

РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНЫ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО НАПРАВЛЕНИЯ НАУКИ В НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека

Образованию Научно-исследовательского института педиатрии в Иркутске предшествовала определенная история, являющаяся частью истории российской (советской) медицинской науки. В следующем году исполняется 300 лет РАН и 80 лет образования Академии медицинских наук СССР (позднее Российской академии медицинских наук).

История медицинской науки в Восточной Сибири начинается со второй половины XIX в., когда в России стали организовываться научные врачебные общества, и общество врачей Восточной Сибири в Иркутске было четвертым в стране, основанное 26 июня 1863 г. В его уставе говорилось: «Главная цель Общества состоит в научном единении врачей и, в особенности, в изучении местности, климата, образа жизни и болезней, господствующих в Восточной Сибири». Именно тогда начала закладываться мультидисциплинарность медицинской науки в России и Сибири.

По постановлению Общества врачей Восточной Сибири на базе химико-бактериологической лаборатории в 1912 г. в Иркутске был основан Химбактин – старейший НИИ Сибири, затем переименованный в НИИ эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава РСФСР. В 1920 г. был организован медицинский факультет Иркутского университета (в дальнейшем Иркутский медицинский институт) и Иркутский стоматологический институт (1936).

В 1946 г., по приказу Минздрава РСФСР, на базе эвакуогоспиталя для долечивания раненых был открыт Институт травматологии и ортопедии, а в 1960 г. создан Ангарский НИИ гигиены труда и профзаболеваний Минздрава РСФСР. Первым подразделением СО АМН СССР в г. Иркутске в 1977 г. стала академическая группа академика АМН СССР К.Р. Седова, а в 1981 г. образован Сибирский филиал Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР. В Восточной Сибири складывался медицинский научный потенциал, который требовал координации и повышения эффективности, интенсификации работы в интересах региона.

Задача развития региональных медицинских научных центров была ключевой в деятельности Сибирского отделения АМН СССР и встречала активную поддержку региональных органов власти, поскольку им было необходимо решать насущные межведомственные проблемы охраны здоровья населения.

Создание ВСФ СО РАМН было продиктовано необходимостью развития междисциплинарного развития медицинской науки на Востоке страны в новом формате, чего требовала медико-демографическая ситуация. У истоков формирования Восточно-Сибирского филиала СО АМН СССР стояли директор ВНИЦХ академик Б.В. Петровский, президент АМН СССР академик Н.Н. Блохин, первые секретари Иркутского обкома КПСС В.И. Ситников и

В.И. Потапов, председатель Иркутского облисполкома А.М. Ковальчук и его заместитель В.В. Игнатов, председатель Иркутского облздрава Н.А. Дудко, руководитель филиала ВНЦХ В.И. Астафьев. Непосредственные решения о его создании принимали министры здравоохранения СССР и РСФСР академик Е.И. Чазов и А.И. Потапов, председатели правительств СССР и РСФСР Н.И. Рыжков и В.П. Воротников, председатель СО АМН СССР академик Ю.И. Бородин и его заместитель чл.-корр. В.А. Труфакин.

Председателем и организатором филиала был назначен молодой доктор наук из Новосибирска, зам. директора ИКЭМ СО АМН СССР С.И. Колесников.

Перед ВСФ СО РАМН были поставлены следующие основные задачи: выведение медико-биологических исследований на современный методический уровень, унификация подходов оценки состояния здоровья; разработка концепции охраны здоровья населения региона и программ по конкретным направлениям; развитие системы внедрения результатов исследований в практику; включение центра в социально-экономический механизм региона; подготовка научных кадров высшей квалификации.

В основу его работы были положены принципы выделения приоритетных направлений и программ и обеспечения их эффективного выполнения за счет широкой комплексности и объединения усилий научных работников различных организаций. Важнейшим условием являлось сочетание фундаментальности научных исследований с конкретными практическими нуждами региона.

Деятельность институтов филиала осуществлялась в тесном контакте с областными и городскими учреждениями здравоохранения, вузами и научно-исследовательскими институтами. Совместные кафедры в вузах создавали благоприятные условия для повседневного сотрудничества, способствовали внедрению современных методов в диагностике и лечении, анализу и обобщению материала.

Единая политика защиты интересов медицинской науки в регионе, совместная работа с региональными властями спасла областные научно-исследовательские институты в самый тяжелый период после развала СССР. В 1990-х гг. возникла реальная угроза их закрытия с целью экономии ресурсов для обеспечения центральных институтов, и только единая позиция всех научно-исследовательских учреждений региона не позволила это сделать.

Благодаря последовательной политике за 36 лет своего существования ВСФ (ВСНЦ СО РАМН) и его институты органично вписались в социально-экономический комплекс Восточной Сибири.

Исследования проводились для нужд региона и страны, имели региональную и этническую специфику, осуществлялись в том числе по заданиям и грантам региональных властей. Готовились кадры высшей квалификации. Впервые были открыты советы по защите диссертаций, позволившие резко интенсифицировать подготовку научных кадров для Восточной Сибири (более 800 защит). В результате сейчас в медицинских НИИ региона работает более 100 докторов и более 120 кандидатов наук (в 1987 г. – 2 и 46 соответственно).

Были созданы учебно-научно-практические и инновационные комплексы с НИИ и вузами. Все институты получили клиники и первыми в Сибири были включены в систему ОМС. Был установлен тесный контакт с институтами власти (региональными научными и экспертными органами при администрациях регионов и городов). Научно-исследовательские учреждения региона и их работы получили признание на российском и международном уровнях.

Одним из ключевых междисциплинарных академических институтов, созданных в Иркутске, стал Научно-исследовательский институт педиатрии, в дальнейшем преобразованный в Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ). Сейчас это единственное в Восточной Сибири подразделение медицинской академической науки, деятельность которого направлена на решение ключевых медико-биологических проблем здоровья детей.

10 июля 1987 г. на основании Постановления ГКНТ СССР № 176 от 5 июня 1987 г. «О проведении дополнительных научно-исследовательских работ в области медицинской науки и здравоохранения» на базе ИТО ВСФ СО АМН СССР был открыт Отдел педиатрии, руководителем которого стал чл.-корр. АМН СССР К.В. Орехов, 6 декабря 1988 г. Отдел педиатрии приказом № 864 Минздрава СССР преобразован в Институт педиатрии ВСФ СО АМН СССР, его директором назначен В.В. Подкаменев.

Концепция Института педиатрии как комплексного центра, изучающего здоровье от эмбрионального до репродуктивного периода, была идеологически заложена и проработана в 1970–1980-х гг. С.И. Колесниковым, Л.А. Труновой и рядом других ученых в Институте клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР, за что в 1985 г. они были удостоены золотой медали ВДНХ СССР. В Новосибирске эта идея не была реализована, но получила развитие в Иркутске.

Основными направлениями деятельности института и центра в годы становления были изучение физиологии и патологии растущего организма с учетом региональных особенностей Восточной Сибири, с разработкой прогноза развития детей и методов управления их здоровьем; разработка и внедрение новых методов диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных детских заболеваний в Восточной Сибири. Акцент был сделан на развитие и клинической базы и укрепление контактов с соседними регионами Восточной Сибири. Институт педиатрии открыл филиалы в Республике Бурятия и Читинской области (городах Улан-Удэ и Чита).

В 1994 г. Институт педиатрии возглавил академик РАМН С.И. Колесников и профиль научной деятельности института начал меняться, он получил новое название Институт педиатрии и репродукции человека и стал головным по этому направлению в Научном совете СО РАМН. На него возлагалось обеспечение комплексного решения вопросов проведения и реализации единой государственной, научно-технической и инновационной политики, совершенствованию координации научной деятельности организаций и учреждений Сибири в области охраны здоровья матери и ребенка.

В 1998 г. прошла очередная реорганизация РАМН и на основе института образовался междисциплинарный Научный центр медицинской экологии. Директором центра стала д.м.н., проф. (с 2000 г. – чл.-корр. РАМН, а с 2016 г. – академик РАН) Л.И. Колесникова.

Сотрудниками Научного центра медицинской экологии получены важные научные результаты: определены основные механизмы воздействия комплекса неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды на здоровье семьи; установлена роль нарушений функционирования гормонально-метаболических систем в формировании измененной реактивности организма, проявляющейся специфически при воздействии комплекса неблагоприятных экологических и производственных факторов; выявлены повреждающие факторы – накопление мутантных генов системы детоксикации у женщин с репродуктивными нарушениями и у последующего потомства.

В 2009 г. НЦ медицинской экологии переименован в Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) СО РАМН (затем ФАНО России). Согласно приказу ФАНО № 180 п/о от 28 марта 2016 г., директором НЦ ПЗСРЧ назначена профессор РАН (с 2019 г. – чл.-корр. РАН) Л.В. Рычкова.

Основными научными направлениями Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в настоящее время являются:

- изучение патогенетических механизмов формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи и разработка новых медицинских технологий сохранения репродуктивного потенциала и восстановления репродуктивного здоровья;
- изучение психофизиологических и клинических особенностей формирования психосоматической патологии у детей и подростков, разработка новых технологий ранней диагностики, профилактики, лечения и реабилитации;
- эколого-эпидемиологические и молекулярно-биологические особенности наиболее социально и эпидемиологически значимых инфекций Восточной Сибири и разработка эффективных методов диагностики, лечения и управления инфекционной заболеваемостью.

Были сформированы следующие научные направления (научные школы) НЦ ПЗСРЧ.

Патофизиология репродукции (академик РАН Л.И. Колесникова). Обосновано новое направление – этническая репродуктология, установлены этнические особенности метаболических процессов у женщин (том числе беременных) и детей русской и бурятской популяции. Оно включает изучение репродуктивных процессов и особенностей онтогенеза населения Восточной Сибири, патофизиологию функционирования системы «мать–внезародышевые органы–плод», изучение патогенетических механизмов, лежащих в основе бесплодия супружеских пар, а также изучение этнических особенностей метаболических процессов у больных сахарным диабетом. Многие результаты этих исследований получены впервые в мире и легли в основу нового направ-

ления – патофизиологии репродукции. Под руководством Л.И. Колесниковой ее учениками интенсивно изучаются, наряду с исследованиями в области фундаментальных проблем патофизиологии, репродуктивные процессы и особенности онтогенеза населения региона и Сибири в целом, а также влияние экологических факторов на здоровье населения и гомеостатические системы организма, что нашло отражение в ряде монографий. Значительный научно-клинический опыт, накопленный Л.И. Колесниковой в области охраны материнства и детства, лег в основу разработки и внедрения в практику здравоохранения новых технологий и патогенетически обоснованных методов лечения, ранней диагностики больных с гипоталамическим синдромом.

Этнические и популяционные факторы в формировании здоровья населения (академик РАН С.И. Колесников). Выявлены молекулярно-генетические и системные механизмы регуляции и компенсации разных физиологических систем в норме и при патологии в популяциях народов Сибири, в условиях экологических факторов Сибири. Разработаны новые технологии ранней диагностики и лечения, направленные на восстановление репродуктивной функции, профилактику осложнений беременности и перинатальных потерь с учетом региональных и этнических особенностей. Разработаны фармакогеномные основы персонализации диагностики и терапии неинфекционных заболеваний коренного и пришлого населения Сибири.

Здоровьесберегающие технологии в сфере педагогики, психологии и медицины (чл.-корр. РАН Л.В. Рычкова). За время многолетней научной деятельности разработаны этноспецифические программы профилактики и комбинированные немедикаментозные технологии лечения ожирения у подростков, исследована и сформулирована концепция формирования когнитивных нарушений сна у подростков с артериальной гипертензией, разработан мобильный роботизированный комплекс для реабилитации и лечения детей с детским церебральным параличом, реализован пилотный научный проект по выяснению приверженности к вакцинопрофилактике родителей и врачей и ряд других важных научных разработок. Разработана концепция здоровьесберегающих учебно-информационных технологий комплексного оздоровления школьников.

Психосоматическая патология детского и подросткового возраста (д.б.н. В.М. Поляков). Впервые в СССР была сформулирована концепция психосоматической патологии у детей и подростков. Создан научно-клинический отдел с отделением комплексного изучения проблем психического здоровья, а затем лаборатория психонейросоматической патологии детского возраста.

Основные направления исследований: комплексное изучение психического здоровья детей и принципы поэтапной реабилитации детей и подростков с заболеваниями ЦНС; особенности формирования высших психических функций в процессе онтогенеза в разных популяциях детей (городская и сельская популяции); закономерности изменения когнитивных процессов и функцио-

нальной организации мозга у детей и подростков с психосоматической патологией; закономерности формирования психосоматических расстройств в детском и подростковом возрасте с учетом различных средовых условий и этнической принадлежности.

Эпидемиология и молекулярные механизмы репродуктивных нарушений (д.м.н., проф. Л.В. Сутурина). Изучение распространенности репродуктивных нарушений в различных возрастных, гендерных и этнических группах населения. Исследование молекулярных механизмов нарушений репродуктивной функции человека при нейроэндокринных синдромах, гормонозависимых пролиферативных гинекологических заболеваниях, социально-значимых инфекционных заболеваниях. Разработка и оценка эффективности инновационных методов восстановления и сохранения репродуктивной функции.

Эволюция эпидемического процесса в современных условиях (д.м.н., проф. Е.Д. Савилов). Разработка современных методов эпидемиологического мониторинга (генотипирование возбудителей, математическое моделирование эпидемического и эволюционного процессов). Изучение закономерностей развития эпидемического, инфекционного и вакцинального процессов в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. Разработка подходов к управлению инфекционной заболеваемостью на основе выделения наиболее «уязвимого» периода эпидемического процесса. Эколого-эпидемиологическая оценка бактериального и вирусного загрязнения водных объектов и его связь с инфекционной заболеваемостью населения.

Молекулярное моделирование и управление микробиотой кишечника, вагинального и легочного биотопов при патологических состояниях (д.м.н. О.Б. Огарков). Обосновано новое направление – комплексный молекулярно-биологический подход для управления заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы, учитывающий генетические особенности как пациента, так и возбудителя инфекции или патологической микробиоты. Разработка и совершенствование методов качественного и количественного анализа нормобиоты детей и взрослых. Генотипирование микробиоты кишечного и вагинального биотопов для разработки персонализированной подхода с целью профилактики и коррекции заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. Разработка и совершенствование методов качественного и количественного анализа микробиоты легких при различных патологических состояниях (туберкулез, пневмонии вирусной, бактериальной и смешанной этиологии). Разработка и совершенствование методов управления микробиотой кишечного и вагинального биотопов, а также верхних дыхательных путей препаратами на основе пробиотиков и бактериофагов с учетом персонализированных данных – генетического профиля пациента и особенностей его микробиоты.

Молекулярная эпидемиология возбудителей и мониторинг трансмиссивных инфекций Северной Евразии (д.м.н. И.В. Козлова, д.б.н. Г.А. Дан-

чинова). Обосновано новое направление – комбинированный мониторинг клещевых инфекций Северной Евразии с разработкой способов управления эпидемическими процессами, вызванными вирусными патогенами. Исследование генетической variability, фенотипической изменчивости, вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), циркулирующего на территории Северной Евразии, изучение молекулярных основ патогенности вируса, реконструкция его эволюционной истории. Поиск генов восприимчивости/резистентности человека к опасным вирусным инфекциям на примере ВКЭ. Изучение разнообразия антигенных эпитопов ВКЭ для создания вакцины нового поколения. Разработка персонализированных подходов к патогенетической терапии и научно обоснованных рекомендаций к профилактике клещевого энцефалита. Расширение спектра целевых вирусных патогенов и кандидатных химических субстанций с доклиническими испытаниями *invitro* и *invivo*. Разработка панели тестовых вирусных мишеней, включая коллекцию репрезентативных штаммов целевых вирусов и тестовых образцов на основе рекомбинантных белков и неинфекционных субвирусных частиц и репликонов. Развитие и усовершенствование системы ГИС-мониторинга семи основных клещевых инфекций на территории Северной Евразии, оценка эпидемической значимости новых актуальных для РФ природно-очаговых инфекций.

Основные научные результаты, полученные в НЦ ПЗСРЧ

Закономерности метаболических реакций в формировании адаптационно-компенсаторных процессов при различных патологических состояниях с учетом возрастных, гендерных и этнических особенностей населения Восточной Сибири.

С 1988 г. академик РАН Л.И. Колесникова сформировала научную школу патофизиологии, неоднократно побеждавшую в конкурсах научных школ Президента РФ.

Основная тематика лаборатории касается изучения метаболических реакций в формировании адаптационно-компенсаторных процессов при различных патологических состояниях с учетом возрастных, гендерных и этнических особенностей населения Восточной Сибири с акцентом на изучение свободно-радикального окисления (СРО) и недостаточности факторов антиоксидантной защиты в реализации адаптационных механизмов и генезе различных заболеваний. Накоплена обширная информационная база для комплексного анализа и оценки роли процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) при мембранной патологии клеток при различных нозологических формах, а также интеграции лабораторной диагностики с другими научными исследованиями, проводимыми в Научном центре.

Основные научные результаты, полученные на протяжении 30 лет исследований в соавторстве с другими подразделениями Центра.

Доказана важная роль системы ПОЛ и недостаточности факторов АОЗ в общепатологических процессах: холодовом и токсическом стрессах, опухоле-

вом росте, воспалении, а также при физиологической и патологической беременности (в том числе в эксперименте). Раскрыта роль ПОЛ в структурно-функциональных изменениях системы «мать–внутриродовые органы–плод» в динамике осложненной и неосложненной беременности. Показано, что активация процессов ПОЛ и снижение АОЗ липидов является важным патогенетическим звеном возникновения фетоплацентарной недостаточности, вследствие чего был предложен новый способ профилактики и лечения осложнений беременности [19, 37, 38].

Создана и внедрена аналитическая технология оценки окислительного стресса и применения антиоксидантов в комплексной терапии осложненной и неосложненной беременности, нарушений репродуктивного здоровья у мужчин и женщин, сахарном диабете 1-го и 2-го типов, расстройств сна, социально-значимых заболеваниях (ВИЧ, гепатиты), COVID-19, педиатрической практике.

Сделано заключение о «специфичности» проявлений неспецифичного процесса СРО, что особенно важно для персонализированной диагностики, профилактики и лечения [24]. Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при патологии разработан интегративный показатель – коэффициент окислительного стресса (КОС), представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам АОЗ [20, 21]. Использование КОС в клинике позволяет уточнить механизмы развития патологического состояния, сформировать группы «повышенного риска» развития патологии, а также помогает при выборе средств антиоксидантной терапии [10, 24].

Впервые проведены комплексные биохимические исследования различных возрастных групп представителей этнических групп тофаларов, эвенков и бурят, проживающих на территории Восточной Сибири [22, 23]. Результаты исследования процессов липопероксидации в онтогенезе у коренных малых народов Сибири указывают на их адаптивную направленность в детско-подростковом возрасте с переходом в дизадаптивную в более старшем возрасте, что определяет повышенный риск депопуляции коренных народов Сибири в условиях изменения социально-культурных и этноисторических ритмов жизни [12, 22, 23].

В ходе проведения комплексных клиничко-лабораторных исследований были выявлены определенные этноспецифичные особенности метаболических реакций при ряде заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, эссенциальная артериальная гипертензия, осложненная беременность, эндокринное бесплодие, эндометриоз, мужское бесплодие) у представителей бурятского этноса, что позволило отнести их к группе «относительной этнической нормы» [1, 14, 22]. Показано, что степень интенсивности липопероксидных процессов у пациентов-монголоидов с СД 1-го типа снижена по сравнению с европеоидами, что подтверждается, в том числе значениями КОС и может способствовать более благоприятному течению заболевания [76, 77]. В соответствии с выявленными изменениями предложен способ прогнозирования течения СД у лиц русской и бурятской популяции.

Приоритетными являются данные об этногенетической детерминированности окислительного стресса, как одного из патогенетически значимых механизмов формирования эссенциальной артериальной гипертензии у подростков [25]. Установлено, что ожирение у подростков ассоциируется с дисбалансом в системе ПОЛ–АОЗ, причем изменения в системе зависят от этнической принадлежности пациента [12, 76]. Определен характер нарушений состояния ПОЛ и АОЗ в патогенезе патозооспермии у русских и бурят, в зависимости от этнического фактора. Установлена повышенная активность липоперекисных процессов и процессов антиоксидантной защиты в эякуляте мужчин-монголоидов, что указывает на надежное функционирование адаптационно-защитных механизмов организма у мужчин бурятской популяции. Особенности процессов ПОЛ–АОЗ у мужчин-европеоидов свидетельствуют о специфичности метаболических реакций и проявлении компенсаторных возможностей организма в физиологических условиях [80]. У мужчин-европеоидов с репродуктивными нарушениями выявлено нарушение баланса между уровнем прооксидантов и активностью антиоксидантных факторов, что соответствует состоянию окислительного стресса.

Интенсивность окислительной модификации биомолекул выше у женщин бурятской этнической группы независимо от фазы климактерия с компенсаторным повышением у них активности глутатион-S-трансферазы [45]. Бессонница в постменопаузе ассоциирована с развитием окислительного стресса в обеих этнических группах с окислительным повреждением ДНК и развитием карбонильного стресса – у женщин русской этнической группы в перименопаузе [46]. Различия в функционировании системы ПОЛ–АОЗ в пери- и постменопаузе и выявленные изменения циркадной ритмики секреции мелатонина явились основанием для разработки принципов патогенетически обоснованных методов таргентной коррекции нарушений сна [26, 97]. Установлено, что каскад окислительно-восстановительных процессов в организме при снижении уровня эстрогенов и андрогенов имеет свою специфику, обуславливая гендерные особенности в инволюции женского и мужского организма. Активность процессов окислительного гомеостаза является более физиологичной при возрастном гипогонадизме, чем при эстрогендефицитных состояниях у женщин [3, 78]. Это обуславливает большие функциональные резервы и адаптивные возможности при относительно плавном снижении функции секреции андрогенов тестикулами.

Одним из важных звеньев патогенеза эндокринного бесплодия у женщин является дислиппротеидемия и дисбаланс в процессах ПОЛ–АОЗ. Причем в зависимости от формы бесплодия меняется и характер функционирования компонентов системы липопероксидации [24]. Гипоталамический синдром (ГС) пубертатного периода с наличием репродуктивных нарушений характеризуется активацией процессов ПОЛ на фоне компенсаторного накопления ретинола и снижения концентрации α -токоферола. У женщин репродуктивного возраста с ГС отмечается активация ПОЛ на фоне снижения резервов не-

ферментативного и ферментативного звеньев антиоксидантной защиты [50]. Изменения процессов ПОЛ у пациенток с синдромом поликистозных яичников носят преимущественно компенсаторный характер, что выражается в увеличении уровня α -токоферола, ретинола и умеренном снижении активности СОД. Показано, что в патогенезе гормонозависимых заболеваний органов репродуктивной системы, сопровождающихся увеличением уровня эстрогенов, пролактина и дефицитом прогестерона, особая роль принадлежит процессам ПОЛ в виде накопления первичных и промежуточных продуктов ПОЛ на фоне снижения ретинола, активности СОД и дисбаланса в системе глутатиона. В патогенезе наружного генитального эндометриоза существенную роль играет развитие окислительного стресса, которое сопровождается истощением антиоксидантных факторов, что требует использования в схеме лечения жирорастворимых витаминов (α -токоферол, ретинол) и глутоксима [24].

У женщин репродуктивного возраста с СД 1-го типа нарушения менструальной функции имеют место при недостатке α -токоферола, восстановленного глутатиона, низкой активности СОД, повышении концентрации окисленного глутатиона, нормальном уровне ретинола и увеличении диапазона изменений содержания первичных и конечных продуктов липопероксидации [1, 24]. При прогрессировании варикозной болезни вен малого таза у женщин отмечается выраженное снижение активности ферментов-антиоксидантов и увеличение липоперекисных продуктов в области коллатеральных притоков основных стволов яичниковых вен. Контроль АОЗ у пациенток должен являться важной составляющей патогенетического лечения и профилактики морфофункциональных расстройств при прогрессировании заболевания. У женщин при ВИЧ-инфекции, сочетанной с гепатитами В и/или С имеется более выраженный дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами. В группе женщин с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью α -токоферола отмечается высокая частота встречаемости нарушений менструального цикла, случаев бесплодия и недостаточности лютеиновой фазы [11, 75].

У мужчин с бесплодием и избыточной массой тела нарушен баланс в системе глутатиона по сравнению с бесплодными мужчинами с нормальной массой тела [80]. Недостаточность активности системы глутатиона при мужском бесплодии является основанием для проведения коррекционных мероприятий по стабилизации данных показателей путем назначения комплекса препаратов антиоксидантного действия как части лечения при нарушениях сперматогенеза. Установлено изменение липидно-белковых связей, снижение активности ферментов, повреждение нуклеиновых кислот и клеточных мембран, и, в конечном счете, развитие мембранодеструкции, у больных с СД 1-го типа и нарушением сперматогенеза. Показано развитие окислительного/карбонильного стрессов у мужчин с СД 1-го типа вне зависимости от уровня альбуминурии, что свидетельствует о создании условий для интенсификации синтеза активных форм кислорода и прогрессирования диабетических осложнений даже на ранних стадиях заболевания [13, 63]. Предложены дополнительные принципы

потенциальных стратегий профилактики и терапии развития диабетической нефропатии с применением препаратов с антиоксидантными свойствами.

У подростков с психоэмоциональными нарушениями в генезе формирования эссенциальной артериальной гипертензии значимыми факторами являются метаболические изменения в системе ПОЛ–АОЗ и дисбаланс биоэлементного статуса [76, 79]. Впервые установлено, что в группе подростков с лабильной артериальной гипертензией окислительный стресс формируется за счет интенсификации процессов ПОЛ на стадии образования вторичных, а в группе со стабильной артериальной гипертензией – на стадии образования первичных и конечных продуктов [79]. Нарушения в микроциркуляторном русле (снижение интенсивности и объемной скорости кровотока, повышение тонуса сосудов и внутрисосудистого сопротивления, затруднение венозного оттока), ассоциированные с активацией прооксидантных факторов, могут быть основой воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта у подростков с артериальной гипертензией.

Изучено состояние системы ПОЛ и АОЗ как чувствительного маркера интегральных расстройств организма женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки в пренатальном периоде. На фоне активации ПОЛ у женщин отмечается статистически значимое снижение общей антиоксидантной активности, что свидетельствует о развитии окислительного стресса независимо от дозы слабоалкогольных напитков.

У детей и подростков с COVID-19 с легким и среднетяжелым течением заболевания отмечается интенсификация реакций ПОЛ за счет увеличения содержания продуктов липопероксидации на всех этапах и выраженной недостаточности ряда компонентов АОЗ – показателя общей антиоксидантной активности, активности супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона и ретинола. Рекомендовано проведение коррекции данных показателей назначением комплекса препаратов антиоксидантного действия [64]. Новорожденные могут являться чувствительной возрастной группой к COVID-19 и нуждаться в более пристальном внимании к течению метаболических реакций в период неонатальной адаптации, являющейся отягощающим фоном при инфицировании. Контроль про- и антиоксидантного статуса новорожденных с новой коронавирусной инфекцией должен являться важной составляющей профилактики осложнений [40].

У женщин раннего репродуктивного возраста выявлена более высокая активность СОД по сравнению с группами 36–45 лет, 46–60 лет и 61–90 лет. Более высокая активность СОД регистрируется у женщин в возрастной группе 18–35 лет. Полученные данные следует учитывать при выборе тактики лечения больных COVID-19 со среднетяжелым течением [47].

Доказано, что эффективность коррекции постковидных нарушений во многом зависит от степени повреждения структуры и функции клеточных мембран в результате окислительного стресса. Применение антиоксидантного комплекса целесообразно, поскольку он снижает уровень липопероксидации,

усиливает антиоксидантную защиту организма, а также нормализует некоторые параметры сперматогенеза [29].

Впервые показана высокая чувствительность показателя КОС при оценке степени окислительных повреждений клетки у подростков с ожирением. Мототерапия антиоксидантным препаратом, а также комплексная терапия на основе биологически обратной связи и коррекции окислительных реакций значительно улучшают метаболические процессы у подростков с ожирением, что необходимо учитывать при разработке рекомендаций по профилактике и лечению. У женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом отмечается повышенная активность реакций липопероксидации на различных этапах, что указывает на необходимость оценки и контроля содержания данных метаболитов у пациенток данной когорты с целью профилактики и лечения.

Полученные результаты легли в основу разработки новых методических, клинических и этноспецифических подходов к диагностике, профилактики и лечению ряда патологических состояний.

Фундаментальные исследования в области педиатрии. Проведен комплексный анализ липидного обмена и системы ПОЛ–АОА у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением, с учетом их этнической принадлежности. Изменения в системе ПОЛ–АОЗ у подростков с ожирением заключаются в увеличении содержания продуктов липопероксидации на первоначальных этапах на фоне снижения общей АОА, уровней ретинола, окисленного глутатиона, активности глутатион-S-трансферазы – у девушек-европеоидов; увеличении концентрации продуктов ПОЛ на вторичном и конечном этапах процесса ПОЛ, снижении значений общей АОА, содержания жирорастворимых витаминов, активности СОД – у юношей-европеоидов; увеличении показателя вторичных продуктов, снижении концентрации жирорастворимых витаминов – α -токоферола и ретинола, активности СОД, активности глутатион-S-трансферазы – у девушек-монголоидов; увеличения содержания соединений с сопряженными двойными связями, продуктов ПОЛ на всех этапах, снижения уровня α -токоферола, активности глутатион-S-трансферазы – у юношей-монголоидов. Интенсивность окислительного стресса у подростков-монголоидов с ожирением выше, чем у европеоидов обоего пола, причем выраженность прооксидантных процессов находится в прямой зависимости от степени ожирения.

Использование коэффициента окислительного стресса подтверждает наличие антиоксидантной недостаточности при ожирении у подростков и позволяет конкретизировать и более достоверно оценить тяжесть патологического процесса. Полученные результаты позволяют расширить представления о патогенетических механизмах подросткового ожирения и разработать индивидуальные этнос-ориентированные подходы к его лечению.

Показано, что большинство подростков с ожирением, имеют признаки нарушения транзита по толстой кишке, что обосновывает проведение на-

правленного диагностического поиска. Замедленный транзит кишечного содержимого встречается наиболее часто и в значительной мере связан с характеристиками рациона. Это обосновывает важность диетической коррекции запоров у подростков с ожирением. Неоформленный стул ассоциирован с инсулинорезистентностью и может быть ранним проявлением «метаболической» диареи, ассоциированной с ожирением во взрослой когорте [43]. Пилотное исследование разнообразия и метаболического потенциала кишечного микробиома у подростков с функциональными расстройствами кишечника (ФРК) показало, что: группы подростков с ФРК и без них отличаются друг от друга по составу минорных компонентов микробиома кишечника [35]. Разные типы нарушений транзитной функции при ФРК также отличаются между собой. По метаболическому потенциалу подростки делятся на две группы. Принципиальное отличие этих групп подростков заключается в разной интенсивности метаболизма в путях биосинтеза аминокислот и липидов. Таким образом, ФРК – это мультифакторное заболевание, которое может быть ассоциировано с дисбалансом минорных компонентов микробиоты кишечника и нарушением ее метаболической и регуляторной функций [73].

Подтверждена значимость факторов ранней жизни для развития ожирения [91]. В выборке сельских подростков показано, что ранний перевод на искусственное вскармливание повышает риск ожирения в подростковом возрасте, а длительность грудного вскармливания имеет защитную роль для развития ожирения в последующей жизни. Причем степень этой защиты увеличивается с увеличением длительности кормления ребенка грудью таким образом, что каждый месяц грудного вскармливания снижает риск ожирения в подростковом возрасте на 6 % [41–43]. Наши исследования показали, что связующим звеном между факторами ранней жизни и ожирением в подростковом возрасте может быть кишечная микробиота – малая продолжительность грудного вскармливания обуславливает дисбиотические изменения кишечной микробиоты подростков как с ожирением, так и с нормальной массой тела. Подростков с короткой продолжительностью грудного вскармливания характеризует нарушение представленности и соотношения основных филотипов *Bacteroidetes*, *Prevotella* и *Ruminococcus* в кишечном биоценозе; кишечные микробиомы подростков, рожденных вагинально, имеют высокое сходство, а у подростков, рожденных оперативным путем, они индивидуальны и имеют большое число уникальных филотипов. Микробиота кишечника подростков, рожденных путем кесарева сечения, характеризуется сдвигом в составе на уровне крупных и низких таксонов и характеризуется повышением представленности фил *Bacteroides*, *Proteobacteria*, и отсутствием филы *Tenericutes*. На уровне рода было отмечено преобладание филотипов *Bacteroides*, *Bacteroides* S24-7 и отсутствие филотипа RF39. Таким образом, тип родоразрешения и длительность грудного вскармливания имеют пролонгированное влияние на структуру и разнообразие кишечного биоценоза, сохраняющееся до подросткового периода. В перспективе данные результаты могут быть использованы для раз-

работки таргетной пре- и пробиотической терапии, направленной на улучшение профиля кардиометаболического риска [4, 5].

Изучение фактического питания подростков показало, что при использовании метода записи неправдоподобную информацию о своем питании предоставили 38,7 % участников, большинство из которых (91,4 %) занижали свой рацион. Предоставление неправдоподобной информации о питании было связано с мужским полом, более младшим возрастом, вовлеченностью подростка в организованный спорт и антропометрическими характеристиками. Данные результаты целесообразно принимать во внимание при проведении исследований питания в подростковой когорте как важные вмешивающиеся факторы [41].

Обнаружены значительные нарушения состава пищевого рациона у сельских подростков Бурятии, более выраженные в азиатской подгруппе. Энергетическая ценность рациона подростков оказалась значительно ниже физиологической нормы потребностей в пищевой энергии. Рацион характеризовался дефицитом витаминов группы А, С, D, группы В (за исключением кобаламина), ниацина, биотина, важнейших биоэлементов (кальций, фосфор, йод), высоким содержанием натрия. Отмечен существенный дефицит пищевых волокон. У подростков бурят выявлен сдвиг соотношения белков, жиров и углеводов в рационе в сторону углеводного компонента. Полученные результаты могут служить обоснованием для разработки таргетных программ мониторинга питания, направленных на сохранение здоровья подростков [41, 42].

Показано, что связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ) подростков, независимо от наличия фоновых хронических состояний, связано с рядом социально-демографических факторов и факторов образа жизни, среди которых наибольшую значимость имеет принадлежность к женскому полу, условия быта подростков и продолжительность времени, проводимого ими у экранов [42]. Было показано, что нарушения менструального цикла (НМЦ), самым частым из которых является дисменорея, имеют высокую распространенность среди городских школьниц [90]. Наличие НМЦ связано с худшими баллами СЗКЖ в эмоциональном домене, даже при условии приема препаратов для купирования боли. Полученные результаты необходимо учитывать при изучении психосоциальных последствий заболеваний в качестве важных вмешивающихся факторов. Полученные знания также могут быть полезны для формирования групп риска в подростковой когорте.

Молекулярно-генетические исследования и персонализированная медицина. Основные научные направления исследований: выявление вклада молекулярно-генетических механизмов регуляции и компенсации разных физиологических систем и их роли в подверженности к комплексным болезням в детских и взрослых популяциях Сибири; интеграция результатов фармакогенетических и фармакокинетических исследований в разных расовых и возрастных группах с целью поиска и идентификация полиморфных локусов генов-метаболизаторов ксенобиотиков, детерминирующих вариативность метаболизма лекарственных препаратов.

Лаборатория активно сотрудничает с российскими образовательными и научными учреждениями – с Томским НИИ медицинской генетики, Иркутской государственной медицинской академией последиplomного образования (филиалом РМАНПО МЗ РФ), Иркутским государственным медицинским университетом и Иркутским государственным университетом.

Сотрудники лаборатории принимали участие в выполнении гранта Президента РФ для государственной ведущей научной школы РФ НШ – 5646.2014.7 «Этнические и генетические факторы в формировании здоровья населения».

В ходе исследований разработан фундаментальный подход к оценке прогнозирования генетического риска в континууме «родители–плод–ребенок–подросток–родители». Такая модель витального цикла позволила раскрыть молекулярно-генетические механизмы причинно-следственных связей формирования и течения наиболее распространенных расстройств в разные онтогенетические периоды, рассматривая при этом здоровье семьи, как целостный комплекс, где соматическое, биологическое (генетическое, в том числе этногенетическое) и психологическое здоровье матери и отца позволяет обеспечить прогнозирование здоровья их детей уже на ранних этапах онтогенеза.

«Плაცдармом» разработки и внедрения новых медтехнологий персонализированной медицины явилась интеграция фармакогенетических и фармакокинетических исследований в разных расовых и возрастных группах с целью поиска и идентификация полиморфных локусов генов-метаболизаторов ксенобиотиков, детерминирующих метаболизм лекарств с оценкой их распространенности в популяциях Сибири.

С 1 января 2023 г. в РФ проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС) новорожденных для раннего выявления (до развития симптомов) наследственных и врожденных заболеваний. Для его реализации были открыты девять центров компетенции, в том числе на базе НЦ ПЗСРЧ. Межрегиональный медико-генетический центр расширенного неонатального скрининга выполняет исследования для трех регионов – Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края по 36 заболеваниям. Из них диагностика 5 заболеваний осуществляется с 2006 г., с 1 января 2023 г. дополнительно диагностируется еще 31 нозология. Эти исследования проводятся методами ПЦР и ТМС (тандемная масс-спектрометрия). Методом ПЦР диагностируются проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) и первичные иммунодефициты (ПИДС). Методом ТМС диагностируются наследственные болезни обмена (НБО).

Сомнология и медицина сна. Развитие сомнологии и медицины сна в Восточно-Сибирском регионе раскрывает новые «границы» междисциплинарного направления в современной медицинской науке. Начиная с 2005 г. разрабатывается новый научно-практический подход с позиции континуума «сон–бодрствование» по изучению патогенетических механизмов формирования патологических состояний в различных возрастных, этнических и гендерных группах.

Выявлены закономерности формирования клинико-функциональных и метаболических изменений у мужчин с различной степенью тяжести нарушений дыхания во время сна и были разработаны прогностические модели и обоснованы патогенетические методы коррекции выявленных нарушений.

В рамках развития медицины сна в педиатрии разрабатываются и транслируются новые технологии сохранения и восстановления здоровья детей и подростков, на основании принципов ранней диагностики, прогнозирования, профилактики и коррекции нарушений сна и ассоциированных когнитивных расстройств. Доказано, что отсутствие качественного сна и нарушение процесса его регуляции ассоциировано с изменением суточного профиля уровня артериального давления, ожирением [92], ухудшением эмоционального состояния ребенка (повышению уровня тревожности и агрессии, эмоциональной лабильности) и его когнитивного функционирования (снижение концентрации внимания, гибкости мышления, слухоречевой и зрительной памяти) [58, 60, 61, 83]. Приоритетным стало изучение континуума «сон–бодрствование» у детей и подростков в условиях постоянных повышенных интеллектуальных нагрузок. Выявлено, что у одаренных школьников наблюдается изменение определенных физиологических паттернов на энцефалограмме во время сна, и их взаимосвязь с вербальными и невербальными когнитивными способностями. Данные паттерны рекомендовано рассматривать как физиологические показатели интеллекта и академической успешности, так и как специфические маркеры нейропластичности при интенсификации обучения.

Поиск ранних диагностических маркеров когнитивных расстройств у подростков с нарушениями дыхания во время сна (НДС) и разным статусом веса (ожирением и нормальной массой тела), для разработки и внедрения новых способов коррекции выявленных нарушений, является важным «шагом» развития сомнологии в педиатрии. Найдены нейрофизиологические предикторы когнитивных изменений у подростков с ожирением и НДС – увеличение общего количества k-комплексов и низкоамплитудных «сонных веретен» [58, 83, 84]. Появились новые данные о циркадной ритмике выработки мелатонина и кортизола в зависимости от наличия или отсутствия НДС и ожирения, и взаимосвязи ее особенностей с когнитивными процессами.

На основании результатов изучения уровней нейроспецифического белка β -амилоида 42 (A β 42) в плазме крови подростков и их взаимосвязей с основными нейрофизиологическими паттернами во время сна, ученые подтвердили гипотезу о роли медленноволновой компоненты сна в процессах дренажа тканей головного мозга от метаболитов, образующихся в процессе активности нейронов [59].

Получено три патента способов диагностики и лечения подростков с нарушениями сна немедикаментозными методами [2, 38, 39]. Разработанные методики внедряются на различных территориях Сибирского ФО и других федеральных центров (Челябинск, Екатеринбург, Улан-Удэ, Москва).

Пионерными представляются совместные с Иркутским областным перинатальным центром исследования сна в акушерстве и перинатологии. Впер-

вые в России проведены исследования сна беременных и было доказано, что нарушения сна матери приводят к различным осложнениям беременности, родов и их исходов. Определена структура нарушений сна у беременных и показана взаимосвязь нарушений дыхания во время сна и осложненного течения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией, что позволяет обосновать раннюю профилактику и коррекцию. Показано, что ночная гипоксемия матери приводит к нарушению в системе «мать–плацента–плод», с изменением адаптации плода, проявляющейся урежением и/или учащением частоты сердечных сокращений [32]. Разработанные методики внедряются как новое научно-практическое направление в акушерстве и перинатологии в Республике Бурятия.

Огромный вклад внесен в области антивозрастной медицины. Научный подход с позиции медицины сна позволил по иному взглянуть на возрастные изменения и возможности профилактики и коррекции патологического старения. Так, было показано, что у мужчин с нарушениями сна, признаки гипогонадизма, связаны со снижением уровня тестостерона и ухудшением эректильной функции и проявляются в достаточно молодом возрасте (начиная с 40 лет), снижая качество жизни. Внедрение новых методов немедикаментозной коррекции гипоксических состояний во время сна позволило значительно улучшить качество жизни и предупредить развитие жизнеугрожающих состояний во время сна [83–85].

Поиск генетико-метаболических особенностей нарушений сна у женщин климактерического периода расширил существующие представления о роли одного из регуляторов цикла «сон–бодрствование» – нейромедиатора мелатонина в формировании нарушений сна в двух этнических группах Восточной Сибири, что позволило обосновать персонализированные подходы к диагностике и коррекции этих нарушений у представительниц русской и бурятской этнических групп [98, 99]. Полученные новые сведения о роли полиморфного маркера 3111T/C гена *Clock* в регуляции хронобиологических ритмов могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для оценки предрасположенности к инсомническим расстройствам у женщин русской этнической группы и служить основой для дальнейшего изучения системы циркадных генов и их продуктов [95–97].

Межэтнические различия в функционировании системы ПОЛ–АОЗ и выявленные изменения хронобиологических ритмов секреции мелатонина явились основанием для разработки перспективных направлений патогенетически обоснованных методов таргентной коррекции нарушений сна в зависимости от фазы климактерического периода и этнической принадлежности [97]. Создание многомерных математических моделей для оценки нарушений сна у представительниц русской и бурятской этнических групп представляет собой основу для разработки персонализированных вариантов лечебных и реабилитационных мероприятий.

Одним из научных приоритетов является разработка прогноза и оценка индивидуальных мозговых коррелятов ускоренного старения мозга при нарушениях сна, поиск молекулярных маркеров и диагностических паттернов раннего патологического старения и разработка на основе этого персонализированных программ профилактики и последующей коррекции, начиная с 40-летнего возраста. Все это позволит отсрочить старение мозга и формировать гармоничное качество жизни, сохранить и развить интеллектуальный и физический потенциал с позиции современной медицины сна и обеспечить активное долголетие.

Реалии настоящего времени требуют разработки новых технологических решений и способов немедикаментозной коррекции различных патологических состояний, поэтому реализация единой инновационной цепочки «идея—научные исследования—производство» является актуальным и для современной сомнологии и медицины сна.

Результаты научных трудов лаборатории сомнологии и нейрофизиологии выполненных под руководством известного сомнолога и ученого д.м.н. И.М. Мадаевой, хорошо известны в нашей стране и за рубежом. Сотрудники лаборатории приглашаются в качестве не только спикеров, но и организаторов и модераторов круглых столов, симпозиумов по сомнологии, проводимых в рамках различных международных форумов и конгрессов. Совместно с коллективом ведущих ученых РФ издано национальное руководство по сомнологии и медицине сна [36].

Нейропсихологическое исследование детских популяций Восточной Сибири. Популяционные закономерности формирования высших психических процессов могут являться одним из важных механизмов, оказывающих влияние на психическое развитие детей. Их изучение позволяет более полно представить особенности нормального онтогенеза в устойчивых детских сообществах, развивающихся в различных условиях среды, а также дает возможность понять, какую роль может играть популяционная принадлежность ребенка в его нормальном и отклоняющемся развитии.

На основании нейропсихологического анализа становления когнитивных процессов в разных популяциях детей, имеющих единый язык, культуру, стандарты образования, но разную среду обитания изучены городская и сельская репрезентативные выборки детей в возрасте от 4 до 11 лет, проживающих в Восточной Сибири.

Особенности развития функциональной асимметрии мозга в каждой из популяций отличались устойчивостью и воспроизводились в каждой возрастной группе. По-видимому они детерминировались средовыми факторами, которые стимулировали интенсивное формирование процессов латерализации и появлению более раннего «правого сдвига» в городской популяции. В сельской популяции адаптация к окружающей среде способствовала более плавному развитию процессов латерализации и равномерному распределению в популяции детей с разными профилями асимметрии.

Развитие некоторых высших психических функций (ВПФ) в разных популяциях происходит идентично в обеих популяциях (тактильный гнозис), но большинство из них зависит от средовых влияний и имеет ряд особенностей формирования. При этом сельская популяция детей имеет преимущество в развитии сенсомоторных и пространственных функций, а городская – в развитии речи. Становление двигательной функции в популяциях, несмотря на общий вектор развития, обладало популяционной спецификой. Так, успешность выполнения проб, направленных на анализ кинетической основы движений, была выше в городской выборке детей, а в пробах, отражающих состояние кинестетических и пространственных компонентов двигательной функции, преимущество получали сельские дети.

Неравномерное развитие психических функций предполагало анализ их взаимосвязи с особенностями созревания морфофункциональных систем мозга в разных популяциях детей. В городской популяции средовые воздействия способствуют более интенсивному развитию левополушарных лобно-височных структур, в сельской популяции акцент переносился на опережающее формирование правополушарных, преимущественно теменно-височных-затылочных, структур правого полушария.

Средовые воздействия напрямую не влияли на развитие какой-либо отдельной функции, а вызывали функциональные изменения в определенных мозговых зонах, модулируя, тем самым, особенности ВПФ, связанными с этими структурами мозга. Если данный психический процесс соотносится с мозговой зоной, активируемой через средовые взаимодействия, то динамика его развития на популяционном уровне может меняться – замедляться или развиваться опережающим темпом. В каждой из исследуемых популяций среда стимулирует преимущественное развитие одной группы психических функций и соответствующих мозговых систем, не затрагивая другие, развитие которых происходит без ее стимулирующего влияния. В итоге, психическое развитие ребенка всегда будет являться сочетанием его индивидуальных возможностей с особенностями развития популяции, к которой он принадлежит.

Эмоциональные и когнитивные изменения у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Выявлены особенности межполушарной асимметрии при ожирении, которые характеризуются низким уровнем сенсомоторной асимметрии и повышенной лабильностью межполушарных взаимоотношений. Характер изменения межполушарных взаимодействий и особенности формирования асимметрии свидетельствует о снижении ресурсных возможностей левого полушария у детей и подростков с ожирением и появлением повышенной смены активности правого или левого полушария, то есть, состояние межполушарной активности становилось неустойчивым, что приводит к перестройкам в интегративной деятельности мозга. Такая перестройка межполушарной асимметрии оказывает негативное воздействие на формирование эмоциональных и когнитивных процессов.

Эмоциональная сфера у подростков с ожирением отличается повышенной тревожностью в сочетании с эмоциональной лабильностью и склонностью к депрессивным и аффективным реакциям, а также снижением уровня самооценки. Характер эмоциональных изменений свидетельствует о повышенной эмоциональной лабильности, отсутствии постоянного доминирования тех или иных эмоциональных состояний, усилении отрицательных эмоциональных реакций и снижении контроля за эмоциональными состояниями. Когнитивные процессы характеризуются относительным ухудшением слухоречевой памяти и хранением следов при отсроченном воспроизведении. При исследовании речи выявлены неспецифические изменения в виде сужения семантических полей, трудностей в ассоциативном процессе и т. п. Отмечается также ухудшение селективного (произвольного) внимания, связанного в основном со снижением концентрации внимания.

Все изменения в когнитивной и эмоциональной деятельности у подростков с ожирением могут рассматриваться как единый симптомокомплекс, который отражает их психосоматический статус. Этот симптомокомплекс может свидетельствовать об изменении функциональной активности преимущественно глубоких структур левого полушария, которые образуют единую морфофункциональную систему. Следовательно, можно предположить, что функциональное состояние этой системы детерминирует психологические особенности подростков с ожирением.

Эпидемиология и молекулярные механизмы репродуктивных нарушений. Одним из направлений научного коллектива (Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, И.Н. Данусевич, З.Ю. Даржаев, Н.Л. Белькова А.Ю. Марьянн, А.В. Аталян, М.Ю. Кузьмин, Л.М. Лазарева, Л.В. Беленькая, Я.Г. Надеяева) является изучение распространенности и основных закономерностей нарушений состояния репродуктивной системы у девушек и женщин с гипоталамическими расстройствами. В частности, впервые были выявлены ассоциации нарушений фертильности у женщин репродуктивного возраста, перенесших дисфункцию гипоталамуса в пубертатном периоде, с дизрегуляцией иммунной, эндокринной систем, нарушениями углеводного и липидного обменов, а также локальным повышением уровней провоспалительных цитокинов и нарушением рецептивности ткани эндометрия. На основании полученных результатов были созданы прогностические математические модели развития возможного первичного бесплодия и ранних потерь беременности у женщин с гипоталамической дисфункцией, перенесенной в пубертатном периоде, и дано патогенетическое обоснование программы по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе [54, 82].

Изучение особенностей распространенности, структуры и патогенеза репродуктивных нарушений и гормонозависимых заболеваний у женщин различной этнической принадлежности является необходимым условием для

разработки дифференцированных подходов к оптимизации репродуктивного здоровья. В результате исследований, проведенных сотрудниками отдела охраны репродуктивного здоровья, впервые дана оценка состояния фертильности и установлена реальная частота бесплодия в браке в Прибайкалье, достигающая 19–22 %, получены новые данные об этнических особенностях бесплодия у русских и бурят, показано фенотипическое разнообразие нейроэндокринных нарушений в различных этнических группах. Достоверно установлено, что структура клинических проявлений одной из частых причин эндокринного бесплодия – синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) – отличается с преобладанием не андрогенных субфенотипов у азиаток, а выраженность гирсутизма существенно выше у европеоидов [72, 101].

Продемонстрировано, что гиперандрогенные фенотипы СПКЯ ассоциированы с большей частотой ожирения и избыточной массы тела. Установлены этнические особенности ведущих клинических проявлений СПКЯ, среди которых наиболее характерным для пациенток азиатской расы является олиго-/ановуляция, а для женщин-европеоидов – гиперандрогения. Важным направлением научных исследований отдела охраны репродуктивного здоровья является изучение общих закономерностей и этнических особенностей метаболических нарушений, ассоциированных с гиперандрогенизмом и эстрогендефицитными состояниями у женщин репродуктивного и старшего возраста для патогенетического обоснования новых подходов к персонализированной профилактике. СПКЯ, один из наиболее распространенных вариантов гиперандрогенизма (ГА), по различным данным, встречается у 6–18 % женщин репродуктивного возраста [72]. Наряду с репродуктивными проблемами для пациенток с СПКЯ характерны ожирение, инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет второго типа (СД2), дислипидемии и хроническое системное воспаление. При бесплодии, в группе пациенток с неудачей ЭКО, нами зарегистрирована относительная гиперандрогения с увеличением уровня свободных фракций тестостерона, что может иметь патогенетическое значение. В то же время универсальных молекулярных механизмов и предикторов метаболических нарушений при ГА не существует. По нашим данным, полученным в ходе масштабных популяционных исследований, в Прибайкальском регионе СПКЯ выявляется у 2 % девушек 15–16 лет и у 14 % женщин репродуктивного возраста. В современных условиях своевременная диагностика данного синдрома предполагает применение возраст- и раса-детерминированных критериев оценки клинической картины, структуры яичников, а также одного из основных проявлений СПКЯ – гиперандрогенизма, на основании современных, валидированных методов исследования андрогенов. В связи с этим разработанные нами референтные значения циркулирующих андрогенов, с учетом принадлежности женщин репродуктивного возраста к европеоидной или азиатской этнической группе, представляются чрезвычайно важными для обеспечения надлежащего качества как клинических, так и фундаментальных исследований [72, 101].

В связи с увеличением продолжительностью жизни большое значение приобретает необходимость сохранения ее качества у женщин пери- и постменопаузального возраста. Известно, что период постменопаузы рассматривается как фактор риска появления метаболических расстройств, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), на данный момент остающихся главной причиной смертности женщин во всем мире. На примере сибирской популяции выявлены основные закономерности представленности различных компонентов МС на различных этапах старения репродуктивной системы. Было установлено, что распространенность метаболического синдрома среди женщин позднего репродуктивного возраста и в пери-/постменопаузе в среднем составляет 52,1 %, коррелирует с увеличением возраста и имеет этнические особенности. Показано, что наличие метаболического синдрома в позднем репродуктивном и пери/постменопаузальном периоде ассоциировано с более высокими уровнями гонадотропинов на фоне снижения концентрации эстрадиола. Одним из новых направлений гинекологической эндокринологии является изучение поздних метаболических осложнений гиперандрогенизма. В результате исследований, проведенных у женщин Прибайкальского региона установлено, что значимое снижение концентрации СССГ сопровождается повышением при метаболическом синдроме (МС) индекса свободных андрогенов при отсутствии значимых изменений уровней тестостерона и ДГЭАС. Для своевременной диагностики МС, ассоциированного с гиперандрогемией, с помощью ROC анализа установлены точки отсечения концентраций тестостерона, ИСА и дегидроэпиандростерона, позволяющие прогнозировать МС, с учетом стадии репродуктивного старения и этнической принадлежности женщин.

Актуальной проблемой для современной эндокринологии и репродуктологии становится рост числа женщин репродуктивного возраста с преждевременной овариальной недостаточностью (ПНЯ, ESHRE, 2016) – клиническим синдромом, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением менструальной функции (олиго-/аменореей), повышением уровня гонадотропинов и снижением концентрации эстрадиола. В ходе популяционных исследований была дана оценка распространенности снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Прибайкалье [94]. Раннее снижение овариального резерва (СОР) с использованием общепринятых ультразвукографических критериев оценки количества антральных фолликулов (КАФ) (≤ 5), составляет при активном выявлении у женщин репродуктивного возраста из популяционной выборки 12,96 %, при этом доля обследованных со снижением другого маркера овариального резерва АМГ $< 1,2$ нг/мл при снижении КАФ достигает 44 %. Установлено, что частота выявления СОР на основании оценки КАФ по общепринятым критериям у женщин смешанной, европеоидно-азиатской расы, выше, чем у европеоидов, при этом сопоставима с таковой у азиаток. Определены критические возрастные параметры, прогностически

значимые относительно СОР, установлены точки «отсечения» для КАФ с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие эффективно выявлять женщин со снижением уровня АМГ, дифференцированно в возрасте до 32 лет и с 32 лет, с учетом этнической принадлежности женщин. Использование предложенных новых подходов позволило повысить эффективность выявления СОР на основании оценки КАФ на 207 %. Показано, что, наряду с закономерным снижением маркеров овариального резерва – АМГ и ингибина В – при СОР отмечается значимое повышение концентраций биохимических маркеров воспаления – комплемента С3 и церулоплазмينا. С помощью ROC-анализа были установлены точки «отсечения» для концентраций комплемента С3 и церулоплазмينا, диагностически значимые относительно снижения количества антральных фолликулов и АМГ, что обеспечивает дополнительную возможность для выявления женщин со снижением овариального резерва на доклиническом этапе [44].

Актуальным направлением НИР является оптимизация диагностических алгоритмов и подходов к реабилитации пациенток с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита. У женщин с СПКЯ в структуре нарушений состояния эндометрия была отмечена высокая частота гистологически подтвержденного хронического эндометрита (32,81 %). Установлено, что при хроническом эндометрите при СПКЯ, как в популяции в целом, в подавляющем числе случаев наблюдалась минимальная экспрессия CD-138 и небольшая выраженность лимфоидной инфильтрации ткани эндометрия, что, возможно, свидетельствует о вялотекущем хроническом процессе. Для ХЭ при СПКЯ характерна менее выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону в клетках стромы (на 14,3 %) относительно группы сравнения с ХЭ без СПКЯ, что также может способствовать нарушению процессов имплантации и вынашивания беременности у пациенток с СПКЯ.

Наряду с вышеизложенным, впервые установлены основные закономерности реализации риска развития распространенного гормонозависимого пролиферативного заболевания – миомы матки – у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией и гиперандрогенизмом. Согласно данным проведенного кросс-секционного исследования, распространенность миомы матки среди женщин репродуктивного возраста в Прибайкалье достигает 14,7 %. При оценке связи наиболее частого нейроэндокринного синдрома – гиперпролактинемии с наличием миомы матки значимой зависимости миомы матки от гиперпролактинемии или ее отсутствия установлено не было. Показано, что увеличение риска миомы матки при гиперпролактинемии ассоциировано только с наличием клинического синдрома гиперпролактинемии, характерного для женщин старшего репродуктивного возраста. Установлено, что снижение риска миомы матки, ассоциированное с гиперандрогениемией у женщин репродуктивного возраста, определяется протективным влиянием андрогена преимущественно надпочечникового происхождения – дегидроэпиандростерона сульфата, и существенно зависит от расовой принадлежности женщин и их индекса массы тела.

Для разработки новых технологий пациент-ориентированного прогноза и профилактики метаболических осложнений гиперандрогенизма у женщин репродуктивного возраста на основе оценки молекулярных маркеров нарушений микробиома пищеварительного тракта были проведены пилотные исследования нескольких биотопов микробиома пищеварительного тракта: ротовой полости и кишечника, апробированы методы биоинформационного и статистического анализа для характеристики бактериального разнообразия, прогнозирования метаболического потенциала микробиоты и поиска корреляционных взаимосвязей с клиническими параметрами пациентов [49, 57]. Оценка индексов альфа-разнообразия (ASV, Shannon, Simpson, Chao1 и ACE) для микробиоты кишечника в двух группах (СПКЯ и не СПКЯ) и четырех подгруппах женщин (контроль, наличие единичных проявления СПКЯ «серая зона», фенотипы СПКЯ А, В, С и фенотип СПКЯ D) показала, что «классические» гиперандрогенные фенотипы СПКЯ продемонстрировали наиболее значительное снижение альфа-разнообразия, оцениваемого по пяти показателям, по сравнению со здоровыми женщинами без признаков СПКЯ. Анализ таксономического разнообразия выявил семь основных фил: Bacteroidota, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteriota, Fusobacteriota, Cyanobacteria и Verrucomicrobiota, – доля которых в кишечной микробиоте пациенток составила от 97,7 до 100 %. Анализ представленности класса Clostridia (Firmicutes), среди представителей которого описаны виды бактерий, ассоциированные с разными заболеваниями, на уровне родов позволяет составить список потенциальных бактериальных маркеров СПКЯ, биологическая характеристика которых поможет подтвердить или опровергнуть их патогенетический статус. К ним можно отнести представителей родов *Agathobacter*, *Subdoligranulum*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Fusicatenibacter*, групп *Oscillospiraceae*_UCG-002, [*Eubacterium*] *ruminantium* group, [*Eubacterium*] *siraeum* group, *Lachnospiraceae* NK4A136 group, *Peptostreptococcaceae*. Поиск ассоциативных связей между наличием бактериальных таксонов и параметрами метаболического синдрома выявил положительные корреляционные связи между значениями липопротеидов высокой плотности и представленностью бактерий рода *Paraprevotella* у женщин с фенотипами СПКЯ А, В и С, а также некультивируемых представителей порядка *Oscillospirales* (Firmicutes, Clostridia) у женщин с фенотипами СПКЯ D, что позволяет рекомендовать эти бактерии как потенциальные пробиотические организмы для коррекции метаболических нарушений у женщин с СПКЯ [100].

Крайне важными для здравоохранения являются результаты исследования, направленного на выявление распространенности фетального алкогольного синдрома (ФАС) и ФАС новорожденных среди населения, определение алкогольного поведения женщин репродуктивного возраста и разработку профилактических мероприятий. Было показано, что употребление даже незначительного количества слабых спиртных напитков во время беременности вызывает широкий диапазон разнообразных по качеству изменений, характер

которых свидетельствует о развитии окислительного стресса с весьма вероятным нарушением экспрессии морфогенетических генов. По-видимому, наблюдающиеся в дальнейшем пороки развития плода и возникновение ФАС у детей обусловлены не прямым действием алкоголя на плод. Полученные результаты позволяют предполагать, что даже небольшое количество спиртных напитков, потребленных женщиной во время беременности, может вызывать серьезные метаболические сдвиги в организме новорожденных. На основании проведенных исследований была разработана онлайн-программа образовательного тренинга по вопросам ФАС/ФАСН для врачей различных специальностей (<https://edu.sbamsr.irk.ru/course/view.php?id=40>), для обеспечения профилактики употребления алкоголя на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности.

Одним из важных направлений исследований является раннее обнаружение и коррекция психосоматических расстройств на фоне профессионального «выгорания» медицинских работников с их последующей реабилитацией. Демографический переход, заявленный как один из вызовов научно-технологическому развитию России и выражающийся в старении населения, сказывается и на врачах и медицинских сестрах, занятых в акушерстве и гинекологии. Так, средний возраст медицинского персонала в России составляет 44,5 лет, среди медицинского персонала среднего звена доля сотрудников пенсионного возраста доходит до 50 %. Соответственно, необходимость предотвращения психосоматических заболеваний, развивающихся на фоне профессионального «выгорания» медицинских работников является одной из самых актуальных. В то же время, имеющиеся данные о распространенности профессионального «выгорания» у медицинских специалистов варьируют в широком диапазоне – от 25 до 60 %. Нами проведено исследование распространенности психосоматических расстройств на фоне профессионального выгорания в Иркутской области. По результатам данного диагностического исследования у 43,75 % медицинских работников была диагностирована высокая степень «выгорания», без статистически значимых различий в социально-демографических характеристиках между работниками с высокой и низкой степенью профессионального выгорания. Установлено, что «выгоревшие» медицинские работники характеризуются более выраженным уровнем депрессивных тенденций и развитием таких стратегий совладающего поведения (копингов), как конфронтация, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки и бегство-избегание, большинство из которых в научной среде считаются неадаптивными. Полученные результаты были использованы для разработки программ профилактики синдрома «выгорания» медицинских работников в очном и онлайн формате.

В рамках поисковой технологии разработана рабочая онлайн программа образовательного тренинга по вопросам ФАС/ФАСН для врачей различных специальностей и проведена адаптация для размещения в среде СДО Moodle на сайте дистанционного образования ФГБНУ НЦПЗСРЧ (edu.sbamsr.irk.ru), что обеспечит профилактику употребления алкоголя на этапе прегравидар-

ной подготовки и во время беременности (<https://edu.sbamsr.irk.ru/course/view.php?id=40>ссылка на курс).

Инфектология и иммунопрофилактика в педиатрии. Иркутская область находится в числе территорий, где отмечается высокая пораженность ВИЧ среди женщин фертильного возраста. Известно, что дети от ВИЧ-серопозитивных матерей подвержены прямому или опосредованному влиянию вируса иммунодефицита человека, а также антиретровирусных препаратов для химиопрофилактики вертикальной трансмиссии в антенатальном и постнатальном периоде [34, 89]. В клинической медицине в настоящее время обсуждается проблема формирования так называемой «эпидемии внутри эпидемии», связанной с ускорением репликативного биологического старения (укорочение длины теломер, изменение активности теломеразы) в популяции перинатально ВИЧ-экспонированных детей и связанных с этим нарушения физического и нервно-психического развития [34].

Изучение пар «ВИЧ-серопозитивная женщина–ребенок» из группы высокого риска вертикальной трансмиссии вируса иммунодефицита указывают, что 96,3 % перинатально ВИЧ-экспонированных детей остаются свободными от ВИЧ-инфекции. Большинство ВИЧ-позитивных матерей новорожденных данной группы имеют многочисленные факторы медико-социальной уязвимости, низкую приверженность к медицинскому наблюдению, определяемый уровень вирусной нагрузки ВИЧ *perpartum* (более 50 коп/мл) и высокую частоту ВИЧ-инфекции с реализацией вторичных заболеваний. У детей с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ из группы высокого риска вертикальной передачи вируса иммунодефицита выявлен ряд состояний, нарушающих нормальное течение периода новорожденности: недоношенность, снижение массоростовых показателей относительно гестационного возраста, заболевания респираторной и нервной системы, симптомы энтеропатии, реализация внутриутробных инфекций, гематологические нарушения.

Проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических особенностей, связанных со здоровьем, у перинатально ВИЧ-экспонированных доношенных новорожденных по сравнению с доношенными новорожденными от ВИЧ-серонегативных матерей. У перинатально ВИЧ-экспонированных новорожденных обнаружено увеличение в 2,2 раза числа детей с малым размером для гестационного возраста. Показано, что у новорожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией наблюдается недостаточно компенсированное антиоксидантной системой усиление процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) с избыточным накоплением в крови повреждающих метаболитов [28]. Кроме того, у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей относительная длина теломер статистически значимо меньше по сравнению с новорожденными, у матерей которых ВИЧ отсутствовал [27]. Таким образом, ВИЧ-инфекция у матерей и/или воздействие АРВТ оказывают влияние на процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты, а также изменяют относительную длину теломер лейкоцитов у новорожденных.

Это представляет большую практическую значимость для междисциплинарной организации пролонгированного сопровождения этих детей в виде персонализированных программ катанестического наблюдения, а также для улучшения качества акушерской, неонатологической и педиатрической помощи.

Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Северной Евразии. Одной из важнейших современных проблем общественного здравоохранения является туберкулез (ТБ) легких, от которого в мире ежегодно умирает почти 2 млн чел. Данным направлением на протяжении нескольких лет занимается научный коллектив О.Б. Огарков, Е.Д. Савилов, С.Н. Жданова, В.В. Синьков, И.Г. Кондратов, П.А. Хромова, Е.А. Орлова. Туберкулез входит в число десяти главных причин смерти во многих частях развивающегося мира (данные ВОЗ, 2019). К сожалению, несмотря на массовую вакцинопрофилактику у детского населения, уровень заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации находится на достаточно высоком уровне.

На сегодняшний день точная молекулярная классификация наиболее опасного генотипа туберкулезного микроба Beijing включает в себя 11 субтипов, из которых на территории РФ встречаются варианты Asian Ancestral 1, Asian Ancestral 2, B0/W148, CentralAsian. Следует отметить, что субтипы эндемичны для различных территорий. Так, Asian Ancestral 1 и Asian Ancestral 2 встречаются в Японии и Китае, Central Asian распространен на территории Средней Азии, в то время как B0/W148 циркулирует в основном в России и республиках бывшего СССР и является уникальным для Российской Федерации. Считается, что он утяжеляет течение болезни, ассоциирован с формированием множественной или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ), что говорит о его высоком эпидемическом потенциале. Распространение варианта B0/W148 на территории бывшего Советского Союза неравномерно: с максимальными значениями в Тыве (21,9 %) и минимальными – в Средней Азии (<3 %).

Проведенный нами анализ геномов B0/W148, выделенных с территории бывшего СССР, показал, что на сегодняшний день на указанных территориях наблюдается распространение двух основных кластеров. Кластер А распространен на территории России и ряда бывших союзных республик, кластер В, предположительно, происходит из Прибалтики и наиболее часто встречается в Эстонии, Санкт-Петербурге и Екатеринбурге.

Основная волна распространения представителей B0/W148 по территории России и стран бывших союзных республик началась после распада СССР. За 30 лет, прошедших с этого момента, наблюдается выраженная генетическая дивергенция штаммов, изученных в России. Это хорошо заметно на примере штаммов B0/W148, выделенных на территории Иркутской области, Республики Бурятия, Республики Саха Якутия и Забайкальского края [53]. Все представители B0/W148 несут в себе молекулярные маркеры, позволяющие объединить их в кластер, который получил название «сибирский» (B0/W148_S) [53], включающий штаммы с территории Якутии в виде уникального «якутского»

субкластера. Изолированность Якутии, отсутствие железнодорожного сообщения и низкая плотность населения снижают вероятность завоза большого количества новых геновариантов на данную территорию.

Не менее интересны результаты исследования «реликтовых» генотипов, обнаруженных нами на территории республик Бурятия и Саха (Якутия). В 2020 г. совместно с коллегами из Санкт-Петербурга на территории Бурятии обнаружен субтип генотипа Beijing, названный 14717-15 кластер [102]. Штаммы этого субтипа относились к древней подгруппе субтипа генотипа Beijing, при этом большинство из них обладало МЛУ/ШЛУ. В биологической модели на мышах штаммы этого кластера демонстрировали наибольшую летальность. Филогенетическое древо для штаммов этого кластера не показало однозначного родства с какими-либо субтипами генотипа Beijing внутри страны или за рубежом. По всей видимости, эти штаммы являются следами давнего эпидемического распространения древней подгруппы штаммов генотипа Beijing, по каким-то причинам закрепившихся в Бурятии.

Выявленные территориальные особенности генотипического разнообразия возбудителя туберкулеза имеют место и для других изученных регионов. Динамическое наблюдение циркуляции микобактерий туберкулеза на территории Саха (Якутия) за 12-летний период выявило эндемичный для республики генотип, относящийся к Евро-Американской линии, получивший название генотип S. Нами обнаружено, что на территории Республики Саха (Якутия) около 20 % от общего количества штаммов возбудителя туберкулеза относятся к этому генотипу. Проведенное полногеномное секвенирование пяти штаммов позволило определить место якутских геномов в глобальной филогении S генотипа и отнести их к Евро-Американской сублинии L4.4, ветвь L 4.4.1.1. Удивительно, но все пять геномов принадлежали генотипу S, распространенному на территориях Новой Зеландии и Канады. Два российских генома, выделенных на европейской части страны и взятых из международных баз данных, также принадлежали к сублинии L 4.4.1.1, однако они устойчиво кластеризовались в кусте с южно-африканскими и британскими геномами.

Эволюционная модель, построенная по результатам исследования, подтвердила ранее высказанную нами гипотезу [16] о том, что распространение генотипа S среди коренного населения Якутии связано с массовыми контактами с русскими переселенцами с начала XVII в. Выявленные закономерности имеют удивительное сходство с распространением штаммов микобактерий туберкулеза Евро-Американской сублинии L4.4 (S и S-подобные генотипы) среди коренного населения Новой Зеландии и Канады после того, как европейцы в XVII–XIX вв. активно вели здесь китобойный промысел и торговлю мехом. Полученные данные согласуются с результатами филогеографических исследований, свидетельствующих об одновременном распространении штаммов Евро-Американской сублинии L4.4 среди коренного населения Новой Зеландии и Канады после контактов с европейскими переселенцами. По всей видимости, этнические особенности коренного населения Якутии, Новой Зе-

ландии и Канады могут являться фактором положительной селекции в вопросах распространения штаммов возбудителя туберкулеза Евро-Американской сублинии L4.4. на северных территориях.

Таким образом, проводимые нами в течение 20 лет исследования с применением методов молекулярной эпидемиологии свидетельствуют об относительно недавнем (XX в.) эпидемическом распространении основного эпидемического генотипа Beijing в России и республиках бывшего СССР. В тоже время многолетние наблюдения и обширная территория исследований позволила обнаружить «реликтовые» генотипы туберкулеза, являющиеся свидетелями миграционных процессов с территории европейской части Российской империи. В некоторых случаях, исследуя генотипы туберкулеза у лиц контрастного возраста (моложе 25 лет и старше 55), нам удалось обнаружить следы последнего эпидемического распространения субтипа B0/W148 генотипа Beijing в современной популяции людей – на территории Республики Саха (Якутия).

Полученные данные имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение, поскольку позволяют прогнозировать текущую эпидемию туберкулеза с учетом особенностей циркуляции местных эпидемических штаммов туберкулеза.

Современные исследования микробиоценозов человека: синтез бактериологии и молекулярной микробиологии. Лаборатория микробиома и микроэкологии на протяжении многих лет ведет исследования микроэкологических характеристик разных биотопов населения не только в Сибирском регионе, но и за его пределами. Фундаментальные и прикладные работы базируются на трех основных направлениях в современной микробиологии – бактериологических, метагеномных и биоинформационных исследованиях. Используя комплексный подход, получены системные данные по оценке микроэкологического статуса, разнообразия, состава и структуры микробиомов-разных биотопов организма человека, проведен сравнительный анализ полных бактериальных геномов, анализируются корреляционные связи клинико-метаболических параметров и отдельных представителей микробиоценоза и статистически значимых расхождений между сформированными группами пациентов. Практическая значимость работ заключается в разработке подходов для экспресс-диагностики и мониторинга состояния микробиомов и создания базы данных клинико-метаболических параметров и генетических маркеров различных заболеваний для персонализированной медицины.

За период с 2009 по 2022 г. лабораторией выполнено более 22 000 анализов для населения преимущественно детского возраста: на дисбиоз кишечника, на исследование микрофлоры носоглотки, влагалища и цервикального канала, мочи, иммунохроматографические тесты на условно-патогенные микроорганизмы (хеликобактериоз и лямблиоз). Создана база данных «Условно-патогенные микроорганизмы: ретроспективные данные по антибиотикорезистентности и фагочувствительности». Анализ показал, что наши наблюдения

сопоставимы с данными ВОЗ, согласно которым у 95 % жителей Земли обнаруживаются изменения микробиоты организма, ведущие к возникновению клиничко-лабораторного синдрома, называемого «дисбиоз», а также с исследованиями отечественных авторов, по которым у 75 % взрослых жителей Центрального ФО РФ были выявлены нарушения микроэкологии кишечника. Многолетние наблюдения показывают, что у более чем 80 % детского населения Иркутской области также регистрируются нарушения кишечного микробиоценоза.

Двумя взаимно дополняющими методами (бактериологический анализ согласно отраслевому стандарту и метасеквенирование V3–V4 участка гена 16S рРНК) проанализирован кишечный микробиом подростков с нормальной массой тела и ожирением [56, 66, 87]. Показано, что у подростков с ожирением наблюдается дисбаланс микробиоты толстой кишки, характеризующийся низким содержанием представителей бифидо- и лактофлоры, спектром ассоциаций *Escherichiacoli*, высокой частотой регистрации условно-патогенных микроорганизмов и их ассоциаций [4]. Филогенетический анализ разных варибельных районов и их комбинаций показал, что топология дерева, построенного на основании фрагмента V2, наиболее сходна с топологией дерева, построенного по полному гену [17]. В результате проверки актуальной таксономии представителей семейства Enterobacteriaceae некоторые ASV были реклассифицированы как представители других семейств: *Hafnia-Obesumbacterium* (Hafniaceae), *Proteus* (Morganellaceae), *Pantoea* (Erwiniaceae) и *Serratia* (Yersiniaceae). Доля реклассифицированных последовательностей варьировала от 0 до 1,5 % в основной и от 0 до 3,5 % в контрольной группе в общей структуре кишечного микробиома подростков [4].

Результаты подтвердили важную роль продолжительности грудного вскармливания в формировании устойчивого сообщества в кишечном микробиоме подростков. Уменьшение представленности фило типов в структуре кишечных микробиомов и их разнообразия было отмечено только у подростков с ожирением, однако дисбиотическое состояние биоценоза, имеющее особенности, характерные для раннего перехода на искусственное вскармливание, сохранялось при грудном вскармливании менее трех месяцев и при ожирении, и при нормальной массе тела [87].

У вагинально рожденных подростков независимо от массы тела общие роды бактерий сформировали бактериальное ядро. У подростков, родившихся в результате кесарева сечения, наблюдали существенные отличия в составе кишечного микробиома даже на уровне представленности крупных таксонов. Подростки с ожирением, рожденные путем кесарева сечения, имели повышенное содержание класса Bacteroidia (филум Bacteroidota) и уменьшение количества Clostridia (филум Bacillota). Состав их микробиома различался настолько, что как на уровне отдельных таксонов, так и при предсказании метаболических путей, реализуемых кишечной микробиотой, не было отмечено общих пересечений. У некоторых детей вплоть до подросткового возраста сохраняет-

ся дисбиотическое состояние кишечного микробиома, отсутствие каких-то ключевых «игроков» в кишечном биоценозе способствует формированию компенсаторных метаболических путей, отличающихся от нормобиоты [56]. Выявлено существенное различие между составом кишечной микробиоты в группах с ожирением и в контрольной: у пациентов с ожирением преобладали *Dorea* (филум Bacillota), *Bacteroides*, *Parabacteroides* (филум Bacteroidota) и *Slackia*, *Collinsella* (филум Actinomycetota). Кроме того коэффициент корреляции Спирмена показал значительную корреляцию значений щелочной фосфатазы и индексов разнообразия ACE и Chao1 ($r_s = 0,93$) в группе ожирения, но не с показателями индексов Шеннона и Симпсона ($r_s = 0,26$) [56, 87].

Высокопроизводительным секвенированием ампликоновых библиотек проведено сравнение таксономических и функциональных профилей биотопов микробиома ротовой полости [73, 74]. Показано, что микробиом слюны обладает большим таксономическим разнообразием, чем микробиом зубодесневых карманов.

Сравнение функциональных профилей показало, что микробное сообщество ротовой полости является продуцирующим сообществом, так как для него показано высокое обилие биосинтетических путей. Тем не менее для микробных сообществ различных локаций определены сходные функциональные особенности. Разные микрониды биотопа ротовой полости обладают разным видовым богатством, имеют отличающийся таксономический состав, но микробиота разных микронидов выполняет сходные метаболические функции, что позволяет считать анализ микробиома слюны достаточно репрезентативным для характеристики микробиома всей ротовой полости.

Совместно со специалистами бактериологических лабораторий детских стационаров разного уровня проводятся поисковые исследования по разработке методов оценки чувствительности к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средствам биопленкообразующих бактерий, длительно циркулирующих в стационарах, что является глобальной мировой проблемой для здоровья пациентов, персонала медицинских учреждений и экономики государства. Это проблема поддержания эпидемически безопасной внутрибольничной среды в медицинских организациях. Нами отработана методика моделирования биопленок [33], апробировано использование различных критериев для определения активности биопленкообразования [5, 33]. В экспериментальных исследованиях получены доказательства способности к формированию биопленок клинически важными микроорганизмами (энтеробактерии, в том числе клебсиеллы, кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы; неферментирующие грамотрицательные бактерии, стафилококки), выделенными от больных и из объектов окружающей среды. Выявлены наиболее активные продуценты биопленок среди бактерий разных видов. Проведено изучение морфологии клеток в составе биопленки.

Результаты изучения видового и генетического разнообразия возбудителей инфекций, передаваемых через укусы иксодовых клещей в Восточ-

ной Сибири. В ходе выполнения цикла работ по исследованию генетической variability вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) на территории Восточной Сибири было генотипировано более 230 штаммов, в том числе расшифрован полный геном 90 штаммов. Было установлено, что на территории региона циркулирует как минимум четыре субтипа вируса клещевого энцефалита (ВКЭ): дальневосточный (ДВ), европейский (ЕС), сибирский (СИБ) и байкальский (Байк), а также обнаружен уникальный штамм 178-79. ВКЭ-СИБ на территории Восточной Сибири является доминирующим, он представлен двумя линиями – «Васильченко» и «Заусаев».

Показано, что восточной границей России, где обнаружена циркуляция ВКЭ-ЕС, является территория Республики Бурятия. В Сибири ВКЭ-ЕС представлен двумя генетическими вариантами – восточно-сибирским и западно-сибирским [18]. Наиболее генетически близкими к штаммам восточно-сибирского варианта ВКЭ-ЕС оказались штаммы из Южной Кореи, а штаммы ВКЭ-ЕС из Западной Сибири наиболее близки со штаммами из Европы. Отмечено, что ВКЭ-ЕС успешно интродуцировался в экосистемы Сибири. Штаммы данного субтипа были выделены от различных видов иксодовых клещей, мелких млекопитающих и человека, больного клещевым энцефалитом. В отличие от европейского ареала, где основным переносчиком ВКЭ-ЕС является клещ *I. ricinus*, в азиатской части России эту роль выполняет клещ *I. persulcatus*. Циркуляция ВКЭ-ЕС на территории Сибири поддерживается несколькими видами грызунов, преимущественно полевками (красно-серая, красная, плоскочерепная, большеухая, узкочерепная, полевка-экономка), а также сусликами (суслик длиннохвостый), насекомоядными (бурузубка), зайцеобразными (алтайская пищуха) и некоторыми видами наземно гнездящихся птиц [18].

Выявлен и описан новый субтип ВКЭ – байкальский. Показано, что на филогенетическом древе штаммы этого субтипа образуют отдельный кластер. В наборе из 22 позиций, однозначно дифференцирующих известные штаммы ВКЭ на три основных субтипа, у штаммов ВКЭ-Байк обнаружено чередование собственных (или уникальных) аминокислот с аминокислотами, характерными для каждого из основных субтипов. В настоящее время к ВКЭ-Байк отнесено 28 штаммов из коллекции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Собраны доказательства самостоятельности данного варианта ВКЭ. Установлено, что ВКЭ-Байк имеет собственный ареал, он циркулирует в Иркутской области, Республике Бурятия и Северной Монголии. Однако ареал этого варианта ВКЭ, возможно, шире, так как штамм, имеющий сходную генетическую структуру, недавно был обнаружен на территории Западной Сибири. Изоляция штаммов ВКЭ-Байк зафиксирована на протяжении, как минимум 27 лет (1983–2010), что подтверждает стабильность циркуляции данного варианта вируса в Байкальском регионе. Уровень его генетических отличий от других субтипов составляет более 12 %. Нами получены данные об экологической связи штаммов ВКЭ-Байк со всеми звеньями трансмиссивной цепи. Так, штаммы данного субтипа были изолированы от иксодовых клещей, красной и красно-серой полевки,

узкочерепной полевки, больного человека. Таким образом, представленные данные позволяют квалифицировать группу штаммов, ранее получившую наименование «группа 886», в качестве нового самостоятельного субтипа, названного нами байкальским.

Спектр боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l, выявленных нами в очагах ИКБ на территории Восточной Сибири, представлен *B. garinii* и *B. afzelii*. ДНК *Borrelia* spp. в Иркутской области обнаружена нами в клещах *I. persulcatus*, *D. nuttalli*, *D. Silvarum* и *H. concinna*. *Borrelia miyamotoi* вызывает клещевой возвратный тиф и является важным с медицинской точки зрения патогеном Восточной Азии. На территории Иркутской области ДНК *B. miyamotoi* выявлена нами в клещах *I. persulcatus* (7 %) и *H. concinna* (3 %).

В очагах клещевого риккетсиоза на территории Иркутской области и Республики Бурятия зарегистрирована циркуляция следующих видов риккетсий: *R. sibirica*, *R. raoultii* и *Candidatus R. tarasevichiae*.

На территории Восточной Сибири в иксодовых клещах выявлены *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia muris* и *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Инфицированность клещей *I. persulcatus*, *A. phagocytophilum* и *E. muris*, по нашим данным, составляет 3,1 и 6,8 % соответственно, *H. concinna* – 2,7 и 4,5 %, клещей рода *Dermacentor* – по 1,4 % обоими патогенами. ДНК *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* и в Байкальском регионе выявлена только в клещах *I. persulcatus*. В Иркутской области детектированы следующие генетические варианты *A. phagocytophilum*: 1, 2, 4, по гену 16S рРНК и I и IIIa, IIIb, IIIc, IIIh по groESL оперону [15].

A. ovis, поражающая мелких жвачных животных, обнаружена в крови овец на территории 12 обследованных нами районов Иркутской области. Инфицированность овец и коз, по данным ПЦР, варьирует в разных хозяйствах от 30 до 85 %, в среднем составляя 57,8 % у овец и 55 % у коз. Установлено, что переносчиком *A. ovis* в Восточной Сибири является клещ *D. nuttalli*, инфицированность которого составляет 5,4 % [48]. Нуклеотидные последовательности образцов, выявленные нами в клещах *D. nuttalli*, в крови овец и коз на территории Иркутской области, соответствуют последовательностям типового штамма Naibe (CP015994), а также последовательностям *A. ovis*, обнаруженным ранее в крови овец из Алтая (Россия), Монголии (LC194133), оленей (KJ639879) и клещей *D. niveus* (JQ917876) и *D. nuttalli* (KJ410244, KJ410246) из Китая.

На территории Иркутской области в клещах *I. persulcatus* обнаружена ДНК таких гемопаразитов, как *Babesia microti* US-type, *B. venatorum* и *B. crassa*. В клещах *H. concinna* выявлена ДНК *B. crassa* и *B. motasi*, которые являются патогенами овец, но потенциально опасны и для человека. Осуществлено секвенирование фрагмента гена 18S рРНК длиной 1220 нуклеотидных оснований у выявленных образцов бабезий. Показано, что они относятся к трем разным группам. Большая часть образцов вошла в состав группы бабезий крупного рогатого скота и мелких жвачных. Три образца были отнесены к группе

бабезий крупного рогатого скота и диких оленей, четыре образца – к группе *Babesia microti*. ДНК бабезий выявлена в печени полевки экономки и красной полевки. Секвенирование и последующий анализ нуклеотидных последовательностей одного образца печени от полевки экономки показал присутствие в нем ДНК *Babesia microti* US-type.

Этиологические агенты пироплазмоза лошадей *Babesia caballi* и *Theileria equi*, являются бичом коневодства во всем мире. На территории Восточной Сибири нами выявлена циркуляция *B. caballi* и *T. equi* [48]. Установлена возможность микстинфицирования животных двумя видами патогенов. В Иркутской области инфицированность лошадей возбудителями пироплазмоза варьирует в широких пределах – от 21,3 до 100 %, в среднем составляя 64,2 %. Выявленные на территории региона образцы *T. equi* относятся к двум из пяти известных в мире генетических групп – к А и Е [48].

Впервые в ходе проведенных исследований в клещах *I. persulcatus*, собранных с растительности на территории Иркутской области, обнаружен эндосимбионт, относящийся к *Spiroplasma* spp. На лабораторной колонии клещей *I. persulcatus* доказана вертикальная передача *Spiroplasma* на протяжении трех поколений клещей [55]. Осуществлено секвенирование фрагментов генов 16S рРНК и бета-субъединицы РНК-полимеразы (*rpoB*-ген) изолятов *Spiroplasma* от клещей *I. persulcatus* из Иркутска. Установлено, что нуклеотидные последовательности фрагмента гена 16S рРНК шести иркутских штаммов спироплазм были идентичны между собой и проявляли максимальное сходство (99,8 %) с последовательностью *Spiroplasma* из *I. persulcatus* из Японии (LC388762), также они были идентичны штаммам *Spiroplasma*, выделенным от *I. ricinus* из Словакии (KP967685), от *Haemaphysalis kitaokai* и *I. monospinosus* из Японии (LC388770, LC388760 и LC388759). Гомология иркутских изолятов *Spiroplasma* spp. с последовательностями спироплазм, выделенных из североамериканских клещей *I. pacificus* (NR_104852), испанских *Dermacentor marginatus* (MG859280) и голландских *D. reticulatus* (MG859282) была чуть ниже – 99,1–99,3 % [55]. Нуклеотидные последовательности гена *rpoB* иркутских штаммов были идентичны между собой и показали 99,9 % сходства со спироплазмами, выделенными из *I. ricinus* и *Dermacentor* spp., и 99,3 % сходства с *S. ixodetis* (DQ313832) от клещей *I. pacificus* [55].

Таким образом, в ходе проведенных исследований охарактеризовано видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций человека и животных на территории Восточно-Сибирского региона. Впервые в таежных клещах обнаружен эндосимбионт *Spiroplasma* sp. Выявлено различие в спектре и генетическом разнообразии патогенов, инфицирующих различные виды иксодовых клещей.

Экология, эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных и бактериальных инфекций. Выявлены экологические, эпидемиологические, молекулярно-генетические характеристики природных очагов инфекций на территории Прибайкалья и в приграничных регионах и странах, в том числе

полученные при обращаемости населения, пострадавшего после посещения этих очагов [8, 62, 69, 103]. В ходе исследований установлены риски заражения людей тривиальными и малоизученными инфекциями, разработаны меры профилактики и предупреждения заноса опасных инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы с использованием современных молекулярных платформ диагностики и дифференциальной доклинической профилактики заболеваний [62, 67, 70, 71, 93].

Созданы новые технологии мониторинга природно-очаговых инфекций [7, 51], позволившие разработать алгоритм прогноза изменчивости очагов на всех стадиях хозяйственного освоения с учетом планов предстоящих событий на разных стадиях антропогенного преобразования территорий. Результаты исследований экстраполированы на другие инфекции и другие территории и внедрены в практическое здравоохранение Бурятии и Монголии [7]. Кроме этого разработана инфраструктура пространственных данных распространения иксодовых клещей и их патогенов и создана ГИС технология слежения за переносчиками и возбудителями клещевых инфекций в туристско-рекреационных зонах Байкальской природной территории, способствующая оптимизации онлайн мониторинга в сети Интернет [39].

Впервые показан полный спектр микроорганизмов, обнаруженных в иксодовых клещах Восточной Сибири и Монголии и представляющих угрозу здоровью не только местного населения, но и туристов, число которых увеличивается ежегодно. В фауне иксодовых клещей установлено наличие вирусов клещевого энцефалита ВКЭ (сибирского, западного, дальневосточного субтипов и вирусов с атипичной структурой генома), не менее пяти видов боррелий и целый ряд бактерий, в том числе новые риккетсии, анаплазмы и эрлихии [6, 9]. Выявлены редкие, возможно заносные виды переносчиков, а также доказана роль новых клещевых патогенов в региональной инфекционной патологии.

Впервые нами на примере клещевых [8, 71], хантавирусных [104] инфекций и гриппа птиц установлено генетическое многообразие, сходство, непрерывный обмен и пополнение возбудителей природно-очаговых инфекций в Сибири и странах Восточной Азии. Выявлена близкая связь ВКЭ, клещевого боррелиоза (КБ), клещевого риккетсиоза (КР), гриппа и геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) с патогенами из Японии, Китая, Кореи, Монголии, и других стран. Население, проживающее в Прибайкалье, подвержено риску заражения возбудителями клещевых инфекций (ВКЭ, КБ, КР, МЭЧ, ГАЧ, КВЛ). Зараженность клещей одним или двумя-тремя патогенами колеблется от 30 до 38 %.

В Иркутской области эпидемическое значение имеют три вида клещей клещей *Ixodes persulcatus* (83–90 % нападений на человека), *Dermacentor nuttalli* и *D. silvarum* (10–16 %). Присасывания клещей *Haemaphysalis concinna* отмечены в единичных случаях (<0 %). Впервые описаны местные случаи нападений *Rhipicephalus sanguineus* и *Hyalomma marginatus*. Зараженность та-

ежных клещей ВКЭ составила в среднем 1,4 %, *B. burgdorferi* s.l. – 29, *B. miyamotoi* – 2,5, *A. phagocytophilum* – 6,3, возбудителями МЭЧ – 4,3, *R. sibirica* – 0,3 %. Для степных клещей зараженность составила 0,8, 7,1, 0,8, 1,2, 1,2 и 2,1 % соответственно. В обследованных лесостепных биотопах Монголии фоновым видом является *I. persulcatus* (до 21,5 особей на флаго/км). Заражено ВКЭ 1,7 %, *B. burgdorferi* s.l. – 41, *B. miyamotoi* – 3,5, *A. phagocytophilum* – 13,5, возбудителями МЭЧ – 16 % клещей. Циркуляция *R. heilongjiangensis* в Иркутской области и Монголии не выявлена.

Получены приоритетные результаты при проведении мультиплексного анализа 346 особей *I. persulcatus*, отловленных в лесных экосистемах Северной Монголии, в районах на границе с территорией России. При случайном распределении моноинфекция чаще ожидаемого наблюдалась для *B. burgdorferi* s.l., тогда как микст-инфекция чаще встречалась для ВКЭ, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* и *Ehrlichia* sp. При этом не обнаружено парных ассоциаций между микстинфицирующими патогенами, что свидетельствует о их независимых жизненных циклах. При оценке бактериальной нагрузки КБ (*B. burgdorferi* s.l.) и КВЛ (*B. miyamotoi*) в клещах установлено, что *B. miyamotoi* имеет достоверно более высокую среднюю нагрузку спирохет на инфицированного клеща, чем *B. burgdorferi* s.l., – $5,2 \pm 0,9$ против $4,0 \pm 0,2 \log_{10}$ копий генома на клеща. Для идентификации микстинфицированных образцов боррелий было использовано высокопроизводительное секвенирование фрагмента гена *flaB* и показано, что все образцы *B. miyamotoi* идентичны и принадлежат к сибирской эволюционной линии. Образцы *B. burgdorferi* s.l. были представлены вариabельными изолятами *B. bavariensis*, *B. garinii* JEM3-like и *B. afzelii*. Множественность NGS-прочтений на основании имело прямую положительную корреляцию с количественной нагрузкой разных видов боррелий [81].

Совместно с ФГУН НПО «Вектор» при анализе вирусосодержащих образцов получены материалы, свидетельствующие о наличии в красно-серых полевках, отловленных в двух районах, прилегающих к оз. Байкал с западной и южной сторон и разделенных Приморским хребтом и Хамар-Дабаном, двух новых генетических вариантов Пумала: Baikal-109 и Baikal-f227, они отличаются от ранее известных и близкородственных вирусов Японии и Кореи. Кроме того, установлено широкое распространение открытого в Швейцарии вируса Сивис в бурозубках, отловленных в окрестностях Иркутска. Это обстоятельство, а также регулярные серопозитивные находки в сыворотках крови местного населения антител классов М и G к ГЛПС дают веские основания для изучения роли хантавирусов в инфекционной патологии региона [104].

Исследования вирусов гриппа А (ВГА), циркулирующих среди птиц, продолжаются более четырех десятилетий. За эти годы в Прибайкалье изолировано 19 типов вируса, в том числе опасные эпидемиями для людей, доминирующими являются вирусы H1N3, H3N8. Зараженность птиц в отдельные годы достигает 50 % и более (до 79,5 %). В последние годы зарегистрировано появление новых видов птиц, увеличение разнообразия и обогащение фауны птиц,

что может быть чревато появлением новых разновидностей ВГА. Нами предприняты попытки поиска трав, обладающих противовирусным эффектом в отношении ВГА [88].

С помощью экспериментального заражения и совместного питания зараженных и незараженных клещей (*I. ricinus*) изучена роль генетического разнообразия ВКЭ в обеспечении устойчивого существования природных очагов инфекции [65], показано, что при снижении эффективности неvirемической трансмиссии до 27 % ВКЭ теряет способность существования в экосистеме [67, 86]. Полученный результат дает обоснование для разработки способа контроля патогенов за счет регуляции механизмов передачи.

Разработанная перевиваемая линия клеток почки случайного (потенциального) хозяина ВКЭ – сибирской ночницы (*Myotis sibiricus*), обозначенная как MdbK, способна поддерживать репликацию вируса сибирского субтипа, однако с более низкой эффективностью репликации РНК и продукции инфекционного вируса по сравнению с репликацией в культуре клеток почки эмбриона свиньи, являющейся традиционной лабораторной моделью и ранее разработанных клеточных линий естественного природного хозяина – восточно-азиатской лесной мыши, являющейся перспективным инструментом как для научных исследований биологии ВКЭ, так и для производства антигена [52, 68].

При поиске альтернативных иммуноглобулину средств профилактики и лечения ВКЭ с помощью хроматографического разделения, гель-фильтрации и масс-спектрометрического анализа фракций водного экстракта харитати (*Terminalia chebula*) идентифицированы три высокоэффективных и малотоксичных противовирусных компонента, обладающие прямым вирулицидным действием: корилагин, тригаллоил глюкоза и пуникалагин. Все три вещества могут применяться в фармакологии для разработки новых противовирусных средств (в 2022 г. получены приоритеты на изобретения).

Литература

1. **Бардымова Т.П., Дедов И.И., Колесникова Л.И. и др.** Способ прогнозирования течения сахарного диабета 1 типа. Патент на изобретение. RU 2320272. 2008.
2. **Бердина О.Н., Мадаева И.М., Большакова С.Е. и др.** Способ прогнозирования развития синдрома обструктивного апноэ сна у мальчиков-подростков с ожирением. Патент на изобретение 2739689 С1, 28.12.2020. Заявка № 2020101186 от 26.05.2020.
3. **Бричагина А.С., Семенова Н.В., Колесникова Л.И.** Возрастная менопауза и карбонильный стресс // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35, № 2. С. 206–213.
4. **Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Клименко Е.С., Погодина А.В., Романица А.И., Новикова Е.А., Рычкова Л.В.** Метасеквенирование V3–V4 переменных районов гена 16S рРНК условно-патогенной микробиоты и биоценоз толстой кишки у подростков с ожирением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170, № 9. С. 312–317.
5. **Григорова Е.В., Немченко У.М., Белькова Н.Л., Носкова О.А., Савилов Е.Д.** Биопленкообразование под воздействием дезинфицирующих средств с разным

- активным компонентом у *Pseudomonasaeruginosa* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171, № 6. С. 733–738.
6. Данчинова Г.А. Флаг для сбора и учета численности иксодовых клещей в природных очагах инфекций. Патент на полезную модель RU 128455 U1, 27.05.2013. Заявка № 2012132015/13 от 10.12.2012.
 7. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Арбатская Е.В. и др. Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей в Восточной Сибири и Монголии // Экологические аспекты краевой инфекционной патологии. Новосибирск, 2012. С. 123–167.
 8. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Верхозиная М.М., Сунцова О.В., Шулунов С.С., Абмэд Ж., Батаа Д., Бат-Очир Н., Цэнд Н., Бадужева Л.Б., Лисак О.В., Горина М.О. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5. С. 137–143.
 9. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Ляпунова Н.А., Соловаров И.С. Экология вируса клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит в XXI в. М., 2021. С. 241–262.
 10. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75, № 4. С. 318–325.
 11. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75, № 3. С. 196–203.
 12. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Храмова Е.Е., Колесников С.И. Показатели метаболического статуса у подростков тофаларов, представителей малого коренного этноса Восточной Сибири // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 2. С. 31–40.
 13. Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Уровень маркеров окислительного повреждения липидов и ДНК у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и разным уровнем альбуминурии // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 2. С. 120–127.
 14. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Иванова О.Н., Бардымова Т.П., Карлова Н.Г., Атаманова Т.М., Прокофьев С.А. Полиморфизм генов HLA класса II и CTLA4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа в Бурятской республике // Сахарный диабет. 2006. № 1. С. 2–8.
 15. Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Рар В.А., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Козлова И.В. Видовое и генетическое разнообразие представителей Anaplasmataceae, выявленное в зоне симпатрии клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis* // Acta Biomedica Scientifica. 2019. Т. 4, № 2. С. 127–135.
 16. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Алексеева Г.И., Винокурова М.К., Синьков В.В., Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Кравченко А.Ф. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из Республики Саха (Якутия), Россия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. Т. 34, № 2. С. 43–48.
 17. Клименко Е.С., Погодина А.В., Рычкова Л.В., Белькова Н.Л. Возможность таксономической идентификации бифидобактерий на основании вариабельных районов гена 16S рРНК // Генетика. 2020. Т. 56, № 8. С. 904–914.

18. **Козлова И.В., Савинова Ю.С., Демина Т.В. и др.** Европейский субтип вируса клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит в XXI в. М., 2021. С. 153–174.
19. **Колесников С.И., Семенюк А.В., Грачев С.В.** Импринтинг действия токсикантов в эмбриогенезе. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. 263 с.
20. **Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А.** Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. Новосибирск, 2011. 67 с.
21. **Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Олифиренко В.П., Осипова Е.В., Долгих М.И., Курашова Н.А., Даренская М.А.** Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2011617323. Заявка № 2011615688 от 28.07.2011.
22. **Колесникова Л.И., Даренская М.А.** Свободнорадикальное окисление как индикатор процессов адаптации и дезинтеграции клеточных структур: этнические аспекты // Патогенез. 2016. Т. 14, № 3. С. 4–10.
23. **Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Семенова Н.В., Цыренов Т.Б., Даржаев З.Ю., Курашова Н.А., Толпыгина О.А.** Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // Вопросы питания. 2012. Т. 81, № 3. С. 46–55.
24. **Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И.** Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 16–29.
25. **Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б.Ж.** Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы. Новосибирск: Наука, 2008. 108 с.
26. **Колесникова Л.И., Колесников С.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В.** Этногенетические и молекулярно-метаболические аспекты нарушений сна в климактерическом периоде. М., 2019. 138 с.
27. **Курашова Н.А., Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Москалева Е.В., Колесникова Л.И.** Длина теломер лейкоцитов у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 175, № 2. С. 227–232.
28. **Курашова Н.А., Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Москалева Е.В., Колесникова Л.И.** Особенности процессов свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной системы новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, получавших антиретровирусную терапию для профилактики передачи ВИЧ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 174, № 10. С. 414–418.
29. **Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Дмитренко П.С., Козловская Э.П., Касьянов С.П., Епур Н.В., Усов В.Г., Колесникова Л.В.** Изменения сперматогенеза и процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у мужчин с патозооспермией, перенесших COVID-19. Эффективность коррекции перспективным антиоксидантным комплексом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 173, № 5. С. 572–577.
30. **Мадаева И.М., Бердина О.Н., Долгих В.В. и др.** Способ лечения эссенциальной артериальной гипертензии у подростков с синдромом обструктивного апноэ/

- гипопноэ сна. Патент на изобретение RU 2472535 C1, 20.01.2013. Заявка № 2011117729/14 от 03.05.2011.
31. **Мадаева И.М., Долгих В.В., Шевыргалова О.Н., Колесникова Л.И.** Способ прогнозирования формирования эссенциальной артериальной гипертензии у подростков при нарушении сна. Патент на изобретение RU 2417737 C1, 10.05.2011. Заявка № 2009146416/14 от 14.12.2009.
 32. **Мадаева И.М., Протопопова Н.В., Сахьянова Н.Л., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.** Синдром обструктивного апноэ сна, беременность и состояние плода // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 4–2. С. 103–109.
 33. **Немченко У.М., Кунгурцева Е.А., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Маркова Ю.А., Носкова О.А., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д.** Моделирование бактериальных биопленок и оценка чувствительности возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к дезинфицирующему средству Секусепт актив // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 10. С. 652–658.
 34. **Петрова А.Г.** Перинатальная ВИЧ-инфекция. Иркутск: ИНЦХТ, 2020.
 35. **Погодина А.А., Романица А.И., Рычкова Л.В.** Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 2. С. 132–141.
 36. **Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В. и др.** Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016. 664 с.
 37. **Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П.** Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией. Новосибирск: Наука, 2000. 260 с.
 38. **Протопопова Н.В., Кравчук Н.В., Колесникова Л.И.** Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода. Новосибирск: Наука, 2002. 196 с.
 39. **Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Соседова Л.М. и др.** Формирование концептуальных основ медико-экологического и эпидемиологического мониторинга // Фундаментальные основы, методы и технологии цифрового мониторинга и прогнозирования экологической обстановки Байкальской природной территории. Новосибирск, 2022. С. 256–293.
 40. **Рычкова Л.В., Даренская М.А., Петрова А.Г., Семенова Н.В., Москалева Е.В., Колесников С.И., Ваняркина А.С., Колесникова Л.И.** Про- и антиоксидантный статус у новорожденных с COVID-19 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022. Т. 174, № 10. С. 472–476.
 41. **Рычкова Л.В., Долгих О.А., Погодина А.В., Аюрова Ж.Г., Астахова Т.А.** Метод записи в исследовании фактического питания подростков: факторы, влияющие на достоверность предоставляемой информации // Вопросы детской диетологии. 2020. Т. 18, № 1. С. 20–27.
 42. **Рычкова Л.В., Погодина А.В., Долгих О.А., Астахова Т.А., Петраш М.А., Лебедева Л.Н.** Некоторые детерминанты связанного со здоровьем качества жизни подростков – учащихся школ: одномоментное исследование // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101, № 5. С. 135–143.
 43. **Рычкова Л.В., Погодина А.В., Романица А.И., Савелькаева М.В.** Ожирение и функциональные расстройства кишечника у подростков: пилотное исследование // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 2. С. 148–157.

44. Салимова М.Д., Надеяева Я.Г. Преждевременная недостаточность яичников в популяционной выборке женщин Прибайкальского региона: распространенность и возрастные особенности // *Acta Biomedica Scientifica*. 2020. Т. 5, № 6. С. 37–41.
45. Семенова Н.В., Бричагина А.С., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Ферментативное звено глутатионовой системы крови у женщин русской и бурятской этнических групп в зависимости от фазы менопаузы // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2022. Т. 58, № 4. С. 284–290.
46. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесников С.И., Колесникова Л.И. 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин как маркер окислительного стресса при инсомнии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021. Т. 171, № 3. С. 369–372.
47. Семенова Н.В., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Колесников С.И., Никитина О.А., Петрова А.Г., Вырупаева Е.В., Колесникова Л.И. Активность супероксиддисмутазы у пациентов разного пола и разных возрастных групп при среднетяжелом течении COVID-19 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 173, № 1. С. 62–65.
48. Сунцова О.В., Лисак О.В., Дорощенко Е.К., Савинова Ю.С., Козлова И.В., Рар В.А., Тикунов А.Ю., Мельцов И.В. Пироплазмоз лошадей Иркутской области: этиология, инвазированность, распространение // *Ветеринария*. 2022. № 6. С. 31–41.
49. Сутурина Л.В., Белькова Н.Л., Игумнов И.А., Маркова Д.П. Стандартная операционная процедура забора биосубстратов для исследования микробиомов ротовой полости и кишечника: методические рекомендации. Иркутск, 2021. 25 с.
50. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами. Новосибирск: Наука, 2001. 134 с.
51. Хаснатинов М.А. Планшет для записей. Патент на полезную модель RU 128552 U1, 27.06.2013. Заявка № 2012132019/12 от 19.11.2012.
52. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Миловидов К.С. и др. Способ получения монослойной перевиваемой линии клеток почки восточноазиатской лесной мыши *Apodemus peninsulae* для репродукции вируса клещевого энцефалита и производства вирусного антигена для вакцин и диагностических препаратов. Патент на изобретение RU 2688327 C2, 21.05.2019. Заявка № 2017117772 от 22.05.2017.
53. Хромова П.А., Синьков В.В., Огарков О.Б., Савилов Е.Д. Распространение эндемичных субклонов Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов по результатам полногеномного секвенирования // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. Т. 19, № 3. С. 41–45.
54. Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome // *Minerva Ginecologica*. 2019. Vol. 71, No. 3. P. 211–223.
55. Beliavskaia A., Hönig V., Erhart J., Vyhldalova T., Palus M., Cerny J., Kozlova I., Ruzek D., Palomar A.M., Bell-Sakyi L. *Spiroplasma* isolated from third generation laboratory colony *Ixodes persulcatus* ticks // *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. Vol. 8. P. 659786.
56. Belkova N., Klimenko E., Romanitsa A., Pogodina A., Rychkova L. Metagenomic 16S rDNA amplicon datasets from adolescents with normal weight, obesity, and obesity with irritable bowel syndrome from Eastern Siberia, Russia // *Data in Brief*. 2020. Vol. 32. P. 106141.

57. **Belkova N., Klimenko E., Vilson N., Sambialova A., Markova D., Igumnov I., Surturina L.** Metagenome data sets from women with polycystic ovary syndrome from Irkutsk, Eastern Siberia, Russia // *Data in Brief*. 2020. Vol. 32. P. 106137.
58. **Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., Polyakov V., Bugun O., Rychkova L.** Alteration of sleep homeostasis and cognitive impairment in apneic obese adolescents // *Sleep and Biological Rhythms*. 2021. Vol. 19, No. 3. P. 285–295.
59. **Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., Ukhinov E., Sholokhov L., Rychkova L.** Sleep EEG oscillation associations with plasma amyloid- β 42 in apneic adolescents: a cross section study // *European Physical Journal Special Topics*. 2023. Vol. 232. P. 547–555.
60. **Berdina O., Madaeva I., Bolshakova S., Sholokhov L., Rychkova L.** Circadian rhythm of salivary cortisol in obese adolescents with and without apnea: a pilot study // *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. P. 795635.
61. **Berdina O., Madaeva I., Sholochov L., Bolshakova S., Rashidova M., Rychkova L.** Evaluation of circadian melatonin secretion in obese adolescents // *Archives of Disease in Childhood*. 2019. Vol. 104, No. S3. P. A7–A8.
62. **Danchinova G.A., Yakovchits N.V., Liapunov A.V. Kulakova N., Dubinina H., Khasnatinov M.** Development of the Taiga Ixodes persulcatus Schulze, 1930 Population under laboratory conditions // *Entomological Review*. 2018. Vol. 98, No. 3. P. 369–374.
63. **Darenskaya M., Chugunova E., Kolesnikov S. Semenova N., Michalevich I., Nikitina O., Lesnaya A., Kolesnikova L.** Receiver Operator Characteristic (ROC) analysis of Lipids, Proteins, DNA Oxidative Damage, and Antioxidant Defense in Plasma and Erythrocytes of Young Reproductive-Age Men with Early Stages of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) Nephropathy in the Irkutsk Region, Russia // *Metabolites*. 2022. No. 12. P. 1282.
64. **Darenskaya M., Kolesnikova L., Kolesnikov S.** The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic // *Current Pharmaceutical Design*. 2021. Vol. 27, No. 13. P. 1618–1627.
65. **Gould E.A., Coutard B., Malet H., Morin B., Jamal S., Weaver S., Gorbalenya A., Moureau G., Baronti C., Delogu I., Forrester N., Khasnatinov M., Gritsun T., de Lamballerie X., Canard B.** Understanding the alphaviruses: recent research on important emerging pathogens and progress towards their control // *Antiviral Research*. 2010. Vol. 87, No. 2. P. 111–124.
66. **Grigороva E.V., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Klimenko E.S., Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Novikova E.A., Rychkova L.V.** Metasequencing of V3–V4 Variable Regions of 16S rRNA Gene in Opportunistic Microbiota and Gut Biocenosis in Obese Adolescents // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 170, No. 3. P. 321–325.
67. **Khasnatinov M.A., Tuplin A., Gritsun D.J., Slovak M., Kazimirova M., Lickova M., Havlikova S., Klempa B., Labuda M., Gould E.A., Gritsun T.S.** Tick-borne encephalitis virus structural proteins are the primary viral determinants of non-viraemic transmission between ticks whereas non-structural proteins affect cytotoxicity // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 6. P. e0158105.
68. **Khasnatinov M.A., Bolotova N.A., Milovidov K.S., Kondratov I.G., Danchinova G.A.** Replication of RNA of Tick-borne encephalitis Virus in new Transerable Cell Lines of the Natural Host *Apodemus peninsulae* // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2018. Vol. 33, No. 1. P. 49–54.

69. **Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Liapunov A.V., Manzarova E.L., Petrova I.V., Liapunova (Bolotova) N.A., Solovarov I.S.** Prevalence of tick-borne pathogens in hard tick that attacked human host in Eastern Siberia // *International Journal of Biomedicine*. 2017. Vol. 7, No. 4. P. 307–309.
70. **Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Takano A.I., Kawabata H., Ohashi N., Masuzava T.** Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk City and its neighboring territories, Russia // *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2016. Vol. 7, No. 2. P. 394–397.
71. **Khasnatinov M.A., Liapunov A.V., Manzarova E.L., Kulakova N.V., Petrova I.V., Danchinova G.A.** The diversity and prevalence of hard ticks attacking human hosts in Eastern Siberia (Russian Federation) with first description of invasion of non-endemic tick species // *Parasitology Research*. 2016. Vol. 115, No. 2. P. 501–510.
72. **Kiconco S., Mousa A., Azziz R., Enticott J., Suturina L.V., Zhao X., Gambineri A., Tehrani F.R., Yildiz B.O., Kim J.J., Teede H.J., Joham A.E.** PCOS Phenotype in Unselected Populations Study (P-PUP): Protocol for a Systematic Review and Defining PCOS Diagnostic Features with Pooled Individual Participant Data // *Diagnostics*. 2021. Vol. 11, No. 11. P. 1953.
73. **Klimenko E.S., Belkova N.L., Romanitsa A.I., Pogodina A.V., Rychkova L.V.** Diversity and Metabolic Potential of the Gut Microbiome in Adolescents with Functional Bowel Disorder // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022. Vol. 172, No. 6. P. 681–685.
74. **Klimenko E.S., Pogodina A.V., Rychkova L.V., Belkova N.L.** The Ability to Taxonomic Identify of Bifidobacteria Based on the 16S rRNA Gene Variable Regions // *Russian Journal of Genetics*. 2020. Vol. 56, No. 8. P. 926–934.
75. **Kolesnikova L., Kolesnikov S., Darenskaya M., Grebenkina L., Timofeeva E., Leshenko O., Semenova N., Kurashova N., Vanteeva O.** Oxidative stress parameters in women with HIV and HIV/hepatitis B and/or C co-infection // *Journal of AIDS and Clinical Research*. 2014. Vol. 5, No. 11. P. 5–11.
76. **Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Gavrilova O.A.** Antioxidant status in adolescents of small Siberian ethnoses // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2018. Vol. 54, No. 2. P. 130–136.
77. **Kolesnikova L.I., Vlasov B.Ya., Kolesnikov S., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Vanteeva O.A.** Oxidative stress in Mongoloids and Caucasians with type 1 diabetes // *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2014. Vol. 5, No. 5. P. 1–4.
78. **Kolesnikova L.I., Krusko O.V., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Grebenkina L.A., Kurashova N.A., Kolesnikov S.** Changes in the lipid peroxidation-antioxidant protection system in women with ovarian hyperandrogenism at different periods of reproductive age // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 170, No. 3. Art. 08311.
79. **Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Gavrilova O.A.** Ethnic peculiarities of the lipid profile in adolescent representatives of some indigenous ethnic groups of Siberia // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2018. Vol. 54, No. 5. P. 356–362.
80. **Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I.** Indicators of the lipid peroxidation-antioxidant protection system as important metabolic markers of re-

- productive potential in men // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021. Vol. 171, No. 6. P. 685–690.
81. **Lagunova E.K., Liapunova N.A., Tuul D., Otgonsuren G., Nomin D., Erdenebat N., Abmed D., Danchinova G.A., Sato K., Kawabata H., Khasnatinov M.A.** Co-infections with multiple pathogens in natural populations of *Ixodes persulcatus* ticks in Mongolia // *Parasites and Vectors*. 2022. Vol. 15, No. 1. P. 236.
 82. **Lazareva L.M., Suturina L.V.** Polycystic ovarian morphology: diagnostic criteria and prevalence // *International Journal of Biomedicine*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 100–103.
 83. **Madaeva I.M., Berdina O.N., Bugun O.V., Rychkova L.V., Semenova N.V.** Sleep spindles features in obesity obstructive sleep apnea adolescents // *Journal of Sleep Research*. 2018. Vol. 27, No. S1. P. 328–332.
 84. **Madaeva I.M., Berdina O.N., Rychkova L.V.** Overweight adolescents and obstructive sleep apnea syndrome: “sleep- spindle” pattern // *Sleep*. 2019. Vol. 42, No. S1. P. A290.
 85. **Madaeva I.M., Berdina O.N., Kurashova N.A., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Bel'skikh A.V., Kolesnikova L.I.** Sleep apnea and serum serotonin level pre- and post-PAP therapy: a preliminary study // *Neurology and Therapy*. 2021. Vol. 10, No. 2. P. 1095–1102.
 86. **Moureau G., Cook Sh., Lemey Ph. Nougairde A., Forrester N.L., Khasnatinov M., Charrel R.N., Firth A.E., Gould E.A., de Lamballerie X.** New insights into flavivirus evolution, taxonomy and biogeographic history, extended by analysis of canonical and alternative coding sequences // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 2. P. e0117849.
 87. **Nemchenko U.M., Belkova N.L., Pogodina A.V., Romanitsa A.I., Novikova E.A., Klimenko E.S., Grigorova E.V., Kungurtseva E.A., Butakova K.O., Rychkova L.V.** Features of the Composition of Bifidoflora in the Intestinal Microbiome of Obese Adolescents // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021. Vol. 36, No. 3. P. 144–151.
 88. **Oyuntsetseg N., Khasnatinov M., Molor-Erdene P., Oyunbileg J., Liapunov A.V., Danchinova G.A., Oldokh S., Baigalmaa J., Chimedragchaa Ch.** Evaluation of direct antiviral activity of the Deva-5 Herb Formulation and extracts of five Asian plants against Influenza A Virus H3N8 // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Vol. 14. P. 235.
 89. **Petrova A., Shugaeva S., Vaniarkina A., Rychkova L.** Health problems in neonates with perinatal HIV exposure // *Archives of Disease in Childhood*. 2019. Vol. 104, No. S3. P. A143.
 90. **Pogodina A., Dolgikh O., Astakhova T., Klimkina J., Khramova E., Rychkova L.** Health-related quality of life and menstrual problems in adolescents // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2022. Vol. 58, No. 6. P. 1028–1032.
 91. **Pogodina A.V., Romanitsa A., Rychkova L.** Functional bowel disorders and obesity in children: state of the problem // *International Journal of Biomedicine*. 2020. Vol. 10, No. 4. P. 316–323.
 92. **Rychkova L., Madaeva I., Berdina O., Bolshakova S., Bugun O.** Inadequate sleep habits are associated with obesity in high school children // *Archives of Disease in Childhood*. 2021. Vol. 106, No. S2. P. A89.
 93. **Sabitova Yu., Fomenko N., Tikunov A., Stronin O., Khasnatinov M., Abmed D., Danchinova G.A., Golovljova I., Tikunova N.** Abmed Multilocus Sequence Analysis

- of *Borrelia burgdorferi sensu lato* Isolates from Western Siberia, Russia and Northern Mongolia // *Infection, Genetics and Evolution*. 2018. Vol. 62. P. 160–169.
94. **Salimova M., Danusevich I., Nadeliaeva I., Lazareva L., Suturina L.** Metabolic disorders in women with premature ovarian failure // *Maturitas*. 2021. Vol. 152. P. 77–78.
95. **Semenova N., Madaeva I., Bairova T., Kolesnikov S., Kolesnikova L.** Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia // *Chronobiology International*. 2019. Vol. 36, No. 10. P. 1399–1408.
96. **Semenova N.V., Madaeva I.M., Bairova T.A., Zhambalova R.M., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I.** Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia // *Chronobiology International*. 2018. Vol. 35, No. 8. P. 1066–1076.
97. **Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikov S.I., Solodova E.I., Kolesnikova L.I.** Insomnia in peri- and postmenopausal women: plasma lipids, lipid peroxidation and some antioxidant system parameters // *Neuropsychiatry*. 2018. Vol. 8, No. 5. P. 1452–1460.
98. **Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.** Hormonal-metabolic parameters in perimenopausal women with sleep disorders // *Journal of Sleep Research*. 2014. Vol. 23, No. S1. P. 239.
99. **Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.** Insomnia in menopausal women: racial differences // *Maturitas*. 2019. Vol. 124. P. 165.
100. **Suturina L., Belkova N., Igumnov I., Lazareva L., Danucevich I., Nadeliaeva I., Sholokhov L., Rashidova M., Belenkaya L., Belskikh A., Sharifulin E., Ievleva K., Babaeva N., Egorova I., Salimova M., Kuzmin M., Tiumentseva D., Klimenko E., Sidorova T., Atalyan A.** Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota: Phenotype Matters // *Life*. 2023. Vol. 13, No. 1. P. 7.
101. **Suturina L., Lizneva D., Atalyan A., Lazareva L., Belskikh A., Bairova T., Sholokhov L., Rashidova M., Danucevich I., Belenkaya L., Darzhaev Z., Sharifulin E., Belkova N., Igumnov I., Trofimova T., Khomyakova A., Ievleva K., Babaeva N., Egorova I., Salimova M., Yildiz B.O., Legro R.S., Stanczyk F.Z., Azziz R.** Establishing Normative Values to Determine the Prevalence of Biochemical Hyperandrogenism in Premenopausal Women of Different Ethnicities from Eastern Siberia // *Diagnostics*. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 33.
102. **Vinogradova T., Dogonadze M., Zabolotnykh N., Badleeva M., Yarusova I., Vyazovaya A., Gerasimova A., Zhdanova S., Vitovskaya M., Solovieva N., Pasechnik O., Ogarkov O., Mokrousov I.** Extremely lethal and hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster emerging in Far East, Russia // *Emerging Microbes and Infection*. 2021. Vol. 10, No. 1. P. 1691–1701.
103. **Walder G., Lkhamsuren E., Shagdar A., Bataa J., Batmunkh T., Orth D., Heinz F.X., Danchinova G.A., Khasnatinov M., Würzner R., Dierich M.P.** Serological evidence for tick-borne encephalitis, borreliosis, and human granulocytic anaplasmosis in Mongolia // *International Journal of Medical Microbiology*. 2006. Vol. 296. P. 69–75.
104. **Yashina L.N., Malyshev B.S., Abramov S.A.** Genotype of Puumala virus in the Grey Red-Backed Vole and northern Red-Backed (*Myodes rufocanus*) in Siberia // *Infection, Genetics and Evolution*. 2015. Vol. 33. P. 304–313.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
НАУКИ О ЗЕМЛЕ И ЛИМНОЛОГИЯ	11
Глубинное строение, палеогеодинамика и геодинамика Сибири (Д.П. Гладкочуб, С.В. Алексеев, А.А. Добрынина, А.В. Иванов, В.А. Саньков) . . .	–
Геохимические и физико-химические исследования природных, техно- генных и экспериментальных систем (А.Б. Перепелов, В.А. Макрыгина, А.А. Воронцов, И.А. Сотникова, Н.А. Горячев, Е.В. Безрукова, В.Л. Таусон, А.И. Непомнящих, Е.В. Шабанова)	47
Географические исследования в Восточной Сибири (А.Р. Батуев, Л.А. Безруков, И.А. Белозерцева, И.Н. Владимиров, Н.В. Воробьев, О.В. Гага- ринова, Т.И. Заборцева, Л.М. Корытный, А.В. Мядзелец, М.Ю. Опекунова, В.М. Плюснин, Ю.М. Семенов, А.П. Софронов, А.Н. Фартышев, А.К. Черкашин)	90
Лимнологические исследования в конце XX–начале XXI в. (В.В. Аннен- ков, И.А. Асламов, С.И. Беликов, О.И. Бельх, Н.А. Бондаренко, Ю.С. Букин, Н.Г. Гранин, Е.В. Дзюба, В.В. Дрюккер, Т.И. Земская, Е.В. Лихошвай, Т.В. Наумова, А.В. Непокрытых, Э.Ю. Осипов, О.Н. Павлова, Л.В. Суханова, О.А. Тимошкин, А.П. Федотов, О.М. Хлыстов, Т.В. Ходжер, Н.Г. Шевелева, М.Н. Шимараев, Д.Ю. Щербаков)	131
ФИЗИЧЕСКИЕ НАУКИ	174
Национальный гелиогеофизический комплекс РАН – крупнейший проект научной инфраструктуры России (Г.А. Жеребцов, А.В. Медведев, С.В. Олемской)	–
Одиночные квантовые системы и их ансамбли, создаваемые лазерным излучением и жесткой радиацией в кристаллических средах (Е.Ф. Мартынович, В.П. Дресвянский)	204
ЭНЕРГЕТИКА, УПРАВЛЕНИЕ, ЭКОНОМИКА	242
Системные исследования в энергетике. Устойчивое развитие. Энерге- тический переход (В.А. Стенников, С.В. Подковальников, С.М. Сендеров, А.М. Клер, Б.Г. Санеев, Л.В. Массель, О.В. Хамисов, А.В. Михеев)	–
Исследования в области динамики систем, теории управления и инфор- матики (И.В. Бычков, А.А. Толстоногов, А.Г. Феоктистов, Е.С. Ферреферов, А.А. Щеглова)	284
Иркутская область – проблемы и возможности развития (Н.М. Сысоева, С.И. Виолин, Е.Л. Андриянова)	330
ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ	341
Развитие академической химии в Восточной Сибири (Б.А. Трофимов, Н.Н. Трофимова)	–

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ	366
Исследования в области физиологии, биохимии, экологии растений и микроорганизмов (<i>В.И. Воронин, В.К. Войников, Ю.М. Константинов, Л.Е. Макарова, Ю.А. Маркова, Т.А. Михайлова, Н.В. Озолина, А.В. Верхозина, Н.В. Дорофеев, Л.В. Дударева, Г.Б. Боровский</i>)	—
Становление и развитие аграрной науки в Предбайкалье (<i>Ю.А. Манаков</i>)	407
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ	423
Фундаментальные и прикладные исследования в области хирургии и травматологии (<i>Б.Е. Рабинович, В.А. Сороковиков, Е.Е. Чепурных, И.А. Шурыгина</i>)	—
Развитие медицины, как мультидисциплинарного направления науки в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (<i>Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун, А.В. Погодина, Т.А. Баирова, М.А. Даренская, Н.В. Семенова, В.М. Поляков, А.Г. Петрова, Л.В. Сутурина, Е.Д. Савилов, О.Б. Огарков, Н.Л. Белькова, И.В. Козлова, Г.А. Данчинова, И.М. Мадаева, И.Н. Данусевич, Л.Ф. Шолохов, Н.А. Курашова</i>)	450
Фундаментальные и прикладные научные исследования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (<i>О.Л. Лахман, В.С. Рукавишников, И.В. Кудяева, Е.В. Катаманова, Г.М. Бодиенкова, О.М. Журба, В.А. Панков, Л.М. Соседова, Н.В. Ефимова, Я.А. Лещенко, Ю.И. Черняк, С.Ф. Шаяхметов</i>)	495
От фундаментальных исследований к внедрению методов трансляционной медицины в медико-биологических исследованиях (<i>С.А. Лепехова, В.В. Киреева, П.О. Иноземцев, Г.И. Лифшиц, В.К. Станкевич, К.А. Апарцин</i>)	536
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОЕКТЫ	548
Интеграционная программа «Фундаментальные исследования и прорывные технологии как основа опережающего развития Байкальского региона и его межрегиональных связей» (<i>И.В. Бычков, Д.П. Гладкочуб, В.А. Шелехов</i>)	—
Проект «Фундаментальные основы, методы и технологии цифрового мониторинга и прогнозирования экологической обстановки Байкальской природной территории» (<i>И.В. Бычков, Е.С. Фереферов</i>)	556
Проект «Влияние изменения уровня воды в озере Байкал на состояние экосистемы озера, определение ущерба объектам экономики и инфраструктуры прибрежной территории Республики Бурятия, Иркутской области в зависимости от уровней озера и сбросов Иркутской ГЭС» (<i>И.В. Бычков, В.М. Никитин</i>)	562
НАУЧНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКАЯ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	574
Естественно-научный музей на Байкале (<i>Е.П. Зайцева, И.Г. Бухарова, О.Т. Русинек, Е.А. Петров, В.В. Смирнов, С.П. Веприков, И.О. Батранина</i> ,	

<i>Ю.И. Мельников, Д.И. Стом, А.А. Этингова, С.И. Дидоренко, Е.Н. Кузеванова, А.Б. Купчинский)</i>	574
<i>Лингвистические и лингводидактические основы подготовки научных кадров Иркутского региона (Н.А. Свердлова, Н.Н. Ефимова, Е.П. Марьясова, Е.М. Казанцева)</i>	598

CONTENTS

Preface	5
EARTH SCIENCES AND LIMNOLOGY	11
Deep structure, paleogeodynamics and geodynamics of Siberia (<i>D.P. Gladkochub, S.V. Alexeev, A.A. Dobrynina, A.V. Ivanov, V.A. Sankov</i>)	–
Geochemical and physicochemical studies of natural, anthropogenic, and experimental systems (<i>A.B. Perepelov, V.A. Makrygina, A.A. Vorontsov, I.A. Sotnikova, N.A. Goryachev, E.V. Bezrukova, V.L. Tauson, A.I. Nepomnyash- chikh, E.V. Shabanova</i>)	47
Geographical research in Eastern Siberia (<i>A.R. Batuev, L.A. Bezrukov, I.A. Belozertseva, I.N. Vladimirov, N.V. Vorob'ev, O.V. Gagarinova, T.I. Zabortseva, L.M. Korytnyi, A.V. Myadzelets, M.Yu. Opekunova, V.M. Plyusnin, Yu.M. Semenov, A.P. Sofronov, A.N. Fartyshchik, A.K. Cherkashin</i>)	90
Limnological research in the late 20th and early 21st centuries (<i>V.V. Annenkov, I.A. Aslamov, S.I. Belikov, O.I. Belykh, N.A. Bondarenko, Yu.S. Bukin, N.G. Granin, E.V. Dzyuba, V.V. Dryukker, T.I. Zemskaya, E.V. Likhoshvai, T.V. Naumova, A.V. Nepokrytykh, E.Yu. Osipov, O.N. Pavlova, L.V. Sukhanova, O.A. Timoshkin, A.P. Fedotov, O.M. Khlystov, T.V. Khodzher, N.G. Sheveleva, M.N. Shimaraev, D.Yu. Shcherbakov</i>)	131
PHYSICAL SCIENCES	174
The National Heliogeophysical Complex – the largest project of the scienti- fic infrastructure of Russia (<i>G.A. Zherebtsov, A.V. Medvedev, S.V. Olemskoi</i>)	–
Single quantum systems and their ensembles created by laser radiation and hard radiation in crystalline media (<i>E.F. Martynovich, V.P. Dresvyanskii</i>) . .	204
ENERGY, CONTROL, ECONOMICS	242
System research in power engineering. Sustainable development. Energy transition (<i>V.A. Stennikov, S.V. Podkoyal'nikov, S.M. Senderov, A.M. Kler, B.G. Saneev, L.V. Massel', O.V. Khamisov, A.V. Mikheev</i>)	–
Research on system dynamics, control theory and informatics (<i>I.V. Bychkov, A.A. Tolstonogov, A.G. Feoktistov, E.S. Fereferov, A.A. Shcheglova</i>)	284
Irkutsk oblast – problems and development horizons (<i>N.M. Sysoeva, S.I. Violin, E.L. Andreyanova</i>)	330
CHEMICAL SCIENCES	341
Development of academic chemistry in Eastern Siberia (<i>B.A. Trofimov, N.N. Trofimova</i>)	–
BIOLOGICAL AND AGRICULTURAL SCIENCES	366
Research in physiology, biochemistry, and ecology of plants and microorga- nisms (<i>V.I. Voronin, V.K. Voinikov, Yu.M. Konstantinov, L.E. Makarova, Yu.A. Mar-</i>	

<i>kova, T.A. Mikhailova, N.V. Ozolina, A.V. Verkhozina, N.V. Dorofeev, L.V. Dudareva, G.B. Borovskii).</i>	366
Formation and development of agricultural science in Predbaikalye (Pre-Baikal area) (<i>Yu.A. Manakov</i>).	407
MEDICAL SCIENCES	423
Basic and applied research in surgery and traumatology (<i>B.E. Rabinovich, V.A. Sorokovikov, E.E. Chepurnykh, I.A. Shurygina</i>)	–
Development of medicine as a multidisciplinary branch of science at the scientific centre of family health problems and human reproduction (<i>L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov, L.V. Rychkova, O.V. Bugun, A.V. Pogodina, T.A. Bairova, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova, V.M. Polyakov, A.G. Petrova, L.V. Suturina, E.D. Savilov, O.B. Ogarkov, N.L. Bel'kova, I.V. Kozlova, G.A. Danchinova, I.M. Madaeva, I.N. Danusevich, L.F. Sholokhov, N.A. Kurashova</i>).	450
Fundamental and applied scientific studies at the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research Environmental Research (<i>O.L. Lakhman, V.S. Rukavishnikov, I.V. Kudaeva, E.V. Katamanova, G.M. Bodienkova, O.M. Zhurba, V.A. Pankov, L.M. Sosedova, N.V. Efimova, Ya.A. Leshchenko, Yu.I. Chernyak, S.F. Shayakhmetov</i>)	495
From basic research to the implementation of translational medicine methods in biomedical research (<i>S.A. Lepekhova, V.V. Kireeva, P.O. Inozemtsev, G.I. Lifshits, V.K. Stankevich, K.A. Apartsin</i>).	536
INTERDISCIPLINARY PROJECTS	548
Integration program “Basic Research and Breakthrough Technologies as the Basis for Advanced Development of the Baikal Region and Its Interregional Relations” (<i>I.V. Bychkov, D.P. Gladkochub, V.A. Shelekhov</i>)	–
Project “Fundamental Principles, Methods and Technologies of Digital Monitoring and Forecasting the Ecological Situation in the Baikal Natural Territory” (<i>I.V. Bychkov, E.S. Fereferov</i>)	556
Project “Impact of Changes in the Water Level of Lake Baikal on the Condition of the Lake Ecosystem, Identification of Damage to the Economy and Infrastructure of the Coastal Area of the Republic of Buryatia, Irkutsk Oblast, Depending on the Lake Levels and Discharges of Irkutsk Hydro Power Plant” (<i>I.V. Bychkov, V.M. Nikitin</i>)	562
SCIENCE OUTREACH AND EDUCATIONAL ACTIVITY	574
Baikal Natural Science Museum (<i>E.P. Zaitseva, I.G. Bukharova, O.T. Rusinek, E.A. Petrov, V.V. Smirnov, S.P. Veprikov, I.O. Batranina, Yu.I. Mel'nikov, D.I. Stom, A.A. Etingova, S.I. Didorenko, E.N. Kuzevanova, A.B. Kupchinskii</i>)	–
Linguistic and linguodidactic basis for training scientific personnel of the Irkutsk region (<i>N.A. Sverdlova, N.N. Efimova, E.P. Mariasova, E.M. Kazantseva</i>)	598

Научное издание

Тематический план выпуска изданий
Сибирского отделения РАН на 2023 г.

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ
В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ**

К 75-летию академической науки в Восточной Сибири



Россия, Иркутск,
ул. Нижняя набережная, д. 14
Тел. (3952)255-959
e-mail: mail@irkutsk-dobycha.gazprom.ru

Подготовлено к печати Сибирским отделением РАН

Редактор *В.И. Варламова*
Технический редактор *О.М. Вараксина*
Художественные редакторы *В.Ю. Антонов, Е.Н. Сентябова*
Оригинал-макет *Н.М. Райзвих*
Дизайн обложки *В.Ю. Антонов*

Подписано в печать _____. Формат 70 × 100 1/16.
Уч.-изд. л. 44. Усл. печ. л. 0,0. Тираж 300 экз. Заказ №

Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 17
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел. (383) 330-84-66, e-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru