Y. Wu, H. Shi [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(3):2136–2148. DOI:10.1111/jcmm.14125
48. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition / S. Ma, J. Chen, J. Feng [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018(1):9286458. DOI:10.1155/2018/9286458.
49. Melatonin as an anti-inflammatory agent modulating inflammasome activation / G. Favero, L. Franceschetti, F. Bonomini [et al.] // *International journal of endocrinology*. 2017;2017(1):1835195. DOI:10.1155/2017/1835195.
50. Melatonin benefits to the growth of human annulus fibrosus cells through inhibiting miR-106a-5p/ATG7 signaling pathway / B. Hai, Y. Ma, X. Pan [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:621–630. DOI:10.2147/CIA.S193765.
51. Melatonin inhibits nucleus pulposus (NP) cell proliferation and extracellular matrix (ECM) remodeling via the melatonin membrane receptors mediated PI3K-Akt pathway / Z. Li, X. Li, C. Chen [et al.] // *Journal of Pineal Research*. 2017;63(3):e12435. DOI:10.1111/jpi.12435.
52. Melatonin modulates IL-1β-induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation / Y. Zhang, F. He, Z. Chen [et al.] // *Aging*. 2019;11(22):10499-10512. DOI:10.18632/aging.102472.

53. Melatonin protects vertebral endplate chondrocytes against apoptosis and calcification via the Sirt1-autophagy pathway / Z. Zhang, J. Lin, N. Tian [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(1):177–193. DOI:10.1111/jcmm.13903.
54. Melatonin resists oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells / R. He, M. Cui, H. Lin [et al.] // *Life sciences*. 2018;199:122–130. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.020
55. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate nucleus pulposus cells apoptosis via delivering miR-142-3p: therapeutic potential for intervertebral disc degenerative diseases / L. Zhu, Y. Shi, L. Liu [et al.] // *Cell Cycle*. 2020;19(14): 1727–1739. DOI:10.1080/15384101.2020.1769301.
56. Microglia and neuroinflammation: crucial pathological mechanisms in traumatic brain injury-induced neurodegeneration / F. Shao, X. Wang, H. Wu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:825086. DOI:10.3389/fnagi.2022.825086.
57. MicroRNA expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients / K. Li, P. Wei, Y. Qin [et al.] // *Medicine*. 2017;96:e7917. DOI: 10.1097/MD.00000000000007917.
58. MicroRNA: A Key player for the interplay of circadian rhythm abnormalities, sleep disorders and neurodegenerative diseases / C. Kinoshita, Y. Okamoto, K. Aoyama [et al.] // *Clocks Sleep*. 2020;2(3):282–307. DOI:10.3390/clockssleep2030022.
59. MicroRNA-125b induces tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in Alzheimer's disease / J. Banzhaf-Strathmann, E. Benito, S. May [et al.] // *The EMBO Journal*. 2014;33(15):1667–1680. DOI:10.15252/embj.201387576.
60. MicroRNA-181a exerts anti-inflammatory effects via inhibition of the ERK pathway in mice with intervertebral disc degeneration / Y. Sun, X. Shi, X. Peng [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(3):2676–2686. – DOI:10.1002/jcp.29171.
61. MicroRNA-547-5p-mediated interleukin-33/suppressor of tumorigenicity 2 signaling underlies the genesis and maintenance of neuropathic pain and is targeted by the therapy with bone marrow stromal cells / J. Zhou, T. Zhuang, P. Ma [et al.] // *Molecular Pain*. 2020;16:1744806920931737. DOI:10.1177/1744806920931737.
62. miR-181a modulates circadian rhythm in immortalized bone marrow and adipose derived stromal cells and promotes differentiation through the regulation of PER3 / M. Knarr, A. B. Nagaraj, L. J. Kwiatkowski [et al.] // *Scientific Reports*. 2019;9:307. DOI:10.1038/s41598-018-36425-w.
63. miR-200a-3p Attenuates neuropathic pain by suppressing the bromodomain-containing protein 3-nuclear factor- κ B pathway / C. Deng, X. Yuan, X. Lin [et al.] // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2024;38(12):e70041. DOI:10.1002/jbt.70041.
64. miR-24-3p induces human intervertebral disc degeneration by targeting insulin-like growth factor binding protein 5 and the ERK signaling pathway / Z. Chen, M. Liu, W. Zhang [et al.] // *Life Sciences*. 2020;243:117288. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117288.
65. miR-27b-3p modulates CD4+CD39+ Tregs to drive immune-mediated intervertebral disc degeneration / Q. Li, C. Zhao, P. Jin [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. 2025;56(5):193. DOI:10.3892/ijmm.2025.5634.
66. miR-29a nanoparticles improve chronic insomnia by regulating microglia activation and hippocampal neuronal cell pyroptosis through PER2/NF- κ B axis / D. Hou, Y. Hu, H. Li [et al.] // *International Immunopharmacology*. 2025;159:114882. DOI:10.1016/j.intimp.2025.114882.
67. miR-340-5p alleviates the damage effect of LPS on nucleus pulposus cells by negatively regulating the expression of SOX4 / Y. Liu, L. Huang, Z. Gao [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2025;20:690. DOI:10.1186/s13018-025-06069-4.
68. miR-369-3p regulates microglia polarization and neuroinflammation in traumatic spinal cord injury by targeting PELI1 / Y. Li, G. Sun, R. Lin [et al.] // *Global Spine Journal*. 2026;21925682251406197. DOI:10.1177/21925682251406197.
69. MiR-155: an important regulator of neuroinflammation / V. D. Zingale, A. Gugliandolo, E. Mazzon // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):90. DOI:10.3390/ijms23010090.
70. miRNA profiles in plasma from patients with sleep disorders reveal dysregulation of miRNAs in narcolepsy and other central hypersomnias / A. Holm, C. H. Bang-Berthelsen, S. Knudsen [et al.] // *Sleep*. 2014;37:1525–1533. DOI:10.5665/sleep.4004.
71. Mir223 restrains autophagy and promotes CNS inflammation by targeting ATG16L1 / Y. Li, D. Zhou, Y. Ren [et al.] // *Autophagy*. 2019;15:478–492. DOI: 10.1080/15548627.2018.1522467.

72. Mohawk, J. A. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals / J. A. Mohawk, C. B. Green, J. S. Takahashi // *Annual Review of Neuroscience*. 2012;35:445–462. DOI:10.1146/annurev-neuro-060909-153128.
73. N6-methyladenosine induced miR-34a-5p promotes TNF- α -induced nucleus pulposus cell senescence by targeting SIRT1 / H. Zhu, B. Sun, L. Zhu [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:642437. DOI:10.3389/fcell.2021.642437.
74. Narcolepsy patients' blood-based miRNA expression profiling: miRNA expression differences with Pandemrix vaccination / N. Mosakhani, V. Sarhadi, P. Panula [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;136:462–469. DOI:10.1111/ane.12749.
75. NCBI Gene / National Center for Biotechnology Information. 1996. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> (дата обращения: 10.02.2026)
76. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF- κ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin / Y. Huang, Y. Peng, J. Sun [et al.] // *Inflammation*. 2020;43(3):796–809. DOI:10.1007/s10753-019-01166-z.
77. Non-coding RNAs and neuroinflammation: implications for neurological disorders / Y. Chen, J. Mateski, L. Gerace [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. 2024;249:10120. DOI:10.3389/ebm.2024.10120.
78. NOX2 drives M1-like microglial/macrophage activation and neurodegeneration following experimental traumatic brain injury / A. Kumar, J. P. Barrett, D. M. Alvarez-Croda [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016;58:291–309. DOI:10.1016/j.bbi.2016.07.158.
79. Overexpression of miR-133a-3p reduces microglia activation by binding to GCH1, alleviating neuroinflammation and neuropathic pain / C. Gao, T. Yang, J. Shu [et al.] // *Experimental Brain Research*. 2024;243(1):23. DOI:10.1007/s00221-024-06956-y.
80. Prevalence and clinical profile of chronic pain and its association with mental disorders / F. G. Pereira, M. H. França, M. C. A. de Paiva [et al.] // *Revista de Saude Publica*. 2017;51:96. DOI:10.11606/S1518-8787.2017051007025.
81. Risk factors associated with clinical insomnia in chronic low back pain: A retrospective analysis in a university hospital in Korea / S. H. Kim, J. M. Sun, K. B. Yoon [et al.] // *Korean Journal of Pain*. 2015;28(2):137–143. DOI:10.3344/kjp.2015.28.2.137.
82. Senescent cartilage endplate stem cells-derived exosomes induce oxidative stress injury in nucleus pulposus cells and aggravate intervertebral disc degeneration by regulating FOXO3 / Z. Bian, Y. Zhai, Y. Zhang [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. 2025;233:39–54. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.027.
83. Sleep and Pain / D. Whibley, N. AlKandari, K. Kristensen [et al.] // *Clinical Journal of Pain*. 2019;35:544–558. – DOI: 10.1097/AJP.0000000000000697.
84. Sleep disorders in chronic pain and its neurochemical mechanisms: a narrative review / L. Duo, X. Yu, R. Hu [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14: 1157790. DOI:10.3389/fpsy.2023.1157790.
85. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis / G. Varallo, E. M. Giusti, C. Manna [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. 2022;63:101630. DOI:10.1016/j.smrv.2022.101630.
86. Sleep extension reduces pain sensitivity / G. Simonelli, J. Mantua, M. Gad [et al.] // *Sleep Medicine*. 2019;54:172–176. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.10.023.
87. Sleep problems in pain patients entering tertiary pain care: the role of pain-related anxiety, medication use, self-reported diseases, and sleep disorders / T. Miettinen, J. Sverloff, O. P. Lappalainen [et al.] // *Pain*. 2022;163:e812–e820. DOI:10.1097/j.pain.0000000000002497.
88. Small extracellular vesicles from hypoxic mesenchymal stem cells alleviate intervertebral disc degeneration by delivering miR-17-5p / Z. M. Zhou, J. P. Bao, X. Peng [et al.] // *Acta Biomaterialia*. 2022;140:641–658. DOI:10.1016/j.actbio.2021.11.044.
89. Targeting adenosine receptors: a potential pharmacological avenue for acute and chronic pain / F. Vincenzi, S. Pasquini, P. A. Borea [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21:8710. DOI:10.3390/ijms21228710.
90. Tetrahedral framework nucleic acids-based delivery of microRNA-155 alleviates intervertebral disc degeneration through targeting Bcl-2/Bax apoptosis pathway / Z. Li, Y. Tang, L. Wang [et al.] // *Cell Proliferation*. 2024;57(11):e13689. DOI:10.1111/cpr.13689.
91. The complexities of the sleep-pain relationship in adolescents: a critical review / B. Albinni, M. de Zambotti, S. Iacovides [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. 2023;67:101715. DOI:10.1016/j.smrv.2022.101715.

92. The effect of insomnia on the outcomes of physical therapy in patients with cervical and lumbar pain in clinical practice / M. Djordjic, A. Jurisic Skevin, V. Grbovic [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(11):1873. DOI:10.3390/medicina60111873.
93. The role of miR-155-5p in inflammation and mechanical loading during intervertebral disc degeneration / P. Cazzanelli, M. Lamoca, J. Hasler [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):419. DOI:10.1186/s12964-024-01803-7.
94. The role of pineal microRNA-325 in regulating circadian rhythms after neonatal hypoxic-ischemic brain damage / N. Sha, H. W. Wang, B. Sun [et al.] // *Neural Regeneration Research*. 2021;16(10):2071–2077. DOI:10.4103/1673-5374.308101.
95. Up-regulation of microRNA-375 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease by inhibiting SP1 / L. J. Cai, L. Tu, T. Li [et al.] // *Aging*. 2020;12(1):672–689. DOI:10.18632/aging.102649.
96. Virtual discovery of melatonin receptor ligands to modulate circadian rhythms / R. M. Stein, H. J. Kang, J. D. McCorvy [et al.] // *Nature*. 2020;579:609–614. DOI:10.1038/s41586-020-2027-0.
97. Wang, X. MicroRNA-93 blocks signal transducers and activator of transcription 3 to reduce neuronal damage in Parkinson's disease / X. Wang, Z. Liu, F. Wang // *Neurochemical Research*. 2021;46(8):1859–1868. DOI:10.1007/s11064-021-03333-x.
98. Xu, L. MicroRNA-106a-5p alleviates chronic constriction injury-induced neuropathic pain by targeting ten-eleven translocation 2 in a rat model / L. Xu, J. Zhang, L. Wang // *Neurological Research*. 2025:1–10. DOI:10.1080/01616412.2025.2538896.
99. Zhang, C. The long non-coding RNA maternally expressed 3-micorRNA-15a-5p axis is modulated by melatonin and prevents nucleus pulposus cell inflammation and apoptosis / C. Zhang, Y. Qiu, F. Yuan // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2023;133(5):603–619. DOI:10.1111/bcpt.13939.
100. Zhang S. L., Sehgal A. Circadian rhythms and disease // Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics. Academic Press, 2019:299-314.

Об авторах

АШХОТОВ Азамат Вячеславович, аспирант Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), Отделения неврологии ООО «Единые Медицинские Системы» (Санкт-Петербург), ashkhotov.v@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3565-8657.

ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск), naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X.

ТРЕФИЛОВА Вера Васильевна, аспирант Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), Отделения неврологии ООО «МЕДИЦЕНТР ЮЗ» (Санкт-Петербург), vera.v.trefilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4378-1308.

НАСЫРОВА Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434.

About the authors

ASHKHOTOV, Azamat Vyacheslavovich, postgraduate student, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation; Department of Neurology, Unified Medical Systems, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3565-8657, e-mail: ashkhotov.v@mail.ru.

SHNAYDER, Natalia Alekseevna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation; Center for Collective Use “Molecular and Cellular Technologies”, Professor V. F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: naschnaider@yandex.ru.

TREFILOVA, Vera Vasilyevna, postgraduate student, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation; Department of Neurology, “MEDICAL CENTER YUZ”, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4378-1308, e-mail: vera.v.trefilova@yandex.ru.

NASYROVA, Regina Faritovna, Dr. Sci. (Medicine), Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1874-9434, e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru.

Вклад авторов

Ашхотов А.В. – сбор данных, подготовка статьи, анализ и интерпретация данных.

Шнайдер Н.А. – концепция исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Трефилова В.В. – сбор данных, подготовка статьи, анализ и интерпретация данных.

Насырова Р.Ф. – анализ и интерпретация данных.

Authors' contribution

Ashkhotov A.V. – data collection, article preparation, data analysis and interpretation.

Shnayder N.A. – conceptualization, final approval of the version of the manuscript for publication.

Trefilova V.V. – data collection, article preparation, data analysis and interpretation.

Nasyrova R.F. – data analysis and interpretation.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no relevant conflict of interests.

Поступила в редакцию / Submitted 19.05.2026

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2026

Принята к публикации / Accepted 20.06.2026

УДК 616.9-005

[https://doi.org/ 10.25587/2587-5590-2026-2-30-38](https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-30-38)

Оригинальная научная статья

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

А.В. Герасимова^{1,2}, Т.Я. Николаева¹, Н.А. Чулакова^{1,2},**А.Ф. Потапов¹, К.И. Иванов²*¹Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,
Якутск, Российская Федерация²РБ № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева,
Якутск, Российская Федерация* nevrolog_ykt@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение клинико-нейровизуализационной характеристики церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) у женщин молодого возраста в Республике Саха (Якутия) за 2014–2025 гг. Проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование 41 пациентки женского пола 18–44 лет с верифицированным диагнозом ЦВТ по данным сосудистых центров Республики Саха (Якутия) с 2014 по 2025 год. Проведен анализ жалоб и анамнеза, оценка неврологического статуса по шкалам ком Глазго и NIHSS, анализ данных магнитно-резонансной томографии с времяпролетной венографией. Основными факторами риска явились прием комбинированных оральных контрацептивов (41,5 %), беременность и послеродовой период (24,4 %), железодефицитная анемия (24,4 %). В клинической картине доминировал цефалгический синдром (70,6). Эпилептические приступы в дебюте или остром периоде зарегистрированы у 51,2 % пациенток, что значительно превышает данные крупных международных регистров (25–34 %). По данным нейровизуализации, сочетанное поражение синусов и вен головного мозга выявлено у 53,2 % пациенток, наиболее часто вовлекался поперечный синус (70,7 %). Паренхиматозные изменения различного характера (инфаркт мозга, геморрагическая трансформация, внутримозговая гематома) обнаружены у 75,6 % пациенток. Церебральный венозный тромбоз у женщин молодого возраста в Якутии характеризуется высокой частотой эпилептических приступов в остром периоде (51,2 %) и значительной долей геморрагических паренхиматозных изменений (свыше 40 %). Наличие головной боли и эпилептических приступов у молодых женщин в сочетании с геморрагическими очагами по данным нейровизуализации требует исключения в первую очередь церебрального венозного тромбоза. Полученные данные обосновывают необходимость разработки региональных клинических рекомендаций с учетом этнических особенностей якутской популяции.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз, синус тромбоз, венозный инфаркт мозга, венозный инсульт, инсульт у молодых женщин, синус тромбоз у женщин, молодой инсульт, инсульт в молодом возрасте.

Для цитирования: А.В. Герасимова, Т.Я. Николаева, Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, К.И. Иванов Церебральный венозный тромбоз у женщин молодого возраста в Республике Саха (Якутия). Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences». 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-30-38>

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN YOUNG WOMEN IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

Anna V. Gerasimova^{1,2}, Tatyana Ya. Nikolaeva¹, Nadezhda A. Chulakova^{1,2},
Aleksandr F. Potapov¹, Kyundyul I. Ivanov²*

¹M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Yakutsk, Russian Federation

²Republic Hospital No.1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine,
Yakutsk, Russian Federation

* nevrolog_ykt@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate the clinical and neuroimaging characteristics of cerebral venous thrombosis (CVT) in young women in the Sakha Republic (Yakutia) for the period 2014–2025. A retrospective and prospective cohort study was conducted using a continuous method. 41 female patients aged 18–44 years with a verified diagnosis of CVT according to the data of the vascular centers of the Sakha Republic (Yakutia) from 2014 to 2025 were included. An analysis of complaints and anamnesis, assessment of neurological status according to the Glasgow Coma Scale and NIHSS, analysis of magnetic resonance imaging data with time-of-flight venography were performed. The main risk factors were the use of combined oral contraceptives (41.5 %), pregnancy and the postpartum period (24.4 %), and iron deficiency anemia (24.4 %). The clinical picture was dominated by cephalgic syndrome (70.6). Epileptic seizures at onset or during the acute period were recorded in 51.2 % of patients, which significantly exceeds the data of large international registries (25–34 %). According to neuroimaging data, combined lesions of the sinuses and veins of the brain were detected in 53.2 % of patients, with the transverse sinus most frequently involved (70.7 %). Parenchymal changes of various nature (cerebral infarction, hemorrhagic transformation, intracerebral hematoma) were detected in 75.6 % of patients. Cerebral venous thrombosis in young women in Yakutia is characterized by a high frequency of epileptic seizures in the acute period (51.2 %) and a significant proportion of hemorrhagic parenchymal changes (over 40 %). The presence of headaches and epileptic seizures in young women, combined with hemorrhagic lesions based on neuroimaging data, requires the primary consideration of cerebral venous thrombosis. These findings support the need to develop regional clinical guidelines tailored to the ethnic characteristics of the Yakut population.

Keywords: cerebral venous thrombosis, sinus thrombosis, venous cerebral infarction, venous stroke, stroke in young women, sinus thrombosis in women, young stroke, stroke at a young age.

For citation: Anna V. Gerasimova I, Tatyana Ya. Nikolaeva, Nadezhda A. Chulakova, Aleksandr F. Potapov, Kyundyul I. Ivanov Cerebral venous thrombosis in young women in the Sakha Republic (Yakutia). Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-30-38>

Введение

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) и развивающийся на его фоне венозный ишемический инсульт представляют собой междисциплинарную проблему, сочетающую в себе вызовы неврологии, гематологии и нейрорадиологии. Венозный инсульт поражает преимущественно лиц молодого и трудоспособного возраста (средний возраст 33–45 лет). Женщины страдают в 3 раза чаще мужчин, что связано с гендерспецифическими факторами риска (оральные контрацептивы, беременность, послеродовой период. Соотношение женщин к мужчинам среди пациентов с ЦВТ составляет примерно 3:1. Женщины заболевают в среднем в более молодом возрасте, чем мужчины [1–8].

Несмотря на относительную редкость, в общей структуре острых нарушений мозгового кровообращения (около 1–2 %), актуальность изучения церебрального венозного тромбоза неуклонно растет. Это обусловлено совершенствованием методов нейровизуализации и

изменением этиологического профиля заболевания в постковидный период. Пандемия COVID-19 продемонстрировала значительное влияние вирус-индуцированной коагулопатии на частоту церебральных венозных осложнений [9].

Особую сложность представляет полиморфизм клинической картины – от изолированной «громоподобной» головной боли до прогрессирующего угнетения сознания и грубого очагового дефицита [10].

Новизна и практическая значимость исследования в популяции Якутии обусловлена следующими факторами: особенности климатических условий, недостаточная изученность данной патологии в изучаемой популяции. Практическая значимость настоящего исследования заключается в возможности разработки региональных клинических рекомендаций по диагностике и лечению церебрального венозного тромбоза с учетом этнических особенностей, что может существенно улучшить исходы заболевания и снизить смертность среди молодых женщин репродуктивного возраста. Данное исследование – первое крупное ретроспективное исследование в Республике Саха (Якутия).

Таким образом, изучение клинко-нейровизуализационных характеристик венозного инсульта необходимо для сокращения времени начала антикоагулянтной терапии и улучшения прогноза у пациентов молодого возраста.

Цель исследования – изучить клинко-нейровизуализационную характеристику церебрального венозного тромбоза у женщин молодого возраста в Якутии за 2014–2025 гг.

Материалы и методы

В ретроспективно-проспективное когортное исследование были включены все верифицированные случаи заболевания с 1 января 2014 года по 31 декабря 2025 года методом сплошного отбора. Включено 87 пациентов, из них госпитализированные в Региональный сосудистый центр Республиканской больницы № 2 – Центра экстренной медицинской помощи – 66 человек и в Неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) Кардио-сосудистого центра Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины имени М.Е. Николаева – 21 пациент.

Критерии включения: церебральный венозный синус тромбоз; возраст от 18 до 44 лет; женский пол; жители Республики Саха (Якутия).

Критерии не включения: церебральный венозный синус тромбоз септического и травматического генеза; другие цереброваскулярные нарушения; детский возраст и возраст 45 лет и старше; мужской пол; проживание за пределами Республики Саха (Якутия).

Критерии исключения: перевод пациента по любым причинам в другое отделение после лечения в профильном отделении по причине декомпенсации тяжелой коморбидной патологии.

С целью обследования проведены следующие мероприятия:

1. Сбор жалоб и анамнеза. Оценка жалоб (головная боль, тошнота и другое) проводилась только у пациентов, способных к вербальному контакту; у пациентов с нарушением сознания или речевыми расстройствами данные симптомы не учитывались. Интенсивность головной боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ);

2. Оценка неврологического статуса. Для оценки были использованы шкала ком Глазго и шкала инсульта национального института здоровья, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS);

3. Данные нейровизуализации согласно результатам магнитно-резонансной томографии с времяпролетной венографией.

Изучались следующие параметры: пол, возраст, жалобы, индекс массы тела, факторы риска заболевания (беременность, роды, послеродовой период, анемия, миелодиспластические заболевания, гипергомоцистеинемия, острый период новой коронавирусной инфекции, а так же период реконвалесценции, заболевания щитовидной железы, онкопатология, системные заболевания, воспалительные заболевания, бронхиальная астма, варикозная болезнь вен нижних

конечностей, иные гиперкоагуляционные состояния), известные хронические заболевания и сопутствующие заболевания, выявленные во время госпитализации по результатам лабораторно-инструментального исследования, по итогам консультаций терапевта, гематолога, гинеколога, кардиолога, ревматолога, данные нейровизуализации при поступлении и в динамике на 6–12 сутки антикоагулянтной терапии. Учитывались анамнестические сведения: на какой день заболевания госпитализирован, и на какие сутки стационарного лечения установлен диагноз церебрального венозного тромбоза.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и SPSS (версия 26, IBM, USA). Распределение количественных данных на нормальность проверено с помощью критерия Смирнова-Колмогорова (для $n > 30$) и критерия Шапиро-Уилка ($n < 30$), визуальной оценки гистограммы. Получено распределение, отличное от нормального, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Результаты

В исследование включена 41 пациентка с медианой возраста 34 [25–39] года, которые были госпитализированы на 4,0 [2,0–9,0] день заболевания. Диагноз установлен на 1,5 [1,0–2,0] койко-день нахождения в стационаре, минимальный срок – 1, максимальный – 9 койко-дней. Длительность лечения в стационаре составила 21,0 [14,0–25,0] койко-день (минимальная – 3, максимальная – 47 койко-дней). Летальность составила 2,4 % (1 пациент).

Медиана индекса массы тела составила 24,9 [22,3–29,4] кг/м².

По факторам риска чаще всего зарегистрирован прием комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе, на фоне которого произошел церебральный венозный тромбоз. На втором месте по частоте оказалось два фактора риска: беременность и железодефицитная анемия (табл. 1).

Таблица 1

Распределение по фактору риска среди женщин в возрасте 18–44 лет, $n=41$

Table 1

Distribution of risk factors among women aged 18–44 years, $n=41$

Фактор риска	Абс.	%	95 % ДИ
Прием комбинированных оральных контрацептивов	17	41,5	26,3 – 57,9
Беременность и послеродовой период	10	24,4	12,4 – 40,3
Железодефицитная анемия	10	24,4	12,4 – 40,3
Антифосфолипидный синдром	3	7,3	1,5 – 19,9
Гиперкоагуляционный синдром, не ясной этиологии	6	14,6	5,6 – 29,2
Гипергомоцистеинемия	4	9,8	2,7 – 23,1
Узловой зоб	1	2,4	0,1 – 12,9
Диффузный токсический зоб	3	7,3	1,5 – 19,9
Вторичный тромбоцитоз (различной этиологии)	4	9,8	2,7 – 23,1
Злокачественное новообразование	2	4,9	0,6 – 16,5
Курение	1	2,4	0,1 – 12,9
Миелодиспластическое заболевание	1	2,4	0,1 – 12,9
Метгемоглобинемия	1	2,4	0,1 – 12,9
Гипертрофическая кардиомиопатия	1	2,4	0,1 – 12,9
Бронхиальная астма	1	2,4	0,1 – 12,9
Зрелая тератома яичника	1	2,4	0,1 – 12,9
Дифиллоботриоз	1	2,4	0,1 – 12,9

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, новая коронавирусная инфекция, гиповолемия, ожирение и злоупотребление алкоголем в исследованной группе пациенток не встречалось.

В структуре клинических проявлений у 70,6 % пациенток доминировал цефалгический синдром. Медиана оценки боли по ВАШ составила 4 [3–5] баллов (минимум – 0, максимум – 8 баллов). Вторым по частоте признаком являлось наличие эпилептического судорожного припадка в дебюте или в остром периоде заболевания, встречаясь у 51,2 % пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика жалоб и анамнеза заболевания

Table 2

Characteristics of complaints and medical history

Симптом	н, абс.ч.	%
Тошнота/рвота	10	24,4
Головокружение несистемное	6	14,6
Мушки, туман перед глазами	2	4,9
Шум в ушах	1	2,4
Эпилептический приступ в дебюте заболевания или в остром периоде ЦВТ	21	51,2

Наиболее чаще зарегистрированы нарушения двигательной и чувствительной сфер, также черепно-мозговой иннервации. Топические проявления зависели от локализации паренхиматозных изменений в головном мозге. Четвертым по частоте встречались менингеальные симптомы (табл. 3).

Таблица 3

Особенности неврологического статуса

Table 3

Neurological examination findings

Признак	н, абс.ч.	%
Поражения черепно-мозговой иннервации	12	29,3
Менингеальные симптомы	8	19,8
Расстройства чувствительности	9	22,0
Двигательные нарушения	15	36,6
Афатические нарушения	1	2,4
Дизартрия	4	9,8
Нарушение координаторной сферы	2	4,9

Уровень сознания у большинства пациенток оценен как ясный – 85,4 % (n=35) случаев, оглушение различной степени тяжести – 9,7 % (n=4), сопор – 4,9 % (n=2). Продуктивному контакту были доступны 87,8 % (n=36) пациенток, у остальных из-за угнетения сознания или имеющейся афазии контакт был невозможен. Уровень тяжести инсульта по шкале NIHSS 0 баллов был оценен у 46,3 % (n=19). Признаки легкого течения инсульта (1 до 4 баллов) отмечалось у 31,7 % (n=13) пациенток; средней тяжести (5–15 баллов) – у 19,5 % (n=8); более тяжелое течение, 16–20 баллов отмечалось у одной женщины, что составило 2,4 %.

По результатам магнитно-резонансной томографии в режиме венографии данные распределились следующим образом: поражение только синусов головного мозга – у 39,0 % (n=16),

поражение только вены головного мозга – у 7,3 % (n=3), сочетанное поражение синусов и вен головного мозга – у 53,2 % (n=22) пациенток. При этом чаще всего описано поражение поперечного синуса – 70,7 % (n=29), далее по частоте встречалось поражение верхнего сагиттального синуса – 56,1 % (n=23) и сигмовидного синуса 48,8 % (n=20). В случаях поражения вен чаще имелся тромбоз внутренней яремной вены – 24,4 % (n=10), далее – менингеальная вена – 14,6 % (n=6) и на третьем месте поражение вены Галена – 7,3 % (n=3). В более редких случаях встречалось поражение теменной, твердомозговых вен, вены Троларда, лобных вен, предцентральных вен, мостиковых вен. У одной пациентки имелась aberrantная вена с признаками ее тромбоза.

Проведен анализ данных магнитно-резонансной томографии при венозном инсульте и церебральном венозном тромбозе. Учитывались следующие изменения: вазогенный и цитотоксический отек, инфаркт мозга, микроочечные кровоизлияния, внутримозговая гематома, локальное субарахноидальное кровоизлияние без кровоизлияния в цистерны мозга, субдуральное кровоизлияние, контрастное усиление оболочек, сдавление желудочковой системы, магнитно-резонансные признаки внутричерепной гипертензии (расширение оболочек зрительных нервов). Различные изменения паренхимы, ликворосодержащих пространств и оболочек мозга встречались у 75,6 % пациенток (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика изменений, выявленных по данным магнитно-резонансной томографии

Table 4

Characteristics of magnetic-resonance image findings

Показатель	n, абс.ч.	%	95 % ДИ
Церебральный венозный синус тромбоз без очаговых изменений в паренхиме и оболочках мозга	10	24,4	12,4 – 40,3
Вазогенный отек	2	4,9	0,6 – 16,5
Цитотоксический отек (ограничение диффузии на DWI/ADC)	9	22,0	10,6 – 37,6
Зона инфаркта мозга	15	36,6	22,1 – 53,1
Геморрагическая трансформация по типу микроочечных кровоизлияний на SWI/T2*	9	22,0	10,6 – 37,6
Внутримозговая гематома	8	19,5	8,8 – 34,9
Локальное субарахноидальное кровоизлияние	8	19,5	8,8 – 34,9
Субдуральная гематома	2	4,9	0,6 – 16,5
Контрастное усиление оболочек мозга	5	12,2	4,1 – 26,2
Дислокация срединных структур мозга	1	2,4	0,1 – 12,9
Расширение оболочек зрительных нервов	1	2,4	0,1 – 12,9

Обсуждение результатов исследования

Нейровизуализационная картина при ЦВТ характеризуется специфическими признаками, такими как несоответствие локализации очагов поражения головного мозга клинической картине. Полученные нами данные согласуются с результатами крупных регистров в части частоты встречаемости паренхиматозных изменений. Однако в мировой литературе не имеется конкретных указаний на частоту возникновения геморрагических изменений вещества мозга. В международном консорциуме 12 госпитальных регистров ЦВТ, включавшем 1127 пациентов, было установлено, что острые симптоматические приступы возникают у 34 % пациентов с ЦВТ [11].

Это значительно выше, чем при артериальном ишемическом инсульте (около 3 %) [11]. Другое крупное многоцентровое исследование VENOST, включавшее 1144 пациента, показало, что примерно одна четверть (25 %) пациентов с ЦВТ имеют ранние эпилептические приступы [12]. По нашим данным, острые симптоматические эпилептические приступы встречались у 51,2 % пациенток, что значительно чаще, чем описывается в крупных многоцентровых исследованиях.

Заключение

Таким образом, надо отметить наличие таких признаков, как головная боль, эпилептические приступы в остром периоде при диагностике церебрального венозного тромбоза и венозного инсульта у молодых женщин в Якутии. При указании в жалобах и анамнезе у молодых женщин данных симптомов, при наличии по данным нейровизуализации изменений геморрагического характера врач должен насторожиться в отношении дифференциального диагноза – венозный инсульт.

Литература

1. Порседду Е., Резоагли Е., Поли Д. и другие. Гендерспецифические характеристики церебрального венозного тромбоза: Повторный анализ мультицентрового международного когортного исследования. Исследование тромбоза. 2020;196:371-374. DOI:10.1016/j.thromres.2020.09.023
2. Отите Ф. О., Пател С., Шарма Р. И другие. Тренды в частоте и эпидемиологической характеристике церебрального венозного тромбоза в Соединенных Штатах. Неврология. 2020;95(16):e2200-e2213. DOI:10.1212/wnl.0000000000010598
3. Зуурбье С.М. Церебральный венозный тромбоз у пожилых пациентов. Инсульт. 2018;49(1):197-200. DOI:10.1161/strokeaha.117.019483
4. Улудуз Д., Сахин С., Думан Т. И другие. Церебральный венозный синус тромбоз у женщин: Анализ подгрупп исследования VENOST. Изучение и лечение инсульта. 2020;8610903. DOI:10.1155/2020/8610903
5. Руусканен Дж.О., Кито В., Пости Дж.П. Церебральный венозный тромбоз. Инсульт. 2021;52(1):335-338. DOI:10.1161/strokeaha.120.031026
6. Симаан Н., Филиглио А., Хониг А. и другие. Характеристика церебрального венозного синус тромбоза у мужчин. Неврология Скандинавии. 2021;144(3):317-324. DOI:10.1111/ane.13454
7. Зуурбье С.М., Мидделдорп С., Стам Дж. и другие. Половые различия церебрального венозного тромбоза: Систематический анализ изменений. Международный журнал инсульта. 2016;11(2):164-70. DOI:10.1177/1747493015620708
8. Агуйяр де Соуса Д. Церебральный венозный тромбоз: Что нового? Гемостазиология. 2021;41(1):25-30. DOI:10.1055/a-1332-3042
9. Дакай К., Купер Дж., Блумфилд Дж. и другие. Церебральный венозный синус тромбоз при новой коронавирусной инфекции: Серия случаев и обзор литературы. Журнал инсульта и цереброваскулярная патология. 2021;30(1): 105434. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434
10. Пипат С., Сириван П., Нифон П. Церебральный венозный тромбоз: диагностическая дилемма. Международная неврология. 2011;3(e13):50-57.
11. Бентли П., Шарма П. Ранние и поздние эпилептические приступы при церебральном венозном тромбозе. Неврология. 2020;95(12):513-514. DOI:10.1212/wnl.0000000000010579
12. Улудуз Д. Эпилептические приступы при церебральном венозном тромбозе: Анализ подгруппы в исследовании VENOST. Приступ. 2020;78:113-117. DOI:10.1016/j.seizure.2020.02.017

References

1. Porceddu E., Rezoagli E., Poli D., et al. Sex-related characteristics of cerebral vein thrombosis: A secondary analysis of a multicenter international cohort study. Thrombosis Research. 2020;196:371–374 (in Russian). DOI:10.1016/j.thromres.2020.09.023
2. Otite F.O., Patel S., Sharma R. et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. Neurology. 2020;95(16):e2200-e2213 (in Russian). DOI:10.1212/wnl.0000000000010598

3. Zuurbier S. M. Cerebral Venous Thrombosis in Older Patients. Stroke. 2018;49(1):197–200 (in Russian). DOI:10.1161/strokeaha.117.019483
4. Uluduz D., Sahin S., Duman T., et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Women: Subgroup Analysis of the VENOST Study. Stroke Research and Treatment. 2020;8610903 (in Russian). DOI:10.1155/2020/8610903
5. Ruuskanen J.O., Kytö V., Posti J.P. Cerebral Venous Thrombosis. Stroke. 2021;52(1):335–338 (in Russian). DOI:10.1161/strokeaha.120.031026
6. Simaan N., Filioglo A., Honig A., et al. Characteristics of cerebral sinus venous thrombosis in men. Acta Neurologica Scandinavica. 2021;144(3):317–324 (in Russian). DOI:10.1111/ane.13454
7. Zuurbier S.M., Middeldorp S., Stam J. et al. Sex differences in cerebral venous thrombosis: A systematic analysis of a shift over time. International Journal of Stroke. 2016;11(2):164–70 (in Russian). DOI:10.1177/1747493015620708
8. Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: What's New? Hämostaseologie. 2021;41(1):25–30 (in Russian). DOI:10.1055/a-1332-3042
9. Dakay K., Cooper J., Bloomfield J., et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2021;30(1):105434 (in Russian). DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434
10. Pipat C., Siriwan P., Nippon P. Cerebral venous thrombosis: diagnosis dilemma. Neurology International. 2011;3 (e13):50–57 (in Russian).
11. Bentley P., Sharma P. Distinguishing early from late seizures after cerebral venous thrombosis. Neurology. 2020;95(12):513–514 (in Russian). DOI:10.1212/wnl.0000000000010579
12. Uluduz D. Epileptic seizures in cerebral venous sinus thrombosis: Subgroup analysis of VENOST study. Seizure. 2020;78:113–117 (in Russian). DOI:10.1016/j.seizure.2020.02.017

Об авторах

ГЕРАСИМОВА Анна Васильевна, аспирант СВФУ, врач-невролог, заведующий неврологическим отделением для больных с ОНМК Кардио-сосудистого центра ГАУ РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева. Адрес: Сергеляхское шоссе, 4, г. Якутск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4600-7278, SPIN: 5224-2767, тел.: +79618689154; e-mail: nevrolog_ykt@mail.ru

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии МИ СВФУ. Адрес: Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, д 58; e-mail: tyanic@mail.ru, 0000-0002-4201-8570, Researcher ID: AAP-1642-2020, Scopus Author ID: 7103386555, тел: +79142661114.

ЧУЛАКОВА Надежда Александровна, кандидат медицинских наук, врач-методист НОЦ; врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (неврологическое) кардиососудистого центра ГАУ РС (Я) «РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева». Адрес: 677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. Доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей МИ СВФУ. Адрес: 677000, РФ, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. ORCID: 0009-0001-5356-2950. Web of Science ResearcherID: KFS-2482-2024. Author ID (Scopus): 59757022800. SPIN: 3224-5276. РИНЦ AuthorID: 970806. тел. +7(964)419-07-95, e-mail: chulakovan@list.ru

ПОТАПОВ Александр Филиппович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей медицинского института СВФУ. Адрес: 677000, РФ, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. ORCID: 0000-0003-2087-543X, Web of Science Researcher ID: AAG-6758-2019, Author ID (Scopus): 7201761921; SPIN: 3615-7735. Тел.: 8(924)862-55-25, e-mail: potapov-paf@mail.ru

ИВАНОВ Кюндюл Иванович, доктор медицинских наук, врач-кардиолог, заведующий кафедрой интегративной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГАУ РС (Я) «РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева». Адрес: 677010, РФ, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. Директор Кардио-сосудистого центра ГАУ РС (Я) «РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева». Адрес: 677010, РФ, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. ORCID: 0000-0002-4084-6612, РИНЦ: 144657, тел.: +79142893013, e-mail: kivanoff111169@xmail.ru;

Ответственный автор: Герасимова Анна Васильевна, ГАУ РС (Я) «РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева». Адрес: РФ, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; тел.: +79618689154; e-mail: nevrolog_ykt@mail.ru

About the authors

GERASIMOVA, Anna Vasilievna, postgraduate student, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, neurologist, head of the Neurological Department for patients with stroke, Cardiovascular Center, Republic Hospital No.1 – M. E. Nikolaev Center of Medicine, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4600-7278, SPIN: 5224-2767, e-mail: nevrolog_ykt@mail.ru

NIKOLAEVA, Tatyana Yakovlevna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, Yakutsk, Russian Federation, 0000-0002-4201-8570, Researcher ID: AAP-1642-2020, Scopus Author ID: 7103386555, e-mail: tyanic@mail.ru.

CHULAKOVA, Nadezhda Aleksandrovna, Cand. Sci. (Medicine)D, physician-methodologist, Scientific and Educational Center; anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (Neurological) of the Cardiovascular Center, Republic Hospital No.1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine; Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care with a Course in Emergency Medical Care of the Faculty of Postgraduate Training of Physicians, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0001-5356-2950, Web of Science ResearcherID: KFS-2482-2024, Author ID (Scopus): 59757022800, SPIN: 3224-5276, RINTS AuthorID: 970806, e-mail: chulakovan@list.ru

POTAPOV, Aleksandr Filippovich, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care with a Course in Emergency Medical Care of the Faculty of Postgraduate Training of Physicians, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2087-543X, Web of Science Researcher ID: AAG-6758-2019, Author ID (Scopus): 7201761921, SPIN: 3615-7735, e-mail: potapov-paf@mail.ru

IVANOV, Kyundyul Ivanovich, Dr. Sci. (Medicine), cardiologist, head of the Department of Integrative Cardiology and Cardiovascular Surgery, Republic Hospital No.1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine; Director of the Cardiovascular Center, Republic Hospital No.1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4084-6612, РИНЦ AuthorID: 144657, e-mail: kivanoff111169@xmail.ru

Вклад авторов

Герасимова А.В. – курация пациентов, проведение неврологического осмотра больных, сбор информации и составление базы данных, анализ данных анамнеза и нейровизуализации, составление рукописи.

Николаева Т.Я. – концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи.

Чулакова Н.А. – статистическая обработка данных.

Потапов А.Ф. – статистическая обработка данных.

Иванов К.И. – сбор данных.

Authors' contribution

Gerasimova A.V. – patient care, neurological examination of patients, data collection and database compilation, analysis of anamnesis and neuroimaging data, manuscript drafting.

Nikolaeva T.Y. – concept and design of the study, critical revision of the manuscript text.

Chulakova N.A. – statistical data processing.

Potapov A. F. – statistical data processing.

Ivanov K.I. – data collection.

Конфликт интересов

Один из авторов – Т.Я. Николаева, является членом редакционного совета журнала «Вестник СВФУ им. М.К. Аммосова». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Conflict of interests

One of the authors – Tatyana Y. Nikolaeva is a member of the Editorial Board of Vestnik of North-Eastern Federal University. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this article.

Поступила в редакцию / Submitted 9.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.8-009.8

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-39-45>

Оригинальная научная статья

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕЙРОМИЕЛИТА В МИРЕ И РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

*Н.Ю. Горохова¹, Т.Я. Николаева², Л.Т. Оконешникова³*¹СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация²СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация³ГАУ РС (Я), РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева, Якутск, Российская Федерация

Аннотация

На сегодня в мире отмечается значительный рост показателей распространенности заболевания спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ). Заболевание растет и в России, что отражено на примере Республики Саха (Якутия). Эти изменения отчетливо проявляются при анализе якутской этнической группы, которая составляет подавляющее большинство населения республики. ЗСОНМ представлено в виде изолированного или сочетанного поражения одно- или двустороннего оптического неврита, продольно-распространенного поперечного миелита, признаков вовлечения ствола и иных отделов головного мозга, имеющими в большинстве случаев рецидивирующее течение. Имеет гендерно-возрастные особенности, характеризующиеся превалированием женского пола, чаще дебютирует в молодом трудоспособном возрасте, является тяжело инвалидизирующим, каждое обострение несет высокий риск инвалидизации, что имеет большое социально-экономическое значение.

Ключевые слова: заболевание спектра оптиконейромиелита, эпидемиология, распространенность, заболеваемость, этнические особенности, азиатская популяция, гендерно-возрастные особенности, оптический неврит, продольно-распространенный миелит, ствольное поражение.

Для цитирования: Н.Ю. Горохова, Т.Я. Николаева, Л.Т. Оконешникова Эпидемиологическая характеристика заболевания спектра оптиконейромиелита в мире и Республике Саха (Якутия). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-39-45>

Original article

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER WORLDWIDE AND IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

*Nadezhda Y. Gorokhova¹, Tatiana Y. Nikolaeva¹, Lyudmila T. Okoneshnikova²*¹M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Yakutsk, Russian Federation²Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine,
Yakutsk, Russian Federation

Abstract

Over the past decade, a significant increase in the prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) has been observed worldwide, including in the Russian population, as exemplified by the Sakha Republic (Yakutia). These changes are particularly pronounced when analyzing the Yakut ethnic group, which constitutes the overwhelming majority of the republic's population. Neuromyelitis optica spectrum disorder manifests as isolated or combined involvement of unilateral or bilateral optic neuritis, longitudinally extensive transverse myelitis, and signs of brainstem and other brain region involvement, most commonly following a

relapsing course. The disorder exhibits distinct gender and age characteristics, with a marked female predominance and onset typically occurring in young adulthood during the prime working years. NMOSD is highly disabling, and each relapse carries a high risk of permanent disability, which has substantial socio-economic implications.

Keywords: neuromyelitis optica spectrum disorder, epidemiology, prevalence, incidence, ethnic characteristics, Asian population, gender and age characteristics, optic neuritis, longitudinally extensive myelitis, brainstem involvement

For citation: Nadezhda Y. Gorokhova, Tatiana Y. Nikolaeva, Lyudmila T. Okoneshnikova Epidemiological characteristics of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder worldwide and in the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-39-45>

Введение

Заболевание спектра оптиконеуромиелимита (ЗСОНМ) относится к группе орфанных заболеваний, представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно направленное на зрительные нервы, спинной мозг, специфические отделы головного мозга [9, 10, 11, 12].

Эпидемиологический профиль ЗСОНМ характеризуется значительной вариабельностью в зависимости от географического региона, этнической принадлежности и пола пациентов. Распространенность ЗСОНМ колеблется в широких пределах, составляя в среднем от 0,3 до 12,9 случаев на 100 000 человек во всем мире [2, 7, 8].

Многочисленные исследования показывают, что риск развития ЗСОНМ неодинаков для разных расовых групп. Наибольший риск ассоциируется с афроамериканской расой, за которыми следуют азиаты и жители Тихоокеанских островов, далее латиноамериканцы, минимальный риск наблюдается у людей белой расы [6].

Высокая заболеваемость ЗСОНМ в азиатских и африканских популяциях является одним из самых надежных фактов в эпидемиологии и имеет под собой генетическую основу. Идентификация специфических аллелей гистосовместимости человека (HLA) объясняет данную предрасположенность. Например, аллели HLA-DRB1/08:02 и HLA-DRB1/16:02 определены как рискованные, тогда как HLA-DRB1/09:01 ассоциирован с более низким риском [6]. Некоторые рискованные аллели – HLA-DPB1/05:01 – распространены как в китайской, так и в японской популяциях, что может частично объяснять высокую заболеваемость в этих регионах [6].

Эта генетическая предрасположенность, вероятно, взаимодействует с окружающей средой для запуска аутоиммунного процесса. Кроме того, этническая принадлежность также коррелирует с клиническими проявлениями. Пациенты с ЗСОНМ азиатской популяции имеют более молодой возраст начала заболевания, более частые и тяжелые моторные и зрительные инвалидности, частые атаки в стволе мозга по сравнению с пациентами белой расы [3].

В Российской Федерации эпидемиологические данные представлены фрагментарно, лишь на основе отдельных исследований. Прогнозируемое число распространенности ЗСОНМ в российской популяции колеблется в диапазоне от 0,45 до 4,21 случаев на 100 000 населения [13]. В последние годы популяционные исследования выделяют наряду со странами Карибского бассейна регион Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии как зоны высокой распространенности и заболеваемости ЗСОНМ [14].

Материал и методы

Основу работы составляет анализ распространенности и заболеваемости пациентов с ЗСОНМ по данным регистра центра рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний в Республике Саха (Якутия) с 2016 по 2025 годы. Все данные сверялись с показателями формы 12 государственной статистики Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра (ЯРМИАЦ), которая включает сведения о первичной заболеваемости и распространенности болезней за отчетный год по всем районам республики.

Оценка распространенности ЗСОНМ проводилась на основании 38 числа мультиэтнической когорты пациентов (из них 37 – якутской национальности) на 2025 год, находившихся под наблюдением в 2016–2025 годах и постоянно проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

В анализируемый период численность населения РС (Я), по данным Росстата, составляла от 962 527 до 1 006 561 человек, якутская популяция составляла от 469 348 до 478 400 человек. Критерии включения в группу ЗСОНМ:

- пациенты в возрасте 18–70 лет с установленным диагнозом заболевания спектра оптико-нейромиелита по международным критериям 2015 года;
- азиатская популяция, проживание в Республике Саха (Якутия).

Начало заболевания было диагностировано по времени появления первых неврологических симптомов. Все пациенты имели достоверные клинические признаки заболевания. Неврологический статус оценивался с детальным исследованием функций черепных нервов, двигательной и чувствительной сфер, координации движений, сухожильных и патологических рефлексов, функций тазовых органов. Степень выраженности зрительных нарушений определялась на основании клинической оценки и данных офтальмологического и инструментальных методов обследования.

Диагноз ЗСОНМ установлен согласно диагностическим международным критериям от 2015 года, которые были основаны на выделении специфического биомаркера – антител к белку водных каналов аквапорины-4 (AQN-4).

В регистре пациентов с установленным диагнозом ЗСОНМ использовались пакеты анализа данных программ Excel для Windows 10.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные за 2016–2025 годы демонстрируют значительную динамику двух ключевых эпидемиологических показателей – распространенности и заболеваемости ЗСОНМ в Республике Саха (Якутия). Эти показатели были рассчитаны на основе наблюдения за мультиэтнической когортой из 38 пациентов, из которых 37 были якутской национальности. Использование такого ограниченного числа случаев для экстраполяции на всю численность населения является стандартным методом, учитывая орфанность заболевания.

В общей популяции РС (Я) показатель распространенности увеличился вдвое за последнее десятилетие: с 1,87 случая на 100 тыс. населения в 2016 году до 3,77 случаев на 100 тыс. к 2025 году. Наиболее показательна динамика для якутской этнической группы. Распространенность среди якутов составляла 3,77 случаев на 100 тыс. населения в 2016 году и достигла пикового значения в 7,73 случая на 100 тыс. населения к 2025 году. Как видно, за 10 лет показатель удвоился, абсолютный прирост составил 3,96 на 100 тыс. населения, что вдвое превышает прирост в общей популяции (1,9 на 100 тыс.). Такая опережающая динамика указывает на интенсивный процесс распространения заболевания именно внутри якутской этнической группы.

ЗСОНМ демонстрирует устойчивый рост. Если в 2016 году заболеваемость в общей популяции Якутии составляла 0,415 на 100 тыс. населения, то к 2025 году показатель заболеваемости увеличился до 0,695 на 100 тыс. населения. При расчете на якутскую этническую группу, где заболеваемость была в 2,1 раза выше, чем в общей популяции, динамика выглядит еще более выраженной: в 2016 году составлял 0,837 на 100 тыс. населения, к 2025 году достиг 1,464 на 100 тыс. населения. За последние 10 лет заболеваемость в якутской популяции выросла в 1,7 раза. Хотя темп роста заболеваемости ниже, чем у распространенности, но является статистически и клинически значимым. Важным является тот факт, что с 2022 года все зарегистрированные новые случаи ЗСОНМ были среди представителей якутской национальности.

Территориальный анализ распределения пациентов подтверждает этническую специфику заболевания. Наибольшая доля пациентов проживала в г. Якутске (37,5 %) и в центральной

группе улусов (37,5 %). Сопоставимая доля пациентов приходилась на центральную группу улусов, что говорит о высокой концентрации заболевания в районах с преобладающим якутским населением. Наименьшая доля пациентов наблюдалась среди жителей северных (арктических) улусов (6,3 %). В 20 районах республики случаи ЗСОНМ не были зарегистрированы, что может быть связано как с меньшей численностью населения в этих районах, так и с возможными экологическими, социальными или культурными различиями, влияющих на риск заболевания.

Таким образом, географическая карта распространения ЗСОНМ в РС (Я) перекликается с картой этнического расселения, что дополнительно подчеркивает важность дальнейшего изучения именно якутской этнической группы как объекта для анализа патогенеза и факторов риска ЗСОНМ (табл. 1).

Таблица 1

Год	Распространенность в общей популяции (на 100 000 чел.)	Распространенность в якутской популяции (на 100 000 чел.)	Заболеваемость в общей популяции (на 100 000 чел.)	Заболеваемость в якутской популяции (на 100 000 чел.)
2016	1,87	3,77	0,415	0,837
2017	1,86	3,77	0	0
2018	1,86	3,77	0,207	0,418
2019	2,26	4,60	0,412	0,836
2020	2,24	4,69	0	0
2021	2,72	5,44	0,500	0,836
2022	2,61	5,22	0,100	0,209
2023	2,70	5,44	0,200	0,418
2024	3,09	6,28	0,498	1,046
2025	3,77	7,73	0,695	1,464

Приведенные выше данные иллюстрируют рост показателей как в общей популяции, так и в якутской этнической группе. Даже минимальные значения, достигнутые в 2016 году (3,77 на 100 000 населения), уже значительно превышают средние показатели по России, максимальные значения к 2025 году ставят Республику Саха (Якутия) в один ряд с регионами мира, известными своими высокими эпидемиологическими показателями ЗСОНМ [1].

Заключение

Проведенный сравнительный анализ эпидемиологических данных по заболеванию спектра оптиконейромиелита (ЗСОНМ) в Республике Саха (Якутия) выявил высокую степень распространенности и заболеваемости ЗСОНМ, особенно при экстраполяции показателей при расчете на якутскую популяцию.

Исторически азиатские популяции демонстрируют более высокую распространенность ЗСОНМ по сравнению с европеоидными группами [3, 4]. Сравнение эпидемиологических данных по ЗСОНМ в якутской этнической группе с показателями из традиционных эндемических зон Восточной Азии, таких как Япония, Южная Корея и Китай, является ключевым для правильной оценки уникальности ситуации в РС (Я). Уровень заболеваемости, достигающий 1,464 на 100 тыс., и распространенности, достигающей 7,73 на 100 тыс., ставит РС (Я) в один ряд с такими известными эндемическими очагами ЗСОНМ, как Япония, Южная Корея и Китай [5, 4].

Данный эндемический характер заболевания проявляется в его географическом и этническом распределении. Большинство пациентов сосредоточено в г. Якутске и центральных улусах, где проживает подавляющее большинство якутов. Разница в 2–4 раза в показателях распро-

страненности и заболеваемости между якутской этнической группой и другими этническими группами РС (Я) (преимущественно русскими и представителями других народов Севера) полностью соответствует установленным мировым закономерностям, согласно которым ЗСОНМ чаще встречается у азиатских популяций.

Литература

1. Clinical and epidemiological aspects of neuromyelitis optic ... <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460164/>
2. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine) – Springer https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-50675-8_13
3. Environmental risk factors of neuromyelitis optica spectrum disorder <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12511702/>
4. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its ... <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.00501/full>
5. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) ... – PMC <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8315565/> Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its ... <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.00501/full>
6. Incidence and prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder ... <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40156304/>
7. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) – StatPearls – NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572108/>
8. Research hotspots and trends on neuromyelitis optica spectrum ... <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1135061/full>
9. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica ... – PMC <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8940781/>
10. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485–1489. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74>
11. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007;13(1):2-11. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000250927.21903.f8>
12. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310876/>
13. Бойко, А. Консенсус экспертных советов по вопросам маршрутизации, диагностики и ведения пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита / А. Бойко, К. Бахтиярова, Л. Брылев и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021;13(5):140–147. DOI:10.14412/2074-2711-2021-5-140-147 (<https://www.mdpi.com/2073-4425/14/7/1319>)
14. Шерман М.А., Бойко А.Н. Эпидемиология заболеваний спектра оптиконевромиелита // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121:7(2):5–12. DOI:10.17116/jnevro20211210725

References

1. Clinical and epidemiological aspects of neuromyelitis optic ... <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460164/>
2. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine) – Springer https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-50675-8_13
3. Environmental risk factors of neuromyelitis optica spectrum disorder <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12511702/>
4. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its ... <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.00501/full>
5. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) ... – PMC <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8315565/> Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its ... <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.00501/full>
6. Incidence and prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder ... <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40156304/>
7. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) – StatPearls – NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572108/>

8. Research hotspots and trends on neuromyelitis optica spectrum ... <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1135061/full>
9. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica ... – PMC <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8940781/>
10. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485–1489. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74>
11. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist*. 2007;13(1):2–11. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000250927.21903.f8>
12. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310876/>
13. Boyko, A.; Bakhtiyarova, K.; Brylev, L., et al. Expert consensus on routing, diagnosis, and management of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021,13(5):140–147 (in Russian). DOI:10.14412/2074-2711-2021-5-140-147
14. Sherman M.A., Boyko A.N. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021,121:7(2):5– 12 (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20211210725

Об авторах

ГОРОХОВА Надежда Юрьевна, соискатель кафедры неврологии и психиатрии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», врач высшей категории отделения неврологии и нейрогенетики ГАУ РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им М.Е. Николаева. Адрес: 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км. E-mail: nadezdap85@mail.ru Телефон: +879247688899.

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: г. Якутск, ул. П. Алексеева, 83А. E-mail: tyanic@mail.ru, Телефон: +7 (4112) 33-56-57.

ОКОНЕШНИКОВА Людмила Тимофеевна, заведующий отделением неврологии и нейрогенетики ГАУ РС (Я) РБ № 1 – НЦМ им М.Е. Николаева. E-mail: okoneshnikovalt@rambler.ru Телефон: +79142858118.

About the Authors

GOROKHOVA, Nadezhda Yurievna, postgraduate researcher, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University; physician of the higher category, Department of Neurology and Neurogenetics, Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk, Russian Federation, e-mail: nadezdap85@mail.ru.

NIKOLAEVA, Tatiana Yakovlevna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, e-mail: tyanic@mail.ru.

OKONESHNIKOVA, Lyudmila Timofeevna, Head, Department of Neurology and Neurogenetics, Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine, Yakutsk, Russian Federation.

Вклад авторов

Горохова Надежда Юрьевна – курация пациентов, проведение неврологического осмотра больных, сбор информации и составление базы данных, составление рукописи

Николаева Татьяна Яковлевна – концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи

Оконешникова Людмила Тимофеевна – сбор данных

Authors' contribution

Nadezhda Y. Gorokhova – patient care, neurological examination of patients, data collection and database compilation, manuscript drafting

Tatyana Y. Nikolaeva – concept and design of the study, critical revision of the manuscript text.

Lyudmila T. Okoneshnikova – data collection.

Конфликт интересов

Один из авторов – Т.Я. Николаева, является членом редакционного совета журнала «Вестник СВФУ им. М.К. Аммосова». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Conflict of interests

One of the authors – Tatyana Y. Nikolaeva is a member of editorial board of Vestnik of North-Eastern Federal University. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this article.

Поступила в редакцию / Submitted 17.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 9.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.831-001.34/ 616.8-009.24

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-46-58>

Оригинальная научная статья

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ СУДОРОЖНЫЕ СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ

В.И. Гузева¹, В.В. Гузева¹, О.В. Гузева¹, И.В. Охрим¹,
М.А. Разумовский¹, В.В. Орел¹, Г.М. Пшенникова²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»,
г. Якутск, Россия

Аннотация

Пароксизмальные состояния обнаруживают у 8–26 % детей, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ). Возникновение после ЧМТ ранних судорог эпилептического характера делает прогноз заболевания менее благоприятным. Цель работы заключалась в оценке вероятности развития у детей в остром периоде посттравматической эпилепсии, изучении длительности проявления посттравматических последствий в отдаленном периоде, обосновании методов терапии и прогноза на основе данных о характере ЧМТ, клинического и инструментального обследований. Проведено обследование 81 ребенка с ЧМТ в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. По результатам диагностики тяжести ЧМТ у детей в 58 % случаев установлены легкая, в 19,8 % – средне-тяжелая и в 22,2 % – тяжелая ЧМТ. Регистрация ЭЭГ проводилась у 39 (65 %) мальчиков и 21 (35 %) девочки с ЧМТ в остром периоде. Представленность эпилептиформной активности на ЭЭГ коррелировала с тяжестью травмы. В 41,2 % случаев установлена посттравматическая эпилепсия и в 23,5 % случаев возникал риск ее формирования. Лечение детей с ЧМТ в 34,6 % случаев проводилось антиэпилептическими препаратами (АЭП). В результате лечения у 23 (82,1 %) детей с посттравматической эпилепсией приступы прекратились, а у 5 (17,9 %) детей они продолжались. Диагностика, прогноз и назначение лечения последствий ЧМТ различной тяжести у детей должны проводиться на основе комплекса всех клинико-anamnestических, включая анализ частоты и структуры посттравматических приступов, и инструментальных данных. Целесообразно выделять у детей после ЧМТ судорожные синдромы с низкой вероятностью появления посттравматической эпилепсии; судорожные синдромы, при которых посттравматическая эпилепсия имеет большую вероятность возникновения; эпилепсию.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматическая эпилепсия, ранние судорожные приступы, поздние судорожные приступы, судорожный синдром, ЭЭГ, МРТ, КТ, антиэпилептические препараты, прогноз

Для цитирования: Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В., Охрим И.В., Разумовский М.А., Орел В.В., Пшенникова Г.М. Посттравматические судорожные синдромы у детей. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-46-58>

Original article

POST-TRAUMATIC CONVULSIVE SYNDROMES IN CHILDREN

Valentina I. Guzeva¹, Viktoria V. Guzeva¹, Oksana V. Guzeva¹, Inna V. Okhrim¹,
Mikhail A. Razumovsky¹, Vyacheslav V. Orel¹, Galina M. Pshennikova²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation

²North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation

Abstract

Paroxysmal conditions are found in 8-26 % of children who have traumatic brain injury (TBI). The occurrence of early epileptic seizures after TBI makes the prognosis of the disease less favorable. Purpose was to evaluate the

possibility of occurrence in the acute period of post-traumatic epilepsy in children, to study the duration of post-traumatic effects in the longterm, and to substantiate treatment methods and prognosis based on data on the type of TBI, clinical and instrumental examinations. Materials. 81 children with TBI aged from 2 months to 18 years were examined. Results. According to diagnostics results was determined the severity of TBI in children: mild was found in 58 % of the cases, moderate – in 19.8 % and severe TBI – in 22.2 %. EEG recording was performed in 39(65 %) boys and 21(35 %) girls with TBI in acute period. The representation of epileptiform activity on the EEG correlated with the severity of the injury. Post-traumatic epilepsy was found in 41.2 % of the cases, and in 23.5 % of the cases there was a risk of its formation. In 34.6 % of the cases, children with TBI were treated with antiepileptic drugs (AEDs). As a result of treatment, seizures stopped in 23 (82.1 %) children with post-traumatic epilepsy, and they continued in 5(17.9 %) children. Main conclusions. Diagnosis, prognosis and treatment of the consequences of TBI of different severity in children should be carried out taking into account the anamnesis, frequency and structure of post-traumatic seizures, EEG, CT and MRI data. It is advisable to identify convulsive syndromes in children after TBI with a low probability of the occurrence of post-traumatic epilepsy; convulsive syndromes in which post-traumatic epilepsy is more likely to occur; epilepsy.

Keywords: traumatic brain injury, post-traumatic epilepsy, early seizures, late seizures, seizure syndrome, EEG, MRI, CT, antiepileptic drugs, prognosis

For citation: Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Okhrim I.V., Razumovsky M.A., Orel V.V., Pshennikova G.M. Post-traumatic convulsive syndromes in children. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-46-58>

Введение

Особенностями эпилепсии в детском возрасте являются наличие множества клинических форм и электрофизиологических изменений, которые недостаточно изучены и нуждаются в проведении дополнительного анализа. На наш взгляд, необходимо уделить особое внимание изучению патофизиологических механизмов заболевания, методам лечения, требующим индивидуального подхода в каждом случае [1,2].

Возникновение судорожных приступов после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у детей вызывают с появлением посттравматической эпилепсии, которое относится к состояниям пароксизмального характера в результате ЧМТ. Они не систематизированы в соответствии с вариантами клинического развития и прогноза.

Посттравматическая эпилепсия характеризуется судорожными приступами, отсутствующими у пациента до травмы и появляющимися только после получения травмы. Приступы после травмы, возникающие в течение первой недели, рассматриваемой как острый период заболевания, называют ранними, приступы, появляющиеся после окончания острого периода, т.е. не ранее, чем через неделю после ЧМТ, – поздними [2].

Актуальность темы. Пароксизмальные состояния обнаруживают, по разным данным, у 8–26 % детей, перенесших ЧМТ [2, 3]. Эпилепсия проявляется у 30–50 %.

Развитие ранних приступов посттравматической эпилепсии наблюдается не более, чем у 3 % детей с ЧМТ, при тяжелой ЧМТ – примерно в 30 % случаев. Частота ранних приступов эпилептического характера у детей в остром периоде коррелирует с тяжестью повреждений, и их развитие у детей младшего возраста отмечается достоверно чаще, чем у детей старшего возраста. Возникновение после ЧМТ ранних судорог эпилептического характера делает прогноз заболевания менее благоприятным [4].

Первичные повреждения мозга в остром периоде, имеющие травматический характер и связанные с появлением эпилептических приступов, свидетельствуют о наличии неспецифических реакций в виде корковых нарушений на внешнее грубое физическое воздействие.

Эпилептическая активность обусловлена многими факторами, в числе которых заметную роль играют [5]:

- генетическая предрасположенность;
- нарушения клеточного иммунитета;

- нарушения гуморального иммунитета;
- нарушение взаимодействия гуморально-эндокринной и вегетативной регуляции.

Повреждения черепа и головного мозга проникающего характера в половине случаев приводят к эпилепсии, которая реже проявляется в течение недели после травмы, а в подавляющем большинстве случаев – во временном интервале до двух лет, а затем вероятность ее возникновения неуклонно уменьшается и достигает в пятилетний период значений в популяции.

Непосредственно после ЧМТ или на протяжении 24 часов у детей часто появляются генерализованные судороги.

Различный характер повреждения мозга определяет появление большого числа клинических форм посттравматических судорожных состояний у детей. Фокальный тип эпилептических приступов чаще наблюдается у детей с ушибами мозга, приступы генерализованного и вторично-генерализованного характера чаще отмечаются у детей при сдавлении мозга [2]. В возникновении эпилептических приступов играет роль локализация области поражения головного мозга при ЧМТ. Исследование структуры приступов, анализ показаний ЭЭГ и МРТ служат основой диагностики посттравматических судорожных состояний у детей [6].

Возникновение судорожного приступа в течение суток после травмы, проникающая ЧМТ, контузионные корковые очаги, внутричерепные гематомы и вдавленные переломы черепа служат факторами повышенного риска развития эпилепсии [7].

Наиболее высокой информативностью из современных нейрофизиологических методов имеет ЭЭГ: регистрируются дизритмия, нарушение частоты колебаний, признаки патологической медленной активности, диффузные общемозговые изменения и другие отклонения [8].

Наличие проникающей ЧМТ вызывает длительные изменения на ЭЭГ. В отдаленном периоде заболевания при отсутствии нарушений гемо- или ликвородинамического характера эти изменения связаны с появлением либо эпилептиформной локальной, либо медленной активности.

В посттравматическом периоде восстановление ЭЭГ, согласно литературным источникам, происходит в различные сроки, однако чаще отмечается период протяженностью от полугода до года.

Для прямой неинвазивной визуализации внутричерепного содержимого используются КТ и МРТ.

Цель работы заключалась в оценке вероятности развития у детей в остром периоде посттравматической эпилепсии, изучении длительности проявления посттравматических последствий в отдаленном периоде, обосновании методов терапии и прогноза на основе данных о характере ЧМТ, клинического и инструментального обследований.

Материал и методы исследования

В СПбГПМУ на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики проведено обследование 81 ребенка в возрасте от нескольких месяцев до 18 лет, перенесших черепно-мозговую травму легкой, средне-тяжелой или тяжелой степени.

Диагноз детей с ЧМТ подтверждался результатами клинического и инструментального обследования. Клиническое исследование детей с ЧМТ включало:

- анализ результатов клинико-anamnestического обследования;
- результаты изучения неврологического статуса;
- результаты инструментального обследования;
- данные об осложнениях посттравматического характера;
- анализ методов и результатов терапии.

Использовалась рутинная методика ЭЭГ по стандартной схеме.

Статистический анализ результатов проводился с помощью непараметрического точного метода Фишера (ТМФФ) [1] с уровнем значимости $p_{\text{тмф}} \leq 0,1$ ($P \geq 0,9$).

Результаты исследования и их обсуждение

Большое число детей с травмой оказалось в группе с возрастом не более 3 лет, а наименьшее число детей – в подростковой группе 12 – 15 лет.

В течение 48 часов после травмы дети были госпитализированы только в 44,4 % случаях.

Таблица 1

Число детей с ЧМТ в выделенных возрастных группах в % от всех детей

Table 1

Number of children with TBI in selected age groups as % of all children

Группы детей		Возраст и число детей						Всего
разделение по возрасту		Не более 3 лет	С 3 до 6 лет	С 6 до 9 лет	С 9 до 12 лет	С 12 до 15 лет	С 15 до 18 лет	
число детей	абс.ч.	23	15	11	14	8	10	81
	%	28,4	18,5	13,6	17,1	9,9	12,6	100
число мальчиков	абс.ч.	2	11	6	11	3	6	49
	%	14,8	13,6	7,4	13,6	3,7	7,4	60,5
число девочек	абс.ч.	11	4	5	3	5	4	32
	%	13,6	4,9	6,2	3,7	6,2	4,9	39,5

Основными травмами явились бытовая, в ДТП, травмы на улице, спортивные травмы в процессе неорганизованных занятий (табл. 2). В 6,2 % случаях бытовая травма сочеталась с дополнительной травмой в анамнезе: в 2 (40 %) случаях с участием транспорта, в 3 (60 %) случаях – с травмой иного характера.

В отличие от взрослых больных, промежуточный период ЧМТ у детей распространяется на значительно больший интервал времени [9]. Отдаленный период при ЧМТ с прогрессирующим течением во времени неограничен.

Таблица 2

Распределение различных травм у детей с ЧМТ

Table 2

Distribution of various injuries in children with TBI

Вид травмы	Число детей		Число мальчиков		Число девочек	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Бытовая	39	48,2	20	24,7	19	23,5
Бытовая травма в сочетании с травмой в ДТП	2	2,5	1	1,2	1	1,2
Бытовая травма в сочетании с другими травмами	3	3,7	3	3,7	0	0
В ДТП	21	25,9	15	18,5	6	7,4
На улице и занятиях неорганизованным спортом	16	19,8	10	12,4	6	7,4
Всего	81	100	49	60,5	32	39,5

В результате диагностики тяжести ЧМТ у детей в 58 % случаев установлена легкая, в 19,8 % – средне-тяжелая и в 22,2 % – тяжелая ЧМТ (рис. 1).

Тяжелая ЧМТ у детей характеризовалась значимо более высокой частотой ($p_{\text{тмф}} \leq 0,1$) очаговых неврологических симптомов (рис. 2), чем в случаях легкой или средне-тяжелой ЧМТ. Так, поражение черепных нервов, спастический право- левосторонний гемипарез и двигательные нарушения при тяжелой ЧМТ выявлены в 50 %, 81,8 % и 76,9 % случаев.

Согласно анамнезу, в 6,2 % случаев у детей имела наследственность по эпилепсии, большинство из них имели легкую степень ЧМТ.

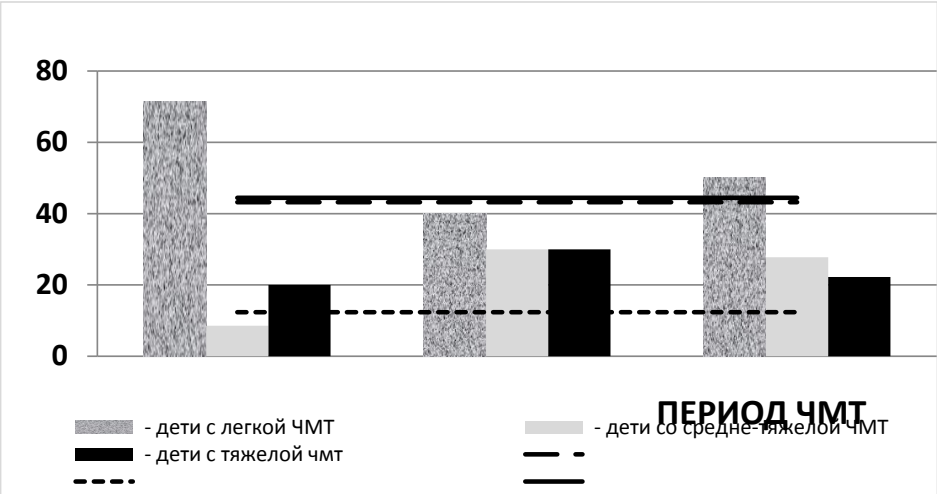


Рис. 1. Распределение обследованных детей в различные периоды заболевания в зависимости от тяжести заболевания

Fig. 1. Distribution of examined children in different periods of the disease depending on the severity of the disease

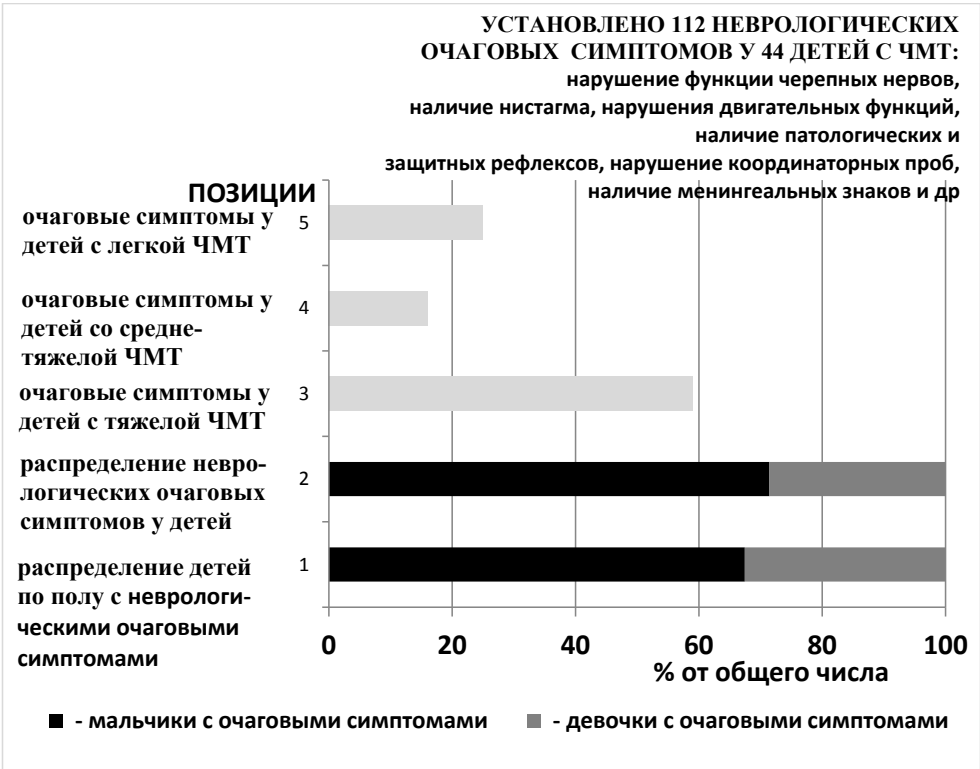


Рис. 2. Распределение детей по тяжести ЧМТ и с очаговыми неврологическими симптомами

Fig. 2. Distribution of children according to the severity of TBI and with focal neurological symptoms

При тяжелой ЧМТ частота очаговых неврологических симптомов у детей наблюдалась зна-
чительно ($p_{\text{тмф}} \leq 0,1$) чаще, чем при легкой и средне-тяжелой ЧМТ. Поражение черепных нервов у
детей с тяжелой ЧМТ зафиксировано в 14,8 % случаев, спастический право- левосторонний

гемипарез – в 24,6 % случаев, нарушение координации – 11,2 % случаев, менингеальные знаки – в 4,9 % случаев. Данные о наличии приступов у обследованных детей в зависимости от тяжести ЧМТ и периода заболевания представлены ниже (табл. 3).

Таблица 3

Приступы у детей с ЧМТ различной тяжести, выявленные в разные периоды обследования

Table 3

Seizures in children with TBI of varying severity, identified at different periods of the examination

Степень тяжести ЧМТ или период обследования детей	Число детей с ранними приступами		Число детей с поздними приступами	
	Степень тяжести ЧМТ			
	абс.ч.	%	абс.ч	%
Дети с тяжелой ЧМТ	5	17,9	17	60,7
Дети со средне-тяжелой ЧМТ	3	10,7	0	0
Дети с легкой ЧМТ	3	10,7	0	0
Все дети	11	39,3	17	60,7
Период обследования				
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Отдаленный период обследования детей	7	25	15	53,6
Промежуточный период обследования детей	1	3,6	2	7,1
Острый период обследования детей	3	10,7	0	0
Все дети	11	39,3	17	60,7

Частота приступов у детей с посттравматической эпилепсией в зависимости от тяжести ЧМТ наглядно представлена ниже (табл. 4).

Таблица 4

Результаты исследования частоты проявления эпилептических приступов у детей с ЧМТ различной тяжести

Table 4

Results of the study of the frequency of epileptic seizures in children with TBI of varying severity

Тяжесть ЧМТ	Характер приступов						Всего	
	Единичные – не чаще 1 раза в год и с ремиссией		Средней частоты – от 2 раз в год до 1 раза в неделю		Частые – 2 и более раз в неделю			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч	%
Дети с легкой ЧМТ	8	28,6	4	14,3	2	7,1	14	50
Дети со средне- тяжелой ЧМТ	2	7,1	2	7,1	2	7,1	6	21,4
Дети с тяжелой ЧМТ	2	7,1	2	7,1	4	14,3	8	28,6
Всего	12	42,8	8	28,5	8	28,5	28	100

Регистрация ЭЭГ проводилась у большинства детей с ЧМТ различной тяжести, в числе которых 39 (65 %) мальчиков и 21 (35 %) девочки в острый период травмы (рис. 3, 4, 5).



Рис. 3. Основные данные ЭЭГ детей с легкой ЧМТ

Fig. 3. Basic EEG data of children with mild TBI

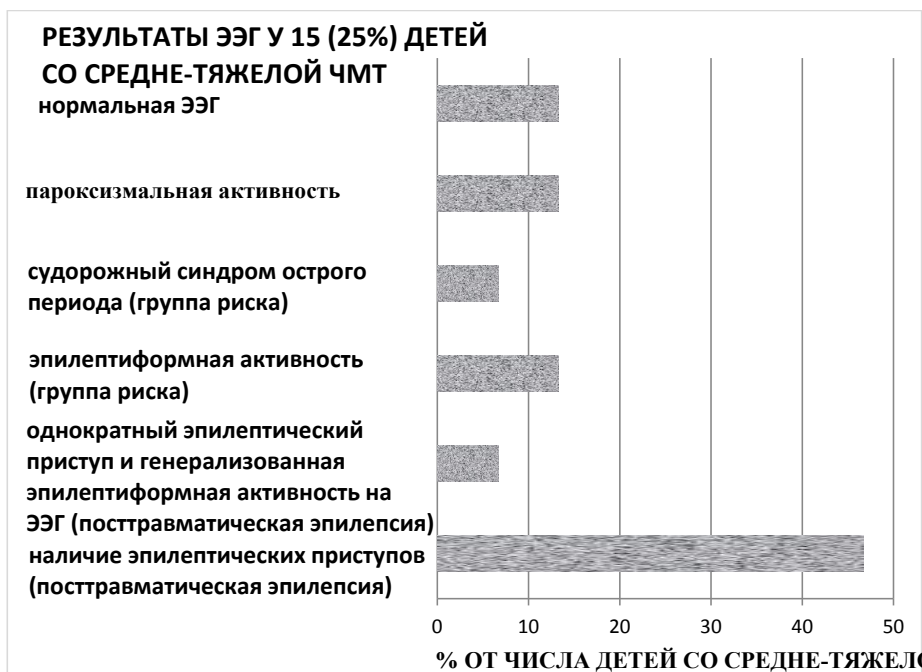


Рис. 4. Основные данные ЭЭГ детей со среднетяжелой ЧМТ

Fig. 4. Basic EEG data of children with moderate TBI



Рис. 5. Основные данные ЭЭГ детей с тяжелой ЧМТ

Fig. 5. Basic EEG data of children with severe TBI

Таким образом, представленность эпилептиформной активности на ЭЭГ коррелирует с тяжестью травмы. В 41,2 % случаев установлена посттравматическая эпилепсия, в 23,5 % случаев возникал риск ее формирования. Группу детей с посттравматической эпилепсией составили 21 (75 %) мальчик и 7 (25 %) девочек, группу риска по развитию эпилепсии – 13 (68,4 %) мальчиков и 6 (31,6 %) девочек. Число мальчиков и девочек с посттравматической эпилепсией и в группе риска достоверно различалось ($p_{\text{тмф}} = 0,00018$ и $p_{\text{тмф}} = 0,02083$, соответственно).

Лечение детей с ЧМТ в 34,6 % случаев проводилось антиэпилептическими препаратами (АЭП), а в 65,4 % случаев – без назначения АЭП. АЭП назначались 20 (40,8 %) мальчикам и 7 (21,9 %) девочкам с посттравматической эпилепсией, 1 (2 %) мальчику с легкой ЧМТ. В 75 % случаев использовалась монотерапия, в 25 % случаев – политерапия.

Чаще других АЭП использовались вальпроаты, в монотерапии дети получали лекарство в 57,14 % случаев, а в политерапии – в 83,3 % случаев. Всем детям с ЧМТ назначались препараты, оказывающие положительное влияние на метаболизм мозга: ацетазоламид, аминокислота, пиридоксин, толперизон, калия и магния аспарагинат и другие.

В результате лечения у 23 (82,1 %) детей с посттравматической эпилепсией приступы прекратились, у 5 (17,9 %) детей приступы продолжались.

На фоне лечения АЭП у 4 (19,0 %) мальчиков с посттравматической эпилепсией и 4 (30,8 %) мальчиков из группы риска по развитию эпилепсии с полученной впервые тяжелой ЧМТ обнаружены повреждения мозга, костей черепа и гематомы, требующие операционного вмешательства. Двум детям с посттравматической эпилепсией операции проводили в отдаленном периоде, а остальным детям – в остром периоде заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Клинические данные оперированных детей

Table 5

Clinical data of operated children

Позиции	Условные номера детей							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст при ЧМТ (месяцев)	15	60	6,4	2,3	48	180	216	7
Возраст при обследовании (месяцев)	84	144	6,4	2,3	48	180	216	7
Период проведения обследования	отдаленный	отдаленный	острый	острый	острый	острый	острый	острый
Основные посттравматические последствия	повреждения мозга и костей черепа, гематома, киста	повреждения мозга и костей черепа, гематома, гидроцефалия	повреждения мозга и костей черепа, гематома, повреждение черепных нервов	повреждения мозга и костей черепа, гематома	повреждения мозга и костей черепа, гематома, перелом костей черепа, киста	повреждения мозга и костей черепа, гематома	повреждения мозга и костей черепа, гематома, повреждение черепных нервов	повреждения мозга и костей черепа, гематома
Наличие эпилепсии или вероятность ее формирования	эпилепсия посттравматическая	эпилепсия посттравматическая	эпилепсия посттравматическая	эпилепсия посттравматическая	группа риска	группа риска	группа риска	группа риска
Основной диагноз	посттравматические повреждения мозга и костей черепа	посттравматические повреждения мозга и костей черепа	посттравматические повреждения мозга и костей черепа, посттравматические осложнения	посттравматические повреждения мозга и костей черепа	посттравматические повреждения мозга и костей черепа, судорожный синдром в остром периоде	посттравматические повреждения мозга и костей черепа, судорожный синдром в остром периоде	посттравматические повреждения мозга и костей черепа, судорожный синдром в остром периоде	посттравматические повреждения мозга и костей черепа, однократный эпилептический приступ

Цель операции	трепанация черепа	извлечение инородного тела	установка датчика ICP	трепанация черепа в правой теменной области, удаление очага эпидуральной гематомы	трепанация черепа и удаление эпидуральной гематомы в правой затылочной области	Трепанация черепа, удаление гематом, санация очага ушиба; удаление мозгового детрита и пластика теменной кости; аутокраниопластика	трепанация черепа и удаление гематомы; трахеотомия; проведение аутокраниопластики	трепанация черепа и удаление гематом
---------------	-------------------	----------------------------	-----------------------	---	--	--	---	--------------------------------------

До операции эпилептические приступы наблюдались у 4 (50 %) детей, после нее на фоне антиэпилептической терапии приступы отсутствовали у всех детей. Амбулаторное и реабилитационное долечивание после операции рекомендованы 7 (87,5 %) детям, повторная операция проводилась 1 (12,5 %) ребенку.

Исследование посттравматических осложнений с применением современных инструментальных методов проведено у всех обследованных детей. В соответствии с клиническими показаниями дети получили в стационаре терапевтическое лечение, в необходимых случаях и хирургическое лечение.

Прием препаратов, улучшающих метаболизм мозга, рекомендован большинству детей. Неврологический осмотр и ЭЭГ-контроль рекомендованы детям с эпилепсией и с риском возникновения посттравматической эпилепсии.

Выводы

1. Дети старшего возраста после ЧМТ с наличием посттравматических последствий госпитализируются позже, чем дети младшего возраста. Дети до трехлетнего возраста черепно-мозговую травму получали чаще, чем дети другой возрастной группы. Бытовая травма характерна для большинства детей. ЧМТ среднетяжелой и тяжелой степени у детей диагностируется в почти одинаковом числе случаев, в то время как легкая ЧМТ отмечается в большинстве случаев.

2. Диагностика, прогноз и назначение лечения последствий ЧМТ различной тяжести у детей должны проводиться на основе комплекса всех клиническо-анамнестических, включая анализ частоты и структуры посттравматических приступов, и инструментальных данных.

3. Полученные результаты с учетом данных ЭЭГ указывают, что среди судорожных синдромов, возникающих после ЧМТ, целесообразно выделять:

- судорожные синдромы с низкой вероятностью развития посттравматической эпилепсии; наблюдение этих детей проводится без назначения антиэпилептических препаратов в течение 2-3 лет. В остром периоде заболевания такими синдромами являются судорожные приступы при наличии нормальной ЭЭГ или ЭЭГ с пароксизмальной активностью при отсутствии приступов, а также в случае нормальной ЭЭГ у ребенка без приступов, но с наличием родственников с эпилепсией.

- судорожные синдромы, при которых посттравматическая эпилепсия имеет большую вероятность возникновения, необходима диспансеризация детей в течение 3-5 и более лет с индивидуальным назначением АЭП. К ним относятся редкие пароксизмы, наблюдаемые в промежутках

точном или отдаленном периоде заболевания, при нормальной ЭЭГ, также приступы, возникающие после ЧМТ и сопровождающиеся эпилептической активностью на ЭЭГ;

- эпилепсию, которая требует проведения длительной, не менее 5 лет, терапии антиэпилептическими препаратами.

Литература

1. Гублер Е.В. *Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии*. Москва: Медицина; 1990:175.
2. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А. и др. *Эпилепсия у детей*. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК»; 2016:270-322.
3. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК»; 2016:361.
4. Pearl PL, McCarter R, McGavin CL, et al. *Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy*. *Epilepsia*. 2013;54(9):135-137. DOI: 10.1111/epi.12326
5. Щёголева Л.С., Поповская Е.В., Шашкова Е.Ю. и др. *Иммунологическая реактивность в первые сутки после черепно-мозговой травмы*. *Экология человека*. 2017;(5):47-53. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-47-53
6. Илиев Р.Т., Достаева Б.С. *Посттравматическая эпилепсия*. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2015;(5):383-385.
7. Заваденко Н.Н., Холин А.А., Орлова Е.В., Проскуряков К.В. *Посттравматическая эпилепсия у детей и подростков*. Фарматека. 2014;1(274):18-22.
8. Мишнякова Л.П., Сергеева Е.А., Воробьев В.Д. *Клинико-нейрофизиологические исследования и методы нейровизуализации при эпилепсии в раннем и отдаленном периодах тяжелой черепно-мозговой травмы*. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;(2):145-148.
9. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК»; 2016:361-377.

References

1. Gubler E.V. *Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics*. Moscow: Meditsina; 1990:175 (in Russian).
2. Guzeva V.I., Belousova E.D., Karlov V.A., et al. *Epilepsy in children*. In: Federal'noe rukovodstvo po detskoj neurologii [Federal guidelines for pediatric neurology]. Ed. V.I. Guzeva. Moscow: ООО "МК"; 2016:270-322 (in Russian).
3. Federal'noe rukovodstvo po detskoj neurologii [Federal guidelines for pediatric neurology]. Ed. V.I. Guzeva. Moscow; 2016:361 (in Russian).
4. Pearl P.L., McCarter R., McGavin C.L., et al. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(9):135–137. DOI: 10.1111/epi.12326
5. Shchegoleva L.S., Popovskaya E.V., Shashkova E.Yu., et al. Immunological reactivity in the first day after traumatic brain injury. *Human ecology*. 2017;(5):4753 (in Russian). DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-47-53
6. Iliev R.T., Dostaeva B.S. Post-traumatic epilepsy. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2015;(5):383–385 (in Russian).
7. Zavadenko N.N., Kholin A.A., Orlova E.V., Proskuryakov K.V. Post-traumatic epilepsy in children and adolescents. *Farmateka*. 2014;1(274):18–22 (in Russian).
8. Mishnyakova L.P., Sergeeva E.A., Vorobyov V.D. Clinical and neurophysiological studies and neuroimaging methods in epilepsy in the early and late periods of severe traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;(2):145–148 (in Russian).
9. Federal guidelines for pediatric neurology. Ed. V.I. Guzeva. Moscow: ООО "МК"; 2016:361–377 (in Russian).

Сведения об авторах

ГУЗЕВА Валентина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, глав. внешт. детский специалист по неврологии МЗ РФ, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Адрес: Россия, Санкт-Петербург, viktoryka@mail.ru <https://orcid.org/0009-0002-3493-1041>

ГУЗЕВА Оксана Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Адрес: Россия, Санкт-Петербург, oksanadoc@bk.ru <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>

ГУЗЕВА Виктория Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Адрес: Россия, Санкт-Петербург, viktoryka985@mail.ru <https://orcid.org/0009-0000-7834-3300>

РАЗУМОВСКИЙ Михаил Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Адрес: Россия, Санкт-Петербург, 9414784@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0734-934X>

ОХРИМ Инна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. ochrim@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-0020-6714>

ОРЕЛ Вячеслав Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. orelvyach@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3083-0481>

ПШЕННИКОВА Галина Максимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, pshennikovagm@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1804-156X> -89142751741 (контактное лицо для переписки).

About the authors

GUZEVA, Valentina I., Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Pediatric Neurologist of the Russian Ministry of Health, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0009-0002-3493-1041, e-mail: viktoryka@mail.ru

GUZEVA, Oksana V., Dr. Sci. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-3639-4860, e-mail: oksanadoc@bk.ru,

GUZEVA, Victoria V., Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation, DCRFRBDFTN, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7834-3300>, e-mail: viktoryka985@mail.ru

OKHRIM, Inna V., Cand. Sci. (Medicine), docent of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg, ochrim@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-0020-6714>

Vyacheslav V. Orel, Cand. Sci. (Medicine), docent of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg, orelvyach@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3083-0481>

Michail A. Razumovskii, Cand. Sci. (Medicine), docent of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg, 9414784@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0734-934X>

Galina Maks. Pshennikova, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of neurology and psychiatry NEFU, pshennikovagm@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1804-156X>

Вклад авторов

Гузева В.И. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, утверждение версии для публикации.

Гузева В.В. – сбор и анализ информации, интерпретация результатов, научное редактирование.

Гузева О.В. – написание текста статьи, научное редактирование.

Охрим И.В. – статистический анализ данных.

Разумовский М.А. – составление графиков и таблиц.

Орел В.В. – сбор и обработка материала.

Пшенникова Г.М. – составление литературного обзора.

Authors' COntribution

V.I. Guzeva – conceptualization and design, scientific editing, approval of the version for publication.

V.V. Guzeva – data collection and analysis, results interpretation, scientific editing.

O.V. Guzeva – article writing, scientific editing.

I.V. Okhrim – statistical data analysis.

M.A. Razumovsky – compilation of graphs and tables.

V.V. Orel – data collection and processing.

G.M. Pshennikova – literature review.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests

The authors declares no relevant conflict of interest.

Поступила в редакцию / Submitted 1.02.2026

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.89-008.437.4

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-59-69>

Научный обзор

НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

Д.А. Нурматова¹, Н.Г. Жукова², З.Ф. Сайфитдинхужаев^{2*}¹Городская детская клиническая больница № 1,
г. Ташкент, Республика Узбекистан²Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск, Российская Федерация

*sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Аннотация

Тиковые расстройства, в том числе синдром Жили де ля Туретта, представляют собой патологию психоневрологического развития и распространены в детской популяции. Клинические проявления этих расстройств варьируются в зависимости от индивидуальных особенностей, возраста, пола и наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Патофизиология этих расстройств включает комбинацию генетических, экологических, психологических, иммунологических и нейробиологических факторов. С точки зрения фундаментальной нейрофизиологии синдром Жили де ля Туретта связывают с нейрохимическим дисбалансом моноаминов и структурно-функциональными изменениями, затрагивающими нейронные сети, обеспечивающие двигательные акты: базальные ганглии, таламус и поясная кора. Существующие исследования демонстрируют вовлечение гораздо большего количества областей мозга, таких как префронтальная кора и мозжечок. В данной статье представлены последние исследования, описывающие нейроанатомические особенности у пациентов с синдромом Жили де ля Туретта. Выявлена связь клинических проявлений заболевания с морфометрическими характеристиками базальных ганглиев, таламуса, мозжечка, поясной извилины и префронтальной коры пациентов с синдромом Жили де ля Туретта.

Ключевые слова: синдром Жили де ля Туретта, нейроанатомия, тики, базальные ганглии, моноамины, префронтальная кора.

Для цитирования: Нурматова Д.А., Жукова Н.Г., Сайфитдинхужаев З.Ф. Нейроанатомические особенности при синдроме Жили де ля Туретта. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-59-69>

Review

NEUROANATOMICAL FEATURES IN GILES DE LA TOURETTE SYNDROME

Dilorom A. Nurmatova¹, Natalia G. Zhukova²,
Zaynutdikhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev^{2*}¹City Children's Clinical Hospital No. 1, Tashkent, Republic of Uzbekistan²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

*sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Abstract

Tic disorders, in particular Tourette syndrome, are a neurodevelopmental disorder common in the pediatric population. The clinical manifestations of these disorders vary greatly depending on individual characteristics, age, gender, and the presence or absence of comorbidities. The pathophysiology of these disorders is believed to involve a combination of genetic, environmental, psychological, immunological, and neurobiological factors. From a fundamental neurophysiological perspective, Tourette syndrome is associated with a neurochemical imbalance of monoamines and structural and functional changes affecting, in particular, neural networks involved

in the processing and coordination of movements: the basal ganglia, thalamus, motor cortex, and cingulate cortex. To date, studies have demonstrated the involvement of many more brain areas, such as the prefrontal cortex and cerebellum. This article presents the latest research on neuroanatomical features in patients with Tourette syndrome and healthy individuals. During the analysis of the literature, a connection was found between the clinical manifestations of the disease and the morphometric characteristics of the basal ganglia, thalamus, cerebellum, cingulate gyrus and prefrontal cortex of patients.

Keywords: Gilles de la Tourette syndrome, neuroanatomy, tics, basal ganglia, monoamines, prefrontal cortex

For citation: Nurmatova Dilorom A., Zhukova Natalia G., Sayfitdinkhuzhaev Zaynutdikhuzha F. Neuroanatomical features in Gilles de la Tourette syndrome. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-59-69>

Введение

Синдром Жили де ля Туретта (СТ) представляет собой самую тяжелую форму тикозных гиперкинезов и характеризуется наличием множественных двигательных тиков, также одного или нескольких тиков вокального характера. В основе заболевания лежат тикозные гиперкинезы – быстрые насильственные, стереотипные движения, которые напоминают произвольные и затрагивают мышцы лица, тела и конечностей, при этом меняются по выраженности в течение дня, провоцируются волнением, умственной и физической нагрузкой и исчезают во сне [1]. Первые клинические проявления СТ появляются в детском возрасте – в среднем с 4 до 7 лет [3]. Диагностические критерии СТ, согласно МКБ-10 (F.95.2), представлены следующими симптомами [2]: 1) множество двигательных и один или более голосовых тиков, хотя не всегда одновременно; 2) тики возникают много раз в течение дня, обычно приступообразно, практически ежедневно или с перерывами, в течение года и более; 3) количество, частота, сложность, выраженность и локализация тиков меняются; 4) тик не связан с такими заболеваниями, как болезнь Гентингтона, вирусный энцефалит, интоксикации или лекарство-индуцированные двигательные расстройства.

Тикозные гиперкинезы остаются одной из самых актуальных проблем неврологии и психиатрии. В детской популяции, по данным В. Kadesjö и С. Gillberg (2000), распространенность тиков варьирует от 0,5 % до 1,1 % [4]. Согласно эпидемиологическому исследованию 2018 года среди детей в возрасте от 6 до 16 лет в Китае распространенность тикозного расстройства составила 2,5 % [5]. Распространенность СТ у детей в Бразилии составляет 0,43 %, достигая максимума в 1 % к 9-летнему возрасту [6]. N. Khalifa и A. von Knorring (2007) [7] выявили СТ у 0,6 % школьников, что обуславливает социальные и психологические проблемы интеграции детей-школьников с тикозными гиперкинезами в общеобразовательный процесс и продуктивное взаимодействие пациентов с нормотипичными детьми. У населения взрослого возраста СТ встречается в 5-10 раз реже, чем у детей, по разным оценкам, от 50 до 659 случаев на 1 000 000 взрослого населения [6]. Результаты М. Bloch и соавт. (2006) указывают, что 25 % тиков, когда-то существовавших у детей, сохраняется у взрослой популяции [6]. Таким образом, именно в детском возрасте наблюдается максимальная обращаемость к врачам больных тиками и СТ, и соответственно для таких пациентов необходимы индивидуальные подходы к диагностике, реабилитации, медикаментозной и поведенческой терапии.

Для верификации правильного диагноза СТ важно помнить, что симптомы могут быть вызваны, например, употреблением наркотиков или неврологическими заболеваниями, такими как миоклонус, хорей Гентингтона, синдром беспокойных ног, или нейропсихологическими расстройствами, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности и обсессивно-компульсивное расстройство. Необходимо оценивать наличие или отсутствие определенных симптомов характерных для СТ [10]: 1) Способность пациента произвольно осуществлять тормозящий контроль над проявлением тика. 2) Наличие «предвестниковых импульсов», то есть неструктурированных ощущений, восприятий или психических переживаний, возникающих

в результате усиления внутреннего напряжения, которое предшествует и находит последующее облегчение в выражении тика. 3) Изменчивость, когда тики могут различаться по продолжительности, частоте, интенсивности и месту двигательного или вокального акта, что четко отличает их от чисто неврологических стереотипий, наблюдаемых, например, при болезни Паркинсона или хорее.

Патофизиология синдрома Туретта. Значительную роль в патогенезе СТ отводят нарушению обмена дофамина, именно избыточному выбросу в синапсах полосатого тела, что приводит к нейромедиаторному дисбалансу в нейронной сети неокортекс – стриатум – таламус – неокортекс. Генетические исследования ассоциации СТ с мутациями генов дофаминовых рецепторов DRD2 (dopamine receptor D2) и DRD4 (dopamine receptor D4) показали неоднозначные результаты. Так, Yanjie Qi и соавт. (2017) обнаружили у 674 больных СТ положительные связи с мутациями генов. В других исследованиях у 343 больных СТ корреляция мутаций дофаминовых рецепторов не была подтверждена. Эти данные объясняют дисэффективность фармакотерапии нейролептиками у 40-60 % больных СТ, вероятно, при мутациях генов дофаминовых рецепторов нейролептики не оказывают должного блокирующего действия на избыточную дофаминовую активность. Также изучали мутации в гене, кодирующем транспортёр дофамина DAT1 (dopamine transporter 1). По завершении исследования у 574 пациентов с СТ была выявлена связь с мутацией DAT1, а у 266 больных данная связь не прослеживалась [11]. По последней гипотезе, при СТ на уровне стриарной системы происходит некая ошибка счета информации, что ведет к произвольному движению, воспринимаемому в кортико-стриато-таламо-кортикальном пути как произвольное. В связи с этим предполагается возможность селективного воздействия на подкорковые структуры с целью снятия патологической программы. Дофаминергический кортико-стриато-таламо-кортикальный путь находится в постоянном взаимодействии с тормозной функцией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина. Роль серотонина в развитии тиков и СТ стала обсуждаться после того, как были обнаружены мутации в генах рецепторов серотонина 5-HTTLPR (serotonin transporter gene-linked polymorphic region), HTR2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C) и полиморфизмы гена транспортера серотонина SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4) [12, 13, 14]. В российских исследованиях [15], посвященных обмену моноаминов в нервной системе – дофамина, норадреналина и серотонина у пациентов с СТ детского возраста, была показана связь высокого содержания серотонина с вокальными тиками, а дофамина – с моторными, что позволяет проводить дифференцированную фармакотерапию в зависимости от выраженности вокальных или двигательных симптомов СТ. Дисфункция тормозных влияний в нейронных сетях рассматривается как одна из приоритетных гипотез патогенеза тиковых гиперкинезов. Исследование Tian Y. и соавт. (2011 год) показало, что несколько генов, связанных с рецепторами ГАМК4/ГАМК1 и никотиновым рецептором у больных с СТ, подвергаются аномальному, неправильно сплайсингу (от англ. splice – сращивать или склеивать концы чего-либо), что ведет к aberrантной (от лат. aberrans, «сбиться с пути», заблуждаться) конформации (от лат. conformation «форма, построение, расположение») рецептора, к нарушению нормального функционирования и появлению тиков [16].

Нейроанатомические особенности при синдроме Туретта. Несмотря на доказанные генетические, перинатальные и иммунологические компоненты патогенеза тиковых гиперкинезов, на сегодня нет четкого понимания этиопатогенетических механизмов возникновения и развития заболевания. В последние годы детально изучаются функциональные и структурные изменения, характерные для СТ, затрагивающие множество корковых и подкорковых структур, в частности базальные ганглии. Согласованная деятельность кортико-стриато-таламо-кортикального путей координирует сложные двигательные акты, кроме того, эти же пути интегрированы в регуляцию эмоциональных и когнитивных функций [17, 18]. Однако отсутствует исчерпывающая нейробиологическая модель, способная объяснить нейрональную динамику, лежащую в основе проявления или подавления тиков.

Цель работы – научный анализ основных доказательств структурных и функциональных аномалий в структурах мозга, вовлеченных в СТ.

Базальные ганглии относятся к моноаминергическим ядрам, участвующих в управлении и планировании произвольных движений. К ним относятся:

- 1) полосатое тело (состоящее из ядер: хвостатого, скорлупы, которые образуют чечевицеобразное ядро, и прилежащего ядра);
- 2) бледный шар, разделенный на внешнюю (латеральную) часть и внутреннюю (медиальную) части;
- 3) субталамическое ядро, таламус и черная субстанция.

Эти структуры действуют путем интеграции двигательных и/или когнитивных входов из коры и проецируются в полосатое тело, которое передает их в таламус, откуда информация возвращается в кору, где происходит планирование и выполнение двигательного акта. В период новорожденности, до полного развития корковых представительства, базальные ганглии являются высшими центрами движений. В большинстве исследований у пациентов с СТ было обнаружено снижение функционирования и уменьшение объема этих областей. Все это приводило к дисфункции стриарных ГАМК-ергических нейронных сетей, что приводит к чрезмерному высвобождению дофамина, из-за которого происходят тиковые гиперкинезы [19]. Последующие исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии выявили у пациентов с СТ морфологические изменения [20]. Так, Peterson B.S. и соавт. (2003) задокументировали уменьшение объема базальных ганглиев в группе из 150 пациентов (взрослых и детей) с СТ [21]. У детей наблюдалось уменьшение объема хвостатого ядра, у взрослых пациентов морфологические изменения были более распространенными, затрагивая не только хвостатое ядро, но и все структуры базальных ганглиев.

Интересные результаты касаются специфических вокальных тиков, характерных для СТ (постоянное покашливание, хрюканье, копролалия, повторение терминов и звуков). Несмотря на отсутствие определенных данных относительно механизмов и сетей, участвующих в их излучении, предполагается центральная роль прилежащего ядра и волокон, которые связывают его с лимбической системой, на животных моделях с участием приматов была продемонстрирована центральная роль прилежащего ядра [22]. Путем гиперстимуляции прилежащего ядра микроинъекцией бикукуллина-антагониста ГАМК исследователи вызвали сложные повторяющиеся вокализации, что подтверждает гипотезу о ГАМК дефиците при СТ.

Таламус – парная структура, расположенная билатерально по краям третьего желудочка, которая представляет собой «центр сбора и сортировки» для восходящей и нисходящей чувствительной и двигательной информации. Исследования, проведенные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [23], выявили специфическую гиперактивацию таламуса во время произвольного подавления симптомов тика, что предполагает необходимость согласованного действия таламуса с другими структурами базальных ганглиев для ингибирования тика. Кроме того, исследования показывают, что тяжесть симптомов СТ тесно коррелирует с большей активностью таламических и подкорковых областей по сравнению с корковыми представительствами, что подчеркивает центральное место подкорковых структур в развитии тиковых гиперкинезов [23]. Другое исследование показало, что повреждения таламуса любой этиологии усиливает тики [24]. Эти и другие результаты привели к следующей гипотезе: нарушение регуляции таламокортикальной активности может быть ключевой причиной симптоматического проявления тиковых синдромов. О морфометрических характеристиках таламуса при СТ в литературе имеются неоднозначные, противоречивые выводы. Например, одно исследование показало увеличение размера левого таламуса в выборке из 18 подростков мужского пола с СТ, пациенты никогда не получали фармакологического лечения [25]. Другое исследование, объединившее 15 взрослых пациентов с СТ, не продемонстрировало никаких отклонений размеров таламуса [26]. Третья работа выявила уменьшение объемов таламуса у детей с СТ,

ранее не получавших фармакотерапию. Исследование Miller A.M. (2010) продемонстрировало увеличение размеров таламуса, особенно слева [27]. Различные клинические варианты тикозных гиперкинезов и фармакотерапия в анамнезе, также возраст, пол и размер выборки в проанализированных работах вместе со значительными различиями в используемых методах обработки изображений не позволяют точно объяснить и интерпретировать расхождения между полученными результатами, что указывает на необходимость более глубоких и методически продуманных исследований.

Большинство исследований выявили наличие различных объемных изменений в лобно-кортикальных областях: наблюдалось увеличение размера дорсальной префронтальной и теменно-затылочной областей у взрослых и детей (более выраженное у мальчиков) и, напротив, уменьшение нижних затылочных и премоторных областей (более выраженное у девочек и взрослых обоих полов) [28]. Эти различия, коррелирующие с полом и возрастом пациентов, объясняются различными факторами, включая стадии развития мозга, действие половых гормонов, тяжесть симптомов, пластические изменения, зависящие от долгосрочной активности (предположительно адаптивного или компенсаторного характера), возникающие в результате сохранения тиков даже во взрослом возрасте [29]. Поскольку более низкие орбитофронтальные и теменно-затылочные объемы часто связаны с более серьезными симптоматическими проявлениями СТ, существует гипотеза, что пациенты, у которых наблюдается снижение активности этих областей, также имеют меньшую способность контролировать свои эмоции [30, 31]. Когда пациенты с СТ намеренно подавляют выбросы тиков, активируется префронтальная кора, что обычно сопровождается одновременным снижением активности базальных ганглиев [32].

Поясная извилина расположена над мозолистым телом, которую можно разделить на три основные части: переднюю, срединную и заднюю. Каждая из этих частей имеет особую цитоархитектонику и специфические связи с другими областями мозга (рис. 1). Передняя часть устанавливает многочисленные взаимосвязи с лобной корой и префронтальной корой, различными лимбическими структурами, играет важную роль в эмоциональной окраске речи и движений, инициации и мотивации целевого поведения [33, 42]. Средняя часть связана с дорсолатеральной префронтальной корой, моторной корой, теменной корой и спинным мозгом и участвует в механизмах принятия решений, формировании топокинетической памяти и произвольном

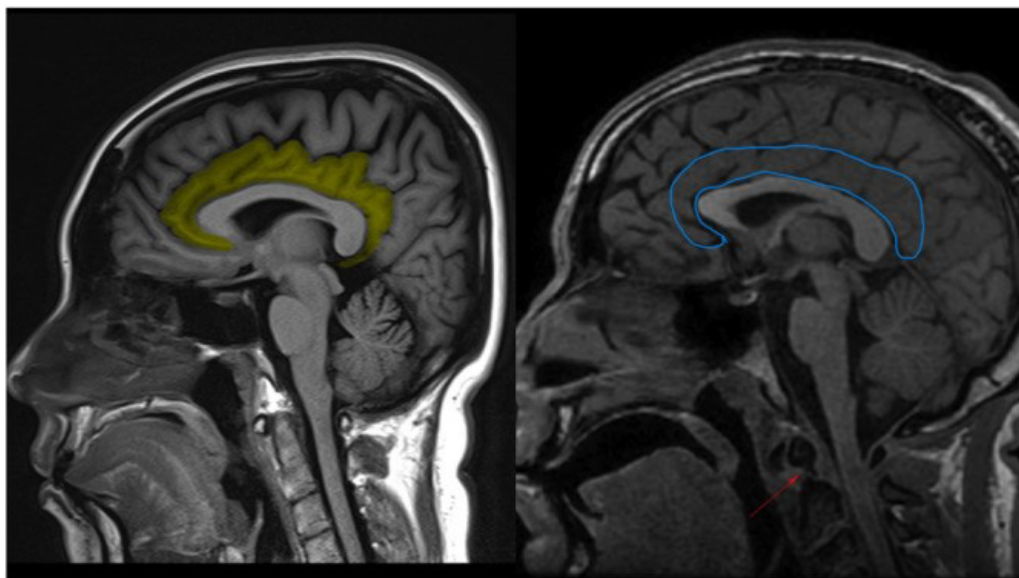


Рис. 1. Поясная извилина у здорового человека (слева) и у пациента с синдромом Туретта (справа) [42]

Fig. 1. The cingulate gyrus in a healthy person (left) and in a patient with Tourette syndrome (right) [42]

контроле движений [42]. Задняя часть взаимодействует с теменной и височной долями, гиппокампом и энторинальной корой, передним таламическим ядром; следовательно, она участвует в управлении и обработке памяти и пространственной ориентации, ассоциативного обучения, движения и сенсомоторных стимулов [33]. Исследования пациентов с СТ показали уменьшение передней и средней частей и, напротив, увеличение толщины в задней части поясной извилины [34].

Мозжечок традиционно ассоциируется с постуральной устойчивостью и запрограммированными двигательными функциями. Повреждения в этой области (особенно в передней доле) могут приводить к изменениям во временной и пространственной координации движений, гипотонии, постуральной неустойчивости, нарушениям двигательного обучения. Однако последние исследования раскрывают его важность также в отношении высших когнитивных способностей и поведения [42]. Были обнаружены некоторые нейронные пути, например, кортико-пункто-мозжечковый путь и мозжечково-таламо-кортикальный путь, которые связывают мозжечок с лобной, височной и теменной корой и с паралимбическими областями, что предполагает его участие в когнитивных, эмоциональных, языковых и даже визуально-пространственных функциях [37]. Так, исследования демонстрируют участие мозжечка в генезе тиков, особенно в отношении СТ [38]. Увеличение стриарного дофамина, вызванное дисфункцией ГАМК сетей в базальных ганглиях, приводящее к очаговому аномальному возбуждению в полосатом теле, может влиять на мозжечковую активность, запуская механизм отрицательной обратной связи – от мозжечка к базальным ганглиям – и ведет к растормаживанию нисходящих двигательных путей, что и является основой возникновения тиков [38, 42].

Заключение

Нейровизуализационные исследования выявили структурные и функциональные аномалии в различных областях мозга, включая базальные ганглии, таламус, поясную извилину и мозжечок. Результаты свидетельствуют, что кортико-стриато-таламо-кортикальный путь, который отвечает за управление привычным двигательным поведением, играет решающую роль в возникновении тиков [41]. Однако конкретные механизмы, лежащие в основе этих дисфункций, не изучены до конца. Гетерогенность популяции пациентов, различная тяжесть и выраженность симптомов, наличие сопутствующих заболеваний и различные стратегии фармакотерапии, которым следуют пациенты, затрудняют возможность сделать окончательные выводы о патофизиологии этих расстройств и их нейроанатомических коррелятах [42].

Таким образом, исследования должны быть сосредоточены на четко определенных выборках пациентов и использовать строгие критерии включения и исключения. Лонгитудинальные исследования, отслеживающие одних и тех же пациентов с детства до зрелого возраста, могут предоставить ценную информацию о развитии и симптоматической эволюции и трансформации этих расстройств и их нейроанатомических изменений с течением времени.

Литература

1. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
2. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. Эмоциональные нарушения у подростков с синдромом Туретта и их матерей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(11):56–59.
3. Yu L, Xu H, Jiang Z, Yang H, Cui Y, Li Y. Comorbidity of physical illnesses and mental disorders in outpatients with tic disorders: a retrospective study using the outpatient case system. Front Neurol. 2024;5;15:1397766. doi:10.3389/fneur.2024.1397766
4. Kadesjö B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(5): 548–555. <https://doi.org/10.1097/00004583-200005000-00007>
5. Li F, Cui Y, Li Y, Guo L, Ke X, Liu J, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals. J Child Psychol Psychiatry. (2022) 63:34–46. doi:10.1111/jcpp.13445

6. Alves HL, Quagliato EM. The prevalence of tic disorders in children and adolescents in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(12):942-948. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140174>
7. Khalifa N, von Knorring A. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2003;45:5. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000598>
8. Surén P, Bakken IJ, Skurtveit S, Handal M, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, Nøstvik LI, Weidle B. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(17). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0411>
9. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsoyich L, Zhang H, Leckman JF. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(1):65-69. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.1.65>
10. Kurvits L, Martino D, Ganos C. Clinical features that evoke the concept of disinhibition in Tourette syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11(21):21. 10.3389/fpsyt.2020.00021
11. Yanjie Qi, Yi Zheng, Zhanjiang Li, Lan Xiong. Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. *Brain Sci*. 2017;7:134. <https://doi.org/10.3390/brainsci7100134>
12. Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2000;97:93-100. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00220-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00220-1)
13. Dehning S, Müller N, Matz J, Bender A, Kerle I, Benninghoff J, Musil R, Spellmann I, Bondy B, Möller H-J, et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet*. 2010;20:35-38. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833511ce>
14. Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, Timpano KR, Heiman GA, Tischfield JA, King RA, Andrews AM, Ramamoorthy S, McMahon FJ, et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette disorder. *Mov Disord*. 2013;28:1263-1270. <https://doi.org/10.1002/mds.25460>
15. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Острейко Т.Я. Особенности нейромедиаторного обмена при синдроме Туретта. Альманах «Исцеление». 1997;3:178-179
16. Tian Y, Gunther JR, Liao IH, Liu D, Ander BP, Stamova BS, Lit L, Jickling GC, Xu H, Zhan X, Sharp FR. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. *Brain Res*. 2011;1381:228-236. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.026>
17. Lamanna J, Ferro M, Spadini S, Racchetti G, Malgaroli A. The dysfunctional mechanisms throwing tics: structural and functional changes in Tourette syndrome. *Behav Sci*. 2023;13:668. <https://doi.org/10.3390/bs13080668>
18. Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and Gilles de La Tourette syndrome. *Prog Neurobiol*. 2020;194:101884. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101884>
19. Worbe Y, Marakchi-Kacem L, Lecomte S, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*. 2015;138(Pt 2):472-482. <https://doi.org/10.1093/brain/awu311>
20. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with tourette syndrome. *Neurology*. 2005;65:1253-1258. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69>
21. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, et al. Basal ganglia volumes in patients with gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):415-424. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.415>
22. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 2016;89(2):300-307. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.025>
23. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 2016;89(2):300-307. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.025>
24. Peterson BS, Bronen RA, Duncan CC. Three cases of symptom change in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder associated with paediatric cerebral malignancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):497-505. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.5.497>
25. Lee JS, Yoo SS, Cho SY, Ock SM, Lim MK, Panych LP. Abnormal thalamic volume in treatment-naïve boys with Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(1):64-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00666.x>
26. Wang L, Lee DY, Bailey E, et al. Validity of large-deformation high dimensional brain mapping of the basal ganglia in adults with Tourette syndrome. *Psychiatry Res Neuroimag*. 2007;154(2):181-190. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.08.006>

27. Miller AM, Bansal R, Hao X, et al. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):955-964. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.102>
28. Peterson BS, Staib L, Scahill L, et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):427-440. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.427>
29. Peterson B, Leckman J, Scahill L, et al. Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in tourette's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(6):553-563. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(92\)90015-Y](https://doi.org/10.1016/0306-4530(92)90015-Y)
30. Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T, Kaufmann J, Bodammer N, Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*. 2014;15:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-6>
31. Ramkiran S, Veselinović T, Dammers J, et al. How brain networks tic: predicting tic severity through rs-fMRI dynamics in Tourette syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2023;44(11):4225-4238. <https://doi.org/10.1002/hbm.26341>
32. Ganos C, Kühn S, Kahl U, et al. Action inhibition in Tourette syndrome. *Mov Disorders*. 2014;29(12):1532-1538. <https://doi.org/10.1002/mds.25944>
33. Vogt BA. Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol*. 2019;166(3):39-51. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00003-0>
34. O'Neill J, Piacentini JC, Peterson BS. Cingulate role in Tourette syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;166:165-221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00011-X>
35. Dowdle LT, Brown TR, George MS, Hanlon CA. Single pulse TMS to the DLPFC, compared to a matched sham control, induces a direct, causal increase in caudate, cingulate, and thalamic BOLD signal. *Brain Stimul*. 2018;11(4):789-796. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.014>
36. Braun A. The functional neuroanatomy of tourette's syndrome: an FDG-PET study. II: relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(2):151-168. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00052-F](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00052-F)
37. Wagner MJ, Luo L. Neocortex-cerebellum circuits for cognitive processing. *Trends Neurosci*. 2020;43(1):42-54. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.11.002>
38. D'Urso G, Toscano E, Sanges V, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a pilot study on efficacy, feasibility, safety, and unexpected outcomes in tic disorder and epilepsy. *J Clin Med*. 2021;11(1):143. <https://doi.org/10.3390/jcm11010143>
39. Sigurdsson HP, Jackson SR, Jolley L, Mitchell E, Jackson GM. Alterations in cerebellar grey matter structure and covariance networks in young people with Tourette syndrome. *Cortex*. 2020;126:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.022>
40. Tobe RH, Bansal R, Xu D, et al. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*. 2010;67(4):479-487. <https://doi.org/10.1002/ana.21918>
41. Perrotta G. Maladaptive stress: theoretical, neurobiological and clinical profiles. *Arch Depress Anxiety*. 2021;7(1):1-7. <https://doi.org/10.17352/2455-5460.000057>
42. Liberati AS, Perrotta G. Neuroanatomical and functional correlates in tic disorders and Tourette's syndrome: A narrative review. *Ibrain*. 2024;10(4):439-449. <https://doi.org/doi:10.1002/ibra.12177>

References

1. Zykov V.P. Tics and Tourette's syndrome in children. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):116–124 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
2. Chutko L.S., Surushkina S. Yu., Anisimova T.I. Emotional disorders in adolescents with Tourette's syndrome and their mothers. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):56–59 (in Russian).
3. Yu L, Xu H, Jiang Z, et al. Comorbidity of physical illnesses and mental disorders in outpatients with tic disorders: a retrospective study using the outpatient case system. *Front Neurol*. 2024 Dec 5;15:1397766. doi: 10.3389/fneur.2024.1397766
4. Kadesjö B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(5): 548-555. <https://doi.org/10.1097/00004583-200005000-00007>
5. Li F, Cui Y, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals. *J Child Psychol Psychiatry*. (2022) 63:34–46. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13445>

6. Alves HL, Quagliato EM. The prevalence of tic disorders in children and adolescents in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(12):942–948. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140174>
7. Khalifa N, von Knorring A. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2003;45:5. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000598>
8. Surén P, Bakken IJ, Skurtveit S, Handal M, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, Nøstvik LI, Weidle B. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(17). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0411>
9. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsoyich L, Zhang H, Leckman JF. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(1):65–69. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.1.65>
10. Kurvits L, Martino D, Ganos C. Clinical features that evoke the concept of disinhibition in Tourette syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11(21):21. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00021>
11. Yanjie Qi, Yi Zheng, Zhanjiang Li, Lan Xiong. Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. *Brain Sci*. 2017;7:134. <https://doi.org/10.3390/brainsci7100134>
12. Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2000;97:93-100. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00220-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00220-1)
13. Dehning S, Müller N, Matz J, et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet*. 2010;20:35–38. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833511ce>
14. Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette disorder. *Mov Disord*. 2013;28:1263–1270. <https://doi.org/10.1002/mds.25460>
15. Bondarenko ES, Zykov VP, Ostreiko TY. Features of neurotransmitter metabolism in Tourette syndrome. *Almanac "Healing"*. 1997;3:178–179 (in Russian).
16. Tian Y, Gunther JR, Liao IH, et al. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. *Brain Res*. 2011;1381:228–236. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.026>
17. Lamanna J, Ferro M, Spadini S, Racchetti G, Malgaroli A. The dysfunctional throwing mechanisms tics: structural and functional changes in Tourette syndrome. *Behav Sci*. 2023;13:668. <https://doi.org/10.3390/bs13080668>
18. Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and Gilles de La Tourette syndrome. *Prog Neurobiol*. 2020;194:101884. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101884>
19. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*. 2015;138(Pt 2):472–482. <https://doi.org/10.1093/brain/awu311>
20. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with tourette syndrome. *Neurology*. 2005;65:1253–1258. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69>
21. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, et al. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):415-424. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.415>
22. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 2016;89(2):300-307. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.025>
23. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 2016;89(2):300-307. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.025>
24. Peterson BS, Bronen RA, Duncan CC. Three cases of symptom change in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder associated with pediatric cerebral malignancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):497–505. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.5.497>
25. Lee JS, Yoo SS, Cho SY, et al. Abnormal thalamic volume in treatment-naïve boys with Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(1):64–67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00666.x>
26. Wang L, Lee DY, Bailey E, et al. Validity of large-deformation high dimensional brain mapping of the basal ganglia in adults with Tourette syndrome. *Psychiatry Res Neuroimag*. 2007;154(2):181–190. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.08.006>
27. Miller AM, Bansal R, Hao X, et al. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):955–964. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.102>
28. Peterson BS, Staib L, Scahill L, et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):427–440. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.427>

29. Peterson B, Leckman J, Scahill L, et al. Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in tourette's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(6):553–563. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(92\)90015-Y](https://doi.org/10.1016/0306-4530(92)90015-Y)
30. Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T, Kaufmann J, et al. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*. 2014;15:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-6>
31. Ramkiran S, Veselinović T, Dammers J, et al. How brain networks tic: predicting tic severity through rs-fMRI dynamics in Tourette syndrome. *Hum Brain Map*. 2023;44(11):4225–4238. <https://doi.org/10.1002/hbm.26341>
32. Ganos C, Kühn S, Kahl U, et al. Action inhibition in Tourette syndrome. *Mov Disorders*. 2014;29(12):1532–1538. <https://doi.org/10.1002/mds.25944>
33. Vogt BA. Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol*. 2019;166(3):39–51. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00003-0>
34. O'Neill J, Piacentini JC, Peterson BS. Cingulate role in Tourette syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;166:165–221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00011-X>
35. Dowdle LT, Brown TR, George MS, Hanlon CA. Single pulse TMS to the DLPFC, compared to a matched sham control, induces a direct, causal increase in caudate, cingulate, and thalamic BOLD signal. *Brain Stimul*. 2018;11(4):789–796. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.014>
36. Braun A. The functional neuroanatomy of tourette's syndrome: an FDG-PET study. II: relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(2):151–168. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00052-F](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00052-F)
37. Wagner MJ, Luo L. Neocortex-cerebellum circuits for cognitive processing. *Trends Neurosci*. 2020;43(1):42–54. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.11.002>
38. D'Urso G, Toscano E, Sanges V, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a pilot study on efficacy, feasibility, safety, and unexpected outcomes in tic disorder and epilepsy. *J Clin Med*. 2021;11(1):143. <https://doi.org/10.3390/jcm11010143>
39. Sigurdsson HP, Jackson SR, Jolley L, et al. Alterations in cerebellar gray matter structure and covariance networks in young people with Tourette syndrome. *Cortex*. 2020;126:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.022>
40. Tobe RH, Bansal R, Xu D, et al. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*. 2010;67(4):479–487. <https://doi.org/10.1002/ana.21918>
41. Perrotta G. Maladaptive stress: theoretical, neurobiological and clinical profiles. *Arch Depress Anxiety*. 2021;7(1):1–7. <https://doi.org/10.17352/2455-5460.000057>
42. Liberati AS, Perrotta G. Neuroanatomical and functional correlates in tic disorders and Tourette's syndrome: A narrative review. *Ibrain*. 2024;10(4):439–449. <https://doi.org/10.1002/ibra.12177>

Об авторах

НУРМАТОВА Дилором Абдусаламовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением неврологии детей старшего возраста 1-ой городской детской клинической больницы. Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0009-0002-7312-7750

ЖУКОВА Наталья Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-6547-6622, e-mail: znatali@yandex.ru

САЙФИТДИНХУЖАЕВ Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли, лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Томск, Россия. ORCID: 0009-0007-2184-2708, e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Authors' contribution

NURMATOVA, Dilorom Abdusalamovna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Neurology of Older Children, City Children's Clinical Hospital No. 1, Tashkent, Republic of Uzbekistan, ORCID: 0009-0002-7312-7750

ZHUKOVA, Natalia Grigorievna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6547-6622, e-mail: znatali@yandex.ru

SAYFITDINKHUZHAYEV, Zaynutdinkhuzha Fazliddinkhuzha ugli, Research Assistant, Department of Scientific and Educational Laboratory of Cognitive Neurophysiology of Psychosomatic Relationships, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0007-2184-2708, e-mail: sayfudinxodjaev2002@gmail.com

Вклад авторов

Нурматова Д.А. – разработка концепции, верификация данных, проведение исследования, администрирование проекта.

Жукова Н.Г. – проведение статистического анализа, редактирование рукописи, визуализация.

Сайфитдинхужаев З.Ф. – программное обеспечение, верификация данных, создание черновика рукописи.

Authors' contribution

Nurmatova D.A. – conceptualization, validation, investigation, project administration.

Zhukova N.G. – formal analysis, writing – review & editing, visualization.

Sayfitdikhuzhaev Z.F. – software, validation, writing – original draft.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Submitted 12.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.853-053.2-06:616.89-008.46/48

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-70-81>

Оригинальная научная статья

КОГНИТИВНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.И. Парамонова¹, А.А. Васильева¹, Е.Е. Тимечко¹, А.М. Якимов¹, Г.С. Пилина²,
А.С. Бывальцев², Д.В. Дмитренко¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,

г. Красноярск, Российская Федерация

²Медицинский Центр «ПАЛЛАДИУМ»,

г. Ижевск, Российская Федерация

*korolek_xd@bk.ru

Аннотация

Своевременность выявления нарушений когнитивного развития при эпилепсии у пациентов детского возраста является актуальной проблемой в неврологической практике. В проведенном исследовании были изучены аспекты изменений когнитивного профиля у детей от 5 до 17 лет (включительно) с височной эпилепсией (26 человек) и самокупирующейся эпилепсией с центротемпоральными спайками (22 человека); группу контроля составили 32 здоровых добровольца в возрасте от 6 до 17 лет (включительно). Сравнительный анализ результатов когнитивного тестирования с использованием теста Векслера (детский и взрослый варианты) выявил множественные изменения вербальных и невербальных функций у пациентов с эпилепсией в сравнении с группой контроля. У пациентов с самокупирующейся эпилепсией с центротемпоральными спайками также отмечались более выраженные изменения вербального IQ со снижением показателей относительно группы пациентов с височной эпилепсией и группы контроля. Также была отмечена взаимосвязь правостороннего фокуса эпилептиформной активности со статистически значимо более низкими показателями результатов субтестов блока невербального IQ. При этом отмечена схожесть изменений когнитивного профиля у пациентов с генетической и структурной фокальной эпилепсией. Диффузные перестройки, выявленные по результатам тестирования, соответствовали показателям IQ в рамках нормы. Полученные данные демонстрируют обширное влияние эпилептогенных процессов на развитие когнитивных функций, также высокие компенсаторные возможности у детей. Таким образом, нейропсихологическое обследование детей с эпилепсией уже на ранних сроках заболевания может выявить отклонения в развитии когнитивного статуса, что может значительно повлиять на дальнейшее развитие и социализацию пациентов детского возраста и обуславливает необходимость организации нейропсихологического скрининга при данной патологии.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, эпилепсия у детей, височная эпилепсия, самокупирующаяся эпилепсия с центротемпоральными спайками.

Для цитирования: Парамонова А.И., Васильева А.А., Тимечко Е.Е., Якимов А.М., Пилина Г.С., Бывальцев А.С., Дмитренко Д.В. Когнитивный профиль пациентов с фокальной эпилепсией с дебютом в детском возрасте: пилотное исследование. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-70-81>

COGNITIVE PROFILE OF PATIENTS WITH CHILDHOOD ONSET FOCAL EPILEPSY: A PILOT STUDY

Anastasia I. Paramonova^{1*}, Anastasiya A. Vasilieva¹, Elena E. Timechko¹, Alexey M. Yakimov¹,
Guzel S. Pilina², Alexey S. Byvaltsev², Diana V. Dmitrenko¹

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Medical Center "PALLADIUM", Izhevsk, Russian Federation

*korolek_xd@bk.ru

Abstract

The timely detection of cognitive impairment in pediatric epilepsy is a pressing issue in neurological practice. This study examined cognitive changes in children aged 5 to 17 years (inclusive) with temporal lobe epilepsy (26 subjects) and self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (22 subjects). The control group consisted of 32 healthy volunteers aged 6 to 17 years (inclusive). A comparative analysis of cognitive testing results using the Wechsler cognitive assessment (child and adult versions) revealed multiple changes in verbal and nonverbal functions in patients with epilepsy compared to the control group. Patients with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes also showed more pronounced changes in verbal IQ, with scores decreasing relative to the group of patients with temporal lobe epilepsy and the control group. A correlation was also noted between a right-sided focus of epileptiform activity and statistically significantly lower scores on the nonverbal IQ subtests. Similarities in cognitive profile changes were also observed in patients with genetic and structural focal epilepsy. However, the diffuse changes revealed by the test results were consistent with normal IQ scores. The findings demonstrate the widespread influence of epileptogenic processes on the development of cognitive functions, as well as the high compensatory capacity of children. Thus, neuropsychological examination of children with epilepsy already at the early stages of the disease can reveal deviations in the development of cognitive status, which can significantly affect the further development and socialization of pediatric patients and necessitates the organization of neuropsychological screening for this pathology.

Keywords: cognitive impairment, epilepsy in children, temporal lobe epilepsy, self-limited focal epilepsies of childhood

For citation: Paramonova A.I., Vasilieva A.A., Timechko E.E., Yakimov A.M., Pilina G.S., Byvaltsev A.S., Dmitrenko D.V. Cognitive profile of patients with childhood onset focal epilepsy: a pilot study. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-70-81>

Введение

Когнитивные нарушения при эпилепсии детского возраста являются одной из важных проблем в клинической практике [1]. Не только эпилептические энцефалопатии приводят к изменению интеллектуального развития, но и условно доброкачественные формы, такие как самокупирующаяся эпилепсия с центротемпоральными спайками (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes – SeLECTS далее по тексту) [2].

Концепция вторичности когнитивных нарушений при эпилепсии претерпела значительные изменения, и на сегодняшний день данные проявления являются равноправными в симптомо-комплексе эпилепсии наряду с приступами [3]. Данные сходятся на многофакторной природе нарушений когнитивного статуса, среди наиболее важных причин выделяют этиологию эпилепсии, тип и характер течения эпилептических приступов, эпилептиформную активность и ее характеристики на электроэнцефалографии (ЭЭГ), противоэпилептическую терапию и генетические факторы [4].

В случае SeLECTS часть нарушений выявляются уже на момент дебюта приступов и в дальнейшем могут прогрессировать и сохраняться после выхода в ремиссию [5]. Вероятно,

генетические факторы, обуславливающие доклинические структурно-функциональные изменения головного мозга, могут оказать влияние на нарушение формирования когнитивных функций.

Наиболее частыми жалобами при SeLECTS, предъявляемыми родителями, являются снижение внимания, неусидчивость, плохая память и низкая успеваемость в школе. При этом большинство детей не демонстрируют грубого снижения уровня интеллекта, и подобные нарушения могут остаться незамеченными, для их выявления требуется расширенное специализированное тестирование [6].

Височная эпилепсия является одной из часто встречающихся форм фокальной структурной эпилепсии у детей, изучена на предмет определения когнитивного фенотипа пациентов [7]. Среди жалоб часто отмечаются изменения памяти и внимания [8].

В обоих случаях ранний дебют заболевания на фоне активных процессов формирования высших корковых функций приводит к долгосрочным последствиям и требует пристального внимания [9]. Исходя из этого, представляется важным определить когнитивный фенотип пациентов детского возраста с фокальными формами эпилепсии, что позволит на ранних этапах проводить прицельную диагностику для выявления и коррекции нарушений.

Цель исследования: изучить и сопоставить когнитивный профиль пациентов с SeLECTS и височной эпилепсией и выявить взаимосвязь с клиническими и электронейрофизиологическими показателями.

Материалы и методы / Materials and Methods

В исследование было включено две группы из 46 человек (табл. 1): первая группа включала пациентов с SeLECTS – 22 человека, вторая группа пациентов с височной эпилепсией – 26 человек. Контрольную группу составили здоровые добровольцы – 32 человека.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (пересмотр 2008 г.), одобрено на заседании Локального этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия (протокол № 115/2022 от 28.11.2022г.). Письменное информированное согласие было получено от всех законных представителей пациентов и самих пациентов (в случае достижения 15 лет).

Критерии включения в группы исследования: пациенты с верифицированным диагнозом «самокупирующаяся эпилепсия с центротемпоральными спайками» (SeLECTS, Классификация ILAE, 2022) и пациенты с верифицированным диагнозом «височная эпилепсия» (Классификация ILAE, Барселона, 2017); возраст от 5 до 17 лет (включительно) [2]. Критерии исключения: возраст до 5 лет и старше 17 лет, другие формы генерализованных и фокальных эпилепсий, наличие психических и тяжелых соматических заболеваний.

В группу контроля были включены здоровые дети в возрасте от 5 до 17 лет (включительно). Критериями исключения являлись: активная эпилепсия или ремиссия эпилепсии, возраст-зависимое выздоровление от эпилепсии, субклинические эпилептиформные изменения на ЭЭГ, перенесенные в течение месяца острые заболевания или обострение хронических заболеваний, наличие психических и тяжелых соматических заболеваний.

Проводился неврологический осмотр пациентов и сбор анамнеза заболевания, анализ результатов нейрофизиологических исследований (ЭЭГ-видеомониторинг ночного сна длительностью от 3 до 6 часов). В качестве инструмента оценки когнитивного статуса использовался тест Векслера (детский вариант) для детей в возрасте до 16 лет, пациенты 16-17 лет проходили тестирование по системе Векслера для взрослых.

Таблица 1

Характеристики пациентов групп исследования

Table 1

Characteristics of patients in the study groups

Характеристика	SeLECTS, n=22	Височная эпилепсия, n=26	p
Возраст дебюта, лет Me [Q1;Q3]	7 [6,0; 8,8]	11 [7,0; 14,0]	0,001 (MU)
Длительность заболевания, мес Me [Q1;Q3]	27,5 [13,0; 48,0]	36 [13,3; 57,0]	0,795 (MU)
Жалобы на когнитивные нарушения, n (%)	7 (31,9 %)	2 (7,7 %)	<0,001 (χ^2)

Примечания: MU-U-критерий Манна-Уитни, χ^2 -критерий Пирсона.

Результаты / Results

Анализ результатов тестирования по системе Векслера выявил статистически значимо более низкий уровень IQ у пациентов с височной эпилепсией ($p=0,006$) и SeLECTS ($p<0,001$) относительно группы контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели IQ пацентов по результатам теста Векслера в баллах, p-критерий

Table 2

WISC IQ scores of patients, p-value

Показатель уровня интеллекта, баллы	SeLECTS – p1, n=22	Височная эпилепсия – p2, n=26	Контроль, n=32	P1-контроль	P2-контроль
Вербальный IQ, Me [Q1;Q3]	107,0 [100,3; 122,3]	118,5 [109,3; 128,0]	124,0 [115,5; 130,5]	0,016	0,412
Невербальный IQ, Me [Q1;Q3]	113,0 [103,0; 117,0]	115,5 [107,3; 124,5]	132,0 [120,0; 140,5]	<0,001	0,004
Общий IQ, Me [Q1;Q3]	111,5 [106,3; 117,3]	121,0 [112,0; 126,0]	128,0 [123,0; 139,5]	<0,001	0,006

Примечание: p1 – показатель достоверности отличий между значениями показателей вербального, невербального и общего IQ пациентов группы SeLECTS и группы контроля, p2 – показатель достоверности отличий между значениями показателей вербального, невербального и общего IQ пациентов группы височной эпилепсии и группы контроля.

С учетом общепринятой градации результатов для оценки уровня интеллекта по выбранной системе данные пациентов входили в рамки показателей IQ, соответствующих нормальному уровню интеллекта (баллы IQ от 90 и выше). При этом отмечалась тенденция к наибольшему снижению показателей у детей с SeLECTS.

Анализ различий результатов выполнения субтестов выявил снижение оценок по субтестам как вербального, так и невербального блока, в совокупности изменения затронули 7 субтестов из 12 (табл. 3).

Таблица 3

Профиль оценок субтестов вербального и невербального блока теста Векслера в баллах,
p-критерий

Table 3

The score profile of the subtests of the verbal and non-verbal block of the WISC, p-value

Субтест, оценка в баллах, Me [Q1;Q3]	SeLECTS, p1, n=22	Височная эпи- лепсия, p2, n=26	Контроль, n=32	P1	P2
Субтесты вербального блока					
Общая осведомлен- ность	12,5 [9,25; 14,75]	13 [10,0; 14,8]	13 [12; 15]	0,180	0,290
Понятливость	14,5 [12,25; 16,75]	14 [12,3; 15,8]	15 [14; 18]	0,470	0,280
Арифметический	11 [9,25; 12,75]	13,0 [10,0; 13,0]	13 [10; 15,5]	0,050	0,200
Сходство	14 [12; 16]	13,5 [12,0; 15,0]	16 [14; 17,5]	0,010	0,002
Словарный	9,5 [6,25; 12]	12,5 [9,3; 15,0]	15 [12,5; 17,5]	<0,001	0,030
Повторение цифр	8,5 [8; 10]	10,0 [8,0; 12,8]	9 [7,5; 11]	0,900	0,150
Недостающие детали	13,5 [8,5; 16,75]	12,5 [11,0; 14,0]	16 [14; 18,5]	0,008	<0,001
Последователь- ные картинки	9 [8;11]	12,5 [10,0; 14,0]	13 [10; 15]	0,008	0,400
Кубики Кооса	14 [11,25;14]	13,0 [10,3; 14,0]	17 [14; 18,5]	<0,001	<0,001
Складывание фигур	11 [9,25;13]	11,5 [9,3; 13,8]	14 [11; 16]	0,030	0,030
Шифровка	10 [8,25; 12]	12 [10,3; 13,8]	13 [9,5; 14]	0,110	0,900
Лабиринты	10 [10;13]	11 [7,8; 14,0]	14 [12,25; 16]	0,002	0,006

Примечание: p1 – показатель достоверности отличий между значениями результатов выполнения субтестов вербального и невербального блока теста Векслера у пациентов группы SeLECTS и группы контроля, p2 – показатель достоверности отличий между значениями результатов выполнения субтестов вербального и невербального блока теста Векслера у пациентов группы височной эпилепсии и группы контроля.

Результаты выполнения заданий вербального блока показали статистически значимое снижение результатов субтестов «Сходство» и «Словарный» у пациентов обеих групп относительно группы контроля ($p<0,05$). В данном случае данные указывают на нарушение долговременной и оперативной памяти, речевых функций и аналитической деятельности.

Результаты выполнения заданий невербального блока выявили более обширные нарушения, отмечается значительное сходство профилей пациентов. Как у пациентов с SeLECTS, так и с височной эпилепсией выявлены статистически значимо более низкие относительно контроля результаты субтестов «Недостающие детали», «Последовательные картинки», «Кубики Кооса», «Складывание фигур», «Лабиринты» ($p<0,05$). Это обусловлено изменениями пространственного анализа, зрительно-моторной координации и логико-синтетической деятельности.

Поиск взаимосвязей более низких показателей когнитивных функций у пациентов и таких характеристик, как тип противоэpileптической терапии и наличие или отсутствие эpileптических приступов на момент обследования, не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$).

Анализ влияния эpileптиформной активности выявил связь локализации фокуса и показателей некоторых субтестов вербального и невербального блоков. Так, у детей с SeLECTS – статистически значимые отличия со снижением результатов невербального субтеста «Кубики Кооса» при правосторонней локализации эpileптиформной активности ($p=0,036$) (рис. 1).

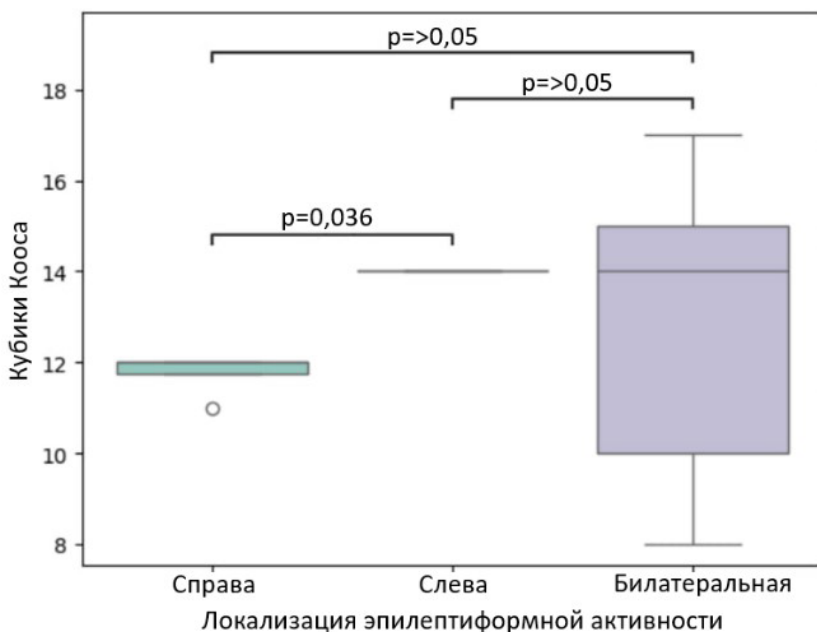


Рис. 1. Результаты выполнения субтеста «Кубики Кооса» в зависимости от локализации эpileптиформной активности у пациентов с SeLECTS

Fig. 1. Results of the Koos Cubes subtest depending on the localization of epileptiform activity in patients with SeLECTS

У детей с SeLECTS и височной эpileпсией – тенденция к снижению результатов других субтестов невербального блока («Недостающие детали», «Последовательные картинки», «Складывание фигур», «Шифровка», «Лабиринты») при правосторонней локализации активности, без статистической значимости.

Обсуждение

В данном исследовании анализировались показатели уровня интеллекта и факторы, которые могут оказывать влияние на когнитивное развитие при фокальных эpileпсиях с дебютом в детском возрасте. Имеющиеся данные исследований демонстрируют влияние эpileптиформной активности на развитие когнитивных функций при SeLECTS. Так, по данным специальной литературы, не только при наличии иктальной активности, но и изолированных роландических спайков были более низкие показатели IQ. Авторы указывают на отсутствие связи возраста дебюта и степени нарушений когнитивных показателей [6].

Результаты исследования также демонстрируют некоторое специфическое влияние локализации очага активности на профиль когнитивного дефицита. Исследователи указывают на специфическую взаимосвязь речевой дисфункции с локализацией спайков, речеобразование больше страдает при левосторонней локализации эpileптиформной активности, тогда как правосторонний фокус влияет на зрительно-пространственные навыки и обработку речи [10].

Речевые навыки непосредственно реализуются при участии роландических областей и речевых центров, формирование которых может страдать при ранней реализации эпилептиформного паттерна. Подобные изменения коррелируют с клиническими данными, указывающими на более выраженные нарушения вербальных функций у пациентов с ранним возрастом начала эпилепсии [11].

Характерные нарушения речевой функции при SeLECTS также обуславливаются не только эпилептиформной активностью, но и общим нарушением возрастного развития головного мозга [8]. С типичным началом в возрасте 6–8 лет SeLECTS может критически влиять на развитие и созревание мозговых сетей [12].

По некоторым исследовательским данным, у детей с SeLECTS наблюдались морфо-функциональные фенотипы задержки развития мозга с увеличением объема серого вещества и уменьшением объема белого вещества в роландических областях [13].

Ухудшения в других когнитивных доменах, полученные нами, соотносятся с данным других исследователей. Так, было выявлено, что по мере прогрессирования заболевания дисфункция роландических областей оказывает влияние на структурные изменения в регионах, отвечающих за исполнительные функции [14].

Обследования пациентов с височной эпилепсией демонстрируют широкий профиль нарушений с превалирующими изменениями функций памяти [15]. Для таких также характерно влияние эпилептиформной активности. Так, у пациентов с интериктальной активностью показатели IQ и тестов, направленных на исследование исполнительных функций и различных типов памяти, были более низкими [16].

Аналогично SeLECTS, дети с височной эпилепсией демонстрировали изменения в нескольких областях, в том числе нарушение вербальных, исполнительных функций и снижение внимания и памяти. В исследовании Lima E.M. et al., 2017г. у пациентов с височной эпилепсией и SeLECTS наблюдались различные когнитивные профили. У детей с височной эпилепсией отмечены сниженные показатели рабочей памяти и логико-синтетической деятельности, пациенты с SeLECTS отличались более выраженными нарушениями нейродинамических функций [17].

У пациентов детского возраста с височной эпилепсией, как и для SeLECTS, выявлено значимое нарушение вербальных функций, так как языковая сеть в значительной степени зависит от структурной и функциональной целостности доминантной височной доли. Также выявляется и дефицит исполнительных функций, который может быть связан с нарушением функций нейронных сетей состояния покоя, обеспечивающих взаимодействие между корковыми и подкорковыми областями [18].

Пациенты с SeLECTS могут иметь изменения когнитивного статуса уже к моменту дебюта заболевания [6]. Их сибсы могут демонстрировать сходные профили когнитивных нарушений. Учитывая, что данная форма эпилепсии рассматривается как заболевание с нарушением развития мозга, такие показатели вполне объяснимы. Однако аналогичные данные выявлены и для детей с височной эпилепсией. Так, в исследовании Domańska M. et al., 2023г. пациенты испытывали трудности при выполнении задач, требующих вербальной и невербальной памяти и внимания уже на момент постановки диагноза [19].

В данное время актуальными вопросами являются течение эпилептогенеза при височной форме эпилепсии до дебюта приступов и процесс формирования когнитивных нарушений. На примере сравниваемых форм можно предположить, что не только наличие структурного очага (при височной эпилепсии) или фокуса эпилептиформной активности (SeLECTS), но и длительный доклинический этап эпилептогенеза могут значительно влиять на развитие когнитивного дефицита уже на ранних стадиях патологического процесса [20].

Можно заключить, что генетическая природа заболевания оказывает не менее серьезное патологическое влияние на развитие когнитивного дефицита при эпилепсии, чем наличие структурной патологии вне зависимости от наличия приступов и эпилептиформной активности.

На детский мозг эпилептогенные процессы оказывают более обширное и разрушительное воздействие, так как нарушение формирования морфофункциональных структур напрямую влияет на реализацию когнитивных и поведенческих функций, что сказывается на дальнейшей жизни пациента.

Хотя возраст дебюта эпилепсии у пациентов с височной эпилепсией был более поздним, по результатам обследования и в группе височной эпилепсии, и в группе SeLECTS выявлены аналогичные изменения речевых, исполнительных и зрительно-пространственных функций, аналитико-синтетической деятельности. Вероятно, такие результаты обусловлены обширными перестройками структуры и функциональных связей когнитивных блоков [8].

По данным исследований других форм эпилепсии детского возраста (в частности, идиопатических генерализованных форм) во время выполнения заданий на определение уровня интеллекта и когнитивных нарушений пациенты могут применять различные компенсаторные стратегии, которые частично способствуют получению итоговых результатов, входящих в градацию нормы [21]. Это может являться одной из причин сглаженных проявлений когнитивного дефицита и у пациентов с формами эпилепсии, рассматриваемыми в данном исследовании.

Несмотря на фокальный тип эпилепсии, когнитивный фенотип пациентов детского возраста с SeLECTS и височной эпилепсией характеризуется преимущественно диффузными нарушениями. В случае обеих форм одним из важных факторов представляется возраст пациентов, так как процессы морфофункционального развития головного мозга и формирования нейросетевых структур, обеспечивающих реализацию различных когнитивных функций, претерпевает значительные изменения. Широкий профиль затрагиваемых когнитивных доменов также указывает на глубокие фундаментальные перестройки.

Заключение

Полученные данные указывают на необходимость ранней прицельной диагностики нарушений когнитивных функций при эпилепсии у пациентов детского возраста даже при условно доброкачественных формах. Нарушения интеллекта развиваются наравне с приступами и в дальнейшем могут выйти на первый план и значительно повлиять на качество жизни пациентов. Представляется важным с момента постановки диагноза привлекать нейропсихолога, так как отсутствие клинически выраженных изменений когнитивного статуса на ранних сроках заболевания, с учетом высоких компенсаторных возможностей, может привести к несвоевременной диагностике и снижению терапевтических возможностей. Совместное динамическое наблюдение пациента позволит проводить эффективную динамическую коррекцию траектории развития когнитивных функций у детей с эпилепсией.

Литература

1. Sorg A.L., von Kries R., Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *Journal of Neurology* 2022 269:7. 2022;269(7):3789-3799. doi:10.1007/s00415-022-11008-y
2. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противозэпилептической Лиги 2022 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(2):101-182. doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123
3. Hermann B.P., Struck A.F., Busch R.M. et al. Neurobehavioural comorbidities of epilepsy: towards a network-based precision taxonomy. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(12):731-746. doi:10.1038/s41582-021-00555-z
4. Парамонова А.И., Лысова К.Д., Тимечко Е.Е. и др. Когнитивные нарушения при эпилепсии с дебютом в детском возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024;16(1):54-68. doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.176
5. Wickens S., Bowden S.C., D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(10):1673-1685. doi:10.1111/epi.13865

6. Neumann H., Daseking M., Thiels C. et al. Cognitive development in children with new-onset Rolandic epilepsy and Rolandic discharges without seizures: Focusing on intelligence, visual perception, working memory and the role of parents' education. *Epilepsy & Behavior*. 2024;152:109596. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109596
7. Schraegle W.A., Nussbaum N.L., DeLeon R.C., Titus J.B. Neuropsychological Phenotypes in Pediatric Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2022;28(9):916-925. doi:10.1017/S1355617721001090
8. Law N., Widjaja E., Smith M.Lou. Unique and shared areas of cognitive function in children with intractable frontal or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018;80:157-162. doi:10.1016/j.yebeh.2017.12.035
9. Addis L., Lin J.J., Pal D.K. et al. Imaging and genetics of language and cognition in pediatric epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013;26(3):303-312. doi:10.1016/j.yebeh.2012.09.014
10. Vannest J., Tenney J.R., Gelineau-Morel R. et al. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*. 2015;45:85-91. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.041
11. Ofer I., Jacobs J., Jaiser N. et al. Cognitive and behavioral comorbidities in Rolandic epilepsy and their relation with default mode network's functional connectivity and organization. *Epilepsy & Behavior*. 2018;78:179-186. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.013
12. Besseling R.M.H., Jansen J.F.A., Overvliet G.M. et al. Delayed convergence between brain network structure and function in rolandic epilepsy. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(SEP):85901. doi:10.3389/fnhum.2014.00704
13. Zhang Q., He Y., Qu T. et al. Delayed brain development of Rolandic epilepsy profiled by deep learning-based neuroanatomic imaging. *European Radiology* 2021 31:12. 2021;31(12):9628-9637. doi:10.1007/s00330-021-08048-9
14. Xu Y., Xu Q., Zhang Q. et al. Influence of epileptogenic region on brain structural changes in Rolandic epilepsy. *Brain Imaging and Behavior* 2021 16:1. 2021;16(1):424-434. doi:10.1007/s11682-021-00517-5
15. Kibby M.Y., Cohen M.J., Stanford L., Park Y.D. Are frontal and temporal lobe epilepsy dissociable in their memory functioning? *Epilepsy & Behavior*. 2019;99:106487. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106487
16. Meekes J., Jennekens-Schinkel A. Effects of Interictal Epileptiform Discharges on Cognition. *J Pediatr Epilepsy*. 2018;07(03):082-088. doi:10.1055/s-0038-1676847
17. Lima E.M., Rzezak P., Guimarães C.A. et al. The executive profile of children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2017;72:173-177. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.024
18. Ives-Deliperi V., Butler J.T. Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: A systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy & Behavior*. 2021;115:107686. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107686
19. Domańska M., Zawadzka M., Konieczna S., Mazurkiewicz-Beldzińska M. Impairment of cognitive functions in children and adolescents with focal epilepsy. *Heliyon*. 2023;9(6):e17210. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17210
20. Kim E.H., Ko T.S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr*. 2016;59(4):155. doi:10.3345/kjp.2016.59.4.155
21. Rzezak P., Moschetta S.P., Mendonça M., et al. Higher IQ in juvenile myoclonic epilepsy: Dodging cognitive obstacles and "masking" impairments. *Epilepsy and Behavior*. 2018;86:124-130. doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.029

References

1. Sorg A.L., von Kries R., Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *Journal of Neurology*. 2022;269(7):3789-3799. doi:10.1007/s00415-022-11008-y
2. Blinov D.V. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(2):101-182 (in Russian). doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123
3. Hermann B.P., Struck A.F., Busch R.M. et al. Neurobehavioural comorbidities of epilepsy: towards a network-based precision taxonomy. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(12):731-746. doi:10.1038/s41582-021-00555-z
4. Paramonova A.I., Lysova K.D., Timechko E.E., et al. Cognitive impairment in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2024;16(1):54-68 (in Russian). doi:10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.176

5. Wickens S., Bowden S.C., D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(10):1673–1685. doi:10.1111/epi.13865
6. Neumann H., Daseking M., Thiels C., et al. Cognitive development in children with new-onset Rolandic epilepsy and Rolandic discharges without seizures: Focusing on intelligence, visual perception, working memory and the role of parents' education. *Epilepsy & Behavior*. 2024;152:109596. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109596
7. Schraegle W.A., Nussbaum N.L., Deleon R.C., Titus J.B. Neuropsychological Phenotypes in Pediatric Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2022;28(9):916–925. doi:10.1017/S1355617721001090
8. Law N., Widjaja E., Smith M. Lou. Unique and shared areas of cognitive function in children with intractable frontal or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018;80:157–162. doi:10.1016/j.yebeh.2017.12.035
9. Addis L., Lin J.J., Pal D.K., et al. Imaging and genetics of language and cognition in pediatric epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2013;26(3):303–312. doi:10.1016/j.yebeh.2012.09.014
10. Vannest J., Tenney J.R., Gelineau-Morel R. et al. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*. 2015;45:85–91. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.041
11. Ofer I., Jacobs J., Jaiser N., et al. Cognitive and behavioral comorbidities in Rolandic epilepsy and their relation with default mode network's functional connectivity and organization. *Epilepsy & Behavior*. 2018;78:179–186. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.013
12. Besseling R.M.H., Jansen J.F.A., Overvliet G.M. et al. Delayed convergence between brain network structure and function in rolandic epilepsy. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(SEP):85901. doi:10.3389/fnhum.2014.00704
13. Zhang Q., He Y., Qu T., et al. Delayed brain development of Rolandic epilepsy profiled by deep learning-based neuroanatomic imaging. *European Radiology*. 2021;31(12):9628–9637. doi:10.1007/s00330-021-08048-9
14. Xu Y., Xu Q., Zhang Q., et al. Influence of epileptogenic region on brain structural changes in Rolandic epilepsy. *Brain Imaging and Behavior*. 2021;16(1):424–434. doi:10.1007/s11682-021-00517-5
15. Kibby M.Y., Cohen M.J., Stanford L., Park Y.D. Are frontal and temporal lobe epilepsy dissociable in their memory functioning? *Epilepsy & Behavior*. 2019;99:106487. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106487
16. Meekes J., Jennekens-Schinkel A. Effects of Interictal Epileptiform Discharges on Cognition. *J Pediatr Epilepsy*. 2018;07(03):082–088. doi:10.1055/s-0038-1676847
17. Lima E.M., Rzezak P., Guimarães C.A., et al. The executive profile of children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2017;72:173–177. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.024
18. Ives-Deliperi V., Butler J.T. Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: A systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy & Behavior*. 2021;115:107686. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107686
19. Domańska M., Zawadzka M., Konieczna S., Mazurkiewicz-Beldzińska M. Impairment of cognitive functions in children and adolescents with focal epilepsy. *Heliyon*. 2023;9(6):e17210. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17210
20. Kim E.H., Ko T.S. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr*. 2016;59(4):155. doi:10.3345/kjp.2016.59.4.155
21. Rzezak P., Moschetta S.P., Mendonça M., et al. Higher IQ in juvenile myoclonic epilepsy: Dodging cognitive obstacles and “masking” impairments. *Epilepsy and Behavior*. 2018;86:124–130. doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.029

Сведения об авторах

ПАРАМОНОВА Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (Красноярск, Россия). Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9394-2413>; WoS ResearcherID: HMP-3496-2023. РИНЦ SPIN-код: 9494-0120. E-mail: korolek_xd@bk.ru. Тел.: 8913-197-24-79

ВАСИЛЬЕВА Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (Красноярск, Россия). Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-3369-1537>; E-mail: drroptimusprime@gmail.com. Тел.: 8933-996-14-88

ТИМЕЧКО Елена Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (Красноярск, Россия). Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>; WoS ResearcherID: CAF-2677-2022; РИНЦ SPIN-код: 2711-7770. E-mail: e.e.timechko@yandex.ru. Тел: 8923-450-09-87

ЯКИМОВ Алексей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0479-126X>; E-mail: cilvana20010z@gmail.com. Тел: 8929-028-12-00

ПИЛИНА Гузель Сергеевна, кандидат медицинских наук, руководитель эпилептологической службы ООО МЦ «ПАЛЛАДИУМ» (Ижевск, Россия). Адрес: 426009, Россия, респ. Удмуртия, Ижевск, ул. Совхозная, зд. 10; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6654-7605>; E-mail: GUZEL8144@yandex.ru; Тел: 8912-856-81-44

БЫВАЛЬЦЕВ Алексей Сергеевич, главный врач ООО МЦ «ПАЛЛАДИУМ» (Ижевск, Россия). Адрес: 426009, Россия, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Совхозная, зд. 10; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2216-2299>; E-mail: bival8181@gmail.com; Тел: 8912-452-59-85

ДМИТRENKO Диана Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (Красноярск, Россия). Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>; WoS ResearcherID: H-7787-2016; РИНЦ SPIN-код: 9180-6623. E-mail: mart2802@yandex.ru. Тел: 8908-016-03-12

About the authors

PARAMONOVA, Anastasia Ivanovna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9394-2413; WoS ResearcherID: HMP-3496-2023. RSCI SPIN code: 9494-0120, e-mail: korolek_xd@bk.ru.

VASILIEVA, Anastasia Aleksandrovna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0008-3369-1537, e-mail: drroptimusprime@gmail.com

TIMECHKO, Elena Evgenyevna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4555-7457; WoS ResearcherID: CAF-2677-2022; RSCI SPIN code: 2711-7770, e-mail: e.e.timechko@yandex.ru.

YAKIMOV, Aleksey Mikhailovich, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0006-0479-126X, e-mail: cilvana20010z@gmail.com.

PILINA, Guzel Sergeevna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the epileptology service, Center for Neurology and Epileptology “PALLADIUM”, Izhevsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0000-6654-7605. e-mail: GUZEL8144@yandex.ru.

BYVALTSEV, Aleksey Sergeevich, Head of the Center for Neurology and Epileptology “PALLADIUM”, Izhevsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0006-2216-2299, e-mail: bival8181@gmail.com.

DMITRENKO, Diana Viktorovna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-4639-6365; WoS ResearcherID: H-7787-2016; RSCI SPIN code: 9180-6623, e-mail: mart2802@yandex.ru.

Вклад авторов

Парамонова А.И. – разработка концепции, методология, проведение исследования, создание черновика рукописи.

Васильева А.А. – проведение исследования, редактирование рукописи.

Тимечко Е.Е. – проведение статистического анализа, визуализация.

Якимов А.М. – проведение статистического анализа, администрирование данных.

Пилина Г.С. – ресурсное обеспечение исследования, проведение исследования.

Бывальцев А.С. – ресурсное обеспечение исследования.

Дмитренко Д.В. – разработка концепции, методология, ресурсное обеспечение исследования.

Authors' contribution

Paramonova A. I. – conceptualization, methodology, investigation, writing – original draft.

Vasilieva A. A. – investigation, writing – review & editing.

Timechko E. E. – formal analysis, visualization.

Yakimov A. M. – formal analysis, data curation.

Pilina G. S. – resources, investigation.

Byvaltsev A. S. – resources.

Dmitrenko D. V. – conceptualization, methodology, resources.

Конфликт интересов

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

Conflict of Interests

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Поступила в редакцию / Submitted 30.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 19.05..2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.89-008.441

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-82-91>

Научная оригинальная статья

КЛИНИКО-ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ СНА И АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

З.Ф. Сайфитдинхужаев^{1*}, Н.Г. Жукова¹, С.В. Штаймец^{1,2},
И.А. Жукова³, О.В. Гапонова¹

¹Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

²Городская клиническая поликлиника № 1,
Омск, Российская Федерация

³Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства,
Москва, Российская Федерация
*sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Аннотация

Нарушения сна и аффективные расстройства относятся к числу наиболее частых и клинически значимых немоторных проявлений болезни Паркинсона. Несмотря на их высокую распространенность, сравнительный вклад тревоги и депрессии в формирование нарушений сна у данной категории пациентов остается недостаточно изученным. Цель – изучить взаимосвязь между аффективными расстройствами и нарушениями сна у пациентов с болезнью Паркинсона и оценить ассоциации этих показателей с основными клиничко-демографическими характеристиками заболевания. Проведено ретроспективное аналитическое исследование на основе базы данных 134 пациентов с болезнью Паркинсона. В анализ включали показатели пола, возраста, возраста дебюта заболевания, длительности болезни, стадии по Хен-Яру, когнитивного статуса по шкале МоСА, тяжести заболевания по UPDRS, выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS. Качество сна оценивали по шкале Шпигеля. Ухудшение сна ассоциировалось с увеличением выраженности тревожной и депрессивной симптоматики: медиана HADS-A возрастала от 6,0 [5,0; 7,0] до 8,0 [5,5; 10,0] баллов ($p = 0,026$), а медиана HADS-D – от 6,5 [4,0; 8,8] до 9,0 [6,0; 11,0] баллов ($p = 0,045$). При категориальном анализе установлена статистически значимая связь между тревогой и частотой нарушений сна ($\chi^2 = 10,541$; $p = 0,032$). В логистической регрессии повышение HADS-A на 1 балл увеличивало вероятность клинически значимого нарушения сна (OR 1,155; 95 % ДИ 1,014–1,316; $p = 0,030$), а повышение HADS-D – на 20,2 % (OR 1,202; 95 % ДИ 1,047–1,380; $p = 0,009$). При одновременном включении тревоги и депрессии в модель независимую связь с нарушением сна сохраняла только депрессия (OR 1,160; 95 % ДИ 1,003–1,341; $p = 0,045$). Депрессия, в отличие от тревоги, дополнительно ассоциирована с более низкими когнитивными показателями (МоСА: $r = -0,203$; $p = 0,018$), тогда как оба состояния коррелируют с большей длительностью и тяжестью заболевания. Нарушения сна у пациентов с болезнью Паркинсона характеризуются высокой распространенностью и тесно связаны с аффективной симптоматикой. При этом именно депрессия, в отличие от тревоги, сохраняет независимую ассоциацию с клинически значимым нарушением сна после учета основных клинических факторов. Полученные данные подчеркивают необходимость рутинного скрининга аффективных расстройств, особенно депрессии, у пациентов с болезнью Паркинсона, предъявляющих жалобы на плохой сон.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нарушения сна, депрессия, тревога, HADS, шкала Шпигеля, МоСА, немоторные симптомы.

Для цитирования: З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, С.В. Штаймец, И.А. Жукова, О.В. Гапонов Клиничко-психометрический анализ нарушений сна и аффективных расстройств при болезни Паркинсона. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-82-91>

CLINICAL AND PSYCHOMETRIC ANALYSIS OF SLEEP DISTURBANCES AND AFFECTIVE DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Zaynutdinkhuja F. Sayfitdinkhuzhaev^{1*}, Natalya G. Zhukova¹, Stanislav V. Shtaimets^{1,2},
Irina A. Zhukova³, Olesya V. Gaponova¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

²City Clinical Polyclinic No. 1, Omsk, Russian Federation

³Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology
of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

*sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Abstract

Sleep disturbances and affective disorders are among the most common and clinically significant non-motor manifestations of Parkinson's disease. Despite their high prevalence, the relative contribution of anxiety and depression to the development of sleep disturbances in this patient population remains insufficiently studied. The aim of the study was to investigate the relationship between affective disorders and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease, as well as to assess the associations of these parameters with the main clinical and demographic characteristics of the disease. A retrospective analytical study was performed using a database of 134 patients with Parkinson's disease. The analysis included sex, age, age at disease onset, disease duration, Hoehn and Yahr stage, cognitive status assessed by the MoCA scale, disease severity assessed by the UPDRS, as well as the severity of anxiety and depression according to the HADS. Sleep quality was assessed using the Spiegel Sleep Questionnaire. Worsening sleep was associated with greater severity of both anxiety and depressive symptoms: the median HADS-A score increased from 6.0 [5.0; 7.0] to 8.0 [5.5; 10.0] points ($p = 0.026$), whereas the median HADS-D score increased from 6.5 [4.0; 8.8] to 9.0 [6.0; 11.0] points ($p = 0.045$). Categorical analysis revealed a statistically significant association between anxiety and the frequency of sleep disturbances ($\chi^2 = 10.541$; $p = 0.032$). In logistic regression analysis, a 1-point increase in HADS-A was associated with a higher probability of clinically significant sleep disturbance (OR 1.155; 95 % CI 1.014–1.316; $p = 0.030$), while a 1-point increase in HADS-D increased this probability by 20.2 % (OR 1.202; 95 % CI 1.047–1.380; $p = 0.009$). When anxiety and depression were entered into the model simultaneously, only depression retained an independent association with sleep disturbance (OR 1.160; 95 % CI 1.003–1.341; $p = 0.045$). Additionally, depressive symptoms were associated with lower MoCA scores ($p = -0.203$; $p = 0.018$), whereas both anxiety and depression correlated with longer disease duration and greater disease severity. Sleep disturbances in patients with Parkinson's disease are highly prevalent and closely associated with affective symptomatology. Notably, unlike anxiety, depression retained an independent association with clinically significant sleep disturbance after adjustment for major clinical factors. These findings highlight the need for routine screening for affective disorders, especially depression, in patients with Parkinson's disease who complain of poor sleep.

Keywords: Parkinson's disease, sleep disturbances, depression, anxiety, HADS, Spiegel Sleep Questionnaire, MoCA, non-motor symptoms

For citation: Sayfitdinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G., Shtaimets S.V., Zhukova I.A., Gaponova O.V. Clinical and psychometric analysis of sleep disturbances and affective disorders in Parkinson's disease. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-82-91>

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и в настоящее время рассматривается не только как двигательное расстройство, но и как сложное мультисистемное заболевание с широким спектром немоторных проявлений. Помимо брадикинезии, ригидности, тремора и постуральных нарушений, клиническая картина БП включает в себя когнитивные, аффективные, вегетативные, сенсорные и

сомнологические нарушения, которые могут возникать на разных этапах заболевания, в том числе предшествовать формированию выраженного двигательного дефицита [1, 2].

В последние годы именно немоторные симптомы рассматриваются как один из ключевых факторов, определяющих тяжесть течения БП, степень дезадаптации пациента и снижение качества жизни. Показано, что суммарное бремя немоторных нарушений во многих случаях оказывает на качество жизни даже большее влияние, чем собственно моторный дефицит. Особенно значимыми в этом отношении являются нарушения сна, депрессия, тревога, астения, когнитивные расстройства и автономная дисфункция [3-5].

Среди немоторных проявлений БП особое место занимают нарушения сна, отличающиеся высокой распространенностью, клинической гетерогенностью и выраженным влиянием на дневное функционирование [2]. У пациентов с БП могут наблюдаться инсомния, фрагментация ночного сна, ранние пробуждения, расстройства поведения в фазе быстрого сна, циркадная дезорганизация, синдром беспокойных ног и смешанные варианты сомнологических нарушений. Современные обзоры подчеркивают, что нарушения сна при БП обусловлены не только ночными двигательными симптомами, но и нейродегенеративным поражением структур, участвующих в регуляции цикла сон – бодрствование, а также дисфункцией дофаминергических, норадреналинергических и серотонинергических нейромедиаторных систем [5].

Клиническое значение нарушений сна при БП определяется не только их высокой частотой, но и их тесной связью с другими компонентами немоторного фенотипа заболевания. Плохой сон ассоциирован с большей дневной утомляемостью, снижением активности, ухудшением качества жизни и усилением субъективной тяжести заболевания. Кроме того, в ряде работ показано, что расстройства сна могут быть связаны с когнитивным снижением, особенно с нарушением глобального когнитивного функционирования и отдельных исполнительных доменов [5, 6, 7, 8].

Не менее значимыми немоторными осложнениями БП являются аффективные расстройства, прежде всего депрессия и тревога. По данным систематического обзора и метаанализа, распространенность тревоги при БП составляет около 31 %, тревожные расстройства существенно чаще выявляются у пациентов с БП, чем в общей популяции аналогичного возраста [7]. В свою очередь, депрессия относится к наиболее частым и клинически значимым психоневрологическим осложнениям БП: по данным метаанализа 129 исследований, ее распространенность достигает 38 %, а наличие депрессивной симптоматики ассоциировано с большей тяжестью заболевания, большей инвалидизацией и худшим качеством жизни [9].

Важно, что депрессия и тревога при БП в настоящее время не рассматриваются исключительно как реакция пациента на хроническое прогрессирующее заболевание. Напротив, данные свидетельствуют, что аффективные расстройства входят в собственно нейробиологический спектр БП и связаны с дисфункцией дофаминергических, серотонинергических, норадренергических и лимбико-фронтальных систем. Такая трактовка позволяет рассматривать нарушения настроения как часть общего немоторного континуума БП, а не как вторичное психологическое осложнение [10, 11].

Особый интерес представляет взаимодействие между аффективной симптоматикой и нарушениями сна. Сон и эмоциональная регуляция тесно связаны как на клиническом, так и на нейробиологическом уровне. С одной стороны, тревога и депрессия могут нарушать инициацию и поддержание сна, усиливать его фрагментацию и снижать субъективное качество ночного отдыха. С другой стороны, хронически плохой сон способен усугублять эмоциональную лабильность, астению, снижение мотивации и когнитивную уязвимость. Метааналитические данные указывают, что у пациентов с БП нарушения сна ассоциированы с худшими когнитивными показателями, а продольные исследования ранней БП показывают устойчивую связь плохого сна с депрессией и усталостью [8, 9, 10, 11].

Несмотря на значительный интерес к проблеме, вопрос о сравнительном вкладе тревоги и депрессии в формирование нарушений сна при БП остается недостаточно проясненным. Доступные исследования различаются по дизайну, характеристикам выборки, используемым шкалам и степени учета сопутствующих клинических факторов, включая когнитивный статус, длительность заболевания и тяжесть моторных нарушений. В связи с этим особенно актуальным представляется комплексный анализ, в котором показатели сна, тревоги, депрессии, когнитивного функционирования и клинико-демографические параметры заболевания оцениваются в рамках единой модели [10, 11, 12].

Цель исследования: изучение взаимосвязи между аффективными расстройствами и нарушениями сна у пациентов с БП с акцентом на оценку роли тревоги и депрессии в формировании клинически значимых нарушений сна.

Материалы и методы

В исследование было включено 134 пациента с установленным диагнозом болезнь Паркинсона (G20 по МКБ-10, 8A00.0 по МКБ-11), получавшие стационарное лечение в неврологической клинике ФБГОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск). У всех включенных в исследование пациентов анализировали следующие показатели: пол; возраст на момент обследования; возраст начала заболевания; длительность болезни; стадия болезни по Хен-Яру и общий балл по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS, United Parkinson's Disease Rating Scale). Для оценки тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), включающая две подшкалы: HADS-A – выраженность тревоги; HADS-D – выраженность депрессии. Показатели оценивали как в виде непрерывных количественных переменных, так и в категориальном формате. Для категориального анализа использовали общепринятые пороговые значения: 0–7 баллов – отсутствие клинически значимых симптомов, 8–10 баллов – субклинически выраженные проявления, ≥ 11 баллов – клинически значимая тревога или депрессия.

Качество сна оценивали по шкале Шпигеля. При интерпретации результатов использовали трехуровневую стратификацию: ≥ 22 баллов – сон не нарушен; 19–21 балл – пограничные или умеренно выраженные нарушения сна; < 19 баллов – клинически значимое нарушение сна. При этом более высокий суммарный балл по шкале Шпигеля соответствовал лучшему качеству сна, а более низкий – большей выраженности нарушений сна.

Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA, Montreal Cognitive Assessment for Dementia). Балл по MoCA рассматривали как непрерывную количественную переменную для анализа связи с аффективными и сомнологическими показателями.

Количественные данные представляли как медиану и межквартильный размах, категориальные – как n (%). Для сравнения групп применяли критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, для категориальных переменных – χ^2 Пирсона. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента Спирмена. При множественных сравнениях использовали FDR-коррекцию Benjamini-Hochberg. Независимые ассоциации тревоги и депрессии с нарушением сна оценивали методом бинарной логистической регрессии с расчетом OR и 95 % ДИ после поправки на возраст, пол и стадию по Hoehn-Yahr. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФБГОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 9836 от 17.06.2024). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие.

Результаты

Среди всех пациентов отсутствие нарушений сна зарегистрировали лишь у 18 (13,4 %) человек. Пограничные нарушения сна выявили у 19 (14,2 %) пациентов, тогда как клинически значимое нарушение сна отметили у 97 (72,4 %). Таким образом, нарушения сна в исследуемой выборке носили чрезвычайно распространенный характер и были выявлены почти у 3/4 пациентов.

При стратификации пациентов по категориям сна были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по ряду клинических параметров (табл. 1).

Таблица 1

Клинические характеристики в зависимости от качества сна по шкале Шпигеля

Table 1

Clinical characteristics according to sleep quality assessed by the Spiegel Sleep Questionnaire

Показатель	Сон не нарушен	Пограничные нарушения	Нарушение сна	p
Мужской пол, n (%)	3 (16.7 %)	7 (38.9 %)	35 (38.5 %)	0.199
Возраст, лет	63.5 [53.0; 65.2]	70.0 [61.0; 74.0]	67.0 [61.2; 74.0]	0.023
Возраст начала, лет	49.0 [41.0; 54.5]	53.5 [50.5; 58.0]	60.0 [52.0; 69.8]	0.002
Длительность заболевания, лет	6.0 [4.0; 9.0]	2.0 [2.0; 6.5]	5.0 [3.0; 10.0]	0.425
Стадия по Hoehn-Yahr	3.0 [2.2; 3.0]	3.0 [2.0; 3.0]	3.0 [2.0; 3.0]	0.682
MoCA, баллы	24.0 [21.5; 25.5]	24.0 [21.0; 26.5]	23.0 [20.0; 25.0]	0.851
UPDRS total, баллы	46.0 [37.0; 55.5]	45.5 [39.8; 70.0]	52.0 [40.0; 65.0]	0.789
UPDRS I, баллы	8.0 [5.0; 11.5]	13.0 [8.0; 15.8]	6.0 [2.0; 10.0]	0.003
UPDRS II, баллы	8.0 [5.5; 13.5]	9.5 [8.8; 12.2]	12.0 [8.0; 18.0]	0.156
UPDRS III, баллы	34.0 [21.0; 38.0]	23.5 [18.0; 35.2]	32.0 [27.0; 40.0]	0.361
Тревога (HADS-A), баллы	6.0 [5.0; 7.0]	7.0 [4.2; 9.0]	8.0 [5.5; 10.0]	0.026
Депрессия (HADS-D), баллы	6.5 [4.0; 8.8]	8.0 [5.2; 9.8]	9.0 [6.0; 11.0]	0.045

Пациенты с нарушением сна были старшего возраста: медиана возраста в группе без нарушений сна составила 63,5 [53,0; 65,2] года, в группе с пограничными нарушениями – 70,0 [61,0; 74,0] лет, а в группе с клинически выраженными нарушениями сна – 67,0 [61,2; 74,0] года при $p=0,023$. Еще более отчетливые различия касались возраста дебюта заболевания: у пациентов без нарушений сна медиана возраста начала болезни составляла 49,0 [41,0; 54,5] лет, тогда как при клинически значимом нарушении сна – 60,0 [52,0; 69,8] лет при $p=0,002$. Это указывает на связь худшего сна с более поздним началом БП. Различия по длительности заболевания статистической значимости не достигали ($p=0,425$), как и по стадии по Хен-Яру ($p=0,682$), суммарному баллу MoCA ($p=0,851$), UPDRS ($p=0,789$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляции балла по шкале Шпигеля с клиническими показателями

Table 2

Correlations between the Spiegel Sleep Questionnaire score and clinical parameters

Показатель	ρ Спирмена	p	q_FDR
HADS-A, баллы	-0.058	0.517	0.712
HADS-D, баллы	-0.129	0.148	0.407
Возраст, годы	-0.103	0.245	0.446
Возраст начала, годы	-0.250	0.012	0.043
Длительность, годы	0.030	0.765	0.823
Стадия по Хен-Яру	0.227	0.010	0.043
MoCA, баллы	0.111	0.238	0.446
UPDRS total, баллы	0.036	0.708	0.823
UPDRS I, баллы	0.394	<0.001	<0.001
UPDRS II, баллы	-0.104	0.284	0.446
UPDRS III, баллы	-0.022	0.823	0.823

Примечание: Коэффициент Спирмена рассчитан попарно. q_FDR – поправка на множественные сравнения.

Особый интерес представляли различия по аффективным шкалам. По мере ухудшения сна отмечалось увеличение выраженности тревожной и депрессивной симптоматики. Так, медиана HADS-A возрастала от 6,0 [5,0; 7,0] баллов в группе без нарушений сна до 8,0 [5,5; 10,0] баллов в группе с нарушением сна ($p=0,026$). Аналогично медиана HADS-D увеличивалась от 6,5 [4,0; 8,8] до 9,0 [6,0; 11,0] баллов соответственно ($p=0,045$). Видно, что ухудшение сна у пациентов с БП сопровождается нарастанием аффективных расстройств.

При анализе распределения категорий сна в зависимости от выраженности тревоги была выявлена статистически значимая ассоциация ($\chi^2=10,541$; $p=0,032$) (табл. 2А). Среди пациентов без тревожной симптоматики нарушение сна выявлялось в 60,7 % случаев, тогда как при субклинической тревоге – в 77,3 %, а при клинически выраженной тревоге – уже в 90,9 % случаев. Одновременно доля пациентов с нормальным сном прогрессивно снижалась: с 23,0 % при отсутствии тревоги до 4,5 % при клинически выраженной тревоге. Таким образом, на категориальном уровне усиление тревожной симптоматики сопровождалось отчетливым ростом частоты нарушений сна.

Для депрессии аналогичная тенденция также прослеживалась, однако не достигала статистической значимости на уровне общего категориального сравнения ($\chi^2=7,761$; $p=0,101$). В частности, клинически значимое нарушение сна встречали у 69,1 % пациентов без депрессии, у 65,1 % – при субклинической депрессии и у 86,2 % – при клинически выраженной депрессии. Несмотря на отсутствие статистически значимого различия между всеми категориями, у пациентов с клинически выраженной депрессией частота нарушений сна была заметно выше, чем в остальных группах.

При корреляционном анализе суммарного балла по шкале Шпигеля с клиническими характеристиками статистически значимые связи после FDR-коррекции были выявлены с возрастом дебюта болезни, стадией по Хен-Яру и шкале UPDRS (табл. 3).

Наиболее клинически интерпретируемой была обратная связь между баллом Шпигеля и возрастом дебюта заболевания ($r=-0,250$; $p=0,012$; $q=0,043$): чем позже дебютировала БП, тем ниже был балл по шкале Шпигеля и тем хуже оказывалось качество сна.

Также были выявлены статистические ассоциации со стадией по Хен-Яру ($r=0,227$; $p=0,010$; $q=0,043$) и UPDRS ($r=0,394$; $p<0,001$; $q<0,001$). Однако направление этих связей не было полностью согласовано с межгрупповым анализом и клинической логикой, что требует осторожного отношения к их интерпретации и может отражать нелинейность распределения показателей.

Прямой статистически значимой корреляции балла Шпигеля с тревогой ($r=0,058$; $p=0,517$) и депрессией ($r=-0,129$; $p=0,148$) в попарном корреляционном анализе выявлено не было. Следовательно, связь аффективных нарушений со сном в данной выборке проявлялась в большей степени на групповом и регрессионном уровнях, чем в виде простой линейной корреляции непрерывных шкал.

Для определения независимого вклада тревоги и депрессии в развитие клинически значимого нарушения сна был проведен логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовали наличие нарушения сна по шкале Шпигеля <19 баллов. Модели были скорректированы по возрасту, полу и стадии заболевания по Хен-Яру (табл. 3).

Таблица 3

Логистические модели взаимосвязи нарушения сна с остальными показателями

Table 3

Logistic regression models of the association between sleep disturbance and other clinical variables

Модель	Параметр	ОШ (95 % ДИ)	p
A: HADS-A + возраст + пол + стадия	Тревога (HADS-A)	1.155 (1.014–1.316)	0.030
A: HADS-A + возраст + пол + стадия	Возраст	1.047 (0.998–1.097)	0.058
A: HADS-A + возраст + пол + стадия	Мужской пол	1.947 (0.779–4.867)	0.154
A: HADS-A + возраст + пол + стадия	Стадия Хен-Яру	0.720 (0.397–1.305)	0.279
B: HADS-D + возраст + пол + стадия	Депрессия (HADS-D)	1.202 (1.047–1.380)	0.009
B: HADS-D + возраст + пол + стадия	Возраст	1.045 (0.997–1.096)	0.065
B: HADS-D + возраст + пол + стадия	Мужской пол	2.009 (0.793–5.092)	0.142
B: HADS-D + возраст + пол + стадия	Стадия Хен-Яру	0.679 (0.373–1.238)	0.206
C: HADS-A + HADS-D + возраст + пол + стадия	Тревога (HADS-A)	1.100 (0.954–1.269)	0.188
C: HADS-A + HADS-D + возраст + пол + стадия	Депрессия (HADS-D)	1.160 (1.003–1.341)	0.045
C: HADS-A + HADS-D + возраст + пол + стадия	Возраст	1.047 (0.998–1.099)	0.060
C: HADS-A + HADS-D + возраст + пол + стадия	Мужской пол	2.109 (0.821–5.413)	0.121
C: HADS-A + HADS-D + возраст + пол + стадия	Стадия Хен-Яру	0.644 (0.348–1.192)	0.161

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

В модели А, включавшей тревогу, было показано, что увеличение HADS-A на 1 балл ассоциировано с повышением вероятности нарушения сна на 15,5 % (OR 1,155; 95 % ДИ 1,014–1,316; $p=0,030$). Возраст демонстрировал пограничную значимость (OR 1,047; $p=0,058$), тогда как пол пациента и стадия заболевания статистически значимого вклада не вносили.

В модели В, включавшей депрессию, повышение HADS-D на 1 балл увеличивало вероятность клинически значимого нарушения сна на 20,2 % (OR 1,202; 95 % ДИ 1,047–1,380; $p=0,009$). Возраст также оставался на уровне статистической тенденции (OR 1,045; $p=0,065$), тогда как пол пациента и стадия болезни значимыми не были.

Наиболее информативной оказалась модель С, где тревога и депрессия рассматривались одновременно. После взаимной корректировки статистическую значимость сохранила только депрессия (OR 1,160; 95 % ДИ 1,003–1,341; $p=0,045$), в то время как тревога утратила независимую ассоциацию с нарушением сна (OR 1,100; 95 % ДИ 0,954–1,269; $p=0,188$). Результаты указывают, что при совместном учете аффективных факторов именно депрессивная симптоматика вносит самостоятельный вклад в риск нарушений сна у пациентов с БП.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что нарушения сна у пациентов с БП имеют крайне высокую распространенность и тесно сопряжены с аффективными расстройствами. Клинически значимое нарушение сна по шкале Шпигеля было выявлено у 72,4 % обследованных пациентов, что хорошо согласуется с данными литературы, согласно которым различные варианты нарушений сна встречаются у 65–95 % пациентов с БП и относятся к числу наиболее частых и клинически значимых немоторных проявлений заболевания [2 – 7].

Одним из ключевых результатов нашей работы стало выявление связи между ухудшением сна и нарастанием аффективной симптоматики. На межгрупповом уровне более низкие

показатели сна ассоциировались как с более высокими баллами тревоги, так и депрессии по шкале HADS. При этом категориальный анализ показал особенно отчетливое нарастание частоты нарушений сна по мере усиления тревожной симптоматики, тогда как многофакторная логистическая модель продемонстрировала, что после поправки на возраст, пол пациента, стадию заболевания и взаимное влияние аффективных шкал независимую ассоциацию с клинически значимым нарушением сна сохраняла именно депрессия. Такая структура результатов представляется клинически и патогенетически обоснованной: тревога, вероятно, усиливает субъективную дезорганизацию сна и повышает жалобы на его качество, однако более устойчивый и самостоятельный вклад в формирование хронического нарушения сна вносит депрессивная симптоматика. Это соответствует данным исследований, в которых депрессивные симптомы у пациентов с БП рассматривались как важный детерминант субъективно плохого сна, а бессонница в рамках БП – как состояние, тесно связанное с нейропсихиатрическими симптомами, включая тревогу [1, 3, 9].

Можно предположить, что сон и аффективные нарушения при БП отражают не просто существование симптомов, а во многом общий патофизиологический континуум. Современные представления связывают нарушения сна при БП не только с ночными двигательными симптомами, но и с дегенерацией структур, участвующих в регуляции цикла сон – бодрствование, а также с циркадной дисфункцией. Одновременно депрессия при БП рассматривается как результат сложных нарушений в дофаминергических, серотонинергических и норадренергических системах. В этом контексте более сильная независимая связь депрессии со сном в нашей модели может отражать более глубокое вовлечение общих нейробиологических механизмов, тогда как тревога в большей степени может выступать как сопутствующий или усиливающий симптом. Это интерпретация, но она хорошо согласуется с современными обзорами по циркадной дисфункции и депрессии при БП [8, 12].

Интересным результатом стало также то, что худший сон был связан с более поздним возрастом дебюта БП. Этот феномен можно трактовать с осторожностью. С одной стороны, более поздний дебют может быть сопряжен с большей возрастной уязвимостью регуляции сна, большей соматической коморбидностью и более выраженной циркадной нестабильностью. С другой стороны, в данном случае нельзя исключить влияние структуры выборки и ограниченного объема подгруппы с полной сомнологической оценкой. Поэтому, на наш взгляд, эту находку целесообразно рассматривать как гипотезообразующую и требующую проверки в более крупных выборках.

С практической точки зрения результаты исследования подчеркивают необходимость активного скрининга аффективных расстройств у пациентов с БП, предъявляющих жалобы на плохой сон. В реальной клинической практике нарушения сна нередко трактуются как вторичный и неспецифический симптом, связанный прежде всего с возрастом или двигательными нарушениями. Однако полученные нами данные показывают, что при наличии плохого сна необходимо целенаправленно оценивать прежде всего депрессивную симптоматику, поскольку именно она, по-видимому, вносит самостоятельный вклад в риск клинически значимых расстройств сна. Это имеет и терапевтические последствия: интервенции, направленные на стабилизацию циркадных ритмов и уменьшение депрессии, потенциально способны улучшать и сон.

Заключение

Проведенное исследование показало, что нарушения сна у пациентов с БП отличаются высокой распространенностью и тесно связаны с аффективной симптоматикой. Ухудшение сна сопровождалось нарастанием как тревожных, так и депрессивных проявлений, однако при многофакторном анализе именно депрессия сохраняла независимую связь с клинически значимым нарушением сна после учета возраста, пола пациента и стадии заболевания. Тем самым депрессивная симптоматика может рассматриваться как один из ключевых клинических маркеров неблагоприятного немоторного профиля при БП.

Полученные данные подтверждают целесообразность рутинного скрининга сна, тревоги и особенно депрессии у пациентов с БП. Практическое значение работы заключается в том, что жалобы на плохой сон следует рассматривать не изолированно, а в контексте комплексной оценки немоторных проявлений заболевания, что может повысить точность клинической стратификации пациентов и способствовать более персонализированной терапевтической тактике.

Литература

1. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13
2. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифорова В.М., Никитина М.А., Ижболдина О.П., Бразовская Н.Г. Депрессия и другие немоторные проявления болезни Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2017;95(5):419–424. DOI: 10.18821/00232149-2017-95-5-419-424
3. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M., Geurtsen G.J., Ballard C., Ray Chaudhuri K. et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):47. DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3
4. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):399–406. DOI: 10.1002/mds.23462
5. Duncan G.W., Khoo T.K., Yarnall A.J., O'Brien J.T., Coleman S.Y., Brooks D.J. et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord*. 2014;29(2):195–202. DOI: 10.1002/mds.25664
6. Videnovic A., Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013;243:45–56. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.08.018
7. Broen M.P.G., Narayan N.E., Kuijf M.L., Dissanayaka N.N.W., Leentjens A.F.G. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2016;31(8):1125–1133. DOI: 10.1002/mds.26643
8. Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):176–183. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183
9. Cong S., Xiang C., Zhang S., Zhang T., Wang H., Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;141:104749. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104749
10. Pushpanathan M.E., Loftus A.M., Thomas M.G., Gasson N., Bucks R.S. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;26:21–32. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.04.003
11. Koh M.R.E., Chua C.Y., Ng S.Y.E., Chia N.S.Y., Saffari S.E., Chen R.Y.Y. et al. Poor sleep quality is associated with fatigue and depression in early Parkinson's disease: a longitudinal study in the PALS cohort. *Front Neurol*. 2022;13:998103. DOI: 10.3389/fneur.2022.998103
12. Милохина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):93–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99

References

1. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13
2. Zhukova I.A., Zhukova N.G., Alifirova V.M., et al. Depression and other non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(5):419–424 (in Russian). DOI: 10.18821/00232149-2017-95-5-419-424
3. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M., et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):47. DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3
4. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M.M., Chaudhuri K.R.; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):399–406. DOI: 10.1002/mds.23462

5. Duncan G.W., Khoo T.K., Yarnall A.J., et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2014;29(2):195–202. DOI: 10.1002/mds.25664
6. Videnovic A., Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2013;243:45–56. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.08.018
7. Broen M.P.G., Narayan N.E., Kuijf M.L., et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016;31(8):1125–1133. DOI: 10.1002/mds.26643
8. Nodel M.R. Anxiety in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2018;23(4):176–183 (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-176-183
9. Cong S., Xiang C., Zhang S., et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;141:104749. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104749
10. Pushpanathan M.E., Loftus A.M., Thomas M.G., et al. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;26:21–32. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.04.003
11. Koh M.R.E., Chua C.Y., Ng S.Y.E., et al. Poor sleep quality is associated with fatigue and depression in early Parkinson's disease: a longitudinal study in the PALS cohort. *Front Neurol.* 2022;13:998103. DOI: 10.3389/fneur.2022.998103
12. Milyukhina I.V. Pathogenesis, clinical features, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2019;11(2):93–99 (in Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99

Об авторах

САЙФИТДИНХУЖАЕВ Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли, соискатель кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, Россия. E-mail: sayfudinxodjaev2002@gmail.com

ЖУКОВА Наталья Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, Россия. E-mail: znatali@yandex.ru

ШТАЙМЕЦ Станислав Викторович, соискатель кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, Россия. E-mail: steinmetz_stas@mail.ru

ЖУКОВА Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры санитарно-курортного лечения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства», 127410, Москва Россия. E-mail: irzhukova@inbox.ru

ГАПОНОВА Олеся Владимировна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, Россия. E-mail: gaponova.ov@ssmu.ru

About the Authors

SAYFITDINKHUZHAEV, Zaynutdinkhuja Fazliddinkhuja ugli, Degree Applicant, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation, e-mail: sayfudinxodjaev2002@gmail.com

ZHUKOVA, Natalya Grigorievna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation, e-mail: znatali@yandex.ru

SHTAIMETS, Stanislav Viktorovich, Degree Applicant, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation, e-mail: steinmetz_stas@mail.ru

ZHUKOVA, Irina Aleksandrovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Sanatorium and Resort Treatment, Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation, e-mail: irzhukova@inbox.ru

GAPONOVA, Olesya Vladimirovna, Postgraduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation, e-mail: gaponova.ov@ssmu.ru

Вклад авторов

Сайфитдинхужаев З.Ф. – проведение исследования, администрирование данных, проведение статистических данных, программное обеспечение.

Жукова Н.Г. – разработка концепции, редактирование рукописи, руководство исследованием, администрирование проекта.

Штаймец С.В. – проведение исследования, верификация данных, создание черновика рукописи.

Жукова И.А. – проведение исследования, администрирование данных, проведение статистических данных, программное обеспечение.

Гапонова О.В. – проведение исследования, проведение статистических данных, программное обеспечение.

Authors' Contributions

Z.F. Sayfitdinkhuzhaev – investigation, data curation, formal analysis, software.

N.G. Zhukova – conceptualization, manuscript editing, supervision, project administration.

S.V. Shtaimets – investigation, data verification, drafting of the manuscript.

I.A. Zhukova – investigation, data curation, formal analysis, software.

O.V. Gaponova – investigation, formal analysis, software.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Поступила в редакцию / Submitted 11.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

УДК 616.831-005.6:616.89-008.454

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-93-101>

Оригинальная научная статья

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.В. Шишигин^{1}, Т.Я. Николаева², А.А. Таппахов²*¹РБ № 2 – Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия² СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*dmitrij.shishigin@mail.ru

Аннотация

Тревожно-депрессивное расстройство (ТДР), наиболее частое и клинически значимое осложнение при инсульте, существенно влияет на процесс реабилитации и качество жизни пациентов. Актуальность исследования обусловлена распространенностью ТДР, его влиянием на когнитивные способности больного, на течение и прогноз инсульта. Цель работы – выявить клинические предикторы развития постинсультной тревоги и депрессии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта для совершенствования стратегий ранней диагностики и терапии. Исследование проведено на базе Регионального сосудистого центра (г. Якутск). В выборку включен 91 пациент (53 мужчины, 38 женщин; средний возраст пациентов составил 59 лет) с ишемическим инсультом. Критерии исключения: геморрагический инсульт, наличие тяжелых речевых и когнитивных нарушений, нейродегенеративных заболеваний в анамнезе. Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкин. Нейропсихологическое тестирование включало шкалу тревоги и депрессии HADS, монреальская шкала оценки когнитивных функций МоСа и краткая шкала психического статуса (MMSE). Для верификации локализации и объема поражения использовалась МРТ головного мозга, этиология инсульта уточнялась методами инструментальной и лабораторной диагностики. Результаты исследования: в остром периоде ишемического инсульта тревога выявлена у 36 человек (39,6 %), депрессия – у 24 человек (26,4 %). Сочетанное течение тревожно-депрессивных расстройств выявлено у 18,68 % обследованных. Установлено, что наличие тревожного синдрома значительно повышает риск развития ПД ($p=0,003$; $OR=4,8$). Полученные данные подчеркивают необходимость раннего скрининга аффективных нарушений в постинсультном периоде для прогнозирования когнитивного дефицита и оптимизации реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультная депрессия, постинсультная тревога, депрессия, тревожные расстройства, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, аффективные расстройства, системная красная волчанка, реабилитация после инсульта.

Для цитирования: Шишигин Д.В., Николаева Т.Я., Таппахов А.А. Клинические предикторы тревожно-депрессивных расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-93-101>

CLINICAL PREDICTORS OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Dmitry V. Shishigin^{1}, Tatyana Ya. Nikolaeva², Aleksey A. Tappakhov²*

¹Republic Hospital No.2 – Center for Emergency Medical Aid,
Yakutsk, Russia

²M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

*dmitrij.shishigin@mail.ru

Abstract

Anxiety-depressive disorders (ADD) are among the most frequent and clinically significant complications of stroke, significantly affecting the rehabilitation process and the patients' quality of life. The relevance of this study is driven by the high prevalence of these conditions and their role in the development of cognitive impairment (CI), as well as their influence on the course and prognosis of stroke. The aim of this work is to identify clinical predictors for the development of post-stroke anxiety and depression in patients during the acute period of ischemic stroke to improve early diagnosis and treatment strategies. **Materials and Methods.** The study was conducted at the Regional Vascular Center (Yakutsk). The sample included 91 patients (53 men, 38 women; mean age approx. 59 years) with ischemic stroke. Exclusion criteria: hemorrhagic stroke, severe speech and cognitive impairment, and a history of neurodegenerative diseases. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS). Neuropsychological testing included the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and the Mini-Mental State Examination (MMSE). Brain MRI was used to verify the localization and volume of the lesion, and stroke etiology was refined using instrumental and laboratory diagnostic methods. **Results.** In the acute period of ischemic stroke, anxiety was detected in 36 patients (39.6 %), and depression in 24 patients (26.4 %). A comorbid course of anxiety-depressive disorders was observed in 18.68 % of those examined. It was established that the presence of an anxiety syndrome significantly increases the risk of developing post-stroke depression ($p=0.003$; $OR=4.8$). These findings underscore the necessity of early screening for affective disorders in the post-stroke period to predict cognitive deficit and optimize rehabilitation measures.

Keywords: ischemic stroke, post-stroke depression, post-stroke anxiety, depression, anxiety disorders, anxiety-depressive disorder, cognitive impairment, affective disorders, systemic lupus erythematosus, stroke rehabilitation

For citation: Shishigin D.V., Nikolaeva T.Ya., Tappakhov A.A. Clinical predictors of anxiety-depressive disorders in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-93-101>

Введение

Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) при инсульте являются мультифакториальными осложнениями, где имеет место как реакция пациента на само заболевание, так и коморбидная связь депрессии и тревоги с поражением головного мозга [1].

Постинсультная депрессия (ПД) является одной из самых распространенных психических нарушений после инсульта и наблюдаются у 25–79 % пациентов [2]. Депрессия проявляется снижением настроения, утратой интересов и удовольствия от любой деятельности (ангедония), повышенной утомляемостью и широким спектром других признаков, включая снижение концентрации внимания, нарушения сна, пессимистическое видение будущего и т.д. [3]. Симптомы ПД могут развиваться как в течение первых 30 дней (около 30 % больных), так и через несколько месяцев после инсульта и сохраняться годами, но выраженность симптоматики в течение данного времени может меняться [4].

Вторым часто встречающимся психическим расстройством при инсульте является тревога. Достоверно оценить частоту встречаемости постинсультной тревоги (ПТ) затруднительно, так

как исследователи отмечают гиподиагностику данного состояния и тем, что большинство исследований в области аффективных расстройств при инсульте посвящены ПД [5]. ПТ диагностируется лишь у половины пациентов с симптомами тревоги и менее 50 % из них получают лечение [5].

Постинсультные ТДР развиваются вследствие гетерогенных причин, включая реакцию психики человека на болезнь, органическое поражение головного мозга, генетические факторы риска тревоги и депрессии, ведущие к биохимическим нарушениям в головном мозге, также побочное действие лекарственных средств. Каждый механизм довольно сложен и изучался различными исследователями, но до конца не выяснено, как это может приводить к ТДР [5, 6].

Дополнительно нами рассмотрена связь постинсультных ТДР с риском развития постинсультных КН.

Цель исследования является изучение клинических предикторов развития тревоги и депрессии в остром периоде ишемического инсульта для ранней диагностики, эффективного лечения и реабилитации пациентов.

Материалы и методы исследования

В исследование был включен 91 пациент с ишемическим инсультом с различной локализацией очага поражения, все пациенты были госпитализированы в РСЦ г. Якутска в остром периоде инсульта. В числе больных были 53 мужчины (56 %) в возрасте от 27 до 71 лет (в среднем $59,01 \pm 10,98$ лет), 38 женщин (44 %) в возрасте от 37 до 87 лет (в среднем $58,93 \pm 11,38$ года). Критерии исключения: геморрагический инсульт, грубые речевые и когнитивные нарушения, ранее установленные нейродегенеративные и психические нарушения. Для оценки тяжести инсульта использовались шкалы NIHSS и Рэнкин. Для нейропсихологической оценки состояния пациентов проводилась оценка по шкалам HADS, MoCa, MMSE в первые 28 суток со дня заболевания. Для уточнения размера и локализации очага ишемии головного мозга пациентам проведена магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга. Для уточнения этиологии и патогенеза ИИ были проведены электрокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сердца, лабораторные исследования крови (коагулограмма, общий и биохимический анализы крови). Среди патогенетических вариантов ИИ преобладал атеротромботический вариант у 46 пациентов (50,6 %), у 20 (21,9 %) – лакунарный, 16 (17,6 %) – кардиоэмболический, у 6 (6,6 %) – неуточненной этиологии, у 3 (3,3 %) – другой уточненной этиологии. Использовался пакет статистических программ SPSS Statistica.

Результаты и их обсуждение

Из 91 пациента с ишемическим инсультом в остром периоде ОНМК тревога выявлена у 36 человек (39,6 %), депрессия – у 24 человек (26,4 %). У 18,68 % человек ($n=17$) наблюдалась тревога и депрессия одновременно. Выявлено, что риск развития депрессии при тревоге выше и статистически значим ($p<0,001$, доверительный интервал OR = 4,8 (1,64–14,1)).

Частота ПД, в зависимости от исследования, составляет от 26 до 60 % [7, 8], ПТ встречается в 24–30 % случаев [9, 10].

Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) чаще встречались у женщин, но разница была статистически незначительной: симптомы тревоги наблюдались у женщин в 48,5 % случаев ($n=17$) против 35,9 % у мужчин ($n=19$), ($p=0.393$); депрессии – у 37,1 % женщин ($n=13$) против 20,8 % ($n=11$) мужчин ($p=0.15$). Группу без ТДР составили 48 (52,8 %) пациентов, средний возраст которых составил $59,2 \pm 10,4$ года. Из них 18 (51,5 %) женщин и 30 (56,6 %) мужчины.

Анализ связи возраста и ТДР выявил, что тревога встречалась у молодых (медиана – 58,0 [49,0; 66,0] лет) по сравнению с пациентами без тревоги (медиана – 60,0 [53,0; 68,0] лет) ($p=0.667$). Обратная зависимость наблюдалась в случае с депрессией: ПД страдали лица сравнительно старшего возраста (медиана – 59 [53,0; 67,0] лет против 57 [43,5; 73,5] лет) ($p=0.304$).

Анализ имеющейся связи локализации очага поражения головного мозга и тревоги выявил, что тревога часто встречалась при поражении подкорковых ядер справа по сравнению

с поражениями головного мозга иной локализации (22,5 %, $p=0.004$). При этом статистически редко тревога возникала при поражении правой височной доли. В случае с ПД очаговое поражение чаще ассоциировалось с поражением ствола (21,4 %, $p=0.216$).

Исследователи отмечают связь развития ПД с поражением передних отделов левого полушария [11, 12, 13], подкорковых ядер и ствола мозга [11, 14, 15, 16].

По нашим наблюдениям, пациенты с поражением левой лобной и височной долей (средний балл по MMSE 19,1 и 15,6 соответственно) статистически хуже справляются с когнитивными тестами ($p=0.031$ и 0.02).

В исследуемой выборке были пациенты всех подтипов ишемического инсульта. Среди патогенетических вариантов ишемического инсульта чаще встречался атеротромботический подтип как среди пациентов с тревогой (53 %, $p=0.275$), так и с депрессией (42 %, $p=0.044$), но в обоих случаях связь между патогенетическим вариантом ИИ и ТДР была статистически незначимой.

Оценка когнитивных функций по MMSE и тревоги не выявило достоверной разницы – медиана 26 [24,0; 28,0] против 26,5 [24,0; 28,25] баллов в группе пациентов без тревоги ($p=0.3$). При депрессии когнитивные нарушения были выражены больше – медиана 25 против 27 [24,75; 28,25] баллов в группе без депрессии ($p=0.02$). При поражении левой лобной и височной долей пациенты набирали меньше баллов по MMSE – медиана 21 ($p=0.031$) и 19,5 ($p=0.02$) баллов соответственно.

Тяжесть инсульта по шкале NIHSS была связана с постинсультной тревогой: у пациентов с тревожным расстройством NIHSS при поступлении в стационар (медиана 3,0 балла) и выписке (медиана 1,0) была ниже, чем у пациентов без тревоги (при поступлении – 4,0, при выписке – 3,0, $p=0.028$ и $p=0.084$ соответственно).

У пациентов с ПД тяжесть инсульта по шкале NIHSS была несколько выше, чем у пациентов без депрессивных признаков: медиана NIHSS при ПД составила 4 балла в день поступления в стационар и 2 балла в день выписки. Медианные значения шкалы NIHSS у пациентов без депрессии составили 3 балла при госпитализации и 2 балла при выписке. Межгрупповые различия по данному показателю между пациентами с постинсультной депрессией и группой контроля оказались статистически незначимыми как при поступлении ($p=0,166$), так и при выписке ($p=0,378$).

Клинический пример

Пациентка М., 42 года. Основной диагноз: ишемический инсульт в бассейнах обеих средних мозговых артерий другой установленной этиологии по TOAST. Фон: системная красная волчанка, хроническое течение, минимальной степени активности (синдром Рейно, васкулит сосудов головного мозга). Сопутствующий диагноз: последствия перенесенного ишемического инсульта в бассейне левой СМА неизвестной давности (анамнестически); правосторонняя гемиатаксия; легкий правосторонний гемипарез; хроническая ишемия мозга 2 ст.; умеренные когнитивные нарушения; гипертоническая болезнь III стадии; артериальная гипертензия III ст.

Анамнез заболевания: доставлена службой «Скорая помощь» из дома по направлению участкового терапевта. Со слов пациентки, 2 года назад на улице поскользнулась и упала на спину, сознание не теряла, к врачам не обращалась, с тех пор беспокоит слабость в правых конечностях, больше в руке. Последние 2 года отмечает забывчивость, рассеянность, эмоциональную лабильность, приступы сердцебиения, эпизодически нарушения сна. В день госпитализации ранним утром появилась слабость теперь в левой руке, стала хуже удерживать в ней предметы. Участковым терапевтом выдано направление на консультацию в Региональный сосудистый центр г. Якутска.

Социальное положение (образование): имеет 2 образования – среднее специальное и высшее. В момент заболевания не работала. Инвалидности нет. Разведена. Живет с матерью и младшей дочерью. Со слов пациентки, не общается несколько месяцев со старшей дочерью ввиду напряженных отношений.

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием (рис. 1). Заключение: мелкие кортикальные очаги цитотоксического отека в лобно-теменных долях обоих больших полушарий. Множество кортикальных кистозно- атрофических изменений в лобно-теменных долях обоих полушарий, выявленные изменения в головном мозге могут быть обусловлены воспалительными изменениями в стенках сосудов. МРТ признаки сосудистой микро-ангиопатии.

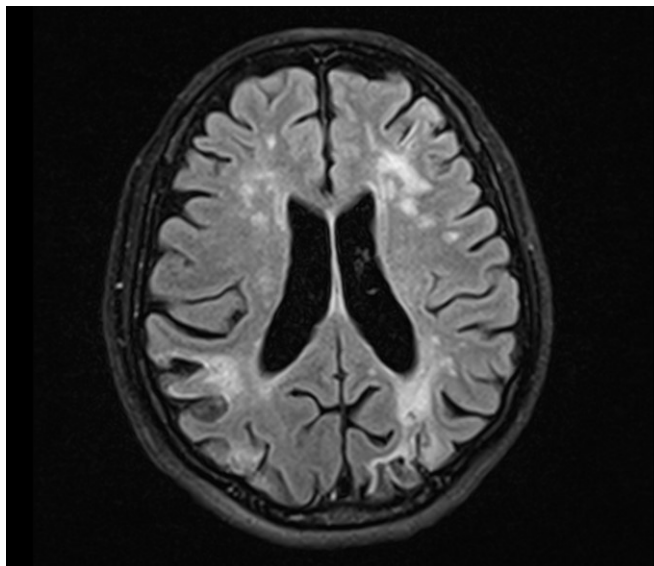


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки М.

Fig. 1. Brain MRI of patient M.

Результаты проведенных за время госпитализации пациентки лабораторных исследований по панели аутоиммунных заболеваний:

волчаночный антикоагулянт 1,32 (норма <1.2. 1,2–1,5 слабо выражен; 1,5–2,0 умеренно выражен; >2,0 выраженно); слабовыраженное повышение

anti-dsDNA, IgG (качественный) – повышенный уровень

anti-dsDNA, IgG (количественный) – 198.47 МЕ/мл (норма 0,00–25,00)

anti-ssDNA, IgG (количественный) – 199.23 МЕ/мл (норма 0,00–25,00)

anti-ssDNA, IgG (качественный) – повышенный уровень

ANAScreen, качественный нормальный уровень.

a-b2 GP screen, количественный 90,0 ед/мл (норма 0–10,0) повышение

Plscreen – IgG, количественный 100,0 ед/мл (норма 0–10,0) повышение

Plscreen – IgM, количественный 1,6 ед/мл (норма 0–10,0) норма

CLP IgA, количественный 5,9 Ед/мл (норма 0–10,0)

CLP IgG, количественный 120,0 Ед/мл (норма 0–10,0) повышение

CLP IgM, количественный 1,0 Ед/мл (норма 0–7,0) норма

CLPScreen, количественный 90,0 ед/мл (норма 0–10,0) норма.

Консилиум с ревматологом выставил диагноз: системная красная волчанка, хроническое течение, минимальной степени активности (синдром Рейно, васкулит сосудов головного мозга).

Результаты нейропсихологического исследования: в остром периоде инсульта: МоСа – 21 балл, MMSE – 21 балл, HADS тревога 12 баллов (клинически выраженная тревога), депрессия – 11 баллов (клинически выраженная депрессия), шкала депрессии Бека 23 балла (выраженная депрессия).

В раннем реабилитационном периоде через 5 месяцев у пациентки наблюдалась положительная динамика по психоэмоциональному состоянию: МоСа – 21 балл, MMSE – 25 балл, HADS тревога 5 баллов (норма), депрессия – 1 балл (норма), шкала депрессии Бека 10 баллов.

Тяжесть инсульта была оценена по следующим шкалам: NIHSS – при поступлении 5 баллов, при выписке – 5 баллов; Рэнкин при поступлении и выписке – 3 балла; индекс мобильности Ривермид повысился с 10 баллов при поступлении в стационар до 13 баллов при выписке. При осмотре через 5 месяцев показатели NIHSS, Рэнкин и Ривермид остались прежними.

Во время стационарного лечения были индивидуальные беседы с медицинским психологом, лечебная физкультура и физиотерапия. В первые дни госпитализации пациентка часто разговаривала по телефону и плакала, конфликтовала с медперсоналом. Большинство переживаний было связано с неопределенностью диагноза в течение многих лет.

От приема антидепрессантов пациентка отказалась. От 2 этапа реабилитации пациентка отказалась по семейным причинам.

Отметим тот факт, что пациентка стала спокойнее после уточнения диагноза «системная красная волчанка» и консультаций специалистов узкого профиля: стала дружелюбна к медперсоналу, лучше спала, меньше плакала, выражала благодарность за труд и извинялась за конфликтное поведение.

После повторного визита через пять месяцев пациентка отметила, что регулярно проходит обследование, соблюдает рекомендации врачей, помирилась со старшей дочерью, пришла к вере в Бога. Отмечалась легкая эйфоричность, слезливости не было.

Заключение

В ходе исследования показана высокая распространенность ТДР в остром периоде ишемического инсульта: признаки тревоги выявлены у 39,6 % пациентов, депрессивные симптомы – у 26,4 %, сочетанное течение тревоги и депрессии отмечено в 18,68 % случаев. Установлена значимая связь между тревогой и развитием депрессии. Так, наличие тревожного синдрома повышает риск возникновения постинсультной депрессии почти в 5 раз ($p < 0,001$, $OR = 4,8$), что указывает на необходимость мониторинга тревожного состояния как предиктора развития более тяжелых депрессивных нарушений.

ТДР чаще наблюдается у женщин, но статистически значимых различий по полу в остром периоде инсульта не выявлено.

Установлена статистически значимая ассоциация между локализацией очага поражения и развитием тревожных расстройств. Поражение подкорковых ядер справа является предиктором тревоги ($p = 0,004$), тогда как поражение правой височной доли ассоциировано с наименьшей вероятностью её возникновения.

Высокая частота ТДР в остром периоде ишемического инсульта подчеркивает необходимость раннего скрининга аффективных нарушений. Использование скрининговых шкал (таких как HADS) в обследовании пациентов в первые 28 суток после инсульта необходима для своевременной диагностики, планирования реабилитационных мероприятий и улучшения прогноза восстановления пациентов.

Пациенты с поражением левой лобной и височной долей демонстрируют более низкие показатели по шкале MMSE ($p = 0,031$ и $p = 0,02$ соответственно). Наличие постинсультной депрессии (ПД) коррелирует с более глубоким когнитивным дефицитом (медиана 25 баллов, $p = 0,02$) по сравнению с группой контроля, что не наблюдается при изолированной тревоге. Но к полученным данным о связи постинсультных ТДР и снижении когнитивных функций следует относиться с осторожностью: они могут быть и как следствие психоэмоционального расстройства (например, «псевдодеменции» при депрессии), и как самостоятельный органический дефицит, спровоцированный самим инсультом.

Таким образом, своевременная диагностика и коррекция тревожно-депрессивных состояний являются ключевым компонентом комплексной реабилитации после инсульта, направлен-

ным не только на купирование психических симптомов, но и на профилактику формирования когнитивного дефицита.

Литература

1. Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейро-реабилитации / С. В. Котов, Е. В. Исакова, Ю. В. Егорова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 110–116. – DOI:10.14412/2074-2711-2020-6-110-11.
2. The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis / L. Zhou, T. Wang, Y. Yu [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 151. – Art. 113146. – DOI:10.1016/j.biopha.2022.113146.
3. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment / A. C. Mondal, M. Fatima // *International Journal of Neuroscience*. – 2019. – Vol. 129, № 3. – P. 283–296. DOI: 10.1080/00207454.2018.1527328.
4. Post-stroke depression: A 2020 updated review / G. C. Medeiros, D. Roy, N. Kontos, S. R. Beach // *General Hospital Psychiatry*. – 2020. – Vol. 66. – P. 70–80. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011.
5. Скорцова, В. И. Ишемический инсульт / В. И. Скорцова, Л. В. Губский, Л. В. Стаховская // Неврология: национальное руководство / под редакцией Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скорцовой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 593–615.
6. Филатова, Е. Г. Постинсультная депрессия / Е. Г. Филатова // *Медицинский совет*. – 2017. – № 1S. – С. 47–51.
7. Emerski, E. The Neuropsychiatry of Stroke / E. Emerski, R. Robinson // *Psychosomatics*. – 2000. – Vol. 41, № 1. – P. 5–14.
8. Hackett, M. Predictors of Depression after Stroke: A Systematic Review of Observational Studies / M. Hackett, C. S. Anderson // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 10. – P. 2296–2031.
9. Generalized anxiety disorder after stroke / C. S. Castillo, S. E. Starkstein, J. P. Fedoroff [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1993. – Vol. 181, № 2. – P. 100–106.
10. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand / V. Kuptniratsaikul, A. Kovindha, P. Dajpratham, K. Piravej // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 54–58.
11. Постинсультные аффективные расстройства / Е. А. Петрова, М. А. Савина, Н. А. Георгиевская [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 16–23.
12. Different linkage of depression to hypercortisolism early vs. late after stroke: a 3-year longitudinal study / M. Astrom, T. Olsson, K. Asplund // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24, № 1. – P. 52–57.
13. Mood disorder following cerebrovascular accident / M. R. Eastwood, S. L. Rifat, H. Nobbs, J. Ruderman // *British Journal of Psychiatry*. – 1989. – Vol. 154, № 2. – P. 195–200.
14. The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in the postacute stage after stroke / T. Beblo, C. W. Wallesch, M. Herrmann // *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. – 1999. – Vol. 12, № 4. – P. 236–246.
15. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke / R. Vataja, T. Pohjasvaara, A. Leppavuori [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58, № 10. – P. 925–1031.
16. Terrill, A. L. Poststroke Depression and Anxiety: A Comprehensive Topical Review / A. L. Terrill, V. Moreno-Gomez, M. Kumar, J. J. MacKenzie // *Stroke*. – 2026. – Vol. 57. DOI: 10.1161/STROKEAHA.125.051664.

References

1. Kotov S. V., Isakova E. V., Egorova Yu. V. Post-stroke depression and the potential of antidepressants to increase the effectiveness of neurorehabilitation. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*. 2020;12(6):110–116 (in Russian). DOI:10.14412/2074-2711-2020-6-110-11.
2. Zhou L., Wang T., Yu Y., et al. The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;151(113146). DOI:10.1016/j.biopha.2022.113146.
3. Mondal A.C., Fatima M. Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *International Journal of Neuroscience*. 2019;129(3):283–296. DOI:10.1080/00207454.2018.1527328.
4. Medeiros G.C., Roy D., Kontos N., Beach S.R. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *General Hospital Psychiatry*. 2020;66:70–80. DOI:10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011.

5. Skvortsova V. I., Gubsky L.V., Stakhovskaya L.V. Ischemic stroke. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. (Eds.) *Neurology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009:593–615 (in Russian).
6. Filatova E.G. Post-stroke depression. *Medical Council*. 2017;1S:47–51 (in Russian).
7. Emerski E., Robinson R. The Neuropsychiatry of Stroke. *Psychosomatics*. 2000;41(1):5–14.
8. Hackett M., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*. 2005;36(10):2296–2031.
9. Castillo C.S., Starkstein S.E., Fedoroff J.P., et al. Generalized anxiety disorder after stroke. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1993;181(2):100–106.
10. Kuptniratsaikul V., Kovindha A., Dajpratham P., Piravej K. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2009;41(1):54–58.
11. Petrova E.A., Savina M.A., Georgievskaya N.A., et al. Post-stroke affective disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(3):16–23 (in Russian).
12. Astrom M., Olsson T., Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early vs. late after stroke: a 3-year longitudinal study. *Stroke*. 1993;24(1):52–57.
13. Eastwood M.R., Rifat S.L., Nobbs H., Ruderman J. Mood disorder following cerebrovascular accident. *British Journal of Psychiatry*. 1989;154(2):195–200.
14. Beblo T., Wallesch C.W., Herrmann M. The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in the postacute stage after stroke. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. 1999;12(4):236–246.
15. Vataja R., Pohjasvaara T., Leppavuori A., et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(10):925–1031.
16. Terrill A.L., Moreno-Gomez V., Kumar M., MacKenzie J.J. Poststroke depression and anxiety: a comprehensive topical review. *Stroke*. 2026; 57. DOI:10.1161/STROKEAHA.125.051664.

Об авторах

ШИШИГИН Дмитрий Валерьевич, врач-невролог РСЦ НО ОНМК ГБУ РС (Я) РБ № 2 – ЦЭМП. Адрес: Российская Федерация, 677000, ул. П. Алексеева, д. 83А; e-mail: dmitrij.shishigin@mail.ru ORCID 0009-0006-9957-8217 ResearcherID: KFA-5572-2024 РИНЦ 6830-2276.

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Неврология и психиатрия» МИ СВФУ. Адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; тел.: +7(914)2661114; e-mail: tyanic@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4201-8570>, Researcher ID: AAP-1642-2020, Scopus Author ID: 7103386555.

ТАПАХОВ Алексей Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Неврология и психиатрия» МИ СВФУ. Адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; e-mail: dralex89@mail.ru. ORCID 0000-0002-4159-500X. Researcher ID WoS AAG-6629-2019. Scopus ID 57193852084. РИНЦ 2062-1540.

About the Authors

SHISHIGIN, Dmitry Valerievich, Neurologist, Regional Vascular Center, Republic Hospital No.2 – Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0009-0006-9957-8217, ResearcherID: KFA-5572-2024, SPIN-code: 6830-2276; e-mail: dmitrij.shishigin@mail.ru.

NIKOLAEVA, Tatyana Yakovlevna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4201-8570, ResearcherID: AAP-1642-2020, Scopus Author ID: 7103386555, e-mail: tyanic@mail.ru.

ТАПАКHOV, Aleksey Alekseevich, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-4159-500X, ResearcherID: AAG-6629-2019, Scopus Author ID: 57193852084, SPIN-code: 2062-1540, e-mail: dralex89@mail.ru.

Вклад авторов

Шишигин Дмитрий Валерьевич – курация пациентов, проведение неврологического осмотра больных, сбор информации и составление базы данных, составление рукописи

Николаева Татьяна Яковлевна – концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи

Таппахов Алексей Алексеевич – концепция и дизайн исследования, критический пересмотр текста рукописи

Authors' contribution

Dmitry V. Shishigin – patient care, neurological examination of patients, data collection and database compilation, manuscript drafting

Tatyana Y. Nikolaeva – concept and design of the study, critical revision of the manuscript text.

Aleksey A. Tappakhov – concept and design of the study, critical revision of the manuscript text.

Конфликт интересов

Один из авторов – Т.Я. Николаева, является членом редакционного совета журнала «Вестник СВФУ им. М.К. Аммосова». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Conflict of interests

One of the authors – Tatyana Y. Nikolaeva is a member of editorial board of Vestnik of North-Eastern Federal University. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this article.

Поступила в редакцию / Submitted 1.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

— МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ —

УДК 616.8-009.836

[https://doi.org/ 10.25587/2587-5590-2026-2-102-123](https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-102-123)*Систематический обзор***ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И ЦИКЛА
СОН/БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА
(СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

*А.А. Попов, Е.Е. Тимечко, А.М. Якимов, А.А. Васильева,
В.Е. Карнаухов, Д.В. Дмитренко*

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

Аннотация

Нарушения сна представляют собой группу патологий, сложно поддающихся дифференциации и диагностике, обладающих симптоматическими сходствами между собой и с другими заболеваниями. Также нарушения сна являются коморбидными состояниями, потому могут возникнуть сложности при уточнении диагноза. Благодаря полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) за последние 20 лет было установлено, что нарушения сна генетически обусловлены, частично наследуются и являются полигенными. Циркадные ритмы являются важным механизмом регуляции цикла сон/бодрствование, однако они также генетически обусловлены. Циркадные ритмы регулируются «часовыми» генами, чья экспрессия подчиняется суточной ритмичности. В связи с вышеперечисленными причинами необходим поиск биомаркеров, способных дать точную информацию для последующей диагностики нарушений сна. В данной работе проведён обзор опубликованных на данный момент научных исследований, описывающих гены и генетические варианты (ОНВ), принимающие непосредственное участие в генетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование, а также представлены aberrantly экспрессируемые гены и ОНВ, потенциально являющиеся биомаркерами нарушений сна, благодаря которым возможно упрощение процесса диагностики данного типа расстройств.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, циркадные ритмы, «часовые» гены, генетические варианты, биомаркер.

Для цитирования: Попов А.А., Тимечко Е.Е., Якимов А.М., Васильева А.А., Карнаухов В.Е., Дмитренко Д.В. Генетическая регуляция циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование при нарушениях сна (систематический обзор). *Вестник СВФУ*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-102-123>

GENETIC REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHMS AND THE SLEEP/WAKE CYCLE IN SLEEP DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW

*Aleksandr A. Popov, Elena E. Timechko, Aleksey M. Yakimov, Anastasia A. Vasilieva,
Vladislav E. Karnauhov, Diana V. Dmitrenko*

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Sleep disorders are a group of pathologies that are difficult to differentiate and diagnose due to the presence of many features. It is noted that sleep disorders have symptomatic similarities with each other and with other diseases, and are also comorbid conditions, which may lead to difficulties in clarifying the diagnosis. Thanks to genome-wide association studies (GWAS) conducted in the previous 20 years, it was found that sleep and its disorders are genetically determined, partially inherited and polygenic. Circadian rhythms are an important mechanism for regulating the sleep/wake cycle, but they are also genetically determined. Circadian rhythms are regulated by clock genes, whose expression follows the circadian rhythm. Due to the above reasons, there is an urgent need to search for biomarkers capable of providing accurate information for the subsequent diagnosis of sleep disorders. This paper provides a review of currently published scientific studies describing genes and genetic variants (SNVs) directly involved in the genetic regulation of circadian rhythms and the sleep/wake cycle, as well as aberrantly expressed genes and SNVs, potentially biomarkers of sleep disorders, which may simplify the process of diagnosing this type of disorders.

Keywords: sleep, sleep disorders, circadian rhythms, “clock” genes, genetic variants, biomarker

For citation: Popov A.A., Timechko E.E., Yakimov A.M., Vasilieva A.A., Karnauhov V.E., Dmitrenko D.V. Genetic regulation of circadian rhythms and the sleep/wake cycle in sleep disorders (a systematic review). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-102-123>

Введение

Нарушения сна – это патологии мультифакторной этиологии, приводящих к нарушению качества или архитектуры сна, влияющих на все сферы жизнедеятельности [1]. Согласно Международной классификации нарушений сна (ICSD) выделяют следующие типы: инсомния, нарушение дыхания во сне, гиперсомния центрального происхождения, нарушение циркадного ритма сна и бодрствования, парасомния, нарушение движений во сне [2, 3, 4, 5]. В клинической практике эта группа патологий сложно поддается диагностике по причине некоторых особенностей: комплексности действия или симптоматического сходства с конкретной группой патологий. Расстройства сна могут предшествовать развитию нейродегенеративных заболеваний на десятки лет [6].

Сон – это физиологический процесс для обеспечения гомеостаза и восстановления головного мозга [7, 8, 9] и регуляции функций периферических органов [7, 10]. Является многостадийным процессом, архитектура которого делится на две основные фазы: медленный сон (NREM-фаза) и быстрый сон (REM-фаза) [7, 11, 12]. Сон подвергается гомеостатической и циркадной регуляции, в результате чего контролируются его продолжительность, качество и хронотип. Таким образом, сон представляет собой сложный фенотип [9, 13]. Важным механизмом регуляции цикла сон/бодрствование являются циркадные ритмы [14, 15]. Основными стимулами синхронизации циркадных ритмов с экзогенными ритмами являются освещение, время приёма пищи, график работы и физическая активность [6, 16]. В организме человека имеются центральные и периферические часы циркадных ритмов. Центральные часы располагаются

в супрахиазматическом ядре (СХЯ) – главном «хронометристе» организма. Периферические часы имеются во всех клетках организма и подвергаются суточным колебаниям независимо от экзогенных сигналов с целью нормализации функционирования тканей через регуляцию активности тканеспецифичных генов [6, 14]. Для синхронизации центральных и периферических часов СХЯ опосредует нейронные и гуморальные сигналы периферическим часам в тканях [14, 17–20]. Каскад нейротрансмиссии сна представлен ниже (рис. 1) [6].

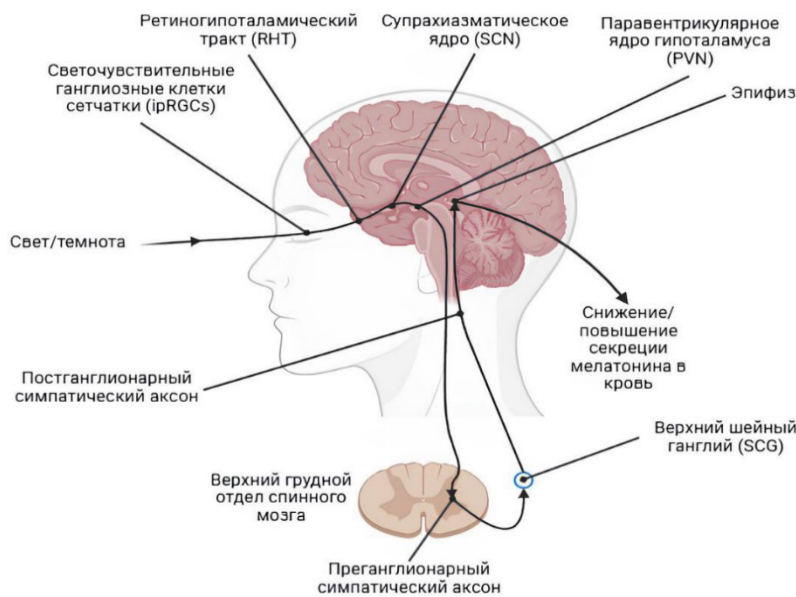


Рис. 1. Нейротрансмиссионный каскад сна

Fig. 1. The neurotransmission cascade of sleep

Исследованиям генетической регуляции цикла сон/бодрствование, нарушений сна уделяется много внимания. Так, исследовались гены, вовлеченные в регуляцию циркадных ритмов: в ходе экспериментов над крысами с депривацией сна был определен пул дифференциально экспрессируемых генов [21, 22]. Также изучались ОНВ различных генов и их ассоциации с характеристиками цикла сон/бодрствование. Так, в разное время в гене *PER2* были идентифицированы ОНВ (rs35333999 и rs77939198 соответственно), ассоциированные с хронотипом сна [23, 24]. Данные исследования способны дать полную картину патогенеза нарушений цикла сон/бодрствование.

В данном обзоре проанализированы публикации, описывающие гены и ОНВ, которые осуществляют регуляцию циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. Целью обзора является резюмирование имеющейся информации, формирование представления о генетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование, также поиск генов и ОНВ, потенциально являющихся биомаркерами нарушений сна.

Исследования генетики сна. С расширением области исследований сна интенсивно развивалась и область генетики поведения. Благодаря снижению затрат на проведение генотипирования и разработке новых методов, в числе которых GWAS и полигенная оценка (PGS), область генетики сна достигла прогресса в своем развитии [5]. Больших успехов исследователи генетики сна могли бы достичь благодаря повсеместному внедрению секвенирования следующего поколения (NGS), так как данный метод, в отличие от GWAS, позволяет выявить как редкие, так и распространенные ОНВ с высокой точностью. NGS позволит сконцентрироваться на последовательностях, кодирующих белки [4]. Активно ведутся поиски генов и их полиморфизмов,

мутаций, ассоциированных с патогенезом множества заболеваний, в том числе и нарушений сна. Получаемые сведения являются необходимыми в принятии решений, касающихся терапии конкретных заболеваний [25].

Генетические варианты, ассоциированные с нарушениями сна. В данное время ведётся поиск ОНВ, ассоциированных с нарушениями сна. Так, уже известно некоторое количество ОНВ, обладающих ценностью для клинической диагностики. ОНВ rs1551570, происходящий в интронной области гена *PPAN*, ассоциирован с нарколепсией [26]. Другим примером могут послужить исследования, выявившие ОНВ rs356165, rs3857053 и rs1045722, которые происходят в некодирующем РНК-транскрипте гена *SNCA* [27]. Было показано, что данные ОНВ играют роль в феноконверсии идиопатического расстройства в REM-фазе сна (iRBD) в болезнь Паркинсона. В некоторых генах были выявлены миссенс-мутации. Так, в гене *PER2* происходит миссенс-мутация (rs35333999), в результате которой происходит замена валина на изолейцин в 903-м положении (p.V903I) [23]. В двух других исследованиях освещали миссенс-мутации гена *PER3* [28, 29]. Было выяснено, что в случае rs228697 и rs10462021 происходит замена пролина на аланин в 864-м положении (p.P864A) и гистидина на аргинин в 1158-м положении (p.H1158R) соответственно.

Таблица 1

Генетические варианты (ОНВ), ассоциированные с нарушениями сна

Table 1

Genetic variants (SNVs) associated with sleep disorders

Ген	SNP	Заболевание	Тип мутации	Ссылка
<i>PPARGC1B</i>	rs6888451	СОАС	Интронный вариант	Kripke D. F., 2014 [30]
<i>MEIS1</i>	rs113851554 rs2300478	Бессонница, СБН	Интронные варианты	Jansen P. R., 2019 [31]; Lane J. M., 2019 [32]; Song W., 2020 [33]; Winkelmann J., 2007 [34]
<i>SLC6A4</i>	<u>rs25531</u>	Продолжительность сна	Межгенный вариант	Gafarov V. V., 2023 [35]
<i>CLOCK</i>	<i>rs1801260</i>	СБН, бессонница (при БР)	Вариант нетранслируемой области	Kripke D. F., 2010 [36]; Benedetti F., 2007 [37]
<i>TEF</i>	rs738499	СБН	Интронный вариант	Kripke D. F., 2010 [36]
<i>NR1D1</i>	rs2314339	СБН	Интронный вариант	Kripke D. F., 2010 [36]
<i>RN7SL341P</i>	rs999944	СОАС	Интронный вариант	Raptis D. G., 2021 [38]
<i>ATP2B4 - LAX1</i>	<u>rs116133558</u>	СОАС	Межгенный вариант	Raptis D. G., 2021 [38]
<i>ARRB1</i>	<i>rs35329661</i>	СОАС	Вариант нетранслируемой области	Raptis D. G., 2021 [38]

<i>PER3</i>	rs228697 rs1012477 rs10462021 rs11579477	Free-running sleep, бессонница, синдром задержки фазы сна	Миссенс-мутации (1, 3) Интронные варианты (2, 4)	Hida A., 2014 [28]; Mansour H. A., 2017 [29]
<i>ROR1</i>	rs11208305	Бессонница	Интронный вариант	Ban H.-J., 2011 [39]
<i>PLCB1</i>	rs7187712	Бессонница	Интронный вариант	Ban H.-J., 2011 [39]
<i>PRIMA1</i>	rs6573232	Бессонница	Интронный вариант	Byrne E. M., 2012 [40]
<i>MTNR1B</i>	<u>rs10830964</u>	Бессонница	Межгенный вариант	Byrne E. M., 2012 [40]
<i>BTBD9</i>	rs9296249 rs9357271 rs3923809	СБН	Интронные варианты	Jansen P. R., 2019 [31]; Winkelmann J., 2007 [34]; Stefansson H., 2007 [41]
<i>MAP2K5</i>	rs1026732	СБН	Интронный вариант	Winkelmann J., 2007 [34]
<i>PTPRD</i>	rs4626664 rs1975197	СБН	Интронные варианты	Schormair B., 2008 [42]
<i>CASC16</i>	rs3104767	СБН	Интронный вариант	Winkelmann J., 2007 [34]
<i>LPAR1</i>	rs7030789	СОАС	Интронный вариант	Patel S. R., 2012 [43]
<i>PTGER3</i>	<i>rs1409986</i>	СОАС	Вариант транскрипта нкРНК	Patel S. R., 2012 [43]
<i>HLA-DQB3 – HLA-DQA2</i>	<u>rs2858884</u>	Нарколепсия	Межгенный вариант	Tafti M., 2014 [44]
<i>CHKB – CPT1B</i>	rs5770917	Нарколепсия	Интронный вариант	Miyagawa T., 2008 [45]
<i>NCKAP5</i>	rs16826005	Гиперсомния	Интронный вариант	Khor S.-S., 2013 [46]
<i>TRAJ10 – TRAJ9 (TRA)</i>	<u>rs1154155</u>	Нарколепсия, гиперсомния	Межгенный вариант	Tafti M., 2014 [44]; Hallmayer J., 2009 [47]; Miyagawa T., 2010 [48]; Han F., 2012 [49]
<i>EIF3G</i>	rs2305795	Нарколепсия	Интронный вариант	Han F., 2012 [49]; Kornum, B. R., 2011 [50]
<i>CTSH</i>	rs34593439	Нарколепсия	Интронный вариант	Faraco J., 2013 [51]; Ollila H. M., 2023 [52]
<i>TNFSF4</i>	<u>rs7553711</u>	Нарколепсия	Межгенный вариант	Faraco J., 2013 [51]
<i>PPAN – P2RY11</i>	rs1551570	Нарколепсия	Интронный вариант (клинически значимый)	Han F., 2013 [26]

<i>TRB</i>	rs9648789	Нарколепсия	Интронный вариант	Han F., 2013 [26]
<i>ZNF365</i> (<i>LOC105378327</i>)	rs10995245	Нарколепсия	Интронный вариант	Han F., 2013 [26]; Faraco J., 2013 [51]; Olila H. M., 2023 [52]
<i>PER2</i>	rs2304672 rs35333999 rs77939198	Сонный паралич, хронотип	Варианты нетранслируемой области (1, 3); Миссенс-мутация (2)	Lane J. M., 2016 [23]; Chang A. M., 2019 [24]; Jansen P. R., 2019 [31]; Denis D., 2015 [53]
<i>TRAF3IP1</i> – <i>RNU6-234P</i>	rs75804782 rs55694368 rs80271258	Хронотип	Межгенные варианты	Jones S. E., 2016 [54]; Hu Y., 2016 [55]; Kichaev G., 2018 [56]; Jones S. E., 2019 [57]
<i>DDB2</i>	rs901746	Продолжительность сна	Интронный вариант	Noordam R., 2019 [58]
<i>CACNA1C</i>	rs2302729	Качество сна	Интронный вариант	Byrne E. M., 2013 [59]
<i>TMC5</i> (<i>LOC105371114</i>)	rs4780805	Продолжительность сна	Интронный вариант	Byrne E. M., 2013 [59]
<i>SLC2A13</i>	rs11174478	Бессонница	Интронный вариант	Byrne E. M., 2013 [59]
<i>SNCA</i>	rs10005233 rs11732740 rs356165 rs3857053 rs1045722	iRBD + скорость и частота феноконверсии iRBD в БП	Интронный вариант (1 – клинически значимый); Вариант нетранслируемой области (2); Вариант транскрипта нкРНК (3-5 – клинически значимые);	Krohn L., 2020 [60]; Toffoli M., 2017 [27]
<i>CRY1</i>	rs11113179	Нарушение индукции сна	Интронный вариант	Sakurada K., 2021 [61]
<i>BMAL1</i>	rs1026071 rs1562438	Нарушение индукции сна	Интронные варианты	Sakurada K., 2021 [61]

Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, СБН – синдром беспокойных ног, БР – биполярное расстройство, iRBD – идиопатическое расстройство поведения в REM-фазе сна, БП – болезнь Паркинсона.

Таким образом, нарушения сна могут быть ассоциированы с генетическими вариантами в экзонных, интронных, нетранслируемых и межгенных областях, а также в транскриптах некодирующих РНК (нкРНК). Из указанных в таблице лишь 5 ОНВ обладают доказанной клинической значимостью и происходят в интронных областях (rs1551570 и rs10005233) и транскриптах нкРНК (rs356165, rs3857053 и rs1045722).

Анализ экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию сна. Цикл сон/бодрствование подчиняется генетической регуляции, вследствие чего возникает интерес к более подробному изучению данного вопроса. Так, в исследованиях 1998–2003 гг. выявили пул дифференциально экспрес-

сиремых генов в головном мозге крыс с депривацией сна [62–66]. Было установлено, что гипэкспрессированы были гены *ARC*, *EGR1*, *VGF*, *BDNF*, *NTRK2*, *HSPA5*, *SCG2*, *SYT4*, *ADRA1A*, *ADRB2*, *GABRB3*, *GRIN2A*, *GRIA2*, *GRIA3*, *CHRNA2*, *THRB*, *SLC1A3*, *SLC6A17*, *CALM1-3*, *DBP*, *HOMER1* и *NSF*. Гиперэкспрессированы же были *BMAL1*, *PER2*, *DLG3* и *MOBP*. Все эти гены в физиологической норме высокоэкспрессированы в головном мозге и обеспечивают его оптимальное функционирование. Позже, в 2012 г., Ackermann et al. наблюдали такую же картину экспрессии генов *BMAL1*, *DBP*, *PER2*, *HOMER1*, *DLG3*, *MOBP* и *NSF* в крови людей, страдающих нарушениями сна. Среди новых дифференциально экспрессируемых генов был выявлен *CRY1*, будучи гиперэкспрессированным [67].

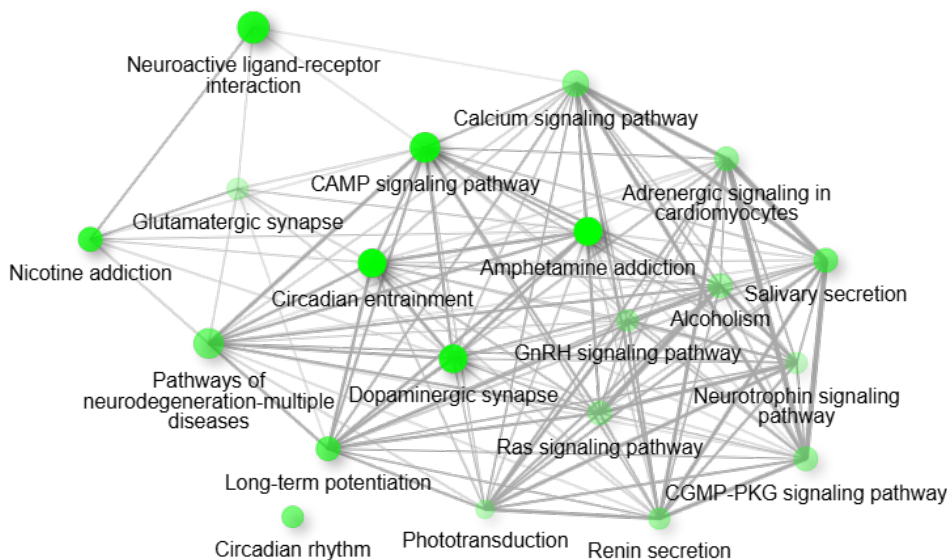


Рис. 2. Биологические процессы, регулируемые aberrantly экспрессируемыми генами

Fig. 2. Biological processes regulated by aberrantly expressed genes

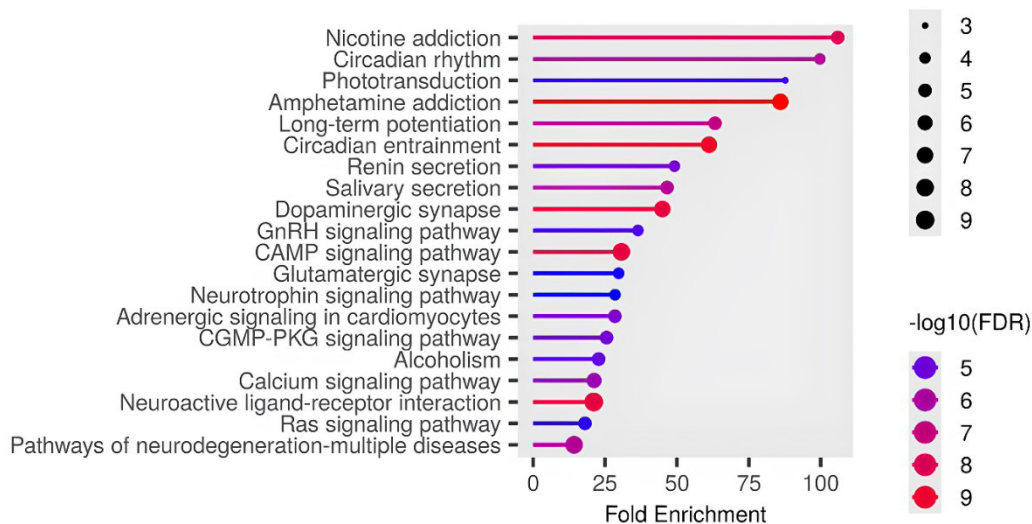


Рис. 3. Биологические процессы, регулируемые aberrantly экспрессируемыми генами

Fig. 3. Biological processes regulated by aberrantly expressed genes

Циркадные ритмы на клеточном уровне подчиняются регуляции со стороны сетей «часовых» генов с суточными колебаниями экспрессии. К «часовым» генам относятся *CLOCK*, *BMAL1*, *PER (1-3)* и *CRY (1-2)*, также *RORA*, *NPAS2* и *NR1D1/2* [68–74].

Циркадные ритмы подвергаются эпигенетической регуляции, однако это работает и наоборот [75]. Белок Sirt1 влияет на сон через взаимодействие со специфическими нейротрансмиттерами и «часовыми» генами [76].

Синтез и секреция мелатонина, являющегося важным регулятором цикла сон/бодрствование, зависят от экспрессии генов *MTNR1A* и *MTNR1B*, кодирующих рецепторы мелатонина MT1 и MT2 соответственно [77, 78, 79]. Синтез и секреция мелатонина зависят от норадреналина и от экспрессии генов *ASMT* и *AANAT*, кодирующих ферменты в каскаде синтеза мелатонина [80, 81].

Сон с межиндивидуальной вариабельностью фенотипических особенностей, нарушения сна значительно зависят от генетических факторов. Так, было обнаружено, что гены *PRNP*, *HCRT* и *HIF1A* ассоциированы с патогенезом нарушений сна [82, 83, 84].

В ходе анализа литературы выяснили, что гены:

- *CLOCK*, *BMAL1*, *PER (1-3)*, *CRY (1-2)*, *RORA*, *NPAS2* и *NR1D1/2* – ключевые регуляторы циркадных ритмов [68–74];
- *SIRT1* – эпигенетический регулятор циркадных ритмов [75, 76];
- *MTNR1A*, *MTNR1B*, *ASMT* и *AANAT* – ключевые регуляторы синтеза и секреции мелатонина [77–81];
- мутации в генах *PRNP* (p.D178N/129m) и *HCRT* (c.47T>G) вызывают FFI и нарколепсию соответственно [82, 83];
- *HIF1A* гиперэкспрессирован при СОАС [84].

Анализ экспрессии генов, ассоциированных с расстройствами сна. В условиях нарушений сна генетическая регуляция цикла сон/бодрствование может быть нарушена. Так, Cirelli et al. определили, что у крыс с депривацией сна наблюдалась гиперэкспрессия гена *DBP* и гипоэкспрессия генов *CREM* и *BDNF* в головном мозге [22]. В более раннем исследовании от этих же авторов сообщалось о гипоэкспрессии следующего пула генов в головном мозге крыс с депривацией сна: *EGR1*, *CREB1*, *NTRK2*, *GRIA2*, *GRIA3*, *ASMT* и *AANAT* [21]. Исследование 2018 года Oishi et al. показало, что в печени крыс наблюдается гиперэкспрессия гена *PCK1* и гипоэкспрессия генов *GCK* и *PKLR* [85]. Эти гены кодируют ферменты, участвующие в основных метаболических процессах, что может обуславливать связь с СОАС. Была также замечена гиперэкспрессия гена *SLC2A4* и гипоэкспрессия гена *LEP* в белой жировой ткани крыс, что может быть связано с СОАС, поскольку оба гена также участвуют в метаболических процессах (табл. 2).

Таблица 2

Экспрессия генов при нарушениях сна

Table 2

Gene expression in sleep disorders

Ген	Патология	Организм	Ссылка
Гиперэкспрессия			
Ткань: мозг			
<i>DBP</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2006 [22]
<i>HSPA5</i>	Депривация сна	Мыши	Terao A., 2003 [86]
Ткань: кровь			
<i>PER1</i>	ASPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]; Takimoto M., 2005 [88]

<i>PER2, PER3</i>	ASPS, DSPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]; Takimoto M., 2005 [88]
<i>BHLHE40, CSNK1E</i>	ASPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87];
<i>NR1D1</i>	ASPS, DSPS, RBD	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87];
<i>NR1D2, NPAS2</i>	ASPS, DSPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87];
<i>PROKR2</i>	Депривация сна	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>LINC02224, DUX4L9, TUSC3, GRM4, UTS2</i>	Бессонница	Человек	Mithani S., 2021 [89]; Mithani S., 2020 [90]
Ткань: скелетные мышцы			
<i>VEGF, MKI67</i>	СБН, COAC	Человек	Wåhlin-Larsson B., 2009 [91]
Ткань: печень			
<i>PCK1</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]
Ткань: белая жировая ткань			
<i>SLC2A4</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]
Гипоэкспрессия			
Ткань: мозг			
<i>EGR1, NTRK2, GRIA2, GRIA3</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2002 [21]
<i>CREB1</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2002 [21]; Guzman-Marin R., 2006 [92]
<i>ASMT, AANAT</i>	DSPS	Крысы	Cirelli C., 2002 [21]
<i>CREM</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2006 [22]
<i>BDNF</i>	Депривация сна	Крысы	Cirelli C., 2006 [22]; Guzman-Marin R., 2006 [92]
Ткань: кровь			
<i>RORA</i>	Депривация сна	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>TIMELESS, CRY2</i>	ASPS	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>BMAL1</i>	ASPS, DSPS, RBD	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]; Takimoto M., 2005 [88]
<i>GHRL</i>	COAC	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>PROK2, NCOR1</i>	Депривация сна	Человек	Möller-Levet C. S., 2013 [87]
<i>CLOCK</i>	ASPS, DSPS	Человек	Takimoto M., 2005 [88]
<i>CTXN2, CSMD1, SL-C12A1</i>	Бессонница	Человек	Mithani S., 2021 [89]; Mithani S., 2020 [90]
Ткань: печень			
<i>GCK, PKLR</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]
Ткань: белая жировая ткань			
<i>LEP</i>	COAC	Крысы	Oishi K., 2018 [85]

Примечание: ASPS – синдром опережения фазы сна, DSPS – синдром задержки фазы сна, RBD – расстройство поведения в REM-фазе сна, СБН – синдром беспокойных ног, COAC – синдром обструктивного апноэ сна.

В части статей экспрессия генов рассматривалась в условиях циркадной ритмичности. Патологии были указаны в соответствии с информацией из баз данных GeneCards (<https://www.genecards.org>), STRINGDB (<https://string-db.org>) и Gene Ontology (<https://geneontology.org>). Таким образом, нарушения сна могут быть обусловлены aberrантной экспрессией довольно крупного пула генов, что было показано научных публикациях. Аберрантная экспрессия наблюдается не только в тканях головного мозга или крови, но и в скелетных мышцах [91], печени или белой жировой ткани [85], в зависимости от патологического контекста.

Генетическая регуляция циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. В соответствии с проанализированной информацией, были получены сведения об ОНВ [23, 24, 26–61] и генах [21, 22, 62–92], принимающих активное участие в регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование.

Цикл сон/бодрствование представляет собой сложную систему, подчиняющуюся генетической и эпигенетической регуляции, вследствие чего в нарушения сна вовлечены все системы клеточной и молекулярной регуляции. Так, на уровне генетической регуляции основу представляют молекулярные «часы», базирующиеся на цикле обратной связи между транскрипцией и трансляцией «часовых» генов вкупе с посттрансляционными модификациями генетических продуктов [6].

Белки Bmal1 и Clock формируют гетеродимер и запускают «часовой механизм» во всём организме как факторы транскрипции. Данный гетеродимер является активатором транскрипции генов *PER* (1-3) и *CRY* (1-2), чьи производные – это белки-репрессоры, уровень которых растёт в течение дня. При депонировании достаточного уровня данных белков происходит формирование тримера с белком CKI для ингибирования гетеродимера Bmal1/Clock [6, 9, 17]. Это ингибирование длится вплоть до утра, когда происходит обратное ингибирование и протеолиз тримера Per/Cry/CKI. По окончании протеолиза запускается новый цикл транскрипции, формируя суточный ритм данных молекулярных «часов». Данная сеть генов находится под влиянием времени рассвета и заката [9, 14].

Недавно была обнаружена ещё одна петля обратной связи, опосредованная белками ROR α и REV-ERB α , регулируемыми транскрипцию *BMAL1* и модулирующими экспрессию *CLOCK* вследствие конкуренции за сайт связывания RORE/RevRE в промоторе гена *BMAL1*. Таким образом, REV-ERB α при связывании с сайтом RORE/RevRE ингибирует транскрипцию *BMAL1*, а ROR α – активирует [6, 17].

На уровне эпигенетической регуляции основу представляет Sirt1 как NAD-зависимая гистондеацетилаза, являющаяся функциональным антагонистом Clock. Отмечалось, что Sirt1 действует на гены *CRY1*, *PER1* и *PER2* у мышей. Делеция *SIRT1* у мышиных моделей приводит к нарушению циркадных ритмов без возможности приспособиться к новому циклу освещения [9].

Мелатонин – метаболит триптофана, секретируемый эпифизом и выбрасываемый в кровь в течение суток под влиянием СХЯ [93]; является эндогенным синхронизатором центральных и периферических «часов» организма за счёт рецепторов мелатонина (MT1 и MT2) [77, 78], участвует в регуляции экспрессии «часовых» генов *PER1* и *NPAS2* [79] и может частично обратить вспять снижение уровней *BMAL1*, *SIRT1*, *CLOCK* и *PER2* по ходу старения. Мелатонин может усиливать экспрессию различных изоформ белка Sirt, что способствует гиперацетилированию гистона H3 в нервных стволовых клетках [94].

Некоторые авторы указывают на важность экспрессии рецептора мелатонина MT1 при задержке начала сна: его генетические варианты могут изменять поверхность рецепторов, препятствуя связыванию мелатонина [79]. Уровень метилирования *MTNR1A* был значительно ниже, а *MTNR1B* – выше у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой. Депрессия сопровождается нарушениями сна по типу бессонницы или гиперсомнии [77].

Триптофан по ходу ферментативных реакций превращается в серотонин и затем – в мелатонин. *ASMT* и *AANAT* работают на стадии 2-х-этапного превращения серотонина в мелатонин

под контролем норадреналина [81, 94]. Дефицит *ASMT* свидетельствует о потенциальной роли в расстройствах сна у людей с аутизмом. Так, было установлено, что ОНВ rs5989681 в гене *ASMT* влиял на частоту ночных пробуждений, изменение ритма сна и температуру тела [79, 95].

С помощью базы данных STRINGDB была создана схема связей вышеперечисленных генов в соответствии с их функциями (рис. 4).

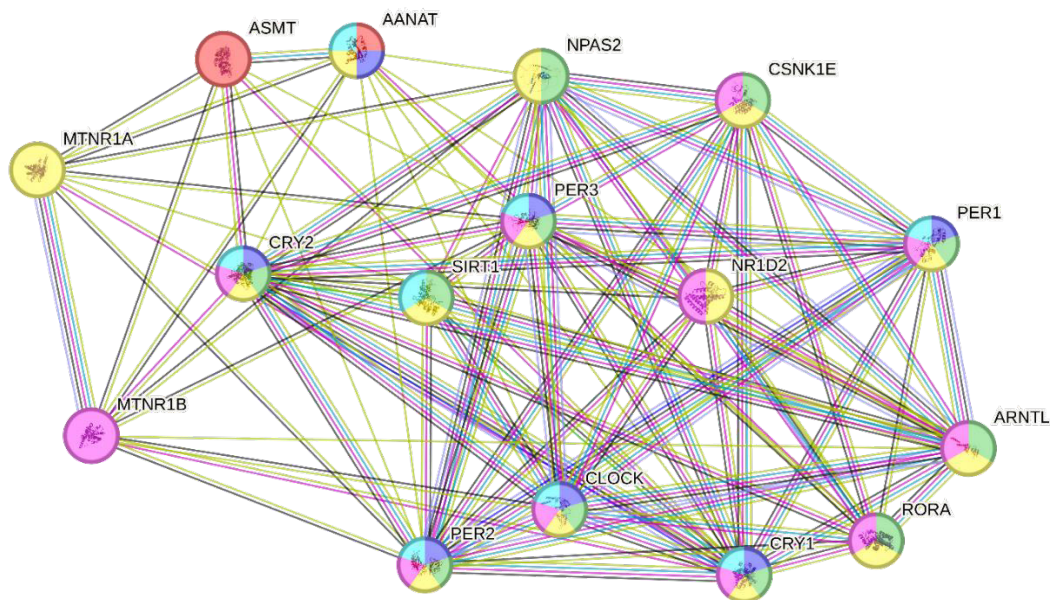


Рис. 4. Схема межгеновых взаимодействий в регуляции циркадных ритмов и цикла сна/бодрствования (цвет круга: красный – биосинтез мелатонина, синий – фотопериодизм, зелёный – циркадная регуляция экспрессии генов, жёлтый – циркадные ритмы, фиолетовый – регуляция циркадных ритмов, бирюзовый – ответ на световой сигнал)

Fig. 4. Scheme of intergenic interactions in the regulation of circadian rhythms and the sleep/wake cycle (circle color: red – melatonin biosynthesis, blue – photoperiodism, green – circadian regulation of gene expression, yellow – circadian rhythms, purple – regulation of circadian rhythms, turquoise – response to a light signal)

Говоря об особенностях нарушений сна, важно отметить их генетическую гетерогенность [4, 5]. Нарушения сна связаны между собой, и прогрессия одного расстройства ассоциируется с другим [18, 19, 20]. Отмечается комплексность действия и ассоциация нарушений сна с расстройствами развития нервной системы [8, 95, 96], нейродегенерацией [6, 10, 20, 97, 98, 99], расстройствами возбуждения [100], риском инсульта [15], бруксизмом во сне [19, 79], хронической послеоперационной болью [101] и эпилепсией [11, 16]. Наблюдается коморбидность нарушений сна в отношении вышеперечисленных патологий, также периодически при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [102]. Имеет место двунаправленное взаимодействие между нарушением сна и конкретной патологией [10, 20]. В эпидемиологической картине нарушений сна наблюдается половой диморфизм [4, 5, 13]. Могут быть симптоматически схожи с конкретной группой патологий [11, 16, 18, 100].

Нарушения сна являются генетически гетерогенными расстройствами с половым диморфизмом и симптоматическими сходствами, чаще всего действующими комплексно в условиях конкретной патологии, выступая в качестве коморбидных состояний с двунаправленным характером взаимодействия по отношению к конкретной патологии. Возникает высокая потребность в поиске биомаркеров, способных точно диагностировать данный тип расстройств. Потенциально такими биомаркерами могут быть ОНВ и аберрантно экспрессируемые в условиях

нарушений сна гены вследствие своей вовлечённости в генетическую регуляцию циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование.

Таким образом, циркадные ритмы и цикл сон/бодрствование подчиняются генетической и эпигенетической регуляции. Гены формируют между собой сложную сеть взаимодействий, благодаря которой обеспечивается целостность и синхронность работы системы регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. Однако сама система также требует контроля, с чем справляется Sirt1 [9, 17] и SKIε [6, 9, 14].

Заключение

В работе была рассмотрена имеющаяся информация о генетической и, частично, эпигенетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование. Циркадные ритмы и цикл сон/бодрствование зависят от работы группы «часовых» генов, выстраивающих между собой сложную сеть взаимодействий. Данная группа генов подчиняется эпигенетической регуляции со стороны других генов. По причине нарушения регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование возникают нарушения сна, представляющие собой сложно поддающуюся диагностике группу патологий. В связи с этим необходимо идентифицировать биомаркеры данной группы патологий. Предполагается, что аберрантно экспрессируемые в условиях нарушений сна гены и ОНВ, представленные ранее, могут быть использованы в качестве биомаркеров по причине их участия в генетической регуляции циркадных ритмов и цикла сон/бодрствование и влияния на фенотипические особенности сна.

Литература

1. Lasch K, Joish VN, Zhu Y, et al. Validation of the sleep impact scale in patients with major depressive disorder and insomnia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009;25(7):1699–1710. DOI: 10.1185/03007990902973201.
2. Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med. Rev.* 2021;58: 101439. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101439.
3. Pevernagie D. Future Treatment of Sleep Disorders: Syndromic Approach Versus Management of Treatable Traits? *Sleep Med. Clin.* 2021;16(3):465–473. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.05.005.
4. Garfield V. Sleep duration: A review of genome-wide association studies (GWAS) in adults from 2007 to 2020. *Sleep Med. Rev.* 2021;56:101413. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101413.
5. Madrid-Valero JJ, Gregory AM. Behaviour genetics and sleep: A narrative review of the last decade of quantitative and molecular genetic research in humans. *Sleep Med. Rev.* 2023;69:101769. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101769.
6. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):53–74. DOI: 10.1007/s13311-021-01031-8.
7. Elgart M, Redline S, Sofer T. Machine and Deep Learning in Molecular and Genetic Aspects of Sleep Research. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):228–243. DOI: 10.1007/s13311-021-01014-9.
8. Dodet P, Sanapo F, Leu-Semenescu S, et al. Sleep Disorders in Adults with Prader–Willi Syndrome: Review of the Literature and Clinical Recommendations Based on the Experience of the French Reference Centre. *J. Clin. Med.* 2022;11(7):1986. DOI: 10.3390/jcm11071986.
9. Mehramiz M, Porter T, Laws SM, Rainey-Smith SR. Sleep, Sirtuin 1 and Alzheimer’s disease: A review. *Aging Brain.* 2022;2:100050. DOI: 10.1016/j.nbas.2022.100050.
10. Carroll CM, Benca RM. Upsetting the Balance: How Modifiable Risk Factors Contribute to the Progression of Alzheimer’s Disease. *Biomolecules.* 2024;14(3):274. DOI: 10.3390/biom14030274.
11. el Youssef N, Marchi A, Bartolomei F, et al. Sleep and epilepsy: A clinical and pathophysiological overview. *Rev. Neurol. (Paris).* 2023;179(7):687–702. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.07.006.
12. Dziadkowiak E, Chojdak-Jukasiewicz J, Olejniczak P, Paradowski B. Regulation of microRNA expression in sleep disorders in patients with epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7370. DOI: 10.3390/ijms22147370.
13. Paz V, Dashti HS, Burgess S, Garfield V. Selection of genetic instruments in Mendelian randomisation studies of sleep traits. *Sleep Med.* 2023;112:342–351. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.10.036.

14. BaHammam AS, Pirzada A. Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism—A Narrative Review. *Clocks Sleep*. 2023;5(3):507–535. DOI: 10.3390/clockssleep5030034.
15. Baillieux S, Denis C, Barateau L, et al. The multifaceted aspects of sleep and sleep-wake disorders following stroke. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2023;179(7):782–792. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.08.004.
16. Liu WK, Kothare S, Jain S. Sleep and Epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2023;48:101087. DOI: 10.1016/j.spen.2023.101087.
17. Salminen A. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) impairs circadian regulation: Impact on the aging process. *Ageing Res. Rev.* 2023;87:101928. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101928.
18. Mațoță A-M, Bordeianu A, Severin E, Jidovu A. Exploring the Literature on Narcolepsy: Insights into the Sleep Disorder That Strikes during the Day. *NeuroSci*. 2023;4(4):263–279. DOI: 10.3390/neurosci4040022.
19. Kuang B, Li D, Lobbezoo F, et al. Associations between sleep bruxism and other sleep-related disorders in adults: a systematic review. *Sleep Med*. 2022;89:31–47. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.11.008.
20. Lajoie AC, Lafontaine AL, Kimoff RJ, Kaminska M. Obstructive sleep apnea in neurodegenerative disorders: Current evidence in support of benefit from sleep apnea treatment. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):297. DOI: 10.3390/jcm9020297.
21. Cirelli C. How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2002;92(1):394–400. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.394.
22. Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *J. Neurochem*. 2006;98(5):1632–1645. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04058.x.
23. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat. Commun.* 2016;7:10889. DOI: 10.1038/ncomms10889.
24. Chang AM, Duffy JF, Buxton OM, et al. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5350. DOI: 10.1038/s41598-019-41712-1.
25. Pinilla L, Barbé F, de Gonzalo-Calvo D. MicroRNAs to guide medical decision-making in obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med. Rev.* 2021;59:101458. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101458.
26. Han F, Faraco J, Dong XS, et al. Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet*. 2013;9(10):e1003880. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003880.
27. Toffoli M, Dreussi E, Cecchin E, et al. SNCA 3'UTR genetic variants in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Neurol. Sci.* 2017;38(7):1233–1240. DOI: 10.1007/s10072-017-2945-2.
28. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci. Rep.* 2014;4:6309. DOI: 10.1038/srep06309.
29. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, et al. Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep-/chronotype-related variables in patients with late-life insomnia. *Chronobiol. Int.* 2017;34(5):624–631. DOI: 10.1080/07420528.2017.1287083.
30. Kripke DF, Kline LE, Nievergelt CM, et al. Genetic variants associated with sleep disorders. *Sleep Med*. 2015;16(2):217–224. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.11.003.
31. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat. Genet.* 2019;51(3):394–403. DOI: 10.1038/s41588-018-0333-3.
32. Lane JM, Jones SE, Dashti HS, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms. *Nat. Genet.* 2019;51(3):387–393. DOI: 10.1038/s41588-019-0361-7.
33. Song W, Torous J, Kossowsky J, et al. Genome-wide association analysis of insomnia using data from Partners Biobank. *Sci. Rep.* 2020;10(1):6928. doi:10.1038/s41598-020-63792-0.
34. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet.* 2007;39(8):1000–1006. DOI: 10.1038/ng2099.
35. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Ассоциация нарушений сна с различными полиморфными вариантами гена 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G у людей в возрасте 25-44 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):43–49. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49.

36. Kripke DF, Shadan FF, Dawson A, et al. Genotyping sleep disorders patients. *Psychiatry Investig.* 2010;7(1):36-42. DOI: 10.4306/pi.2010.7.1.36.
37. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(5):631-635. DOI: 10.1002/ajmg.b.30475.
38. Raptis DG, Vavougiou GD, Siachpazidou DI, et al. Intergenic SNPs in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Revealing Metabolic, Oxidative Stress and Immune-Related Pathways. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1753. DOI: 10.3390/diagnostics11101753.
39. Ban HJ, Kim SC, Seo J, et al. Genetic and metabolic characterization of insomnia. *PLoS One.* 2011;6(4):e18455. DOI: 10.1371/journal.pone.0018455.
40. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep.* 2012;35(7):967-975. DOI: 10.5665/sleep.1962.
41. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):639-647. DOI: 10.1056/NEJMoa072743.
42. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat. Genet.* 2008;40(8):946-948. DOI: 10.1038/ng.190.
43. Patel SR, Goodloe R, De G, et al. Association of genetic loci with sleep apnea in European Americans and African-Americans: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *PLoS One.* 2012;7(11):e48836. DOI: 10.1371/journal.pone.0048836.
44. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep.* 2014;37(1):19-25. DOI: 10.5665/sleep.3300.
45. Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, et al. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nat. Genet.* 2008;40(11):1324-1328. DOI: 10.1038/ng.231.
46. Khor SS, Miyagawa T, Toyoda H, et al. Genome-wide association study of HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *PeerJ.* 2013;1:e66. DOI: 10.7717/peerj.66.
47. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat. Genet.* 2009;41(6):708-711. DOI: 10.1038/ng.372.
48. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, et al. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J. Hum. Genet.* 2010;55(1):63-65. DOI: 10.1038/jhg.2009.118.
49. Han F, Lin L, Li J, et al. TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep Med.* 2012;13(3):269-272. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.06.020.
50. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* 2011;43(1):66-71. DOI: 10.1038/ng.734.
51. Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003270. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003270.
52. Ollila HM, Sharon E, Lin L, et al. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy. *Nat. Commun.* 2023;14(1):2709. DOI: 10.1038/s41467-023-36120-z.
53. Denis D, French CC, Rowe R, et al. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors. *J. Sleep Res.* 2015;24(4):438-446. DOI: 10.1111/jsr.12282.
54. Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, et al. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006125. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006125.
55. Hu Y, Shmygelska A, Tran D, et al. GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nat. Commun.* 2016;7:10448. DOI: 10.1038/ncomms10448.
56. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;104(1):65-75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
57. Jones SE, Lane JM, Wood AR, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat. Commun.* 2019;10(1):343. DOI: 10.1038/s41467-018-08259-7.
58. Noordam R, Bos MM, Wang H, et al. Multi-ancestry sleep-by-SNP interaction analysis in 126,926 individuals reveals lipid loci stratified by sleep duration. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5121. DOI: 10.1038/s41467-019-12958-0.

59. Byrne EM, Gehrman PR, Medland SE, et al. A genome-wide association study of sleep habits and insomnia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2013;162B(5):439-451. DOI: 10.1002/ajmg.b.32168.
60. Krohn L, Wu RYJ, Heilbron K, et al. Fine-Mapping of SNCA in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Overt Synucleinopathies. *Ann. Neurol.* 2020;87(4):584-598. DOI: 10.1002/ana.25687.
61. Sakurada K, Konta T, Takahashi S, et al. Circadian Clock Gene Polymorphisms and Sleep-Onset Problems in a Population-Based Cohort Study: The Yamagata Study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021;255(4):325-331. DOI: 10.1620/tjem.255.325.
62. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res.* 2000;885(2):303-321. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03008-0.
63. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J. Neurosci.* 2000;20(24):9187-9194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-24-09187.2000.
64. Cirelli C, Tononi G. Differences in gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998;56(1-2):293-305. DOI: 10.1016/S0169-328X(98)00057-6.
65. Cirelli C, Tononi G. Differences in brain gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display and cDNA microarray technology. *J. Sleep Res.* 1999;8(1):44-52. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1999.00008.x.
66. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron.* 2004;41(1):35-43. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00814-6.
67. Ackermann K, Plomp R, Lao O, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol. Int.* 2013;30(7):901-909. DOI: 10.3109/07420528.2013.784773.
68. Shi S, Hida A, McGuinness OP, et al. Circadian clock gene Bmal1 is not essential; functional replacement with its paralog, Bmal2. *Curr. Biol.* 2010;20(4):316-321. DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.034.
69. Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(10):5474-5479. DOI: 10.1073/pnas.95.10.5474.
70. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998;280(5369):1564-1569. DOI: 10.1126/science.280.5369.1564.
71. Reick M, Garcia JA, Dudley C, McKnight SL. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science.* 2001;293(5529):506-509. DOI: 10.1126/science.1060699.
72. van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature.* 1999;398(6728):627-630. DOI: 10.1038/19323.
73. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell.* 2002;110(2):251-260. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00825-5.
74. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron.* 2004;43(4):527-537. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018.
75. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell.* 2008;134(2):317-328. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.050.
76. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell.* 2013;153(7):1448-1460. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.027.
77. Lesicka M, Dmitrzak-Weglars M, Jablonska E, et al. Methylation of melatonin receptors in patients with unipolar and bipolar depression. *Mech. Ageing Dev.* 2023;211:111776. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111776.
78. Gaio DC, Sebastiani AM, do Nascimento Meger M, et al. Association between genetic polymorphisms in the melatonin receptor type 1 A gene and sleep bruxism. *Arch. Oral Biol.* 2022;144:105565. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105565.
79. Ballester-Navarro P, Martínez-Madrid MJ, Javaloyes-Sanchís A, et al. Interplay of circadian clock and melatonin pathway gene variants in adults with autism, intellectual disability and sleep problems. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2021;81:101715. DOI: 10.1016/j.rasd.2020.101715.
80. Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J. Pineal Res.* 2005;39(1):91-96. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00223.x.
81. Qiu J, Zhang J, Zhou Y, et al. MicroRNA-7 inhibits melatonin synthesis by acting as a linking molecule between leptin and norepinephrine signaling pathways in pig pineal gland. *J. Pineal Res.* 2019;66(3):e12552. DOI: 10.1111/jpi.12552.

82. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(7):444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704.
83. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000;6(9):991-997. DOI: 10.1038/79690.
84. Tasker R, Rowlands J, Ahmed Z, Di Pietro V. Co-Expression Network Analysis of Micro-RNAs and Proteins in the Alzheimer's Brain: A Systematic Review of Studies in the Last 10 Years. *Cells.* 2021;10(12):3479. DOI: 10.3390/cells10123479.
85. Oishi K, Ohyama S, Higo-Yamamoto S. Chronic sleep disorder induced by psychophysiological stress induces glucose intolerance without adipose inflammation in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(4):2616-2621. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.158.
86. Terao A, Steininger TL, Hyder K, et al. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience.* 2003;116(1):187-200. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00695-4.
87. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;110(12):E1132-E1141. DOI: 10.1073/pnas.1217154110.
88. Takimoto M, Hamada A, Tomoda A, et al. Daily expression of clock genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;289(5):R1273-R1279. DOI: 10.1152/ajpregu.00126.2005.
89. Mithani S, Yun S, Leete JJ, et al. Whole blood transcriptome analysis using RNA sequencing in individuals with insomnia disorder and good sleepers: a pilot study. *Sleep Med.* 2021;80:1-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.013.
90. Mithani S, Yun S, Pattinson C, et al. 0021 RNA Sequencing Reveals Transcriptomic Changes in Individuals with Insomnia. *Sleep.* 2020;43(1):A8–A9. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.020.
91. Wåhlin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve.* 2009;40(4):556-561. DOI: 10.1002/mus.21357.
92. Guzman-Marin R, Ying Z, Suntsova N, et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *J. Physiol.* 2006;575(Pt 3):807-819. DOI:10.1113/jphysiol.2006.115287.
93. Quera-Salva MA, Kilic-Huck U, Vecchierini MF. Melatonin (MEL) and its use in circadian rhythm sleep-wake disorders: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev. Neurol. (Paris).* 2021;177(3):235–244. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.021.
94. Alamdari AF, Rahnemayan S, Rajabi H, et al. Melatonin as a promising modulator of aging related neurodegenerative disorders: Role of microRNAs. *Pharmacol. Res.* 2021;173:105839. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105839.
95. Shelton AR, Malow B. Neurodevelopmental Disorders Commonly Presenting with Sleep Disturbances. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):156-169. DOI: 10.1007/s13311-020-00982-8.
96. Coulson RL, Mourrain P, Wang GX. Sleep deficiency as a driver of cellular stress and damage in neurological disorders. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101616. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101616.
97. Feybesse C, Chokron S, Tordjman S. Melatonin in Neurodevelopmental Disorders: A Critical Literature Review. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(11):2017. DOI: 10.3390/antiox12112017.
98. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233-2249. DOI: 10.2174/1570159X1966210517115706.
99. Pressman MR. Disorders of Arousal and timing of the first period of slow wave sleep: Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine: X.* 2022;4:100057. DOI: 10.1016/j.sleepx.2022.100057.
100. Varallo G, Giusti EM, Manna C, et al. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101630. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101630.
101. Titze-de-Almeida R, Titze-de-Almeida SS, Ferreira GG, et al. microRNA signatures in prodromal REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease as noninvasive biomarkers. *Sleep Med.* 2021;78:160-168. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.12.012.
102. Кошкина М.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. и др. Некоторые вентиляционные расстройства у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия синдрома обструктивного апноэ сна. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;(6):55-58.

References

1. Lasch K, Joish VN, Zhu Y, et al. Validation of the sleep impact scale in patients with major depressive disorder and insomnia. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009;25(7):1699–1710. DOI: 10.1185/03007990902973201.
2. Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med. Rev.* 2021;58: 101439. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101439.
3. Pevernagie D. Future Treatment of Sleep Disorders: Syndromic Approach Versus Management of Treatable Traits? *Sleep Med. Clin.* 2021;16(3):465–473. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.05.005.
4. Garfield V. Sleep duration: A review of genome-wide association studies (GWAS) in adults from 2007 to 2020. *Sleep Med. Rev.* 2021;56:101413. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101413.
5. Madrid-Valero JJ, Gregory AM. Behaviour genetics and sleep: A narrative review of the last decade of quantitative and molecular genetic research in humans. *Sleep Med. Rev.* 2023;69:101769. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101769.
6. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):53–74. DOI: 10.1007/s13311-021-01031-8.
7. Elgart M, Redline S, Sofer T. Machine and Deep Learning in Molecular and Genetic Aspects of Sleep Research. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):228–243. DOI: 10.1007/s13311-021-01014-9.
8. Dodet P, Sanapo F, Leu-Semenescu S, et al. Sleep Disorders in Adults with Prader–Willi Syndrome: Review of the Literature and Clinical Recommendations Based on the Experience of the French Reference Centre. *J. Clin. Med.* 2022;11(7):1986. DOI: 10.3390/jcm11071986.
9. Mehramiz M, Porter T, Laws SM, Rainey-Smith SR. Sleep, Sirtuin 1 and Alzheimer’s disease: A review. *Aging Brain.* 2022;2:100050. DOI: 10.1016/j.nbas.2022.100050.
10. Carroll CM, Benca RM. Upsetting the Balance: How Modifiable Risk Factors Contribute to the Progression of Alzheimer’s Disease. *Biomolecules.* 2024;14(3):274. DOI: 10.3390/biom14030274.
11. el Youssef N, Marchi A, Bartolomei F, et al. Sleep and epilepsy: A clinical and pathophysiological overview. *Rev. Neurol. (Paris).* 2023;179(7):687–702. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.07.006.
12. Dziadkowiak E, Chojdak-Jukasiewicz J, Olejniczak P, Paradowski B. Regulation of microRNA expression in sleep disorders in patients with epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7370. DOI: 10.3390/ijms22147370.
13. Paz V, Dashti HS, Burgess S, Garfield V. Selection of genetic instruments in Mendelian randomisation studies of sleep traits. *Sleep Med.* 2023;112:342–351. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.10.036.
14. BaHammam AS, Pirezada A. Timing Matters: The Interplay between Early Mealtime, Circadian Rhythms, Gene Expression, Circadian Hormones, and Metabolism—A Narrative Review. *Clocks Sleep.* 2023;5(3):507–535. DOI: 10.3390/clockssleep5030034.
15. Baillieux S, Denis C, Barateau L, et al. The multifaceted aspects of sleep and sleep-wake disorders following stroke. *Rev. Neurol. (Paris).* 2023;179(7):782–792. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.08.004.
16. Liu WK, Kothare S, Jain S. Sleep and Epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2023;48:101087. DOI: 10.1016/j.spen.2023.101087.
17. Salminen A. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) impairs circadian regulation: Impact on the aging process. *Ageing Res. Rev.* 2023;87:101928. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101928.
18. Mațoță A-M, Bordeianu A, Severin E, Jidovu A. Exploring the Literature on Narcolepsy: Insights into the Sleep Disorder That Strikes during the Day. *NeuroSci.* 2023;4(4):263–279. DOI: 10.3390/neurosci4040022.
19. Kuang B, Li D, Lobbezoo F, et al. Associations between sleep bruxism and other sleep-related disorders in adults: a systematic review. *Sleep Med.* 2022;89:31–47. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.11.008.
20. Lajoie AC, Lafontaine AL, Kimoff RJ, Kaminska M. Obstructive sleep apnea in neurodegenerative disorders: Current evidence in support of benefit from sleep apnea treatment. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):297. DOI: 10.3390/jcm9020297.
21. Cirelli C. How sleep deprivation affects gene expression in the brain: a review of recent findings. *J. Appl. Physiol. (1985)* 2002;92(1):394–400. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.394.
22. Cirelli C, Faraguna U, Tononi G. Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation. *J. Neurochem.* 2006;98(5):1632–1645. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04058.x.
23. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat. Commun.* 2016;7:10889. DOI: 10.1038/ncomms10889.

24. Chang AM, Duffy JF, Buxton OM, et al. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5350. DOI: 10.1038/s41598-019-41712-1.
25. Pinilla L, Barbé F, de Gonzalo-Calvo D. MicroRNAs to guide medical decision-making in obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med. Rev.* 2021;59:101458. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101458.
26. Han F, Faraco J, Dong XS, et al. Genome wide analysis of narcolepsy in China implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PLoS Genet.* 2013;9(10):e1003880. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003880.
27. Toffoli M, Dreussi E, Cecchin E, et al. SNCA 3'UTR genetic variants in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Neurol. Sci.* 2017;38(7):1233–1240. DOI: 10.1007/s10072-017-2945-2.
28. Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci. Rep.* 2014;4:6309. DOI: 10.1038/srep06309.
29. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, et al. Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep-/chronotype-related variables in patients with late-life insomnia. *Chronobiol. Int.* 2017;34(5):624–631. DOI: 10.1080/07420528.2017.1287083.
30. Kripke DF, Kline LE, Nievergelt CM, et al. Genetic variants associated with sleep disorders. *Sleep Med.* 2015;16(2):217–224. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.11.003.
31. Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat. Genet.* 2019;51(3):394–403. DOI: 10.1038/s41588-018-0333-3.
32. Lane JM, Jones SE, Dashti HS, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms. *Nat. Genet.* 2019;51(3):387–393. DOI: 10.1038/s41588-019-0361-7.
33. Song W, Torous J, Kossowsky J, et al. Genome-wide association analysis of insomnia using data from Partners Biobank. *Sci. Rep.* 2020;10(1):6928. doi:10.1038/s41598-020-63792-0.
34. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat. Genet.* 2007;39(8):1000–1006. DOI: 10.1038/ng2099.
35. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Association of sleep disorders with various polymorphic variants of the 5-HTTLPR SNP rs25531 A>G gene in people aged 25–44. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):43–49 (In Russian). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-43-49.
36. Kripke DF, Shadan FF, Dawson A, et al. Genotyping sleep disorders patients. *Psychiatry Investig.* 2010;7(1):36–42. DOI: 10.4306/pi.2010.7.1.36.
37. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(5):631–635. DOI: 10.1002/ajmg.b.30475.
38. Raptis DG, Vavougiou GD, Siachpazidou DI, et al. Intergenic SNPs in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Revealing Metabolic, Oxidative Stress and Immune-Related Pathways. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1753. DOI: 10.3390/diagnostics11101753.
39. Ban HJ, Kim SC, Seo J, et al. Genetic and metabolic characterization of insomnia. *PLoS One.* 2011;6(4):e18455. DOI: 10.1371/journal.pone.0018455.
40. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, et al. A genome-wide association study of caffeine-related sleep disturbance: confirmation of a role for a common variant in the adenosine receptor. *Sleep.* 2012;35(7):967–975. DOI: 10.5665/sleep.1962.
41. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):639–647. DOI: 10.1056/NEJMoa072743.
42. Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat. Genet.* 2008;40(8):946–948. DOI: 10.1038/ng.190.
43. Patel SR, Goodloe R, De G, et al. Association of genetic loci with sleep apnea in European Americans and African-Americans: the Candidate Gene Association Resource (CARE). *PLoS One.* 2012;7(11):e48836. DOI: 10.1371/journal.pone.0048836.
44. Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, et al. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep.* 2014;37(1):19–25. DOI: 10.5665/sleep.3300.
45. Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, et al. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nat. Genet.* 2008;40(11):1324–1328. DOI: 10.1038/ng.231.

46. Khor SS, Miyagawa T, Toyoda H, et al. Genome-wide association study of HLA-DQB1*06:02 negative essential hypersomnia. *PeerJ*. 2013;1:e66. DOI: 10.7717/peerj.66.
47. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat. Genet.* 2009;41(6):708–711. DOI: 10.1038/ng.372.
48. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, et al. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J. Hum. Genet.* 2010;55(1):63–65. DOI: 10.1038/jhg.2009.118.
49. Han F, Lin L, Li J, et al. TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep Med.* 2012;13(3):269–272. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.06.020.
50. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* 2011;43(1):66–71. DOI: 10.1038/ng.734.
51. Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003270. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003270.
52. Ollila HM, Sharon E, Lin L, et al. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy. *Nat. Commun.* 2023;14(1):2709. DOI: 10.1038/s41467-023-36120-z.
53. Denis D, French CC, Rowe R, et al. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors. *J. Sleep Res.* 2015;24(4):438–446. DOI: 10.1111/jsr.12282.
54. Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, et al. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006125. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006125.
55. Hu Y, Shmygelska A, Tran D, et al. GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nat. Commun.* 2016;7:10448. DOI: 10.1038/ncomms10448.
56. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;104(1):65–75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
57. Jones SE, Lane JM, Wood AR, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat. Commun.* 2019;10(1):343. DOI: 10.1038/s41467-018-08259-7.
58. Noordam R, Bos MM, Wang H, et al. Multi-ancestry sleep-by-SNP interaction analysis in 126,926 individuals reveals lipid loci stratified by sleep duration. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5121. DOI: 10.1038/s41467-019-12958-0.
59. Byrne EM, Gehrman PR, Medland SE, et al. A genome-wide association study of sleep habits and insomnia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2013;162B(5):439–451. DOI: 10.1002/ajmg.b.32168.
60. Krohn L, Wu RYJ, Heilbron K, et al. Fine-Mapping of SNCA in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Overt Synucleinopathies. *Ann. Neurol.* 2020;87(4):584–598. DOI: 10.1002/ana.25687.
61. Sakurada K, Konta T, Takahashi S, et al. Circadian Clock Gene Polymorphisms and Sleep-Onset Problems in a Population-Based Cohort Study: The Yamagata Study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2021;255(4):325–331. DOI: 10.1620/tjem.255.325.
62. Cirelli C, Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res.* 2000;885(2):303–321. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03008-0.
63. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J. Neurosci.* 2000;20(24):9187–9194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-24-09187.2000.
64. Cirelli C, Tononi G. Differences in gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998;56(1-2):293–305. DOI: 10.1016/S0169-328X(98)00057-6.
65. Cirelli C, Tononi G. Differences in brain gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display and cDNA microarray technology. *J. Sleep Res.* 1999;8(1):44–52. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1999.00008.x.
66. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron.* 2004;41(1):35–43. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00814-6.
67. Ackermann K, Plomp R, Lao O, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol. Int.* 2013;30(7):901–909. DOI: 10.3109/07420528.2013.784773.
68. Shi S, Hida A, McGuinness OP, et al. Circadian clock gene Bmal1 is not essential; functional replacement with its paralog, Bmal2. *Curr. Biol.* 2010;20(4):316–321. DOI: 10.1016/j.cub.2009.12.034.

69. Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(10):5474-5479. DOI: 10.1073/pnas.95.10.5474.
70. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998;280(5369):1564-1569. DOI: 10.1126/science.280.5369.1564.
71. Reick M, Garcia JA, Dudley C, McKnight SL. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science.* 2001;293(5529):506-509. DOI: 10.1126/science.1060699.
72. van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature.* 1999;398(6728):627-630. DOI: 10.1038/19323.
73. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell.* 2002;110(2):251-260. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00825-5.
74. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron.* 2004;43(4):527-537. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.07.018.
75. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell.* 2008;134(2):317-328. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.050.
76. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell.* 2013;153(7):1448-1460. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.027.
77. Lesicka M, Dmitrzak-Weglaz M, Jablonska E, et al. Methylation of melatonin receptors in patients with unipolar and bipolar depression. *Mech. Ageing Dev.* 2023;211:111776. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111776.
78. Gaio DC, Sebastiani AM, do Nascimento Meger M, et al. Association between genetic polymorphisms in the melatonin receptor type 1 A gene and sleep bruxism. *Arch. Oral Biol.* 2022;144:105565. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105565.
79. Ballester-Navarro P, Martínez-Madrid MJ, Javaloyes-Sanchis A, et al. Interplay of circadian clock and melatonin pathway gene variants in adults with autism, intellectual disability and sleep problems. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2021;81:101715. DOI: 10.1016/j.rasd.2020.101715.
80. Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J. Pineal Res.* 2005;39(1):91-96. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00223.x.
81. Qiu J, Zhang J, Zhou Y, et al. MicroRNA-7 inhibits melatonin synthesis by acting as a linking molecule between leptin and norepinephrine signaling pathways in pig pineal gland. *J. Pineal Res.* 2019;66(3):e12552. DOI: 10.1111/jpi.12552.
82. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(7):444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704.
83. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000;6(9):991-997. DOI: 10.1038/79690.
84. Tasker R, Rowlands J, Ahmed Z, Di Pietro V. Co-Expression Network Analysis of Micro-RNAs and Proteins in the Alzheimer's Brain: A Systematic Review of Studies in the Last 10 Years. *Cells.* 2021;10(12):3479. DOI: 10.3390/cells10123479.
85. Oishi K, Ohyama S, Higo-Yamamoto S. Chronic sleep disorder induced by psychophysiological stress induces glucose intolerance without adipose inflammation in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(4):2616-2621. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.158.
86. Terao A, Steininger TL, Hyder K, et al. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience.* 2003;116(1):187-200. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00695-4.
87. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;110(12):E1132-E1141. DOI: 10.1073/pnas.1217154110.
88. Takimoto M, Hamada A, Tomoda A, et al. Daily expression of clock genes in whole blood cells in healthy subjects and a patient with circadian rhythm sleep disorder. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;289(5):R1273-R1279. DOI: 10.1152/ajpregu.00126.2005.
89. Mithani S, Yun S, Leete JJ, et al. Whole blood transcriptome analysis using RNA sequencing in individuals with insomnia disorder and good sleepers: a pilot study. *Sleep Med.* 2021;80:1-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.013.

90. Mithani S, Yun S, Pattinson C, et al. 0021 RNA Sequencing Reveals Transcriptomic Changes in Individuals with Insomnia. *Sleep*. 2020;43(1):A8–A9. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.020.
91. Wåhlin-Larsson B, Ulfberg J, Aulin KP, Kadi F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve*. 2009;40(4):556–561. DOI: 10.1002/mus.21357.
92. Guzman-Marin R, Ying Z, Suntsova N, et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *J. Physiol*. 2006;575(Pt 3):807–819. DOI:10.1113/jphysiol.2006.115287.
93. Quera-Salva MA, Kilic-Huck U, Vecchierini MF. Melatonin (MEL) and its use in circadian rhythm sleep-wake disorders: Recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS). *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021;177(3):235–244. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.07.021.
94. Alamdari AF, Rahnemayan S, Rajabi H, et al. Melatonin as a promising modulator of aging related neurodegenerative disorders: Role of microRNAs. *Pharmacol. Res.* 2021;173:105839. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105839.
95. Shelton AR, Malow B. Neurodevelopmental Disorders Commonly Presenting with Sleep Disturbances. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):156–169. DOI: 10.1007/s13311-020-00982-8.
96. Coulson RL, Mourrain P, Wang GX. Sleep deficiency as a driver of cellular stress and damage in neurological disorders. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101616. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101616.
97. Feybesse C, Chokron S, Tordjman S. Melatonin in Neurodevelopmental Disorders: A Critical Literature Review. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(11):2017. DOI: 10.3390/antiox12112017.
98. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233–2249. DOI: 10.2174/1570159X19666210517115706.
99. Pressman MR. Disorders of Arousal and timing of the first period of slow wave sleep: Clinical and forensic implications. *Sleep Medicine: X*. 2022;4:100057. DOI: 10.1016/j.sleepx.2022.100057.
100. Varallo G, Giusti EM, Manna C, et al. Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2022;63:101630. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101630.
101. Titze-de-Almeida R, Titze-de-Almeida SS, Ferreira GG, et al. microRNA signatures in prodromal REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease as noninvasive biomarkers. *Sleep Med.* 2021;78:160–168. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.12.012.
102. Koshkina MYu, Gorbunov VV, Aksenova TA, et al. Some ventilation disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence of obstructive sleep apnea syndrome. *Siberian Medical Review*. 2015;(6):55–58 (in Russian).

Об авторах

ПОПОВ Александр Андреевич, лаборант лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, пр-т Свободный 76К, кв. 22-02. Тел. 8-908-025-36-79; Reptile03@mail.ru

ТИМЕЧКО Елена Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Яковлева 1, кв. 48. Тел. 8-923-450-09-87; e.e.timechko@yandex.ru

ЯКИМОВ Алексей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Яковлева 1, кв. 48. Тел. 8-929-028-12-00; silvana20010z@gmail.com

ВАСИЛЬЕВА Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Ленина 112, кв. 8. Тел. 8-933-996-14-88; drroptimusprime@gmail.com

КАРНАУХОВ Владислав Евгеньевич, аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского 2И, кв. 413. Тел. 8-983-500-04-84; Karnauhov.vlad@mail.ru

ДМИТРЕНКО Диана Викторовна, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, заведующая лабораторией медицинской генетики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Карла Маркса 124. Тел. 8-908-016-03-12; mart2802@yandex.ru

About the authors

POPOV, Aleksandr Andreevich, laboratory assistant, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: Reptile03@mail.ru

TIMECHKO, Elena Evgenevna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: e.e.timechko@yandex.ru

YAKIMOV, Aleksey Mihaylovich, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: cilvana20010z@gmail.com

VASILIEVA, Anastasia Aleksandrovna, junior researcher, Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: drroptimusprime@gmail.com

KARNAUHOV, Vladislav Evgenevich, graduate student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPE, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: Karnauhov.vlad@mail.ru

DMITRENKO, Diana Viktorovna, Head of Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPE, Head of Laboratory of Medical Genetics, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: mart2802@yandex.ru

Вклад авторов

Попов А.А. – разработка концепции, методология, верификация данных, создание черновика рукописи, визуализация.

Тимечко Е.Е. – верификация данных, проведение статистического анализа, визуализация.

Якимов А.М. – верификация данных, проведение статистического анализа, администрирование данных.

Васильева А.А. – редактирование рукописи.

Карнаухов В.Е. – редактирование рукописи.

Дмитренко Д.В. – разработка концепции, методология, администрирование проекта, руководство исследованием.

Authors contribution

Popov A.A. – conceptualization, methodology, validation, writing – original draft, visualization.

Timechko E.E. – validation, formal analysis, visualization.

Yakimov A.M. – validation, formal analysis, data curation.

Vasilieva A.A. – writing -review & editing.

Karnauhov V.E. – writing-review & editing.

Dmitrenko D.V. – conceptualization, methodology, project administration, supervision.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли повлиять на исследование, о котором сообщается в этой статье.

Conflict of interests

The authors declare that they have no competing financial interests or personal relationships that could have influenced the research reported in this paper.

Поступила в редакцию / Submitted . 2026

Поступила после рецензирования / Revised. 2026

Принята к публикации / Accepted. 2026

УДК 614.88:331.483.1

[https://doi.org/ 10.25587/2587-5590-2026-2-124-131](https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-124-131)

Научная оригинальная статья

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ КУЛЬТУРЫ ОКАЗАНИЯ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ В РФ

И.В. Амелина, С.Ю. Мешалкина*Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск, Российская Федерация

*amerina@bk.ru

Аннотация

В условиях стремительного развития технологий, увеличения темпов жизни и роста показателей производственных и бытовых травм доступность качественной и быстрой медицинской помощи должна быть в приоритете. В ситуациях, когда для сохранения жизни и здоровья человека требуется оказание экстренной медицинской помощи, наличие навыков оказания первой помощи у людей, находящихся рядом и являющихся потенциальными участниками, позволяет принять необходимые меры по спасению жизни и здоровья пострадавших до оказания им медицинской помощи [6]. Быстрое и грамотное оказание первой помощи пострадавшему человеком, оказавшимся на месте происшествия до прибытия выездной бригады скорой медицинской помощи или медицинского работника, увеличивает шансы на сохранение жизни, повышает эффективность последующего оказания медицинской помощи, снижает количество инвалидизаций, сроки временной утраты трудоспособности и финансовые затраты на лечение и реабилитацию пострадавших.

Ключевые слова: первая помощь, медицинская помощь, аптечка первой помощи, безопасность на рабочем месте, информирование граждан, чрезвычайная ситуация, культура первой помощи, травматизм, нормативные акты

Для цитирования: Амелина И.В., Мешалкина С.Ю. Современные подходы к формированию культуры оказания первой помощи в РФ. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Vestnik of the North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences»*. 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-124-131>

Original article

MODERN APPROACHES TO BUILDING THE FIRST AID KNOWLEDGE IN THE RUSSIAN FEDERATION

Irina V. Amelina, Svetlana Yu. Meshalkina*Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk, Russian Federation

*amerina@bk.ru

Abstract

In recent years, the issue of workplace safety and first aid has become increasingly important. With rapidly advancing technology, an increasingly fast pace of life, and a growing number of industrial and domestic injuries, the need for high-quality and accessible medical care is undeniable. Situations arise daily that require emergency medical care to preserve a person's life and health, including sudden loss of consciousness accompanied by convulsions or circulatory arrest, injuries resulting from traffic accidents, drowning, and other conditions and accidents. Having first aid skills in the immediate vicinity of such situations and potentially participating in first aid allows people to take the necessary measures to save the lives and health of victims before receiving medical attention. Providing first aid to a victim by someone present at the scene of an incident before the arrival of an ambulance or medical professional not only significantly increases the chances of survival, but also improves the

effectiveness of subsequent medical care, as well as reduces the incidence of disability, the duration of temporary disability, and the financial costs of treatment and rehabilitation.

Keywords: first aid, medical care, first aid kit, workplace safety, citizen education, emergency, first aid knowledge, injury rate, regulations

For citation: Amelina I.V., Meshalkina S.Yu. *Modern approaches to building the first aid knowledge in the Russian Federation. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2026;(2):<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-2-124-131>

Введение

В мире травматизм считается распространенной медицинской и социальной проблемой. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что травма занимает 3-е место среди всех причин смертности населения.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 27 марта 2026 г. № 637-р утверждена Концепция развития первой помощи в Российской Федерации до 2036 года. Цель Концепции – создание условий для обеспечения широкомасштабной подготовки населения навыкам оказания первой помощи и применения полученных навыков на практике как необходимых условий повышения ожидаемой продолжительности жизни и снижения потенциально предотвратимой смертности. Для достижения поставленной цели необходимо обеспечить решение основных задач:

- продвижение ценностей и формирование установок в вопросах оказания первой помощи среди граждан в целях выработки осознанных и рациональных поведенческих практик;
- совершенствование механизмов взаимодействия государства и общества, обеспечивающих широкомасштабную подготовку населения навыкам оказания первой помощи и информированность граждан в части вопросов оказания первой помощи, в том числе защиты прав участников оказания первой помощи.

Впервые в нормативном документе сформировано понятие «культура первой помощи» – ценности, установки и поведенческие практики граждан по оказанию первой помощи, зависящие от воспитания, уровня грамотности в вопросах оказания первой помощи, опыта реализации мероприятий по оказанию первой помощи, уровня развития первой помощи; продвижение ценностей и установок, обеспечивающих ответственное отношение к вопросам организации и оказания первой помощи, в том числе теоретическим и практическим ее аспектам, повышение доверия к первой помощи и осведомленности о возможности оказывать ее без негативных последствий, контроль за персональными рисками и отказ от спорных и малоэффективных мероприятий по оказанию первой помощи.

Одним из существенных барьеров для оказания эффективной первой помощи является недостаточное информирование граждан о мерах юридической защиты участников оказания первой помощи и мерах юридической ответственности в случае неоказания первой помощи лицами, обязанными ее оказывать в соответствии с федеральными законами или иными нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Материалы и методы

В данной работе были использованы системный анализ, сравнительно-правовой анализ, экспертная оценка, контент-анализ нормативно-правовых документов.

Анализ нормативно-правовых документов проводился при соотнесении положений основных актов, регулирующих эту область правоотношений:

- Распоряжения Правительства Российской Федерации от 27 марта 2026 г. № 637-р «Об утверждении Концепции развития первой помощи в Российской Федерации до 2036 года»;
- Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Результаты

В соответствии с определением, установленным статьей 31 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», первая помощь до оказания медицинской помощи оказывается гражданам при несчастных случаях, травмах, ранениях, поражениях, отравлениях, других состояниях и заболеваниях, угрожающих их жизни и здоровью, лицами, обязанными оказывать первую помощь в соответствии с федеральным законом или со специальными правилами и имеющими соответствующую подготовку, в том числе сотрудниками ОВД Российской Федерации, военнослужащими и работниками Государственной противопожарной службы, спасателями аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб, также самим пострадавшим (самопомощь) или находящимися вблизи лицами (взаимопомощь). Перечень состояний, при которых оказывается первая помощь, и перечень мероприятий по оказанию первой помощи утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (приказ МЗ РФ № 220н от 03.05.2024 г., вступил в действие с 01.09.2024).

Аптечки первой помощи играют ключевую роль, так как они являются первым звеном в цепи оказания медицинской помощи пострадавшим. По данным ВОЗ, 70 % людей, пострадавших от травм, погибают из-за неоказания им необходимой первой помощи очевидцами, потенциальными участниками этой деятельности. Правильные действия в течение первых 3-5 минут повышают шансы на выживание более чем в 50 % случаев. По данным МЗ РФ, в нашей стране от неоказания первой помощи на месте ЧП погибают 25 % пострадавших, у которых был шанс выжить [16].

Даже при наличии специальной подготовки у пострадавшего или у лица, находящегося рядом, основным ресурсом результативных действий является аптечка. В словаре С.И. Ожегова набор средств для оказания первой помощи описывается как «шкафчик, коробка с набором лекарств». В энциклопедическом словаре медицинских терминов аптечка первой помощи определена следующим образом: «...это скомплектованный в специальной укладке набор лекарственных средств, перевязочного материала и других предметов медицинского имущества, предназначенный для оказания первой медицинской помощи, в том числе в порядке само- и взаимопомощи». Таким образом, аптечкой является комплект перевязочных материалов, лекарств, приборов и приспособлений, которые специализированы для оказания первой помощи. Состав и размер аптечек зависит от условий оказания помощи, местоположения, характера заболеваний и травм и количества человек, которым необходима помощь. Аптечка первой медицинской помощи должна быть под рукой в каждом доме, транспортном средстве, в образовательных учреждениях, в служебных помещениях на предприятиях и в организациях. Срочная первая доврачебная помощь, которую в силах самостоятельно оказать человек кому-либо до приезда медицинских специалистов, может потребоваться при жизнеугрожающих состояниях: ожогах различной степени, травмах, обмороках, кровотечениях, ножевых ранениях и др. [1, 2, 3, 4].

Формирование аптечки для экстремальных условий передовой линии военных действий является еще более сложной задачей, связанной с реальным риском для жизни людей, так как доступ к медицинским препаратам и специальному оборудованию ограничен, требования к составу аптечки существенно отличаются от стандартного.

Одним из основных направлений реализации принятой Концепции является обеспечение участников оказания первой помощи медицинскими изделиями и лекарственными препаратами для медицинского применения, которыми комплектуются аптечки, укладки, комплекты и наборы для оказания первой помощи. Комплектация существующих аптечек, упаковок, наборов и комплектов для оказания первой помощи может варьироваться (расширяться) в зависимости от существующих рисков для жизни и (или) здоровья [18, 19].

Важность правильного формирования аптечек, их содержания и соответствия современным требованиям не может быть переоценена. Нормативные акты, такие как приказы МЗ РФ,

постоянно эволюционируют и актуализируются. Начиная с приказа Минздрава РФ от 2000 г., который определил состав аптечек для обеспечения быстрой реакции на травмы, приказ МЗ РФ № 1331н, вступивший в силу 1 сентября 2021 года, значительно расширил перечень состояний и средств, необходимых для оказания помощи.

По приказу Минздрава РФ от 28 октября 2020 года № 1164н (в ред. приказов Минздрава РФ № 805н от 23.12.2022 и № 65н от 22.02.2023) были утверждены требования к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинского гражданской защиты для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи (КИМГЗ) для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи [20].

Нами проанализированы нормативные документы, основные изменения, касающиеся состава аптечек, требований к их размещению, доступности и использованию, их значения для повышения уровня оказания первой помощи, изучены обязанности работодателей адаптироваться к изменениям, связанным с формированием аптечки, обучением и подготовкой персонала к действиям в экстренных ситуациях, что обеспечивает безопасность на рабочих местах [6, 12].

Установленные требования нуждаются в постоянном обновлении в связи с медицинскими достижениями и изменениями условий труда. Новый приказ Минздрава РФ № 262н от 2024 г. вводит в состав аптечки современные препараты, например антисептики.

Сравнительный анализ новых требований и прежних стандартов позволяет выделить ключевые аспекты, которые экспортируют не только медицинскую сторону, но и организационно-правовую. Предыдущие стандарты формировались с учетом низкого уровня профессиональных рисков, в то время как новые требования направлены на адаптацию к современным условиям труда, где увеличилось количество потенциальных угроз. Вводятся новые методы оценки содержания аптечек и их необходимых компонентов, позволяющие оптимизировать расходы и повысить уровень безопасности [5, 7].

Ключевые изменения касаются количества медицинских масок с десяти до двух штук для оптимизации расходов (на четыре часа контакта). Также в аптечки добавлены новые медицинские изделия и препараты, соответствующие современным требованиям, с исключением устаревших средств. Учитывая изменения, важность обучения граждан, в том числе работников немедицинских организаций, правильному использованию аптечек при оказании первой помощи возрастает. Расположение аптечек также пересматривается для повышения доступности в экстренных ситуациях.

Контроль за своевременным обновлением аптечек и их содержимого по новым стандартам стал обязательным для всех работодателей, это помогает снизить количество инцидентов на рабочем месте и улучшить общее состояние здоровья сотрудников [14].

С целью разработки предложений по оптимизации состава аптечек нами проанализированы предложения, поступившие как от медицинских специалистов, так и сотрудников, получивших травмы при исполнении должностных обязанностей. Высокий уровень согласованности мнений выявлен по вопросу о значении обучения сотрудников использованию аптечки и правилам оказания первой помощи. Опрошенные также указали на причины низкой мотивации к эффективному обучению навыкам оказания первой помощи, на наличие различных и зачастую противоречащих друг другу подходов в обучении; на недостаточное и разнородное оснащение помещений в организациях, осуществляющих обучение, при этом положительно оценили занятия в симуляционных центрах по сердечно-легочной реанимации.

Обсуждение

Исследование подтвердило, что недостаток знаний о правильном использовании аптечки и о содержании может привести к ситуации, когда не удастся спасти жизнь человека из-за неправильного применения необходимых медикаментов даже при их наличии. Разработка региональных и локальных актов об обучении граждан навыкам оказания первой помощи, разработ-

ка обучающих программ, направленных на повышение уровня осведомленности сотрудников о первой помощи, значительно увеличивают шансы на эффективное использование аптечки в экстренных ситуациях. Предложение по разработке иллюстрированной Памятки последовательности оказания первой помощи в различных травмо- и жизненноопасных ситуациях для повышения эффективности применения аптечек и рациональное их размещение оценено всеми опрошенными как наиболее оптимальное.

Анализ ответов на открытые вопросы по необходимым изменениям в рекомендованных составах аптечек показал, что респонденты формируют рекомендации на основе собственного опыта, обращая внимание на следующее:

- необходимо включить марлевые повязки, препараты-антисептики, помимо антисептических салфеток;
- комплектовать обезболивающими препаратами не только в виде инъекций, но и в других лекарственных формах;
- воспалительные процессы сопровождают практически все травмы, потому целесообразно предусмотреть наличие НПВП (например, парацетамол);
- требуется строгий контроль за сроками годности лекарств и медицинских изделий;
- разработать более качественную фиксацию жгута во избежание его сползания при намокании и при кровотечении;
- заменить атравматические ножницы на более качественную модель (многофункциональные тактические ножницы);
- при наличии риска химических и электрических травм предусмотреть средства индивидуальной защиты и специальные препараты для оказания помощи в таких ситуациях.

Дополнительными компонентами аптечки могут быть и лекарства, принимаемые работниками при хронических неинфекционных заболеваниях, усугубляемых состоянием стресса от травм и аварий, например при гипертонии или бронхиальной астме, также крем «Спасатель» (или его аналог).

Адаптация аптечки под специфические риски конкретной организации улучшит общую безопасность на рабочем месте.

Не менее важным аспектом является утилизация использованных компонентов аптечек, так как неправильная утилизация может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья и окружающей среды. В связи с этим необходимы четкие инструкции по утилизации и контроль за соблюдением правил.

Непрерывный мониторинг состояния аптечек является критически важным для оценки их эффективности. Проведение регулярных проверок помогает убедиться в том, что все компоненты аптечек актуальны по срокам годности и соответствуют современным требованиям. Обновление аптечек должно быть основано на результатах анализа предыдущего опыта использования аптечки.

Реализация новых требований к аптечкам первой помощи представляется не просто как административная мера, но и как возможность изменить подход к организации безопасности труда и охраны здоровья граждан в целом. Общая тенденция изменений в составе аптечек первой помощи также связана с глобальным трендом на улучшение качества медицинской помощи и безопасности не только на уровне здравоохранения, но и в рамках трудовой деятельности. Это применяется в России и в других странах Евразийского Союза, что показывает явную необходимость создания более эффективных систем поддержки в условиях разных производств [11, 13]

Заключение

Изменения требований к формированию аптечки первой помощи стали важным шагом в направлении повышения безопасности работников на местах службы и улучшения качества оказания первой помощи в экстренных ситуациях. Изменения, внесенные в состав аптечек, имеют важное значение для обеспечения готовности к различным чрезвычайным ситуациям, что

может существенно повлиять на исходы ее оказания. Важной частью исследования является разработка рекомендаций по формированию аптек первой помощи и предложений по выбору входящих в состав аптек медицинских изделий с учетом специфики различных отраслей, организаций и потенциальных рисков.

Литература

1. Аптечка для предприятия [Электронный ресурс] // <https://festltd.ru/blogi/aptechka-dlya-predpriyatiya>
2. Аптечка первой помощи (автомобильная) [Электронный ресурс] // <https://mchs.gov.ru/deyatelnost/bezopasnost-grazhdan/aptechki-pervoy-pomoshchi>
3. Аптечка первой помощи работникам – ЦОКО № 1 [Электронный ресурс] // <https://coko1.ru/articles/protection/novyy-sostav-aptechki-dlya-okazaniya-pervoy-pomoshhi-rabotnikam-izmeneniya-s-1-sentyabrya-2024-goda/>
4. Аптечка первой помощи работникам предприятия [Электронный ресурс] // <https://gotdoc.ru/articles/poleznaya-informatsiya/okazanie-pervoy-pomoshchi/aptechka-pervoy-pomoshchi-rabotnikam-predpriyatiya-novye-trebovaniya-k-komplektatsii-prikaz-minzdrav/>
5. Аптечки первой помощи по Приказу Минздрава РФ от ... [Электронный ресурс] // https://www.kontur-extern.ru/info/52609-aptechki_pervoy_pomoshhi_u_rabotodatelya
6. Законодательство по охране труда за июнь 2024 [Электронный ресурс] // <https://journal.ecostandard.ru/ot/razbor-zakonodatelstva/zakonodatelstvo-po-okhrane-truda-za-iyun-2024-izmenenie-sostava-aptechek-pravil-okazaniya-pervoy-pom/>
7. Инструкция по оказанию первой помощи с применением... [Электронный ресурс] // <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402565190/>
8. Медицинские аптечки. Что нужно знать работодателю? [Электронный ресурс] // Администрация Нанайского муниципального района Хабаровского края: официальный сайт: https://nanraionadm.khabkrai.ru/deyatelnost/ohrana-truda/informaciya_/776
9. Методические указания МЧС России по оказанию первой помощи – рекомендации для спасателей и гражданских лиц [Электронный ресурс] // МЧС России: <https://mchs.gov.ru/contacts/uchrezhdeniya-i-organizacii/spasatelnye-podrazdeleniya>
10. Новые требования к аптечке на предприятии и ... [Электронный ресурс] // https://school.kontur.ru/publications/51884-new_trebovania_aptechki
11. Официальная информация о ходе ликвидации ЧП [Электронный ресурс] // МЧС России: <https://mchs.gov.ru/deyatelnost/bezopasnost-grazhdan/pozhar-na-zavode-kaprolaktam-v-dzerzhinske>
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской ... [Электронный ресурс] // <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/409015014/>
13. Pravda-nn [Электронный ресурс] // <https://pravda-nn.ru/news/pri-obrushenii-metallicheskih-konstruktsij-na-strojke-v-moskve-pogib-chelovek-i-dvoe-postradali/>
14. Работодатель обязан обеспечить комплектность... [Электронный ресурс] // <https://www.garant.ru/news/1089338/>
15. РИА новости [Электронный ресурс] // <https://ria.ru/20231005/mchs-1900587557.html>
16. Рекомендации ВОЗ по первой помощи – международные стандарты и рекомендации по оказанию первой помощи [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения (русская версия): <https://www.who.ru/publications/i/item->
17. Состав аптечки первой помощи работникам изменится ... [Электронный ресурс] // Консультант-Плюс: <https://www.consultant.ru/legalnews/25458/>
18. Первая помощь при травмах и неотложных состояниях – обзор методов первой помощи при различных травмах и состояниях [Электронный ресурс] // EmergencyHelp: <https://www.emergencyhelp.ru/articles/pervaya-pomoshch-pri-travмах-i-neotlozhnykh-sostoyaniyakh>
19. Требования к содержимому аптечки первой помощи для организаций – анализ требований для предприятий и учреждений [Электронный ресурс] // MedStatJournal: <https://www.medstatjournal.ru/articles/o-tsenke-kachestva-aptechki-pervoy-pomoshchi-v-rossii->
20. Требования к комплектации медицинскими изделиями ... [Электронный ресурс] // https://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_378982/46d38e5dd0e616239ccb3989f09a517a91777550/

References

1. First aid kit for an enterprise. Available at: <https://festltd.ru/blogi/aptechka-dlya-predpriyatiya>
2. First aid kit (automobile). Ministry of Emergency Situations of Russia: official website. Available at: <https://mchs.gov.ru/deyatelnost/bezopasnost-grazhdan/aptechki-pervoy-pomoshchi>
3. First aid kit for workers-TSOKO No.1. Available at: <https://coko1.ru/articles/protection/novyy-sostav-aptechki-dlya-okazaniya-pervoy-pomoshhi-rabotnikam-izmeneniya-s-1-sentyabrya-2024-goda/>
4. First aid kit for company employees. Available at: <https://gotdoc.ru/articles/poleznaya-informatsiya-okazanie-pervoy-pomoshchi/aptechka-pervoy-pomoshchi-rabotnikam-predpriyatiya-novye-trebovaniya-k-komplektatsii-prikaz-minzdrav/>
5. First aid kit under order from the Ministry of Healthcare of ... Available at: https://www.kontur-extern.ru/info/52609-aptechki_pervoy_pomoshhi_u_rabotodatelya
6. Labor protection legislation for June 2024. Available at: <https://journal.ecostandard.ru/ot/razbor-zakonodatelstva/zakonodatelstvo-po-okhrane-truda-za-iyun-2024-izmenenie-sostava-aptechek-pravil-okazaniya-pervoy-pom/>
7. Instructions for first aid with application... GARANT: information and legal portal. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402565190/>
8. Medical first-aid kits. What does an employer need to know? Administration of the Nanai municipal district of the Khabarovsk Territory: official website. Available at: https://nanraionadm.khabkrai.ru/deyatelnost/ohrana-truda/informaciya_/776
9. Methodological guidelines of the Ministry of Emergency Situations of Russia on first aid – recommendations for rescuers and civilians. Ministry of Emergency Situations of Russia: official website. Available at: <https://mchs.gov.ru/contacts/uchrezhdeniya-i-organizacii/spasatelnye-podrazdeleniya>
10. New requirements for the first-aid kit at the enterprise and ... School Contour. Available at: https://school.kontur.ru/publications/51884-new_trebovania_aptechki
11. Official information on the course of emergency response. Ministry of Emergency Situations of Russia: official website. Available at: <https://mchs.gov.ru/deyatelnost/bezopasnost-grazhdan/pozhar-na-zavode-kaprolaktam-v-dzerzhinske>
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation. GARANT: information and legal portal. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/409015014/>
13. Pravda-nn. Available at: <https://pravda-nn.ru/news/pri-obrushenii-metallicheskih-konstruktsij-na-strojke-v-moskve-pogib-chelovek-i-dvoe-postradali/>
14. The employer is obliged to ensure completeness... GARANT. Available at: <https://www.garant.ru/news/1089338/>
15. RIA Novosti. Available at: <https://ria.ru/20231005/mchs-1900587557.html>
16. WHO recommendations on first aid – international standards and recommendations on first aid. World Health Organization (Russian version). Available at: <https://www.who.ru/publications/i/item->
17. The composition of the first aid kit for employees will change... ConsultantPlus: a reference legal system. Available at: <https://www.consultant.ru/legalnews/25458/>
18. First aid for injuries and emergencies – an overview of first aid methods for various injuries and conditions. EmergencyHelp. Available at: <https://www.emergencyhelp.ru/articles/pervaya-pomoshch-pri-travmakh-i-neotlozhnykh-sostoyaniyakh>
19. Requirements for the contents of first aid kits for organizations – an analysis of requirements for enterprises and institutions. MedStatJournal. Available at: <https://www.medstatjournal.ru/articles/o-tsenke-kachestva-aptechki-pervoy-pomoshchi-v-rossii->
20. Requirements for the complete set of medical devices... Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_378982/46d38e5dd0e616239ccb3989f09a517a91777550/

Об авторах

АМЕЛИНА Ирина Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой «Организация и экономика фармации» ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России; e-mail: amerina@bk.ru

МЕШАЛКИНА Светлана Юрьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры «Организация и экономика фармации» ФГБОУ ВО «ДВГМУ» Минздрава России; e-mail: svetlana_mes@mail.ru

About the authors

AMELINA, Irina Vladimirovna, Cand. Sci. (Pharmacology), Associate Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation, e-mail: amerina@bk.ru

MESHALKINA Svetlana Yurievna, Cand. Sci. (Pharmacology), Docent, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation, e-mail: svetlana_mes@mail.ru

Вклад авторов

Амелина И.В. – разработка концепции, методология, верификация данных, проведение статистического анализа, проведение исследования, ресурсное обеспечение исследования, редактирование рукописи.

Мешалкина С.Ю. – методология, верификация данных, проведение статистического анализа, проведение исследования, редактирование рукописи.

Authors' contribution

Amelina I.V. – conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, writing-review & editing.

Meshalkina S.Y. – methodology, validation, formal analysis, writing-review & editing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Submitted 11.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.06.2026

**Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»
ВЕСТНИКА СЕВЕРО-ВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
УНИВЕРСИТЕТА
VESTNIK OF NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY
“MEDICAL SCIENCES” SERIES**

Сетевое научное периодическое издание

№ 2(43) 2026

Технический редактор *Г.С. Соломонова*
Компьютерная верстка *Л.М. Винокурова*
Оформление обложки *П.И. Антипин*

Подписано в печать 30.06.2026. Формат 70x108/16.
Дата выхода в свет 30.06.2026.