

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 24

№ 4. 2025

Издательский дом Сибирского государственного медицинского университета представляет серию книг «Наследие ТОМСКОЙ МЕДИЦИНЫ»



А.И. Венгеровский, О.Е. Ванзова, Т.М. Плотникова

**АКАДЕМИК
НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
ВЕРШИННИН**



В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося фармаколога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Сталинской (Государственной) премии Николая Васильевича Вершинина (1867–1951).

Для врачей, студентов, ученых, всех интересующихся историей медицины.

В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося микробиолога, вирусолога и эпидемиолога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР Сергея Петровича Карпова (1903–1976).

Для врачей, студентов, ученых, всех интересующихся историей медицины.



**ВОСПОМИНАНИЯ
О ПРОФЕССОРЕ СУХОДОЛО**



Книга посвящена памяти доктора медицинских наук, профессора Владимира Демьяновича Суходоло (1919–2000), участника обороны Ленинграда, инвалида Великой Отечественной войны, работавшего в Сибирском государственном медицинском университете (СибГМУ, Томском медицинском институте) в 1948–2000 гг. С уважением, восхищением и любовью профессора В.Д. Суходоло вспоминают ученики, коллеги, друзья, члены семьи, родные.

Для тех, кто интересуется историей медицины, Сибирского государственного медицинского университета, Томска.



М.Р. Карпова, С.А. Некрылов

**АКАДЕМИК
СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ
КАРПОВ**



БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 24, № 4, 2025

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ
№ 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Индексация:

Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
РИНЦ (Science Index)
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Редакция:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.ssmu.ru>
E-mail: bulletin.tomsk@mail.ru

Оригинал-макет:

Издательство СибГМУ.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
Редакторы: Е.Е. Степанова, Ю.П. Готфрид
Перевод: Д.А. Гурьянова, Е.Д. Зайцева,
Е.Ю. Скворцова, М.Е. Чирикова

Электронная верстка, дизайн обложки: Л.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 22.12.2025 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».
Печ. л. 29. Усл. печ. л. 28,5.
Тираж 500 экз. Заказ 902.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 25.12.2025.

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна.

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

О.И. Уразова, *член-корреспондент РАН (Томск)*

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Л.М. Огородова, *член-корреспондент РАН (Томск)*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Л.И. Афтанас, *академик РАН (Новосибирск)*
А.А. Баранов, *академик РАН (Москва)*
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН (Иркутск)*
А.М. Дыгай, *академик РАН (Томск)*
М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Л.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Р.С. Карпов, *академик РАН (Томск)*
В.И. Киселев, *член-корреспондент РАН (Барнаул)*
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН (Москва)*
Л.С. Намазова-Баранова, *академик РАН (Москва)*
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук (Томск)*
В.П. Пузырев, *академик РАН (Томск)*
В.И. Стародубов, *академик РАН (Москва)*
Е.А. Степовая, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
В.А. Ткачук, *академик РАН (Москва)*
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Е.Л. Чойнзонов, *академик РАН (Томск)*
А.Г. Чучалин, *академик РАН (Москва)*
А.В. Шабров, *академик РАН (Санкт-Петербург)*
В.А. Шкурупий, *академик РАН (Новосибирск)*
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук (Томск)*
A. Antsaklis, *профессор (Греция)*
A.A. Avagimyan (Армения)
F. Chervenak, *профессор (США)*
C. Dadak, *профессор (Австрия)*
Y. Dekhtyar, *профессор (Латвия)*
M. Eppele, *профессор (Германия)*
D. Gailani, *профессор (США)*
S.B.A. Hamid (Малайзия)
N. Mohammadifard, *профессор (Иран)*
P. Odermatt (Швейцария)
J. Odland (Норвегия)
M. Poyurovsky, *профессор (Израиль)*
M. Sheibani (Иран)
V. Zhdankin, *профессор (США)*

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued quarterly

Volume 24, No. 4, 2025

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University, Ministry of
Healthcare of the Russian Federation

Registered by the Ministry of Mass Media
and Communications of the Russian Federation
Certificate of registration
No. 77-7366 of 26.03.2001

The journal "Bulletin of Siberian Medicine"
is included in the list of peer-reviewed scientific journals
and publications issued in the Russian Federation,
which should publish main scientific results
of doctoral and Candidate of Sciences
theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed in:
Scopus

Web of Science (WoS (ESCI))
Science Index

RSCI

Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Editorial Board Office:

107 Lenina Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.ssmu.ru>
E-mail: bulletin.tomsk@mail.ru

Publisher: Siberian State Medical University.
2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.

Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid
Translators: D.A. Guryanova, E.D. Zaitseva,
E.Yu. Skvortsova, M.E. Chirikova
Electronic makeup, cover design: L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
4 Koroleva St., Tomsk, 634055 Russian Federation

Signed to print on 22.12.2025
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Times font.
P.s. 29. C.p.s. 28,5.
500 copies. Order No. 902.

The price – free.
Date of publication 25.12.2025.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness
of information in advertising materials.

© Siberian State Medical University, 2025

EDITOR-IN-CHIEF

O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
À.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St.-Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
A.A. Avagimyan, *(Armenia)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
S.B.A. Hamid, *(Malaysia)*
N. Mohammadifard, *Professor (Iran)*
P. Odermatt, *(Switzerland)*
J. Odland, *(Norway)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
M. Sheibani, *(Iran)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Балабенко А.О., Удодов В.Д., Замышевская М.А., Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д.
Дифференциальная диагностика септического и асептического поражений костных структур стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы: возможности применения стандартизированного уровня захвата остеотропного радиофармпрепарата
- Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н.
Анатомическое обоснование грудоспинного нерва как нерва-донора и мышечно-кожного нерва как нерва-реципиента
- Давлетова М.А., Ставцева Ю.В., Сафарова А.Ф., Тимофеева Т.М., Кобалава Ж.Д.
Эхокардиографические предикторы недиагностированной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий и жалобами на одышку
- Корепанов В.А., Атабеков Т.А., Голубенко М.В., Валиахметов Н.Р., Бабушкина Н.П., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А.
Генетические и функциональные особенности митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов при ишемической болезни сердца с высоким риском внезапной сердечной смерти
- Корнетов А.Н., Тигунцев В.В., Галкин С.А., Михалицкая Е.В., Азарков А.А., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.
Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении и полиморфные варианты генов протеинкиназных сигнальных путей: поиск ассоциаций
- Логвинов С.В., Мустафина Л.Р., Фокин В.А., Акбашева О.Е., Герасимов А.В., Потапов А.В., Геренг Е.А., Ласукова Т.В., Тихоновская О.А., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К., Горбунов А.С.
Корреляция экспрессии рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста и морфологических изменений миокарда крыс на высокоуглеводной высокожировой диете
- Макаревич В.В., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Колесникова Т.С., Назаренко Е.М., Левандовская О.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Дядичкина О.В.
Влияние идеалисиба на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом
- Полев Г.А., Грачев Н.С., Оганесян Р.С., Яременко Е.Ю.
Эффективность дифференциальной диагностики новообразований внеорганный шейной локализации у детей
- Полетика В.С., Рейнгарт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И.
Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4+ Т-лимфоцитов при колоректальном раке
- Родионов Е.О., Подолько Д.В., Обходский А.В., Обходская Е.В., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Сачков В.И., Попов А.С., Лаконкин В.С., Чернов В.И.
Диагностика рака легкого на основе анализа летучих маркеров в выдыхаемом воздухе
- Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Лигачева А.А., Селиванова Н.С., Данилец М.Г., Карнаухова Е.А., Шерстобоев Е.Ю., Белоусов М.В.
Влияние гуминовых кислот торфа на фагоцитарную активность клеток врожденного иммунитета и гуморальный иммунный ответ
- Чернов Д.Ю., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Потапов А.В., Герасимов А.В., Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Ласукова Т.В.
Расширенная диагностика патологий шейки матки

ORIGINAL ARTICLES

- Balabenko A.O., Udodov V.D., Zamyshvskaya M.A., Zorkaltsev M.A., Zavadovskaya V.D.
Differential diagnosis of septic and aseptic bone lesions of the foot in patients with diabetic foot syndrome: the potential of using a standardized uptake value with osteotropic radiopharmaceuticals
- Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N.
Anatomical substantiation of the thoracodorsal nerve as a donor nerve and the musculocutaneous nerve as a recipient nerve
- Davletova M.A., Stavtseva Y.V., Safarova A.F., Timofeeva T.M., Kobalava Zh.D.
Echocardiographic predictors of undiagnosed heart failure with preserved ejection fraction in hospitalized atrial fibrillation patients with dyspnea
- Korepanov V.A., Atabekov T.A., Golubenko M.V., Valiakhmetov N.R., Babushkina N.P., Batalov R.E., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A.
Genetic and functional features of peripheral blood leukocyte mitochondria in patients with coronary heart disease and high risk of sudden cardiac death
- Kornetov A.N., Tiguntsev V.V., Galkin S.A., Mikhailitskaya E.V., Agarkov A.A., Boyko A.S., Kornetova E.G., Ivanova S.A.
Neurocognitive deficits in schizophrenia and polymorphic variants of protein kinase signaling pathway genes: search for associations
- Logvinov S.V., Mustafina L.R., Fokin V.A., Akbasheva O.E., Gerasimov A.V., Potapov A.V., Gereng E.A., Lasukova T.V., Tikhonovskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S.
Correlation of vascular endothelial growth factor receptor-2 expression and morphological changes in the myocardium of rats on a high-carbohydrate high-fat diet
- Makarevich V.V., Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Mironova T.V., Kolesnikova T.S., Nazarenko E.M., Levandovskaya O.V., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Dziadichkina O.V.
Effect of idelalisib on cytokine production by blood mononuclear cells in patients with allergic rhinitis
- Polev G.A., Grachev N.S., Oganessian R.S., Iaremenko E.Iu.
Effectiveness of differential diagnosis of primary neck masses in children
- Poletika V.S., Reingardt G.V., Kurnosenko A.V., Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I.
Galectin-1 and galectin-3 as modulators of systemic CD4+ T-lymphocyte balance in colorectal cancer
- Rodionov E.O., Podolko D.V., Obkhodskiy A.V., Obkhodskaya E.V., Miller S.V., Kulbakin D.E., Sachkov V.I., Popov A.S., Lakonkin V.S., Chernov V.I.
Lung cancer diagnosis based on analysis of volatile markers in exhaled breath
- Trofimova E.S., Zyкова M.V., Ligacheva A.A., Selivanova N.S., Danilets M.G., Karnaukhova E.A., Sherstoboev E.Yu., Belousov M.V.
Effects of peat humic acids on phagocytic activity of innate immunity cells and humoral immune response
- Chernov D.Y., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Potapov A.V., Gerasimov A.V., Gereng E.A., Akbasheva O.E., Lasukova T.V.
Extended diagnosis of cervical lesions

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ	REVIEWS AND LECTURES
Бабай Т.С., Васильев С.А. Современные методы синтеза ДНК-зондов для флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i> (FISH): технологии и применение	111 Babay T.S., Vasilyev S.A. Modern methods of DNA probe synthesis for fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH): technologies and applications
Вторушин С.В., Тарасов М.Н., Прыженикова А.В., Вторушин К.С., Наумов С.С., Крахмаль Н.В. Регуляторные белки эпителиально-мезенхимального перехода в колоректальном раке: от биологии к клиническому применению	120 Vtorushin S.V., Tarasov M.N., Pryazhenikova A.V., Vtorushin K.S., Naumov S.S., Krakhmal N.V. Regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer: from biology to clinical application
Калюжнин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжнина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н., Гарганеева Н.П., Сибирева О.Ф., Усов В.Ю., Тимофеева К.С., Смирнова И.Н. Термины, применяющиеся для характеристики течения хронической сердечной недостаточности: все ли точки над <i>i</i> расставлены?	132 Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bepalova I.D., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Terentyeva N.N., Garganeeva N.P., Sibireva O.F., Usov V.Yu., Timofeeva K.S., Smirnova I.N. Terms used to characterize the course of chronic heart failure: are all the points on the board?
Корнетов А.Н., Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Иванова С.А. Конституционально-биологические предикторы риска суицидального поведения при психических расстройствах	143 Kornetov A.N., Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Ivanova S.A. Constitutional and biological predictors of the risk of suicidal behavior in mental disorders
Ласукова Т.В., Загулова Д.В., Колобовникова Ю.В., Носарев А.В., Мартюшева Э.В., Петрова И.В., Степовая Е.А., Акбашева О.Е. Нейротрофический фактор мозга: значение в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы	153 Lasukova T.V., Zagulova D.V., Kolobovnikova Yu.V., Nosarev A.V., Martysheva E.V., Petrova I.V., Stepovaya E.A., Akbasheva O.E. Brain-Derived neurotrophic factor: significance in the physiology and pathology of the cardiovascular system
Мартыненко А.В. Искусственный интеллект в диагностике и прогнозе полиморбидности у пожилых	164 Martynenko A.V. Artificial intelligence in the diagnosis and prognosis of multimorbidity in the elderly
Муравьев С.Ю., Тарабрин Е.А., Сидорова В.А., Разумовский В.С., Фабрика А.П., Эбрахимнежад М., Николаев А.М., Тарасова И.А., Яйлаханян А.К., Коносевиц Д.О. Дисфункция щитовидной железы как ключевое звено в проблеме лечения колоректального рака в сочетании с метаболическим синдромом: обзорная статья	172 Muraviev S.Yu., Tarabin E.A., Sidorova V.A., Razumovsky V.S., Fabrika A.P., Ebrahimnezhad M., Nikolaev A.M., Tarasova I.A., Yaylakhanyan A.K., Konosevich D.O. Thyroid dysfunction as a key link in the concept of mutual aggravation of colorectal cancer and metabolic syndrome: review
Серебрякова В.А., Головина Е.Л., Мелешко М.В., Ваизова О.Е. Галектин-1 и -3: внутриклеточные пути сигнальной трансдукции в канцерогенезе (лекция)	184 Serebryakova V.A., Golovina E.L., Meleshko M.V., Vaizova O.E. Galectin-1 and -3: intracellular pathways of signal transduction in carcinogenesis (lecture)
Часовских Н.Ю. Возможности анализа белков в биоинформационной системе NCBI	194 Chasovskikh N.Yu. Protein analysis capabilities in the ncbi bioinformation system
Юдина Е.О., Мелентьева А.П., Шевелев И.Ю., Огородова Л.М., Федорова О.С. Современные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы (систематический обзор)	204 Yudina E.O., Melenteva A.P., Shevelev I.Yu., Ogorodova L.M., Fedorova O.S. Modern methods of diagnosis and treatment of severe bronchial asthma (systematic review)
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	CLINICAL CASES
Шиловская К.Ю., Леонова Д.И., Бощенко В.С., Лозовский М.С., Беспалова И.Д. Особенности течения уролитиаза на фоне коморбидной патологии	213 Shilovskaya K.Yu., Leonova D.I., Boshchenko V.S., Lozovskiy M.S., Bepalova I.D. Clinical features of urolithiasis in patients with comorbid conditions
ОТ НАУКИ – К ПРАКТИКЕ	FROM SCIENCE TO PRACTICE
Перина Е.А., Буйко Е.Е., Иванов В.В., Иванов А.А., Коротченко Н.В., Удут Е.В. Современное состояние проблемы терапии описторхоза: празиквантел и соединения растительного происхождения	220 Perina E.A., Buyko E.E., Ivanov V.V., Ivanov A.A., Korotchenko N.V., Udut E.V. Current status of opisthorchiasis therapy: praziquantel and plant-derived compounds
РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В ИСТОРИИ	ROLE OF PERSONALITY IN HISTORY
Некрылов С.А., Мицук А.А., Склярченко Н.С. Роль профессора Михаила Георгиевича Курлова в борьбе с туберкулезом в Томской губернии конца XIX – первой четверти XX в.	232 Necrylov S.A., Mitsuk A.A., Sklyarenko N.S. The role of professor Mikhail G. Kurlov in the fight against tuberculosis in Tomsk Province from the late 19 th to the early 20 th century
ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 24-го ТОМА	240 AUTHOR INDEX FOR VOLUME 24

УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-5-13>

Дифференциальная диагностика септического и асептического поражений костных структур стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы: возможности применения стандартизированного уровня захвата остеотропного радиофармпрепарата

Балабенко А.О., Удодов В.Д., Замышевская М.А., Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести исследование с целью расчета показателей стандартизированных уровней захвата (SUV) для костей стоп и определения оптимального типа SUV у пациентов с дегенеративными изменениями и определить возможности количественной оценки однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) у пациентов с синдромом диабетической стопы осложненным остеомиелитом.

Материалы и методы. Дизайн исследования – проспективное. Пациентам с документально подтвержденным клиническим диагнозом диабетической стопы и наличием остеомиелита или подозрением на его наличие было проведено ОФЭКТ/КТ сканирование после внутривенного введения радиофармпрепарата (^{99m}Tc – пирфотех). Расчет показателей стандартизированных уровней захвата: среднего SUV (mean), максимального SUV (max) и пикового SUV (peak) производился при помощи программного обеспечения SyngoVia. Для вычисления порогового значения стандартизированного уровня захвата выполнялся ROC-анализ с последующим расчетом площади под ROC-кривой.

Результаты. Обследованы 48 пациентов (28 с септическим поражением и 20 с асептическим поражением стоп). Расчеты показали, что статистически значимых отличий между значениями SUV (max, mean, peak) септического и асептического поражения не выявлено, при этом наибольшей площадью под ROC-кривой обладает стандартизированный уровень захвата, нормированный по безжировой массе тела (SUVlbm (max)). Определено пороговое значение для разграничения патологического очага от здоровой костной ткани, равное 1,64, с чувствительностью 93,5% и специфичностью 95,6%. Пороговое значение для разграничения септических и асептических воспалительных процессов у пациентов с синдромом диабетической стопы равно 4,35 с чувствительностью 82,4% и специфичностью 80,3%.

Заключение. Для дифференциальной диагностики остеомиелита и стопы Шарко у пациентов с синдромом диабетической стопы возможно применение порогового значения SUVlbm (max), равного 4,35 (Se = 82,4%; Sp = 80,3%; AUC = 0,883), а для установления факта воспалительного процесса – порогового значения SUVlbm (max), равного 1,64 (Se = 93,5%; Sp = 95,6%; AUC = 0,983).

Ключевые слова: стопа Шарко, остеомиелит, радионуклидная диагностика, воспаление

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9418 от 27.03.2023).

Для цитирования: Балабенко А.О., Удодов В.Д., Замышевская М.А., Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д. Дифференциальная диагностика септического и асептического поражений костных структур стоп у па-

циентов с синдромом диабетической стопы: возможности применения стандартизированного уровня захвата остеотропного радиофармпрепарата. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-5-13>.

Differential diagnosis of septic and aseptic bone lesions of the foot in patients with diabetic foot syndrome: the potential of using a standardized uptake value with osteotropic radiopharmaceuticals

Balabenko A.O., Udodov V.D., Zamyshenskaya M.A., Zorkaltsev M.A., Zavadovskaya V.D.

Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to calculate standardized uptake values (SUVs) for foot bones, determine the optimal SUV type in patients with degenerative changes, and assess the potential of quantitative single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) in patients with diabetic foot syndrome (DFS) complicated by osteomyelitis.

Materials and methods. The study design was prospective. Patients with a documented clinical diagnosis of diabetic foot and confirmed or suspected osteomyelitis underwent SPECT/CT scanning after intravenous injection of the radiopharmaceutical (^{99m}Tc – Pyrophosphate). The calculation of standardized uptake values – mean SUV (SUVmean), maximum SUV (SUVmax), and peak SUV (SUVpeak) – was performed using the SyngoVia software. To calculate the threshold standardized uptake value, receiver operating characteristic analysis (ROC) was conducted, followed by the calculation of the area under the ROC curve (AUC).

Results. Forty-eight patients were examined: 28 people with septic foot lesions and 20 individuals with aseptic foot lesions. Calculations revealed no statistically significant differences between the SUV values (max, mean, and peak) for septic and aseptic lesions. However, the standardized uptake value normalized by lean body mass (SUVlbm (max)) demonstrated the largest ROC AUC. A threshold value for differentiating between pathological and healthy bone tissues was 1.64, with sensitivity of 93.5% and specificity of 95.6%.

The threshold value for distinguishing between septic and aseptic inflammations in patients with diabetic foot syndrome was 4.35, with sensitivity of 82.4% and specificity of 80.3%.

Conclusion. The study confirmed that the use of SUVlbm (max) threshold value of 4.35 (Se = 82.4%; Sp = 80.3%; AUC = 0.883) is possible for the differential diagnosis of osteomyelitis and Charcot foot in patients with diabetic foot syndrome. Additionally, to confirm inflammation, a SUVlbm (max) threshold value of 1.64 (Se = 93.5%; Sp = 95.6%; AUC = 0.983) is applicable.

Keywords: Charcot foot, inflammation, osteomyelitis, radionuclide diagnosis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at SibSMU (Minutes No. 9418 dated March 27, 2023).

For citation: Balabenko A.O., Udodov V.D., Zamyshenskaya M.A., Zorkaltsev M.A., Zavadovskaya V.D. Differential diagnosis of septic and aseptic bone lesions of the foot in patients with diabetic foot syndrome: the potential of using a standardized uptake value with osteotropic radiopharmaceuticals. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-5-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет – это эндокринное заболевание, характеризующееся относительной или абсолютной нехваткой инсулина вследствие дисфункции или

разрушения β -клеток. Сахарный диабет является одной из наиболее быстрорастущих проблем глобального здравоохранения в XXI в. [1]. Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность.

Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [2].

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее опасных и тяжелых по своему течению осложнений сахарного диабета. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 422 млн человек больны диабетом, а 15–25% из них страдают язвой диабетической стопы [3]. Даже при использовании современных методов комплексного хирургического лечения у 25–30% больных приходится выполнять высокие ампутации. Летальность в течение последующего года после высокой ампутации нижних конечностей достигает 50% [4]. Это подвергает пациента инвалидизации, следовательно, существенному снижению качества жизни.

Стандартизированной и самой распространенной методикой является трехфазная сцинтиграфия, но особенности характера накопления индикатора в зоне интереса обуславливают низкие показатели специфичности данного метода исследования. Повышают специфичность радионуклидной индикации воспаления методики с использованием сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами, выполняемой в большинстве случаев в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) [5]. Кроме того, существует метод с применением антимикробных пептидов. Радиоактивно меченные пептиды благодаря способности селективно связываться с патогенными микроорганизмами могут быть успешно использованы для дифференциальной диагностики остеомиелита. В силу высокой стоимости данного метода он не доступен в практическом здравоохранении.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) приобрела значимую роль в диагностике инфекций и воспалений любой этиологии и локализации. Она позволяет определить точные анатомические ориентиры и оценить распространение инфекционного процесса на мягкие ткани или кость. Однако ^{18}F -ФДГ имеет ограничения, например, при оценке стопы Шарко, поскольку накопление ^{18}F -ФДГ при этом состоянии очень интенсивное.

В последние годы оценивается роль количественного анализа результатов ПЭТ с использованием стандартизированного уровня захвата у пациентов с диабетической стопой. У пациентов с остеомиелитом были выявлены более высокие значения SUV, чем у пациентов со стопой Шарко. Это позволяет сделать вывод о том, что стандартизированный уровень захвата является хорошим параметром для дифферен-

циации этих состояний [6]. В настоящее время этот параметр активно применяется в онкологической диагностике, например, в дифференциальной диагностике новообразований легких. Стандартизированный уровень захвата занимает ключевую роль и активно используется в практической медицине [7].

Разработаны новые методики количественной оценки гибридных изображений ОФЭКТ/КТ с использованием стандартизированного уровня захвата. Так, была создана методика xSPECT Quant, которая оказалась точной и воспроизводимой с погрешностью до 3% для стандартизированного количественного анализа радионуклидных изображений. Доступный для визуализации технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ метод xSPECT Quant позволяет проводить клиническую количественную оценку ОФЭКТ/КТ для более точного выявления заболеваний и лучшего управления терапией [8].

В настоящее время нет четко определяемых критериев интерпретации для дифференциальной диагностики воспаления, остеомиелита и стопы Шарко. Количественная оценка гибридных изображений ОФЭКТ/КТ может оказать решающее влияние на диагностику септического и асептического поражения диабетической стопы. Данное исследование показывает, что использование стандартизированного уровня захвата может быть полезно в диагностике осложненного течения диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – проспективное нерандомизированное контролируемое. В исследование были включены 48 пациентов с синдромом диабетической стопы (проанализировано 147 участков накопления радиофармпрепарата (РФП) у 28 пациентов с септическим поражением, 113 – у 20 пациентов с асептическим поражением и 160 участков с нормальным костным метаболизмом). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9418 от 27.03.2023). Все пациенты находились на обследовании и лечении на базе клиник СибГМУ.

Исследование проводилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (Siemens Symbia Intevo Bold), внутривенным введением радиофармпрепарата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирфотех). Интенсивность накопления РФП оценивалась при помощи величины SUV. Выделяют следующие типы стандартизированных уровней захвата: SUV Body Weight (SUVbw) – нормированный по весу тела, SUV Body Surface Area (SUVbsa) – нормированный по площади поверхности тела, SUV Lean Body Mass (SUVlbm) – норми-

рованный по безжировой массе тела [9]. Использовались максимальное, среднее и пиковое значения стандартизированного уровня захвата.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Medcalc (22.023). Описательная статистика количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, представлена в виде медианы межквартильного интервала $Me [Q_1; Q_3]$. Сравнение межгрупповых различий было выполнено при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для оценки прогностической ценности ОФЭКТ/КТ был проведен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования были проанализированы значения стандартизированного уровня захвата во всех трех группах (участках септического

воспалительного процесса, асептического воспалительного процесса и в участках с нормальным костным метаболизмом) методом Колмогорова – Смирнова на проверку нормального закона распределения. Результаты теста показали, что распределение исследуемых показателей статистически значимо отличалось от нормального. В связи с этим для описания данных использовались медиана межквартильного интервала $Me [Q_1; Q_3]$ (табл. 1–3), а для сравнения групп – непараметрические критерии. Несмотря на ненормальное распределение, для оценки диагностической эффективности количественных показателей был использован ROC-анализ, который не предъявляет требований к типу распределения данных.

Затем были проанализированы значения стандартизированного уровня захвата патологического очага (независимо асептического и септического поражения) с нормальной костной тканью методом ROC-анализа (рис. 1–3).

Таблица 1

Стандартизированные уровни захвата для нормального костного метаболизма, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	SUV bw	SUV lbm	SUV lbm janma	SUV bsa
Max	1,45 [1,01; 2,18]	1,00 [0,72; 1,43]	0,96 [0,67; 1,37]	0,34 [0,24; 0,50]
Mean	1,12 [0,69; 1,69]	0,81 [0,52; 1,14]	0,74 [0,48; 1,06]	0,27 [0,18; 0,39]
Peak	1,28 [0,91; 1,94]	0,92 [0,68; 1,29]	0,87 [0,64; 1,22]	0,32 [0,23; 0,47]

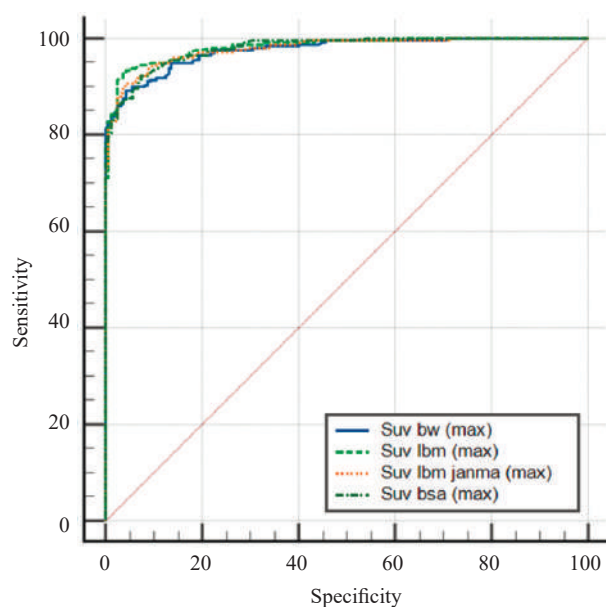


Рис. 1. График сравнения кривых ROC-анализа максимальных значений стандартизированного уровня захвата РФП: сравнение патологических участков с воспалительным процессом (септическим и асептическим) и зон с нормальным костным метаболизмом – SUV (max). Здесь и на рис. 2–5 по оси абсцисс – специфичность (Specificity), по оси ординат – чувствительность (Sensitivity)

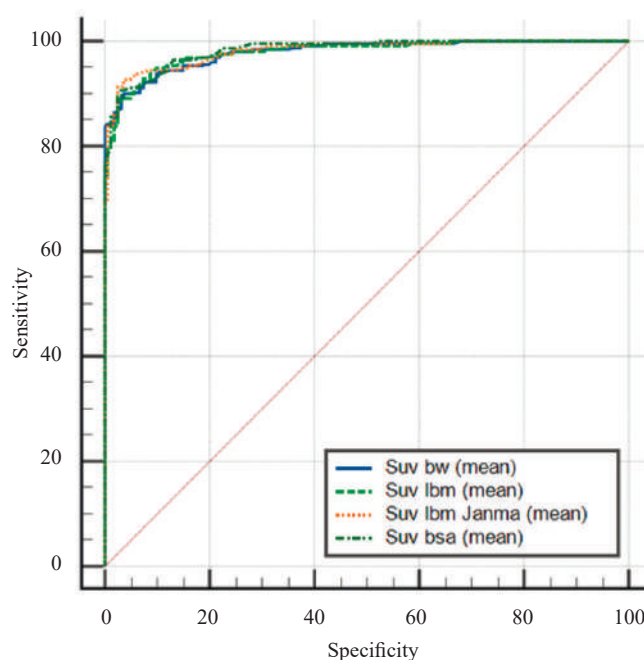


Рис. 2. График сравнения кривых ROC-анализа средних значений стандартизированного уровня захвата РФП: сравнение патологических участков с воспалительным процессом (септическим и асептическим) и зон с нормальным костным метаболизмом – SUV (mean)

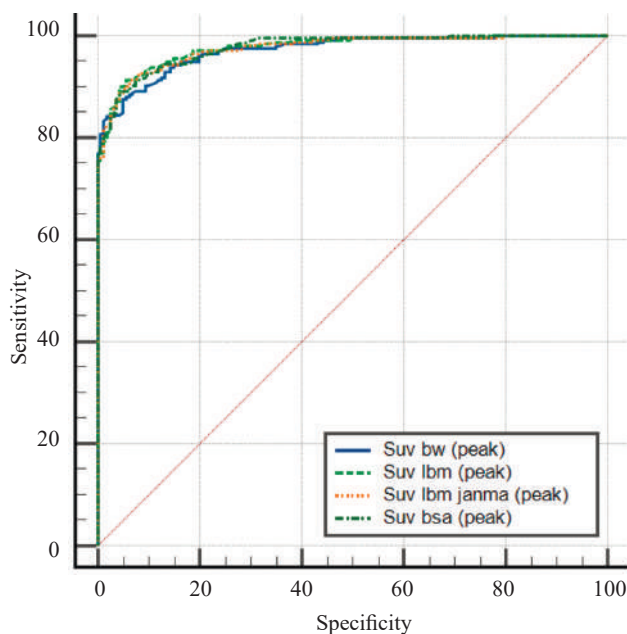


Рис. 3. График сравнения кривых ROC-анализа пиковых значений стандартизированного уровня захвата РФП: сравнение патологических участков с воспалительным процессом (септическим и асептическим) и зон с нормальным костным метаболизмом – SUV (peak)

Таблица 2

Стандартизированные уровни захвата для для участков с септическим поражением, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	SUV bw	SUV lbm	SUV lbm janma	SUV bsa
Max	11,17 [7,91; 17,32]	8,11 [5,48; 11,24]	7,27 [5,32; 10,89]	2,82 [1,99; 3,99]
Mean	9,18 [6,68; 13,69]	6,53 [4,51; 9,50]	6,21 [4,39; 9,32]	2,34 [1,63; 3,16]
Peak	9,73 [6,76; 14,91]	6,93 [4,50; 9,91]	6,41 [4,35; 9,74]	2,35 [1,61; 3,55]

Таблица 3

Стандартизированные уровни захвата для для участков с асептическим поражением, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	SUV bw	SUV lbm	SUV lbm janma	SUV bsa
Max	5,84 [3,83; 7,84]	3,69 [2,78; 5,10]	3,59 [2,64; 4,90]	1,35 [0,88; 1,83]
Mean	4,80 [3,12; 6,24]	3,07 [2,09; 4,00]	2,94 [2,07; 3,89]	1,10 [0,71; 1,43]
Peak	4,91 [3,30; 6,80]	3,10 [2,22; 4,49]	3,13 [2,21; 4,31]	1,12 [0,77; 1,58]

Расчеты показали, что статистически значимых отличий среди показателей SUV не выявлено (табл. 4), но при этом SUV lbm (max) обладает наибольшей площадью под кривой (AUC) ROC-анализа и может быть использован для поиска референсных значений.

Таблица 4

Показатели площадей стандартизированных уровней захвата РФП под кривыми (AUC) ROC-анализа				
Показатель	SUV bw	SUV lbm	SUV lbm janma	SUV bsa
Max	0,976	0,983	0,979	0,980
Mean	0,979	0,980	0,982	0,982
Peak	0,973	0,977	0,976	0,977

На втором этапе исследования при сравнении показателей SUV lbm (max) в патологическом участке у пациентов с воспалительным процессом (септика/асептика) и участками с нормальным костным мета-

болизмом методом Манна – Уитни были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Далее при помощи ROC-анализа определялось пороговое значение между воспалительным участком (септического или асептического поражения) и участком с нормальным костным метаболизмом SUV lbm (max), равное 1,64. При уровне накопления радиофармпрепарата, равного 1,64 и более (с чувствительностью (Sens) – 93,5% и специфичностью (Spec) – 95,6%), устанавливается факт воспалительного процесса (рис. 4).

Следующим этапом было выявлено пороговое значение для дифференциальной диагностики септических и асептических воспалительных процессов костных структур у пациентов с синдромом диабетической стопы (рис. 5). Это означает наличие остеомиелита у пациентов с SUV lbm (max), равной либо более 4,35 (с чувствительностью (Sens) – 82,4% и специфичностью (Spec) – 80,3%).

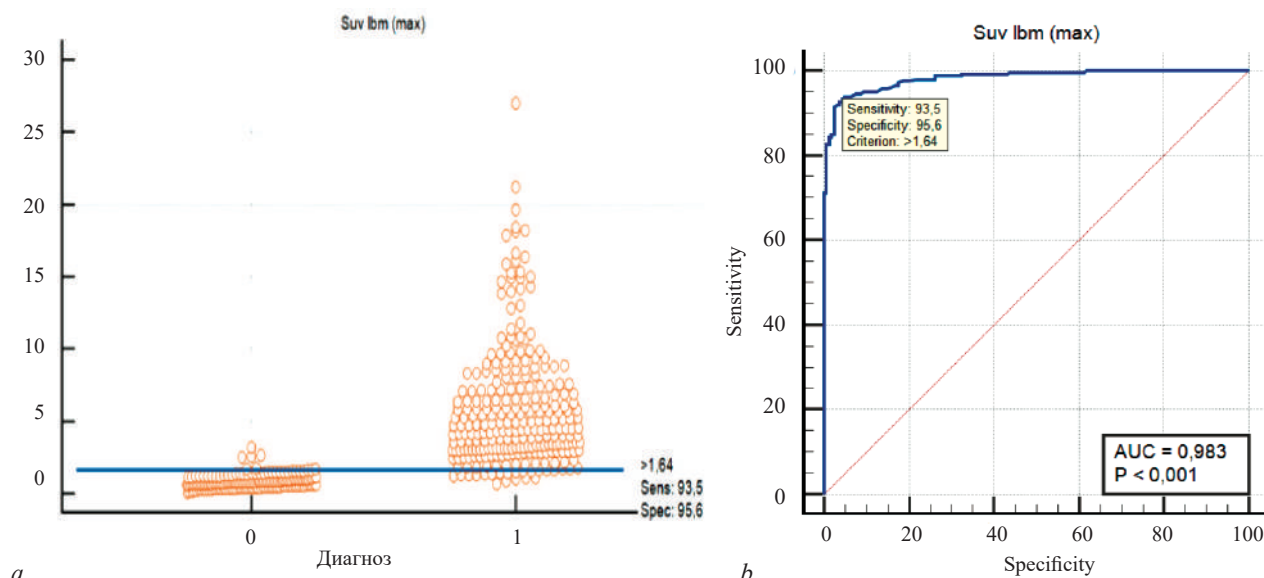


Рис. 4. Результаты сравнения разницы накопления РФП у пациентов с синдромом диабетической стопы независимо с асептическим или септическим поражением с нормальной костной тканью: *a* – точечная диаграмма (по оси абсцисс значение 0 присвоено участкам с нормальным уровнем накопления РФП, значение 1 – участкам с асептическим и септическим поражением костных структур, по оси ординат – стандартизированный уровень захвата, нормированный по безжировой массе тела); *b* – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики

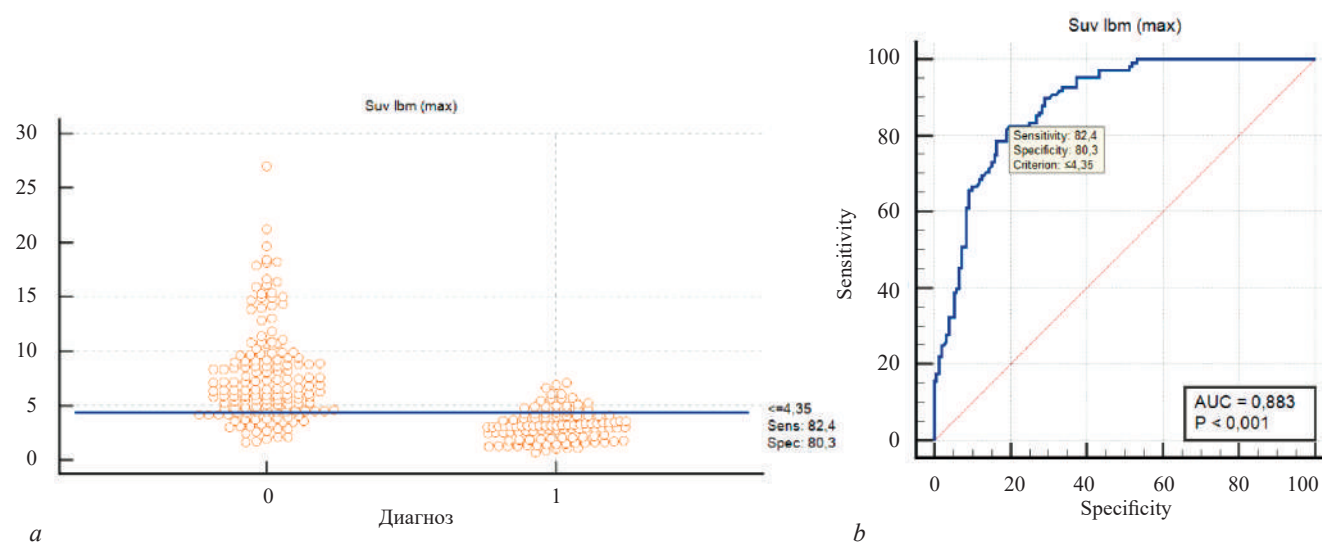


Рис. 5. Результаты сравнения разницы накопления РФП у пациентов с синдромом диабетической стопы с асептическим и септическим поражением: *a* – точечная диаграмма (по оси абсцисс значение 0 присвоено участкам накопления РФП с септическим поражением, значение 1 – участкам накопления РФП с асептическим поражением костных структур, по оси ординат – стандартизированный уровень захвата, нормированный по безжировой массе тела); *b* – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики

В качестве примеров приведены клинические случаи септического и асептического поражения костных структур на фоне сахарного диабета 2-го типа. У пациентов была схожа клиническая картина, одинаковый стаж СДС, рентгенологически отмечалась деструкция и дезорганизация костной ткани в области предплюсны и плюсны. При этом у пациента N. (рис. 6) определяется выраженная ги-

перфиксация РФП в клиновидных и плюсневых костях: SUVlbm (max) равен 10,48, что больше 4,35, следовательно, относится к остеомиелиту.

В качестве примера асептического поражения у пациентов с СДС приведен клинический случай стопы Шарко (рис. 7). Наблюдается менее выраженное накопление радиофармпрепарата SUVlbm (max) = 3,87, чем при септическом поражении.

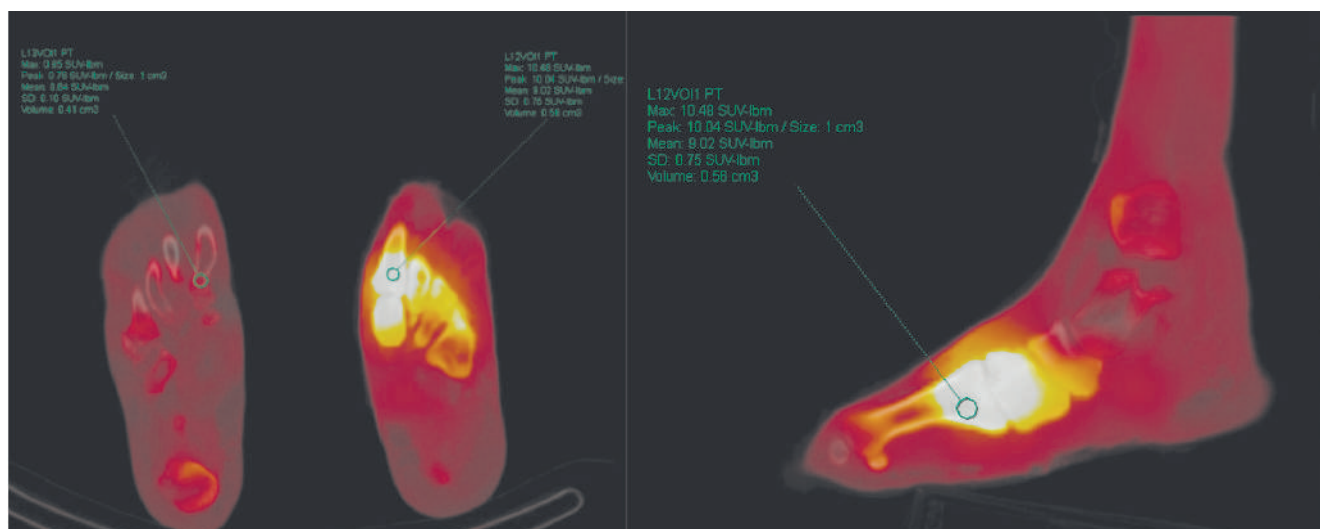


Рис. 6. Пациент N., сахарный диабет 2-го типа, остеомиелит. ОФЭКТ/КТ в аксиальной и сагиттальной проекциях. Выраженная гиперфиксация РФП (SUV/bm (max) = 10,48) в медиальной клиновидной, основании 1-й плюсневой кости, промежуточной клиновидной и основании 2-й плюсневой кости, культих 3-й и 4-й плюсневых костей, основании 5-й плюсневой кости с признаками краевой литической деструкции (септическое поражение)

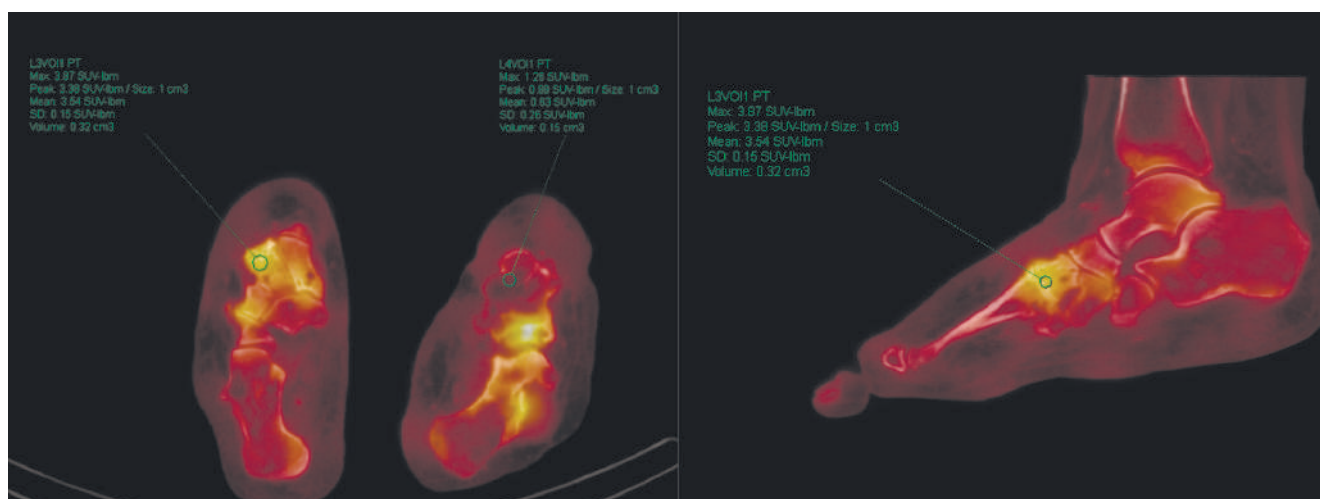


Рис. 7. Пациент N., стопа Шарко. ОФЭКТ/КТ в аксиальной и сагиттальной проекциях. Выраженная гиперфиксация РФП (SUV/bm (max) = 3,87) в голеностопном суставе, суставах Лисфранка и Шопара левой стопы. Схожая, но менее выраженная гиперфиксация РФП в суставах Лисфранка и Шопара правой стопы (асептическое поражение)

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе была оценена возможность использования стандартизированного уровня захвата радиофармпрепарата при ОФЭКТ/КТ. Было установлено, что SUV может помочь в дифференциальной диагностике септического и асептического поражения костных структур стопы у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Результаты исследования Y. Minami и I. Ogura [10] показали высокую эффективность ОФЭКТ/КТ с использованием стандартизированного уровня за-

хвата для дифференциальной оценки хронического остеомиелита, остеорадионекроза и медикаментозного остеонокроста челюсти. В работе другой группы ученых [11] изучалось использование остеосцинтиграфии для динамической оценки ответа на лечение пациента с остеомиелитом нижней челюсти, которые показали, что параметры стандартизированного уровня захвата, определяемые с помощью количественной оценки ОФЭКТ/КТ, могут быть полезны для оценки воспалительной активности на фоне лечения.

Клиническая значимость полученных данных заключается в том, что использование стандартизи-

рованного уровня захвата радиофармпрепарата при ОФЭКТ/КТ может применяться в качестве инструмента для диагностики остеомиелита у пациентов с диабетической стопой. Это позволит сократить сроки диагностики и лечения у данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании была проведена оценка возможностей применения стандартизованного уровня захвата РФП при ОФЭКТ/КТ для дифференциальной диагностики септических и асептических поражений костных структур стопы у пациентов с синдромом диабетической стопы. Проведенный анализ показал, что значения стандартизованного уровня захвата позволяют различать воспалительное и невоспалительное поражение костной ткани.

Значения SUVlbm (max) выше 5 ассоциируются с инфекционным воспалительным процессом, что подтверждает возможность использования данного параметра в клинической практике. Полученные данные свидетельствуют о высокой информативности применения стандартизованного уровня захвата РФП при ОФЭКТ/КТ для диагностики остеомиелита при диабетической стопе, что может способствовать более точному выбору тактики лечения и снижению количества инвазивных процедур.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fan W., Pang H., Xie Z., Huang G., Zhou Z. Circular RNAs in diabetes mellitus and its complications. *Front. Endocrinology*. 2022;13(1):1–3. DOI: 10.3389/fendo.2022.885650.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):13–14. DOI: 10.14341/DM13042.
3. Wang Y., Shao T., Wang J., Huang X., Deng X., Cao Y. et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic

- foot ulcer at early stage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;(133):1–2. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110991.
4. Петрова В.В., Смирнов Г.А., Аржелас М.Н. Роль ангиоскопически-ориентированного метода эндоваскулярных реваскуляризации в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. *Раны и раневые инфекции*. 2020;7(1):36–45. DOI: 10.25199/2408-9613-2020-7-1-36-45.
5. Rubitschung K., Sherwood A., Crisologo A., Bhavan K., Haley R., Wukich D. et al. Pathophysiology and molecular imaging of diabetic foot infections. *International Journal Molecular Sciences*. 2021;22(21):12–13. DOI: 10.3390/ijms222111552.
6. Lauri C., Leone A., Cavallini M., Signore A., Giurato L., Uccioli L. Diabetic foot infections: the diagnostic challenges. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):6–11. DOI: 10.3390/jcm9061779.
7. Афонин Г.В., Глухарева А.Е., Смоленов Е.И., Колобаев И.В., Бекетов Е.Е., Петров Л.О. и др. Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике образований легких. *Исследование и практика в медицине*. 2022;9(3):80–90. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-6.
8. Miyaji N., Miwa K., Tokiwa A., Ichikawa H., Terauchi T., Koizumi M. et al. Phantom and clinical evaluation of bone SPECT/CT image reconstruction with xSPECT algorithm. *EJNMMI Research*. 2020;10(1):10–11. DOI: 10.1186/s13550-020-00659-5.
9. Sarikaya I., Albatineh A., Sarikaya A. Revisiting Weight-Normalized SUV and Lean-Body-Mass-Normalized SUV in PET Studies. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2020;48(2):163–167. DOI: 10.2967/jnmt.119.233353.
10. Minami Y., Ogura I. Bone single-photon emission computed tomography-CT peak standardized uptake value for chronic osteomyelitis, osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2021;65(2):160–165. DOI: 10.1111/1754-9485.13127.
11. Moridera K., Kitajima K., Yoshikawa K., Takaoka K., Tsuchitani T., Noguchi K. et al. Usefulness of quantitative bone SPECT/CT for evaluating medication-related osteonecrosis of the jaw treatment response. *Japanese Journal of Radiology*. 2023;41(7):760–767. DOI: 10.1007/s11604-023-01389-z.

Вклад авторов

Балабенко А.О. – обследование пациентов, анализ и статистическая обработка данных, написание текста статьи. Удодов В.Д. – разработка концепции и дизайна исследования, обследование пациентов, редактирование рукописи. Замышевская М.А., Зоркальцев М.А. – разработка концепции и дизайна исследования. Завадовская В.Д. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Балабенко Артём Олегович – аспирант, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, balabenko.96@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6206-6772>

Удодов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Udodov.vd@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1321-7861>

Замышевская Мария Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Zamyshetskayamari@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7582-3843>

Зоркальцев Максим Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Zorkaltsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>

Завадовская Вера Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Wdzav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-7650>

(✉) **Балабенко Артём Олегович**, balabenko.96@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.04.2025;
одобрена после рецензирования 05.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616-089.819.843:611.833.46:611.833.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-14-20>

Анатомическое обоснование грудоспинного нерва как нерва-донора и мышечно-кожного нерва как нерва-реципиента

Горбунов Н.С.^{1,2}, Кобер К.В.³, Каспаров Э.В.², Ростовцев С.И.¹,
Горбунов Д.Н.¹, Лебедева Д.Н.⁴

¹ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр (КНЦ) Российской академии наук Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

³ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер (КККОД) им. А.И. Крыжановского Россия, 660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

⁴ Иркутский государственный медицинский университет (ИГМУ) Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

РЕЗЮМЕ

Цель – выявить соответствие диаметров у грудоспинного и мышечно-кожного нервов в зависимости от уровня ветвления.

Материалы и методы. На 121 препарате плечевого сплетения от 105 трупов мужчин и женщин в возрасте 40–97 лет измерен диаметр грудоспинного нерва на пяти, а мышечно-кожного – двух уровнях. У каждого показателя определена медиана межквартильного интервала $Me [Q_1; Q_3]$. Значимость различий в группах находили по U -тесту Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Сопряженность оценивали по коэффициенту Спирмена. При значении $0,7 \leq rs < 0,9$ связь расценивали как сильную, $0,5 \leq rs < 0,7$ – средней силы.

Результаты. Диаметр грудоспинного нерва изменяется на всем протяжении: в начальном отделе – 1,66 [1,66; 1,99] мм, перед разделением на ветви – 3,00 [2,65; 3,50] мм, на уровне внемышечных ветвей первого и второго порядков – 4,2 [3,2; 5,0] мм и 5,25 [4,50; 6,50] мм, внутримышечных ветвей первого порядка – 4,00 [3,50; 4,66] мм. Диаметр мышечно-кожного нерва в начальном отделе равен 3,0 [2,6; 3,3] мм, а перед клювовидно-плечевой мышцей – 2,7 [2,4; 3,0] мм. Общий диаметр вне- и внутримышечных ветвей грудоспинного нерва равен или больше толщины мышечно-кожного в 90,1–95,0%. Избыток общего диаметра ветвей грудоспинного нерва (0,05–8,0 мм) и фасцикулярная диссекция позволят сохранить по 1–2 внемышечные ветви первого и второго порядков, 1–4 внутримышечные ветви первого порядка.

Заключение. Диаметр грудоспинного нерва в начальном отделе меньше, чем у мышечно-кожного, но общая толщина его вне- и внутримышечных ветвей равна или больше на 0,05–8,0 мм в 90,1–95,0%. Разные уровни ветвления грудоспинного нерва способствуют протяженному переносу, а избыток диаметра с фасцикулярной диссекцией позволит сохранить функцию широчайшей мышцы спины.

Ключевые слова: грудоспинный нерв, мышечно-кожный нерв, уровни ветвления, широчайшая мышца спины, фасцикулярная диссекция

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ 127/24 от 25.09.2024).

Для цитирования: Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н. Анатомическое обоснование грудоспинного нерва как нерва-донора и мышечно-кожного нерва как нерва-реципиента. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-14-20>.

Anatomical substantiation of the thoracodorsal nerve as a donor nerve and the musculocutaneous nerve as a recipient nerve

Gorbunov N.S.^{1,2}, Kober K.V.³, Kasparov E.V.², Rostovtsev S.I.¹,
Gorbunov D.N.¹, Lebedeva D.N.⁴

¹ Krasnoyarsk State Medical University (KSMU) named after V.F. Voyno-Yasenetsky (KSMU)
1 P. Zheleznyak St., 660022 Krasnoyarsk, Russian Federation

² Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Scientific Center (KSC) of the Russian Academy of Sciences
3g P. Zheleznyak St., 660022 Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary (KRCOD) named after A.I. Kryzhanovsky
16 1st Smolenskaya St., 660133 Krasnoyarsk, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Medical University (ISMU)
1 Krasnogo Vosstaniya St., 664003 Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the correspondence in the diameter of the thoracodorsal and musculocutaneous nerves, depending on the level of branching.

Materials and methods. Using 121 preparations of the brachial plexus from 105 corpses of men and women aged 40–97 years, the diameter of the thoracodorsal nerve was measured at five levels, and the diameter of the musculocutaneous nerve was determined at two levels. For each parameter, the median and the interquartile range $Me [Q_1; Q_3]$ were determined. The significance of differences between the groups was found by the Mann – Whitney test. The differences were considered significant at $p < 0.05$. The correlation was evaluated by the Spearman's rank correlation coefficient. At $0.7 \leq rs < 0.9$, the correlation was regarded as strong, at $0.5 \leq rs < 0.7$ – as moderate.

Results. The diameter of the thoracodorsal nerve varied throughout its length: in the initial section, it was 1.66 [1.66; 1.99] mm, before branching – 3.00 [2.65; 3.50] mm, at the first- and second-order extramuscular branches – 4.2 [3.2; 5.0] mm and 5.25 [4.50; 6.50] mm, at the first-order intramuscular branches – 4.00 [3.50; 4.66] mm. The diameter of the musculocutaneous nerve in the initial section was 3.0 [2.6; 3.3] mm, and before the coracobrachialis muscle – 2.7 [2.4; 3.0] mm.

The total diameter of the extra- and intramuscular branches of the thoracodorsal nerve was equal to or greater than the thickness of the musculocutaneous nerve in 90.1–95.0% of cases. Excess total diameter of the branches of the thoracodorsal nerve (0.05–8.0 mm) and fascicular dissection make it possible to preserve 1–2 first- and second-order extramuscular branches and 1–4 first-order intramuscular branches.

Conclusion. The diameter of the thoracodorsal nerve in the initial section is smaller than that of the musculoskeletal nerve, but the total thickness of its extra- and intramuscular branches is equal to or greater by 0.05–8.0 mm in 90.1–95.0% of cases. Different levels of branching of the thoracodorsal nerve contribute to extended transfer, and an excess diameter with fascicular dissection will preserve the function of the latissimus dorsi muscle.

Keywords: thoracodorsal nerve, musculocutaneous nerve, levels of branching, latissimus dorsi muscle, fascicular dissection

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at KSMU named after V.F. Voyno-Yasenetsky (Minutes No. 127/24 dated September 25, 2024).

For citation: Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N. Anatomical substantiation of the thoracodorsal nerve as a donor nerve and the musculocutaneous nerve as a recipient nerve. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-14-20>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на обнадеживающие и предсказуемые результаты хирургического лечения поврежденных нервов, по-прежнему актуальными остаются вопросы относительно выбора донора [1, 2]. В многочисленных работах указаны основные требования, которым должны соответствовать потенциальные нервы-доноры [3–5]. Прежде всего, они должны быть достаточными по длине, соответствовать диаметру реципиента и минимально нарушать функцию мышц, иннервируемых нервом-донором [6].

Грудоспинальный нерв (TDN) является смешанным нервом, который содержит достаточное количество чувствительных (85%) и двигательных (15%) волокон, имеет удобное расположение и оптимальные размеры, что позволяет использовать его в качестве донора, в том числе и при переносе в позицию поврежденного мышечно-кожного нерва (MCN) [7–9]. Строение TDN изучено очень подробно. Установлено, что этот нерв формируется из спинномозговых нервов C_7 , C_8 и реже – C_6 – C_8 , длина его составляет 12,3–14,1 см, диаметр – 2,1–3,0 мм, количество внесмышечных ветвей – 1–4, а миелиновых волокон – 1530–9974 [8, 10, 11]. Однако, несмотря на проведенные исследования, отсутствуют сведения о диаметре TDN на разных уровнях ветвления, что затрудняет выбор его в качестве нерва-донора.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования является выявление соответствия диаметров у TDN и MCN в зависимости от уровня ветвления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анатомическое исследование выполнено на 105 трупах людей (мужчин – 66, женщин – 39) в возрасте 40–97 лет, 121 препарате плечевого сплетения (105 с правой стороны и 16 – с левой) в отделении экспертизы трупов Красноярского краевого бюро судебномедицинской экспертизы и на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Продолжительность времени от смерти людей до исследования составила до 20 ч, а хранение трупов осуществлялось в холодильной камере при температуре 3–5 °С. Причиной смерти у всех людей были общесоматические заболевания без повреждений головы, шеи, верхних конечностей и грудной клетки. Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 127/24 от 25.09.2024).

У трупов людей проводили анатомическое послойное препарирование всех элементов плечевого сплетения с выделением TDN и MCN (рис.). Особое внимание уделяли вне- и внутримышечным ветвям TDN.

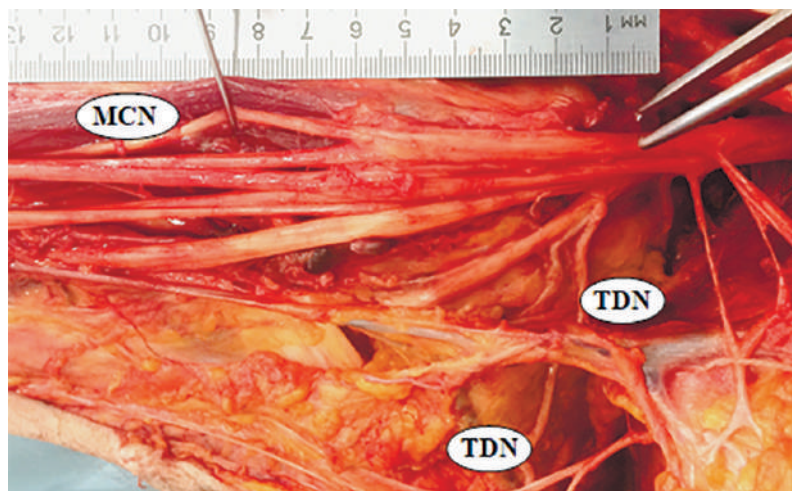


Рисунок. Мышечно-кожный (MCN) и грудоспинальный (TDN) нервы правого плечевого сплетения трупа мужчины 62 лет

С помощью микроскопа NTB-4B (Китай) у TDN и MCN удаляли эпиневирий и оставляли периневирий. Электронным штангенциркулем определяли длину разных участков TDN на всем протяжении. С помощью окулярной линейки микроскопа измеряли диаметр TDN на пяти уровнях: 1 – сразу после отхождения от заднего пучка; 2 – перед разделением на внемышечные ветви; 3 – после разделения на внемышечные ветви первого порядка; 4 – после разделения на внемышечные ветви второго порядка; 5 – после разделения на внутримышечные ветви первого порядка. На последних трех уровнях определяли общий диаметр всех ветвей. Диаметр MCN определяли на двух уровнях: 1 – после отхождения от латерального пучка; 2 – перед проникновением в клювовидно-плечевую мышцу.

После измерения диаметров нервов у каждого препарата плечевого сплетения ($n = 121$) проводилось попарное сравнение показателей толщины нерва-донора – TDN на пяти уровнях с аналогичными показателями нерва-реципиента – MCN на двух уровнях. Определяли абсолютное и относительное (в %) количество препаратов, у которых диаметр нерва-донора был равен, больше или меньше, чем у нерва-реципиента.

Выводы исследования получены на основании статистической обработки данных всей выборочной совокупности, так как не выявлено значимых половых, возрастных и билатеральных особенностей диаметров TDN и MCN (от $p = 0,08$ до $p = 1,0$). Все полученные данные занесены в программу MS Excel 12.0 (Microsoft Corporation, США) и с помощью программы Statistica for Windows 12.0 (StatSoft, США) проверены показатели на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка, а в дальнейшем использовали непараметрические методики. У каждого показателя определили минимальные и максимальные значения, медиану интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Значимость различий между диаметрами нервов находили по U -тесту Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Сопряженность между диаметром TDN, протяженностью его участков оценивали по коэффициенту Спирмена (rs). При значении коэффициента $0,7 \leq rs < 0,9$ связь расценивали как сильную, $0,5 \leq rs < 0,7$ – средней силы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование выявило, что диаметр TDN значимо изменяется на всем протяжении до широчайшей мышцы спины. После отхождения от заднего пучка плечевого сплетения диаметр TDN колеблется в диапазоне от 0,83 до 3,33 мм, а меди-

ана составляет 1,66 [1,66; 1,99] мм. В дистальном направлении диаметр TDN увеличивается и перед разделением на внемышечные ветви, через 9,5 [8,3; 11,0] см от места образования, достигает 3,00 [2,65; 3,50] мм ($p < 0,001$). После разделения TDN общий диаметр внемышечных ветвей первого порядка через 12,5 [11,5; 14,3] см составляет 4,2 [3,2; 5,0] мм ($p < 0,001$), второго порядка через 14,1 [11,5; 15,5] см – 5,25 [4,50; 6,50] мм ($p < 0,001$), а внутримышечных ветвей первого порядка через 18,7 [16,3; 21,0] см – 4,00 [3,50; 4,66] мм ($p < 0,001$). Корреляционный анализ выявил сильную и незначимую сопряженность между протяженностью и диаметром TDN ($rs = 0,828$; $p = 0,083$).

Диаметр MCN после отхождения от латерального пучка варьирует от 1,5 до 5,0 мм, медиана равняется 3,0 [2,6; 3,3] мм, а через 6,0 [4,5; 7,8] см, перед клювовидно-плечевой мышцей – 2,7 [2,4; 3,0] мм ($p < 0,001$). Статистический анализ показал, что эти значения больше диаметра TDN в начальном отделе ($p < 0,001$), равны и меньше перед разделением его на ветви ($p = 0,167$ и $p < 0,001$) и меньше на всех последующих уровнях ($p < 0,001$).

При попарном сравнении двух нервов каждого препарата плечевого сплетения установлено, что в качестве нерва-донора TDN подходит на уровне внемышечных ветвей первого и второго порядков, внутримышечных ветвей первого порядка, общие диаметры которых равны или больше на 0,05–8,0 мм толщины MCN в начальном отделе в 90,1–92% и перед клювовидно-плечевой мышцей – 93,4–95% (таблица).

Т а б л и ц а

Соответствие диаметров TDN и MCN на разных уровнях, n (%)

Диаметр TDN	Диаметр MCN на уровне	
	начального отдела	перед клювовидно-плечевой мышцей
на уровне:		
– начального отдела ($n = 121$):		
совпадает или больше на 0,06–1,82 мм,	7 (5,8)	10 (8,3)
меньше на 0,01–3,51 мм;	114 (94,2)	111 (91,7)
– перед разделением ($n = 113$):		
совпадает или больше на 0,06–2,8 мм,	69 (61,1)	81 (71,7)
меньше на 0,1–2,0 мм;	44 (38,9)	32 (28,3)
– внемышечных ветвей первого порядка ($n = 113$):		
совпадает или больше на 0,1–4,3 мм,	102 (90,3)	106 (93,8)
меньше на 0,05–1,2 мм;	11 (9,7)	7 (6,2)
– внемышечных ветвей второго порядка ($n = 64$):		
совпадает или больше на 0,3–8,0 мм,	59 (92)	61 (95)
меньше на 0,1–2,5 мм;	5 (8)	3 (5)

Окончание таблицы

Диаметр TDN	Диаметр MCN на уровне	
	начального отдела	перед ключовидно-плечевой мышцей
– внутримышечных ветвей первого порядка ($n = 121$):	109	
совпадает или больше на 0,05–4,66 мм,	(90,1)	113 (93,4)
меньше на 0,07–1,87 мм	12 (9,9)	8 (6,6)

ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление функции сгибания в локтевом суставе у пациентов с повреждением плечевого сплетения имеет первостепенное значение [12, 13]. Для восстановления функции мышц – сгибателей плеча в клинической практике с превосходными функциональными результатами применяется перенос пучков локтевого и срединного нервов [14, 15]. Если двигательная функция указанных нервов не сохраняется, в качестве альтернативных донорских нервов используют межреберные, диафрагмальный, добавочный, медиальный грудной, контралатеральный спинномозговой C_7 и TDN [10, 16–18].

Нами в качестве нерва-донора для переноса в позицию MCN выбран TDN по двум причинам. Во-первых, в имеющихся работах доказано, что длины TDN с внемышечными ветвями в 95% случаев достаточно для переноса в позицию MCN [8]. Во-вторых, это противоречивые данные относительно диаметра и достаточности соотношения нервных волокон у этих двух нервов [7, 10].

Хотя в TDN и меньше двигательных волокон, чем в мышечно-кожном, имеются данные о том, что нормальная мышечная активность может быть достигнута примерно при 30% иннервации двигательных нейронов [19]. У грудоспинного нерва количество двигательных волокон составляет 58% от аналогичных у мышечно-кожного, и, следовательно, их достаточно для сохранения функции сгибателей плеча. В другой работе при сопоставлении количества аксонов с клиническими результатами восстановления силы сгибания локтя рекомендуется пороговое соотношение двигательных волокон в нерве-доноре и нерве-реципиенте 0,7 : 1,0 [20]. У грудоспинного нерва это соотношение составляет 0,6 : 1,0, что ниже требуемого условия. Для восстановления сгибания в локте разработана двойная пересадка пучков от локтевого и срединного нервов [21]. Учитывая эти результаты, можно предложить использовать TDN в качестве добавочного нерва-донора.

Однако количество аксонов пропорционально диаметру нерва, и поэтому толщина донора и реципи-

ента должны совпадать [6]. M.S. Sporer и соавт. без указания, в позицию какого нерва переносится TDN, отмечают, что его длина и площадь поперечного сечения не подходят для фасцикулярного переноса [22].

Учитывая противоречивые данные литературы, мы изучили на 121 препарате плечевого сплетения от 105 трупов людей диаметр TDN на пяти, а MCN – двух уровнях. Установлено, что диаметр TDN варьирует от 0,83 до 3,33 мм, а медиана составляет 1,66 [1,66; 1,99] мм. Если сравнить полученные данные с известными, то опять выявляется противоречивость в результатах. Так, M. Samardzic и соавт. на 15 трупах установили, что диаметр TDN колеблется в диапазоне от 2,1 до 3,0 мм [23]. После удаления эпинеурия и в некоторых случаях перинеурия на 20 препаратах от 17 трупов K.-S. Lee установил, что диаметр TDN колеблется от 1,16 до 1,92 мм, а медиана составляет 1,45 [1,33; 1,65] мм. Это значимо ($p < 0,001$) меньше полученных нами данных [24]. M. Dancker и соавт. выявили на 28 препаратах от 14 трупов, что диаметр TDN и нижнего подлопаточного нерва составляет $2,5 \pm 0,4$ мм (диапазон 1,6–3,5 мм) [25].

Диаметр MCN в начальном отделе варьирует от 1,5 до 5,0 мм, медиана равняется 3,0 [2,6; 3,3] мм, что значимо больше ($p < 0,001$), чем у TDN в соотношении 0,6 : 1,0. В ранее выполненных работах также отмечается противоречивость результатов. Так, V. Macchi и соавт. определили, что у шести трупов средний диаметр MCN, который делится на ветви, составляет $1,96 \pm 0,2$ мм, а при стволовом варианте (шесть трупов) – $2,86 \pm 0,3$ мм [26]. H. Namazi и соавт. на 10 препаратах плечевого сплетения выявили, что диаметр MCN равняется $1,8 \pm 0,7$ мм [27]. E. Clarke и соавт. на одном трупе установили, что диаметр MCN равняется 2,49 мм, а на другом – 4,87 мм [28]. L. Foroni и соавт. на 26 трупах определили, что диаметр нерва колеблется от 2 до 4 мм [29]. По данным A. Hansasuta и соавт., полученным после препарирования 35 препаратов от 18 трупов, выявили, что диаметр варьирует от 3,0 до 5,5 мм, а среднее значение – 4,3 мм [30]. J.-P. Lee и соавт. установили половые отличия, которые проявляются тем, что у мужчин ($n = 6$) диаметр MCN равняется $4,3 \pm 1,1$ мм (диапазон 2,5–6,0), а у женщин ($n = 6$) – $3,1 \pm 1,5$ мм (диапазон 1,6–4,0) [31].

Разброс показателей, очевидно, связан с разным количеством объектов и уровнем измерения, а также и методикой препарирования, которая у одних исследователей предусматривает удаление эпинеурия, а у других оболочка нерва сохраняется.

Проведенное исследование выявило, что чем ближе к широчайшей мышце спины, тем у TDN общий

диаметр вне- и внутримышечных ветвей значимо ($p < 0,001$) больше, и этого достаточно для переноса в позицию MCN. Значительное преобладание диаметра ветвей TDN (0,05–8,0 мм) в 90,1–95,0% позволяет хирургу индивидуально подходить к фасцикулярному переносу с максимальным сохранением функции широчайшей мышцы спины. Так, избыток общего диаметра TDN позволит с помощью фасцикулярной диссекции из 2–4 сохранить 1–2 внемышечные ветви первого порядка (диаметр 1,00 [0,75; 1,25] мм), из 2–4 – 1–2 ветви второго порядка (диаметр 0,75 [0,5; 1,0] мм) и из 2–7 – 1–4 внутримышечные ветви первого порядка (диаметр 0,57 [0,5; 0,66] мм).

Таким образом, проведенное исследование доказывает, что TDN как нерв-донор соответствует с избытком по диаметру MCN как нерву-реципиенту на уровне вне- и внутримышечных ветвей, а его фасцикулярная диссекция с учетом уровня ветвления позволит сохранить функцию широчайшей мышцы спины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диаметр грудоспинного нерва в начальном отделе меньше, чем у мышечно-кожного, но общая толщина его вне- и внутримышечных ветвей равна или больше на 0,05–8,0 мм в 90,1–95,0%. Разные уровни ветвления грудоспинного нерва способствуют протяженному переносу, а избыток диаметра с фасцикулярной диссекцией позволит сохранить функцию широчайшей мышцы спины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Makel M., Sukop A., Kachlik D., Waldauf P., Whitley A., Kaiser R. Possible donor nerves for axillary nerve reconstruction in dual neurotization for restoring shoulder abduction in brachial plexus injuries: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2022;45:1303–1312. DOI: 10.1007/s10143-021-01713-z.
2. Kehr A., Engelmann S., Knoedler L., Klein S.M., Anker A.M., Heidekrueger P. et al. The masseteric nerve for facial reanimation: Macroscopic and histomorphometric characteristics in 106 human cadavers and comparison of axonal ratio with recipient nerves. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2024;52:8–13. DOI: 10.1016/j.jcms.2023.09.001.
3. Zhang D., Varadharajan V., Bhardwaj P., Venkatramani H., Sabapathy S.R. Considerations in the selection of donor nerves for nerve transfer for reanimation of elbow and shoulder in traumatic brachial plexus injuries. *The Journal of Hand Surgery*. 2022;27(1):10–21. DOI: 10.1142/S242483552230002X.
4. Bertelli J.A., Tuffaha S., Sporer M., Seltser A., Cavalli E., Soldado F. et al. Distal nerve transfers for peripheral nerve injuries: indications and outcomes. *Journal of Hand Surgery*. 2024;49(6):721–733. DOI: 10.1177/17531934231226169.
5. Simao D.T., Heise C.O., Rodrigues J.C., Yamauti L.S., Villegas R.I., Cho A.B. et al. Functional and morphological evaluation of the trapezius muscle after spinal accessory nerve transfer to brachial plexus nerves. *Microsurgery*. 2024;44(2):e31152. DOI: 10.1002/micr.31152.
6. Kim S.-J., Bang J.-H., Yang H.-J., Moon S.-H., Choi Y.-R., Lee H.-Y. Anatomical considerations for nerve transfer in axillary nerve injury. *Scientific Reports*. 2024;14:1262. DOI: 10.1038/s41598-024-51923-w.
7. Gesslbauer B., Hruby L.A., Roche A.D., Farina D., Blumer R., Oskar C. et al. Axonal components of nerves innervating the human arm. *Annals of Neurology*. 2017;82(3):396–408. DOI: 10.1002/ana.25018.
8. Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В. Анатомические особенности выявления длины грудоспинного нерва в качестве нерва-донора. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(1):58–63. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-58-63.
9. Martinez J.P., Lovaglio A., Di Masi G., Mandolesi J., Zancolli P., Socolovsky M. Toracodorsal to long thoracic nerve transfer in a patient with traumatic injury: A case report. *Surgical Neurology International*. 2024;15(163). DOI: 10.25259/SNI_91_202.
10. Stamate T., Cristian D., Moraru N. Nerve transfers for restoring elbow flexion in brachial plexus palsy. In: Brachial plexus injury. New techniques and ideas; J. Bahm (ed.). London: United Kingdom, 2021;9–19. DOI: 10.5772/intechopen.98869.
11. Lin W., Li T., Qi W., Shen Y., Xu W. Hyperselective neurectomy of thoracodorsal nerve for treatment of the shoulder spasticity: anatomical study and preliminary clinical results. *Acta Neurochirurgica*. 2023;165:1179–1188. DOI: 10.1007/s00701-023-05553-2.
12. Acharya A.M., Hegde N., Bhat A. The recovery and independence of elbow flexion and forearm supination after Oberlin II transfer in brachial plexus injuries: a long term follow up study. *Musculoskeletal Surgery*. 2024. DOI: 10.1007/s12306-024-00863-9.
13. Lee C.Y.V., Cochrane E., Chew M., Bains R.D., Bourke G., Wade R.G. The Effectiveness of Different Nerve Transfers in the Restoration of Elbow Flexion in Adults Following Brachial Plexus Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Hand Surgery*. 2023;48(3):236–244. DOI: 10.1016/j.jhsa.2022.11.013.
14. Durner G., Gerst A., Ulrich I., Mayer B., Wirtz Ch.R., Konig R. et al. Restoring musculocutaneous nerve function in 146 brachial plexus operations – A retrospective analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2023;228:107677. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.107677.
15. Gohritz A., Laengle G., Boesendorfer A., Gesslbauer B., Gstoettner C., Politikou O. et al. Nerve transfers for brachial plexus reconstruction in patients over 60 years. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13:659. DOI: 10.3390/jpm13040659.
16. Fochtmann-Frana A., Pretterklieber B., Radtke C., Pretterklieber M.L. Phrenic Nerve Transfer to Musculocutaneous Nerve: An Anatomical and Histological Study. *Life*. 2023;13:1892. DOI: 10.3390/life13091892.
17. Bhatia A., Kulkarni A., Zancolli P., Martinez R.R., Clifton J., El-Gammal T. et al. The Effect of Age and the Delay before Surgery on the Outcomes of Intercostal Nerve Transfers to the Musculocutaneous Nerve: A Retrospective Study of 232 Cases of Posttraumatic Total and Near-total Brachial Plexus Injuries. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2020;53(02):260–265. DOI: 10.1055/s-0040-1716081.

18. Thammaroj T., Jianmongkol S., Vinitpairot Ch. The outcome of spinal accessory nerve transfer to the musculocutaneous nerve in birth brachial plexus palsy. *The Journal of Hand Surgery*. 2024. DOI: 10.1016/j.jhsa.2024.04.017.
19. Tötösy de Zepetnek J.E., Zung H.V., Erdebil S., Gordon T. Innervation ratio is an important determinant of force in normal and reinnervated rat tibialis anterior muscles. *Journal of Neurophysiology*. 1992;67(5):1385–1403. DOI: 10.1152/jn.1992.67.5.1385.
20. Schreiber J.J., Byun D.J., Khair M.M., Rosenblatt L., Lee S.K., Wolfe S.W. Optimal axon counts for brachial plexus nerve transfers to restore elbow flexion. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(1):135e–141e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000795.
21. Donnelly M.R., Rezzadeh K.T., Vieira D., Daar D., Hacquebord J. Is one nerve transfer enough? A systematic review and pooled analysis comparing ulnar fascicular nerve transfer and double ulnar and median fascicular nerve transfer for restoration of elbow flexion after traumatic brachial plexus injury. *Microsurgery*. 2020;40:361–369. DOI: 10.1002/micr.30536.
22. Sporer M.E., Brugger P.C., Aman M., Fuchssteiner Ch.F., Festin Ch., Gstöettner C. et al. Fascicular shifting in the reconstruction of brachial plexus injuries: an anatomical and clinical evaluation. *Journal of Neurosurgery*. 2023;139(2):544–553. DOI: 10.3171/2022.11.JNS221312.
23. Samardzic M., Antunovic V., Joksimovic M., Bacetic D. Donor nerves in the reinnervation of brachial plexus. *Neurological Research*. 1986;8(2):117–122. DOI: 10.1080/01616412.1986.117.
24. Lee K.-S. Variation of the spinal nerve compositions of thoracodorsal nerve. *Clinical Anatomy*. 2007;20:660–662. DOI: 10.1002/ca.20484.
25. Dancker M., Lambert S., Brenner E. The neurovascular anatomy of the teres major muscle. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2015;24(3):e57–e67. DOI: 10.1016/j.jse.2014.07.001.
26. Macchi V., Tiengo C., Porzionato A., Parenti A., Stecco C., Bassetto F. et al. Musculocutaneous nerve: Histotopographic study and clinical implications. *Clinical Anatomy*. 2007;20:400–406. DOI: 10.1002/ca.20402.
27. Namazi H., Sajadizadeh E., Dehghanian A., Fereidooni M., Akbarzadeh A. Feasibility of medial pectoral nerve to musculocutaneous nerve transfer using medial antebrachial cutaneous nerve of forearm graft: histopathologic and anatomical evaluation. *Turkish Neurosurgical*. 2021;31(6):913–917. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.32731-20.3.
28. Clarke E., Tubbs R.S., Radek M., Haładaj R., Tomaszewski M., Wyśiadecki G. Unusual formation of the musculocutaneous and median nerves: a case report refined by intraneural dissection and literature review. *Folia Morphologica*. 2020:1–12. DOI: 10.5603/FM.a2020.0121.
29. Foroni L., de Oliveira A.J.M., Siqueira M.G., Martins R.S., Heise C.O. Fascicular anatomy of the musculocutaneous nerve in its origin in lateral cord. Could it be used for better surgical results? *Operative Neurosurgery*. 2021;21(4):e321–e326. DOI: 10.1093/ons/opab181.
30. Hansasuta A., Tubbs R.Sh., Grabb P.A. Surgical Relationship of the Medial Pectoral Nerve to the Musculocutaneous Nerve: A Cadaveric Study. *Neurosurgery*. 2001;48(1):203–207. DOI: 10.1097/00006123-200101000-00037.
31. Lee J.-P., Chang J.-Ch., Cho S.-J., Park H.-K., Choi S.-K., Bae H.-G. A morphometric aspect of the brachial plexus in the periclavicular region. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2009;46:130–135. DOI: 0.3340/jkns.2009.46.2.130.

Вклад авторов

Горбунов Н.С. – разработка концепции, утверждение окончательного варианта рукописи. Кобер К.В. – проведение исследования, подготовка и редактирование текста рукописи. Каспаров Э.В. – разработка дизайна, подготовка и редактирование текста рукописи. Ростовцев С.И., Лебедева Д.Н. – проведение исследования. Горбунов Д.Н. – подготовка и редактирование текста рукописи.

Информация об авторах

Горбунов Николай Станиславович – д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; вед. науч. сотрудник, НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, gorbunov_ns@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0003-2542-0247>.

Кобер Кристина Владимировна – канд. мед. наук, онколог-хирург, КККОД им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск, k-kober@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5209-182X>.

Каспаров Эдуард Вильямович – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск, rsimpn@scn.ru, <http://orcid.org/0000000259881688>.

Ростовцев Сергей Иванович – д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, rostovcev.1960@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1462-7379>.

Горбунов Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Dr_gorbunov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5570-5425>.

Лебедева Дарья Николаевна – ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ИГМУ, г. Иркутск, bolonevadasha@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0004-6580-0591>.

(✉) Горбунов Николай Станиславович, gorbunov_ns@mail.ru

Поступила в редакцию 17.12.2024;
одобрена после рецензирования 13.05.2025;
принята к публикации 29.05.2025

УДК 616.12-008.313.2:616.24-008.47:616.12-008.46-073.43-8-037
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-21-30>

Эхокардиографические предикторы недиагностированной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий и жалобами на одышку

Давлетова М.А.¹, Ставцева Ю.В.^{1,2}, Сафарова А.Ф.¹, Тимофеева Т.М.^{1,2}, Кобалава Ж.Д.¹

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

² Университетская клиническая больница (УКБ) им. В.В. Виноградова (филиал) Российского университета дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы
Россия, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, 61

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить частоту встречаемости и эхокардиографические предикторы ранее недиагностированной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической одышкой.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 85 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП и хронической одышкой, госпитализированных для проведения кардиоверсии. Всем участникам выполнялась трансторакальная эхокардиография в сочетании с методом спекл-трекинга для анализа продольной деформации левого предсердия (ПД ЛП). Вероятность СНсФВ оценивалась с помощью алгоритма HFA-PEFF. Для динамического наблюдения за пациентами были выделены три временные точки: во время фибрилляции предсердий, через 24 ч после кардиоверсии и через 1 мес наблюдения.

Результаты. Высокая вероятность СНсФВ была выявлена у 78,7% пациентов (67 из 85). В этой группе зарегистрированы статистически значимо более высокие уровни NT-proBNP, более высокие баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также более низкие показатели ПД ЛП, более высокий индекс жесткости ЛП по сравнению с пациентами с низкой и промежуточной вероятностью СНсФВ. При динамическом наблюдении через 1 мес после кардиоверсии ($n = 55$) количество баллов по алгоритму HFA-PEFF оставалось неизменным, несмотря на статистически значимое снижение уровня NT-proBNP. Наибольшую прогностическую значимость для выявления пациентов с высокой вероятностью сердечной недостаточности продемонстрировал индекс жесткости ЛП, с отношением шансов 34,5 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,5–478,7) во время ФП и 193,1 (95% ДИ 7,3–1207) при синусовом ритме.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности ранее недиагностированной СНсФВ среди пациентов с ФП, госпитализированных для кардиоверсии. Вероятность СНсФВ существенно не изменялась в течение месяца после восстановления синусового ритма. Индекс жесткости ЛП обладает высокой диагностической ценностью для верификации СНсФВ у данной категории пациентов и может рассматриваться как дополнительный критерий при использовании стандартного алгоритма HFA-PEFF.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиоверсия, деформация левого предсердия, шкала HFA-PEFF

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

✉ Давлетова Марианна Александровна, maridavletova@mail.ru

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института РУДН (протокол № 16 от 16.03.2023).

Для цитирования: Давлетова М.А., Ставцева Ю.В., Сафарова А.Ф., Тимофеева Т.М., Кобалава Ж.Д. Эхокардиографические предикторы недиагностированной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий и жалобами на одышку. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):21–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-21-30>.

Echocardiographic predictors of undiagnosed heart failure with preserved ejection fraction in hospitalized atrial fibrillation patients with dyspnea

Davletova M.A.¹, Stavtseva Y.V.^{1,2}, Safarova A.F.¹, Timofeeva T.M.^{1,2}, Kobalava Zh.D.¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University)
6 Miklouho-Maclay St., 117198 Moscow, Russian Federation

² Vinogradov City Clinical Hospital, RUDN University
61 Vavilov St., 117292 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to evaluate the prevalence and echocardiographic predictors of previously undiagnosed heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic dyspnea.

Material and methods. This prospective observational study included 85 patients hospitalized for cardioversion with paroxysmal or persistent AF and chronic dyspnea. All participants underwent transthoracic speckle-tracking echocardiography of left atrial longitudinal strain (LAS). HFpEF probability was assessed using the HFA-PEFF algorithm. Dynamic follow-up of diastolic function was performed at three predefined time points: during AF paroxysm, 24 hours post-cardioversion, and one-month post-cardioversion.

Results. High probability of HFpEF was identified in 78.7% of patients (67 out of 85). These patients exhibited significantly higher NT-proBNP levels, greater CHA₂DS₂-VASc score, as well as more impaired LAS parameters and elevated left atrial stiffness index compared to low-intermediate HFpEF probability groups. At one-month follow-up after cardioversion ($n = 55$), while NT-proBNP levels significantly declined, overall HFpEF probability remained unchanged. Left atrial stiffness index demonstrated the strongest independent predictive value in verifying high probability HFpEF, with remarkable discriminative capacity both during AF (OR = 34.5; 95% CI 2.5–478.7) and after sinus rhythm restoration (OR = 193.1; 95% CI 7.3–1,207).

Conclusion. This study reveals high prevalence of undiagnosed HFpEF among AF patients undergoing cardioversion, with disease probability persisting despite rhythm control during one-month follow-up. The left atrial stiffness index is as a valuable diagnostic marker for HFpEF detection in this population, potentially enhancing standard HFA-PEFF algorithm.

Keywords: atrial fibrillation, heart failure with preserved ejection fraction, cardioversion, left atrial strain, HFA-PEFF score

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of RUDN University Medical Institute (Minutes No. 16 dated March 16, 2023).

For citation: Davletova M.A., Stavtseva Y.V., Safarova A.F., Timofeeva T.M., Kobalava Zh.D. Echocardiographic predictors of undiagnosed heart failure with preserved ejection fraction in hospitalized atrial fibrillation patients with dyspnea. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):21–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-21-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Верификация диагноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и жалобами на одышку может вызывать значительные затруднения, поскольку оба состояния широко распространены у лиц пожилого возраста, сопровождаются сходными симптомами и могут являться непосредственными причинами друг друга [1–5]. При этом в настоящее время вопросы об обратимости явлений сердечной недостаточности после кардиоверсии по мере нормализации функции левого предсердия (ЛП) и, как следствие, целесообразности верификации СНсФВ на этапе госпитализации для проведения кардиоверсии остаются недостаточными изученными.

Кроме того, у указанной категории больных нередко встречаются коморбидные состояния (хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, ожирение), затрудняющие корректную интерпретацию генеза одышки. Исходя из вышеизложенного, представляется крайне важной оптимизация выявления СНсФВ в данной популяции пациентов с целью своевременной модификации медикаментозной терапии [1, 2, 6].

Известно, что у пациентов с СНсФВ отмечаются фиброз, ремоделирование, перегрузка и нарушение функции ЛП. Эти изменения можно оценить посредством как параметров, которые уже широко используются в клинической практике, так и показателей, роль которых требует дальнейшего изучения. Среди них особый интерес представляет оценка продольной деформации (ПД) ЛП посредством *speckle tracking*-эхокардиографии [7–10].

ПД ЛП – перспективный эхо-маркер, который отражает не только функцию ЛП, но также давление наполнения левого желудочка (ЛЖ). Данный маркер может применяться в качестве параметра, дополняющего валидированные клинические инструменты, в частности шкалы H_2FPEF и $HFA-PEFF$, предложенные для диагностики СНсФВ [11, 12]. Кроме того, ПД ЛП, вероятно, является более чувствительным маркером диастолической дисфункции в сравнении с общепринятыми показателями оценки морфологии ЛП и ЛЖ [3, 13]. Так, в отдельных исследованиях продемонстрирована высокая точность метода оценки ПД ЛП в дифференциальной диагностике между СНсФВ и другими причинами одышки у пациентов с синусовым ритмом [14–16]. Однако данные о ценности метода у пациентов с ФП требуют дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – оценить частоту встречаемости и эхокардиографические предикторы

ранее недиагностированной СНсФВ у пациентов с ФП и хронической одышкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После скрининга 171 человека в проспективном наблюдательном исследовании приняли участие 85 пациентов в возрасте ≥ 55 лет с пароксизмальной или персистирующей формами ФП и жалобами на хроническую одышку, последовательно госпитализированных в отделение кардиореанимации на базе Университетского клинического центра им. В.В. Виноградова (филиал) РУДН для проведения кардиоверсии в период с марта 2023 г. по май 2024 г. В итоговый анализ данных были включены 55 пациентов, завершивших наблюдение в течение месяца. Выбор метода для восстановления синусового ритма (фармакологическая или электрическая кардиоверсия) осуществлялся в соответствии с практикой, указанной в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России.

В качестве основных критериев исключения использовались ранее диагностированная сердечная недостаточность, невозможность восстановления и устойчивого удержания синусового ритма при последующем наблюдении (эпизоды ФП, требующие повторной кардиоверсии), систолическая дисфункция ЛЖ, наличие потенциально обратимых причин ФП (например, электролитные нарушения, тиреотоксикоз), тяжелые сопутствующие заболевания (например, тяжелая анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, активное онкозаболевание). Через один месяц после выписки из стационара был запланирован визит для определения динамических изменений лабораторных и эхокардиографических параметров.

В базе данных исследования регистрировали основные клинико-демографические данные изучаемой популяции. Дополнительно учитывались длительность анамнеза и форма ФП, а также наличие сопутствующих заболеваний. Выраженность одышки определяли в соответствии с классификацией NYHA. В ходе исследования фиксировали рутинные лабораторные показатели на момент госпитализации, а также динамические изменения NT-proBNP (на момент поступления, на следующий день и через месяц после кардиоверсии). На основании клинико-лабораторных параметров у всех пациентов выполнялась оценка риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений по шкалам CHA_2DS_2 -VASc и HAS-BLED соответственно.

При электрокардиографии (ЭКГ) оценивали морфологию комплекса QRS и продолжительность базовых интервалов (PQ, QRS, QT). Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполнялось на

оборудовании экспертного класса (GE Vivid E90, GE Healthcare, Хортон, Норвегия). Во время процедуры использовали стандартные проекции, обеспечивающие регистрацию необходимых параметров при оптимальном уровне визуализации. Метод оценки глобальной сократимости ЛЖ (метод Тейхольца или метод Симпсона) выбирали с учетом различных факторов (возможности визуализации, наличие нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ) в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении.

На основании тканевого доплера в апикальной четырехкамерной позиции по пиковой скорости Е-волны (Е) митрального клапана и среднему значению суммы латеральных и перегородочных митральных кольцевых пиковых скоростей в начале диастолы (e') оценивали отношение E/e' . Автономный анализ деформации проводили с использованием специального программного обеспечения для отслеживания ЛП и ЛЖ соответственно. При расчете глобальной деформации ЛЖ (LVGLS) интересующую область автоматически отслеживали между эндокардиальной и эпикардиальной границами ЛЖ, после чего получали карту «бычий глаз» вместе с GLS. Для оценки деформации ЛП были получены синхронизированные с ЭКГ изображения из апикального доступа в 4- и 2-камерной позициях. За нулевой уровень на графике деформации ЛП был установлен зубец R электрокардиограммы, после чего последовательно регистрировали фазы резервуара ЛП (LASr), кондукта (LAScd) и сокращения (LASct). Последний показатель оценивался только при синусовом ритме [17]. Индекс жесткости (ИЖ) ЛП рассчитывали как E/e' , деленное на LASr.

Вероятность СНсФВ оценивали по шкале HFA-PEFF. При промежуточной вероятности СНсФВ выполняли диастолический стресс-тест (ДСТ) по протоколу, предложенному в действующих российских и международных рекомендациях [12, 18, 19]. В качестве критерия положительного ДСТ использовали повышение $E/e' \geq 15$ (2 балла) или повышение $E/e' \geq 15$ с одновременным увеличением скорости трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с (3 балла).

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics (v. 27.0). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала $Me [IQR]$, качественные переменные – в формате абсолютного числа и процентного соотношения $n [\%]$. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий использовали критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок, критерий Вилкоксона для двух связанных выборок, критерий Фридмана с последующим апостериорным попарным сравнени-

ем (с учетом поправки Бонферрони) для трех связанных выборок. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$ (при поправке Бонферрони – $p < 0,017$).

Для определения независимых предикторов сохранения высокой вероятности СНсФВ через месяц наблюдения проводили логистический регрессионный анализ отдельно для параметров, зарегистрированных во время эпизода ФП и после кардиоверсии. В многофакторный анализ включали параметры с критерием статистической значимости $p < 0,1$. Для каждого независимого предиктора проводили ROC-анализ. Прогностическая способность переменных оценивалась на основании площади под кривой (AUC), оптимальные пороговые значения определяли посредством индекса Юдена.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института РУДН (протокол № 16 от 16.03.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Высокая вероятность СНсФВ по шкале HFA-PEFF была выявлена у 67 пациентов (78,7%). Из них исходно высокая вероятность СНсФВ отмечалась у 47, промежуточная вероятность с положительным ДСТ – у 20 человек. Промежуточная и низкая вероятность СНсФВ зарегистрирована в 16 и двух случаях соответственно. Через 1 мес эпизоды ФП были зарегистрированы у 30 пациентов (35,3%), из них 25 из группы 1 и пять человек – из группы 2. Таким образом, в итоговое наблюдение было включено 55 пациентов (из них 42 человека с высокой вероятностью СНсФВ, включая пациентов с положительным ДСТ, – группа 1; и 13 человек с низкой/промежуточной вероятностью СНсФВ – группа 2). Пациенты группы 1 характеризовались большими уровнями NT-proBNP (при поступлении и в динамике) и большим количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

Информация о динамике показателей, входящих в алгоритм HFA-PEFF, у пациентов с СНсФВ, а также эхокардиографических параметров деформации ЛП представлена в табл. 2. В течение одного месяца наблюдения медиана количества баллов по шкале HFA-PEFF не изменилась (5→5 баллов, $p > 0,05$). Переход из категории высокой вероятности в категорию умеренной вероятности СНсФВ отмечался только у трех пациентов за счет снижения уровня NT-proBNP. В ходе наблюдения отмечалась статистически значимая положительная динамика в отношении отдельных параметров алгоритма (NT-proBNP, e' латеральный), а также всех показателей деформации ЛП.

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов на момент включения в исследование			
Показатель	Группа 1, <i>n</i> = 42	Группа 2, <i>n</i> = 13	<i>p</i>
Возраст, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], лет	75,5 [68; 82]	73 [67; 75]	0,18
Женский пол, <i>n</i> (%)	29 (69,0)	6 (46,1)	0,24
Курение, <i>n</i> (%)	3 (7,1)	0 (0)	0,77
Характеристики сердечной недостаточности			
HFA-PEFF, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], баллы	6,0 [5,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,0001
ФК по NYHA, <i>n</i> (%)			
– II	29 (69)	11 (84,6)	0,46
– III	13 (31)	2 (15,4)	
NT-proBNP, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], пг/мл	1225 [568; 2225]	226 [171; 694]	<0,0001
Характеристики фибрилляции предсердий			
Форма ФП, <i>n</i> (%)			
– впервые выявленная (пароксизмальная или персистирующая);	9 (21,4)	4 (30,8)	0,75 0,91
– пароксизмальная;	34 (81,0)	11 (84,6)	
– персистирующая	8 (19,0)	2 (15,4)	
Длительность анамнеза ФП (включая пациентов с впервые выявленной ФП), <i>n</i> (%)			
– менее 1 года;	11 (26,2)	5 (38,5)	0,95
– 1–3 года;	13 (31,0)	5 (38,5)	
– более 3 лет	18 (42,8)	3 (23,0)	
Длительность эпизода ФП ≥ 48 ч, <i>n</i> (%)	17 (40,5)	2 (15,4)	0,18
CHA ₂ DS ₂ -VASc, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], баллы	4,0 [3,0; 5,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,014
HAS-BLED, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], баллы	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,66
Сопутствующие заболевания/состояния			
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	42 (100,0)	13 (100)	0,87
ИБС, <i>n</i> (%)	7 (16,6)	1 (7,7)	0,73
Ожирение, <i>n</i> (%)	17 (40,5)	3 (23,1)	0,42
СД второго типа, <i>n</i> (%)	6 (14,3)	0 (0)	0,35
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%)	4 (9,5)	1 (7,7)	0,73
ХБП (СКФ по EPI < 60 мл/мин/1,73 м ²), <i>n</i> (%)	24 (57,1)	4 (30,8)	0,18
Медикаментозная терапия			
иАПФ/БРА, <i>n</i> (%)	28 (66,7)	9 (69,2)	0,87
Бета-адреноблокаторы, <i>n</i> (%)	13 (31,0)	7 (53,8)	0,24
АМКР, <i>n</i> (%)	2 (4,8)	1 (7,7)	0,77
Тиазидные диуретики, <i>n</i> (%)	5 (12,0)	3 (23,1)	0,58
Петлевые диуретики, <i>n</i> (%)	6 (14,3)	0 (0)	0,35
БКК, <i>n</i> (%)	9 (21,4)	4 (30,8)	0,75
ААТ, <i>n</i> (%)	18 (42,9)	4 (30,8)	0,65
Антикоагулянты, <i>n</i> (%)	25 (59,5)	7 (53,8)	0,97

Примечание. ААТ – антиаритмическая терапия; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; HFA-PEFF – Heart Failure Association score (диагностический алгоритм сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса Европейского общества кардиологов); NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца). При значении $p < 0,05$ результат считался статистически значимым.

Таблица 2

Динамические изменения лабораторных и эхокардиографических показателей

Показатель	На момент поступления (во время эпизода ФП) – T1	24 ч после кардиоверсии – T2	1 мес после кардиоверсии – T3	<i>p</i>
NT-proBNP, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], пг/мл	1225 [560; 2297]	899,0 [330,5; 412,5]	374 [133; 1099]	<0,001*
Индекс объема ЛП, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], мл/м ²	40,0 [31,9; 45,2]	40,8 [33,7; 44,2]	37,0 [34,0; 43,0]	0,03#
ТМЖП, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], см	1,3 [1,1; 1,4]	–	1,2 [1,1; 1,3]	0,01
ТЗСЛЖ, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], см	1,1 [1,0; 1,2]	–	1,1 [1,0; 1,2]	НЗ
ИММЛЖ, <i>Me</i> [<i>IQR</i>], г/м ²	96,9 [82,3; 108,5]	–	96,0 [77,5; 108,5]	0,02

Окончание табл. 2

Показатель	На момент поступления (во время эпизода ФП) – T1	24 ч после кардиоверсии – T2	1 мес после кардиоверсии – T3	p
ОТС, Me [IQR]	0,48 [0,43; 0,55]	–	0,48 [0,42; 0,55]	НЗ
СДЛА, Me [IQR], мм рт. ст.	35,0 [28,7; 41,2]	–	35,5 [28,7; 41,2]	НЗ
Пиковая СТР, Me [IQR], м/с	2,8 [2,1; 3,6]	–	3,0 [2,4; 3,5]	НЗ
e' латеральный, Me [IQR], см/с	0,06 [0,05; 0,09]	0,07 [0,06; 0,09]	0,07 [0,05; 0,08]	<0,001**
e' септальный, Me [IQR], см/с	0,06 [0,05; 0,08]	0,07 [0,05; 0,08]	0,05 [0,04; 0,06]	<0,001##
E/e', Me [IQR]	11,4 [9,0; 14,0]	12,0 [9,3; 14,5]	11,6 [9,0; 14,5]	НЗ
GLS, Me [IQR], %	16 [14; 18]	–	–	–
LASr, Me [IQR], %	11,5 [8,0; 14,0]	15,5 [11,7; 21,2]	21,0 [17,0; 24,0]	<0,001*
LAS cd, Me [IQR], %	–7,0 [–10,0; –4,0]	–10,5 [–13,0; –8,0]	–13,0 [–14,5; –10,5]	<0,001*
LAS ct, Me [IQR], %	–	–5,0 [–8,0; –3,0]	–7,0 [–12,0; –4,5]	0,006
E/e' / LASr, Me [IQR]	1,0 [0,68; 1,7]	0,70 [0,52; 1,0]	0,53 [0,41; 0,78]	<0,001*

Примечание. T1, T2 и T3 – временные точки, соответствующие регистрации параметров на момент поступления (во время эпизода ФП), через 24 ч и 1 мес после кардиоверсии соответственно. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – левое предсердие; НЗ – статистически незначимо; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СТР – скорость трикуспидальной регургитации; T3СЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; E/e' – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка (трансмитральный поток) к средней скорости движения кольца митрального клапана; E/e' LASr – индекс жесткости левого предсердия; e' латеральный – скорость движения латеральной части кольца митрального клапана при использовании тканевой доплерографии; e' септальный – скорость движения медиальной части кольца митрального клапана при использовании тканевой доплерографии; GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка; LAScd – деформация кондуктивной фазы (left atrial conduit strain); LASct – деформация сократительной фазы (left atrial contraction strain); LASr – деформация резервуарной фазы (left atrial reservoir strain). Статистически значимые различия: * для T1 по сравнению с T2 и T3 и для T2 по сравнению с T3; # для T2 по сравнению с T3; ** для T1 по сравнению с T2; ## для T1 и T2 по сравнению с T3.

По данным логистического регрессионного анализа индекса жесткости ЛП являлся единственным независимым предиктором СНсФВ через один месяц динамического наблюдения у пациентов с ФП, перенесших кардиоверсию, как во время ФП, так и после восстановления синусового ритма (отношение шансов 34,5 [95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,5–478,7; $p = 0,008$] и 193,1 [95% ДИ

7,3–1207; $p = 0,008$] соответственно). На основании ROC-анализа были идентифицированы следующие пороговые значения индекса жесткости ЛП (рис.): $>1,10$ (площадь под кривой [AUC] 0,83; чувствительность: 49,1%; специфичность 100%) и $>0,48$ (0,86; чувствительность: 91,2%; специфичность 66,7%) во время ФП и синусового ритма соответственно.

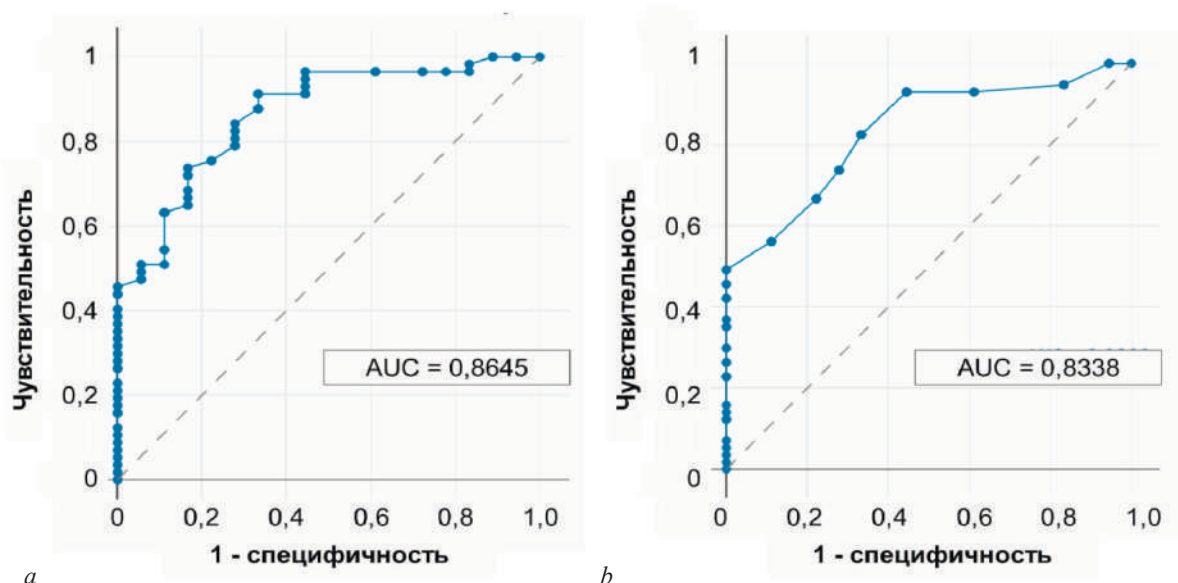


Рисунок. ROC-кривая для индекса жесткости левого предсердия, зарегистрированного во время: а – синусового ритма; б – эпизода фибрилляции предсердий

ОБСУЖДЕНИЕ

СНсФВ часто остается недиагностированной у пациентов с ФП, поскольку в клинической практике одышка, которая является основным проявлением сердечной недостаточности, может быть расценена исключительно как симптом ФП [20, 21]. В частности, в работе J.A. Naser и соавт. (2023) высокая вероятность СНсФВ отмечалась у 62% больных с данным нарушением сердечного ритма, и только в 5% случаев на момент включения в медицинской документации использовался код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, обозначающий СНсФВ [20].

В публикации Y.N.V. Reddy (2018) при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) гемодинамические признаки СНсФВ наблюдались у 64% пациентов с ФП и одышкой неясного генеза [21]. В нашей работе установлена высокая вероятность СНсФВ по шкале HFA-PEFF у большинства пожилых больных с ФП без предшествующего анамнеза сердечной недостаточности и жалобами на хроническую одышку, что согласуется с данными инвазивной диагностики. Так, при использовании золотого стандарта – КПОС с физической нагрузкой в положении лежа, СНсФВ может быть выявлена у 65–94% больных с ФП [21–23]. Кроме того, ФП сопряжена с 2,5-кратным увеличением риска развития клинически значимой диастолической дисфункции ЛЖ (3,4% в год) при динамическом наблюдении по сравнению с таковым при синусовом ритме [20]. Таким образом, полученные нами результаты и данные ранее опубликованных работ могут свидетельствовать в пользу необходимости активного скрининга СНсФВ у больных с ФП и хронической одышкой [20–24].

У пациентов с ФП СНсФВ может быть единственным фактором риска тромбоэмболических осложнений, требующим добавления антикоагулянтной терапии, и сама по себе является показанием к назначению препаратов, влияющих на прогноз [11, 12, 25]. Кроме того, во время эпизода ФП могут отмечаться изменения, способствующие развитию и прогрессированию сердечной недостаточности [24, 26]. Как следствие, особый интерес после кардиоверсии представляют изменения как отдельных маркеров СНсФВ с течением времени, так и вероятности СНсФВ в целом.

Действительно, восстановление синусового ритма может сопровождаться явлениями обратного ремоделирования левых отделов сердца [27–29]. При этом функциональные изменения ЛП и ЛЖ (E/e' и LA_{Sr}), наряду со снижением концентрации биомаркеров сердечной недостаточности, обычно предше-

ствует морфологическим (индекс объема ЛП), для которых могут потребоваться месяцы устойчивого синусового ритма. В отдельных работах непосредственно после кардиоверсии наблюдалось восстановление механической синхронии предсердий [30], а также увеличение LA_{Sr} [29, 31]. Последний, несмотря на динамическое улучшение, обычно не достигает нормальных значений, что может быть связано с феноменом оглушения миокарда предсердий, длительность которого может варьировать в зависимости от формы и продолжительности конкретного эпизода ФП, размеров предсердий и сопутствующей структурной патологии сердца [32, 33].

В нашей работе, несмотря на успешное восстановление синусового ритма во всех случаях (основной критерий включения), уменьшение вероятности СНсФВ по шкале HFA-PEFF от высокой до умеренной было документировано только у трех больных (4,5%) за счет снижения уровня NT-proBNP. В общей популяции исследования, помимо лабораторных изменений, отмечались разнонаправленные изменения скорости движения медиального и латерального отделов кольца митрального клапана, а также улучшение резервуарной, кондуитной и сократительной функций ЛП.

Полученные результаты, а также имеющаяся доказательная база свидетельствуют об ограниченной обратимости параметров СНсФВ после кардиоверсии [24–33], по крайней мере в краткосрочной перспективе, и необходимости рассмотреть максимально раннее назначение препаратов, влияющих на прогноз (антикоагулянты, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов) [11, 12]. Улучшение функции левого предсердия при восстановлении синусового ритма может поддерживать концепцию о необходимости раннего контроля ритма, продемонстрированную в исследовании EAST-AFNET 4 [34], где госпитализации по поводу сердечной недостаточности использовались в качестве компонента первичной конечной точки.

Среди эхокардиографических признаков СНсФВ отдельного внимания заслуживает ИЖ ($E/e'/LA_{Sr}$), который является интегральным показателем диастолической функции левых отделов сердца [6, 35–42]. В ряде работ у пациентов с СНсФВ установлена ассоциация этого параметра как с рецидивированием ФП после кардиоверсии или катетерной абляции [35, 36], так и с отдаленным прогнозом [37–39]. Кроме того, ИЖ изучался в рамках эхокардиографического скрининга СНсФВ как показатель, который может дополнять используемые в настоящее время модели оценки вероятности данного состояния [6, 40,

41]. Общепринятые нормативы ИЖ отсутствуют, однако у здоровых лиц он обычно не превышает 0,3.

СНсФВ сопровождается увеличением ИЖ, в которое может вносить дополнительный вклад нарушение резервуарной функции ЛП на фоне ФП, что объясняет различные референсные значения ИЖ, полученные в рамках ROC-анализа в нашем исследовании [31, 42]. Несмотря на несколько большую точность этого параметра непосредственно после кардиоверсии, наибольший интерес представляет возможность использования ИЖ во время ФП, поскольку в российской клинической практике обычно выполняется однократная эхокардиография перед восстановлением синусового ритма. В нашем исследовании ИЖ являлся единственным предиктором сохранения СНсФВ при динамическом наблюдении. Как следствие, этот показатель может представлять ценность в качестве дополнения к другим методам оценки вероятности СНсФВ и потенциальной замены ДСТ при промежуточной вероятности СНсФВ. Однако место ИЖ в рамках современных подходов к диагностике СНсФВ требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования включают относительно небольшой размер выборки, короткий срок наблюдения (1 мес) и отсутствие контрольной группы пациентов с постоянной формой ФП. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение долгосрочных эффектов кардиоверсии в сочетании с терапией СНсФВ на ремоделирование ЛП и клинические исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании у большинства пациентов пожилого возраста с ФП и жалобами на хроническую одышку отмечалась высокая вероятность СНсФВ по шкале HFA-PEFF, которая сохранялась при динамическом наблюдении после кардиоверсии, что наряду с ограниченными явлениями обратного ремоделирования левых отделов сердца, несмотря на устойчивое удержание синусового ритма, свидетельствует в пользу целесообразности активного скрининга СНсФВ в данной популяции с целью максимально раннего назначения препаратов, влияющих на прогноз. В контексте раннего выявления СН представляет интерес индекс жесткости, который может дополнять диагностические алгоритмы, предложенные в актуальных рекомендациях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reddy Y.N.V., Carter R.E., Obokata M., Redfield M.M., Borlaug B.A. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
2. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2019;40(40):3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.
3. Thomas L., Marwick T.H., Popescu B.A., Donal E., Badano L.P. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(15):1961–1977. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
4. Cleland J.G.F., Lyon A.R., McDonagh T., McMurray J.J.V. The year in cardiology: heart failure. *Eur. Heart J.* 2020;41(12):1232–1248. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz949.
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Reddy Y.N.V., Obokata M., Egbe A., Yang J.H., Pislaru S., Lin G. et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(7):891–900. DOI: 10.1002/ejhf.1464.
7. Carlisle M.A., Fudim M., DeVore A.D., Piccini J.P. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):447–456. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.03.005.
8. Sugumar H., Nanayakkara S., Prabhu S., Voskoboinik A., Kaye D.M., Ling L.H. et al. Pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure: dangerous interactions. *Cardiol. Clin.* 2019;37(2):131–138. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.01.002.
9. Bisbal F., Baranchuk A., Braunwald E., Bayés de Luna A., Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;75(2):222–232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.013.
10. Patel R.B., Alenezi F., Sun J.L., Alhanti B., Vaduganathan M., Oh J.K. et al. Biomarker Profile of Left Atrial Myopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the RELAX Trial. *J. Card. Fail.* 2020;26(3):270–275. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.12.001.
11. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
12. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumgartner H., Böhm M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
13. Singh A., Addetia K., Maffessanti F., Mor-Avi V., Lang R.M. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017;10(7):735–743. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014.

14. Reddy Y.N.V., Borlaug B.A., O'Connor C.M., Gersh B.J. Novel approaches to the management of chronic systolic heart failure: future directions and unanswered questions. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1764–1774. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz364.
15. Kurt M., Wang J., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2009;2(1):10–15. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813071.
16. Obokata M., Negishi K., Kurosawa K., Arima H., Tateno R., Ui G. et al. Incremental diagnostic value of la strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2013;6(7):749–758. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.04.006.
17. Badano L.P., Kolas T.J., Muraru D., Abraham T.P., Aurigemma G., Edvardsen T. et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/jeu042.
18. Nauta J.F., Hummel Y.M., van der Meer P., Lam C.S.P., Voors A.A., van Melle J.P. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(9):1303–1311. DOI: 10.1002/ejhf.1220.
19. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). *Кардиология.* 2020;60(12):48–63. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219.
20. Naser J.A., Lee E., Scott C.G., Kennedy A.M., Pellikka P.A., Lin G., Pislariu S.V. et al. Prevalence and incidence of diastolic dysfunction in atrial fibrillation: clinical implications. *Eur. Heart J.* 2023;44(48):5049–5060. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad592.
21. Reddy Y.N.V., Obokata M., Gersh B.J., Borlaug B.A. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation.* 2018;137(5):534–535. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030093.
22. Sugumar H., Nanayakkara S., Vizi D., Wright L., Chieng D., Leet A. et al. A prospective STudy using invASive haemodynamic measurements foLLowing catheter ablation for AF and early HFpEF: STALL AF-HFpEF. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(5):785–796. DOI: 10.1002/ejhf.2122.
23. Chieng D., Sugumar H., Segan L., Tan C., Vizi D., Nanayakkara S. et al. Atrial Fibrillation Ablation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Controlled Trial. *JACC Heart Fail.* 2023;11(6):646–658. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.01.008.
24. Reddy Y.N.V., Noseworthy P., Borlaug B.A., Albert N.M. Screening for unrecognized HFpEF in atrial fibrillation and for unrecognized atrial fibrillation in HFpEF. *JACC Heart Fail.* 2024;12(6):990–998. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.04.010.
25. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
26. Kittipibul V., Lam C.S.P. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis interplay. *Heart Fail Rev.* 2025. DOI: 10.1007/s10741-025-10488-0.
27. Von Roeder M., Blazek S., Rommel K.P., Kresoja K.P., Gioia G., Mentzel L. et al. Changes in left atrial function in patients undergoing cardioversion for atrial fibrillation: relevance of left atrial strain in heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2022;111(9):1028–1039. DOI: 10.1007/s00392-021-01982-0.
28. Sonaglioni A., Nicolosi G.L., Bruno A., Lombardo M., Muti P. Echocardiographic Assessment of Left Atrial Mechanics in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Electrical Cardioversion: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2024;13(21):6296. DOI: 10.3390/jcm13216296.
29. Soulat-Dufour L., Lang S., Ederhy S., Ancedy Y., Beraud A.S., Adavane-Scheuble S. et al. Biatrtrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2019;112(10):585–593. DOI: 10.1016/j.acvd.2019.06.010.
30. Dell'Era G., Rondano E., Franchi E., Marino P.N. Novara Atrial Fibrillation (NAIF) Study Group. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11(7):577–583. DOI: 10.1093/ejehocardiography/jeq010.
31. Shaikh A.Y., Maan A., Khan U.A., Aurigemma G.P., Hill J.C., Kane J.L. et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2012;10:48. DOI: 10.1186/1476-7120-10-48.
32. Schneider C., Malisius R., Krause K., Lampe F., Bahlmann E., Boczor S. et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2008;29(11):1397–1409. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn168.
33. Thomas L., McKay T., Byth K., Marwick T.H. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial strain rate study. *Heart.* 2007;93(1):89–95. DOI: 10.1136/hrt.2006.088609.
34. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., Brandes A., Eckardt L., Elvan A. et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(14):1305–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422.

35. Machino-Ohtsuka T., Seo Y., Tada H., Ishizu T., Machino T., Yamasaki H. et al. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(9):999–1006. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02049.x.
36. Khurram I.M., Maqbool F., Berger R.D., Marine J.E., Spragg D.D., Ashikaga H. et al. Association between left atrial stiffness index and atrial fibrillation recurrence in patients undergoing left atrial ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016;9(3):e003163. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003163.
37. Kim D., Seo J.H., Choi K.H., Lee S.H., Choi J.O., Jeon E.S. et al. Prognostic implications of left atrial stiffness index in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2023;16(4):435–445. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.11.002.
38. Zhu S., Lin Y., Zhang Y., Wang G., Qian M., Gao L. et al. Prognostic relevance of left atrial function and stiffness in heart failure with preserved ejection fraction patients with and without diabetes mellitus. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:947639. DOI: 10.3389/fcvm.2022.947639.
39. Reddy Y.N.V., Obokata M., Verbrugge F.H., Lin G., Borlaug B.A. Atrial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(9):1051–1064. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.009.
40. Ma C.S., Liao Y.P., Fan J.L., Zhao X., Su B., Zhou B.Y. The novel left atrial strain parameters in diagnosing of heart failure with preserved ejection fraction. *Echocardiography.* 2022;39(3):416–425. DOI: 10.1111/echo.15304.
41. Rimbac R.C., Visoiu I.S., Magda S.L., Mihaila-Baldeas S., Luchian M.L., Chitroceanu A.M. et al. New insights into the potential utility of the left atrial function analysis in heart failure with preserved ejection fraction diagnosis. *PLoS One.* 2022;17(5):e0267962. DOI: 10.1371/journal.pone.0267962.
42. Di Salvo G., Caso P., Lo Piccolo R., Fusco A., Martiniello A.R., Russo M.G. et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation.* 2005;112(3):387–395. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.463125.

Вклад авторов

Ставцева Ю.В., Кобалава Ж.Д. – разработка концепций и дизайна. Ставцева Ю.В., Давлетова М.А., Тимофеева Т.М. – анализ и интерпретация данных. Ставцева Ю.В., Сафарова А.Ф. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Давлетова Марианна Александровна – аспирант, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, maridavletova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0025-6091>

Ставцева Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы; врач, отделение кардиологии, УКБ им. В.В. Виноградова, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, u.stavtseva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9323-4444>

Сафарова Айтэн Фуад Кызы – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, aytenasaf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2412-5986>

Тимофеева Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы; врач, отделение функциональной диагностики, УКБ им. В.В. Виноградова, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, timtan@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6586-7404>

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, zkobalava@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-873-1768>

(✉) Давлетова Марианна Александровна, maridavletova@mail.ru

Поступила в редакцию 02.04.2025;
одобрена после рецензирования 28.05.2025;
принята к публикации 29.05.2025

УДК 616.12-005.4-036.886:616.15-008.1:577.2
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-31-39>

Генетические и функциональные особенности митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов при ишемической болезни сердца с высоким риском внезапной сердечной смерти

Корепанов В.А.¹, Атабеков Т.А.¹, Голубенко М.В.², Валиахметов Н.Р.²,
Бабушкина Н.П.², Баталов Р.Е.¹, Афанасьев С.А.¹, Гарганеева А.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, Киевская, 111а

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить взаимосвязь дыхательной активности митохондрий лейкоцитов периферической крови с полиморфизмом митохондриальной ДНК (мтДНК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия риска развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материалы и методы. Были сформированы две группы пациентов: основная группа – пациенты с ИБС и высоким риском ВСС ($n = 107$), группа сравнения – пациенты со стабильным течением ИБС без риска ВСС ($n = 50$). Пациентам определяли гаплогруппу, носительство полиморфизмов A2706G, G3010A и G9055A мтДНК методами высокопроизводительного секвенирования. Оценивали дыхательную активность изолированных митохондрий из лейкоцитов периферической крови амперометрическим методом при использовании NAD- и FAD-зависимых субстратов окисления.

Результаты. В обеих исследованных группах гаплогруппы H, U, J являлись преобладающими (74,5 и 92,5% для основной группы и группы сравнения соответственно). В основной группе минорных гаплогрупп было больше, чем в группе сравнения. Частоты встречаемости полиморфизмов A2706G, G3010A, G9055A не имели значимых межгрупповых различий. В основной группе носительство замены A2706G ассоциируется со снижением коэффициента дыхательного контроля (ДК) при FAD-зависимом дыхании ($p = 0,05$), а в группе сравнения – со снижением скорости потребления кислорода (СПК) в метаболическом состоянии V4 при NAD- и FAD-зависимом типах дыхания ($p = 0,002$ и $p = 0,008$ соответственно) без изменения ДК. Носительство замены G9055A в основной группе ассоциировано со снижением СПК в метаболическом состоянии V3 ($p = 0,037$) при FAD-зависимом дыхании. Для полиморфизма G3010A мтДНК не выявлено связи с респираторной активностью митохондрий в исследованных группах.

Заключение. У пациентов с ИБС вне зависимости от риска развития ВСС частоты гаплогрупп H, U, J и полиморфизмов A2706G, G3010A, G9055A мтДНК не имеют значимых различий. У пациентов высокого риска ВСС носительство полиморфизма A2706G связано с падением ДК при FAD-зависимом дыхании, а полиморфизма G9055A – со снижением СПК в V3 при FAD-зависимом дыхании.

Ключевые слова: митохондрии, лейкоциты периферической крови, ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, полиморфизм мтДНК

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-24-00527).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 20 от 14.02.2024).

Для цитирования: Корепанов В.А., Атабеков Т.А., Голубенко М.В., Валиахметов Н.Р., Бабушкина Н.П., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Генетические и функциональные особенности митохондрий лейкоцитов периферической крови пациентов при ишемической болезни сердца с высоким риском внезапной сердечной смерти. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):31–39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-31-39>.

Genetic and functional features of peripheral blood leukocyte mitochondria in patients with coronary heart disease and high risk of sudden cardiac death

Korepanov V.A.¹, Atabekov T.A.¹, Golubenko M.V.², Valiakhmetov N.R.², Babushkina N.P.², Batalov R.E.¹, Afanasiev S.A.¹, Garganeeva A.A.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
10 Naberezhnaya reki Ushaiki St., 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the relationship between the respiration of mitochondria of peripheral blood leukocytes and mitochondrial DNA (mtDNA) polymorphism in patients with coronary heart disease (CHD) depending on the risk of developing sudden cardiac death (SCD).

Materials and methods. We formed two groups of patients: the main group – patients with CHD and the high risk of SCD ($n = 107$); the comparison group – patients with stable course of CHD without the risk of SCD ($n = 50$). Using methods of high-throughput sequencing, we determined patients' haplogroup and carriage of mtDNA polymorphisms A2706G, G3010A and G9055A. The respiratory activity of isolated mitochondria from peripheral blood leukocytes was assessed by amperometric method using NAD- and FAD-dependent oxidation substrates.

Results. In both studied groups, H, U, and J haplogroups were predominant (74.5% and 92.5%, respectively, for the main group and the comparison group). There were more minor haplogroups in the main group than in the comparison group. The frequencies of occurrence of polymorphisms A2706G, G3010A, and G9055A did not significantly differ between the groups. In the main group, carriage of the A2706G polymorphism was associated with a decrease in the respiratory control ratio (RC) in FAD-dependent respiration ($p = 0.05$), and in the comparison group it was associated with a decrease in oxygen consumption rate (OCR) in the V4 metabolic state in both NAD- and FAD-dependent respiration ($p = 0.002$ and $p = 0.008$, respectively) without changing in RC. In the main group, carriage of the G9055A polymorphism was associated with a decrease in OCR in the V3 metabolic state ($p = 0.037$) in FAD-dependent respiration. For the G3010A polymorphism, no association with mitochondrial respiration was found in the studied groups.

Conclusion. In patients with CHD, regardless of the risk of SCD, the frequencies of haplogroups H, U, and J and mtDNA polymorphisms A2706G, G3010A, and G9055A do not differ significantly. In patients with high risk of SCD, carriage of the A2706G polymorphism is associated with a decrease in RC in FAD-dependent respiration, and the G9055A polymorphism is associated with a decrease in OCR in V3 during FAD-dependent respiration.

Keywords: mitochondria, peripheral blood mononuclear cells, coronary heart disease, sudden cardiac death, mtDNA polymorphism

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by Russian Science Foundation, Grant No. 24-24-00527.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Minutes No. 20 dated February 14, 2024).

For citation: Korepanov V.A., Atabekov T.A., Golubenko M.V., Valiakhmetov N.R., Babushkina N.P., Batalov R.E., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A. Genetic and functional features of peripheral blood leukocyte mitochondria in patients with coronary heart disease and high risk of sudden cardiac death. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):31–39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-31-39>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническое течение ишемической болезни сердца (ИБС) признается ведущим патогенетическим фактором развития не только хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], но и повышения риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, таких как желудочковая тахикардия [2]. Последняя может являться причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) среди данной категории пациентов [3]. Поиск маркеров, позволяющих улучшить стратификацию пациентов с высоким риском ВСС, активно продолжается, так как маркерных показателей, имеющихся в арсенале врачей-кардиологов, не всегда достаточно [4].

По некоторым данным, считается, что полиморфизм митохондриальной ДНК (мтДНК) может вносить вклад в развитие дисфункции атипичных кардиомиоцитов, вызывая развитие нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих [5]. Напрямую оценить функцию и геном кардиомиоцитов в рутинной клинической практике не представляется возможным. Однако если не принимать во внимание соматические мутации мтДНК, то для генотипирования можно использовать ДНК, выделенную из лейкоцитов периферической крови.

Цель работы: оценить взаимосвязь между дыхательной активностью митохондрий лейкоцитов периферической крови и полиморфизмом митохондриальной ДНК у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия риска развития ВСС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были сформированы две группы пациентов. Основная группа включала 107 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», которым в качестве первичной и вторичной профилактики развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий были имплантированы устройства ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора согласно клиническим рекомендациям [6]. Группа сравнения была представлена 50 пациентами со стабильным течением ИБС (без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия, внезапная остановка кровообращения) и без показаний к имплантации аппаратов ресинхронизирующей терапии.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов обобщена в табл. 1. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 20 от 14.02.2024).

Таблица 1

Клинико-инструментальная картина пациентов на момент включения в исследование			
Показатель	Основная группа, n = 107	Группа сравнения, n = 50	p
Возраст, Me (Q ₁ ; Q ₃), лет	64,0 (59,0; 71,0)	67,0 (63,0; 72,0)	0,147
Мужчины, n (%)	83 (77,6%)	22 (44,0%)	<0,001
Стенокардия напряжения, n (%)	83 (77,6%)	36 (72,0%)	0,320
Инфаркт миокарда, n (%)	72 (67,3%)	0 (0%)	
Атеросклероз коронарных артерий, n (%)	47 (43,9%)	35 (70,0%)	0,003
ФВ ЛЖ, Me (Q ₁ ; Q ₃), %	42 (33; 58)	65 (64; 67)	<0,001
ФК I ХСН, NYHA, n (%)	11 (10,3%)	20 (40,0%)	<0,001
ФК II ХСН, NYHA, n (%)	58 (54,2%)	21 (42,0%)	0,121
ФК III ХСН, NYHA, n (%)	38 (35,5%)	9 (18,0%)	0,036
Гипертоническая болезнь, n (%)	99 (92,5%)	49 (98,0%)	0,552
Индекс массы тела, Me (Q ₁ ; Q ₃), кг/м ²	29,1 (26,2; 33,1)	31,2 (26,5; 34,5)	0,326
Ожирение, n (%)	47 (43,9%)	25 (50,0%)	0,699
Дислипидемия, n (%)	78 (72,9%)	28 (56,0%)	0,020
Сахарный диабет, n (%)	23 (21,5%)	7 (14,0 %)	0,244
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	53 (49,5%)	40 (80,0%)	<0,001
Атеросклероз бедренных артерий, n (%)	35 (32,7%)	25 (50,0%)	0,076
Заболевания щитовидной железы, n (%)	10 (9,3%)	11 (22,0%)	0,068
иАПФ/БРА, n (%)	85 (79,4%)	38 (76,0%)	0,310
БАБ, n (%)	88 (82,2%)	29 (58,0%)	<0,001
Антикоагулянты, n (%)	44 (41,1%)	12 (24,0%)	0,029
SGLT2i, n (%)	24 (22,4%)	5 (10,0%)	0,055
Статины, n (%)	93 (86,9%)	43 (86,0%)	0,403
Диуретики, n (%)	49 (43,9%)	18 (36,0%)	0,208
Антиаритмики, n (%)	37 (34,6%)	10 (20,0%)	0,053
БМКК, n (%)	15 (14,0%)	21 (42,0%)	<0,001
Антиагреганты, n (%)	68 (63,6%)	33 (66,0%)	0,693

Окончание табл. 1

Показатель	Основная группа, $n = 107$	Группа сравнения, $n = 50$	p
Глюкоза, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	5,69 (5,22; 6,60)	5,57 (5,05; 6,19)	0,204
Общий холестерин, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	4,14 (3,62; 5,00)	4,35 (3,60; 5,50)	0,466
Триглицериды, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	1,27 (0,92; 1,86)	1,47 (1,13; 1,87)	0,307
ЛПВП, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	1,21 (0,93; 1,46)	1,15 (1,03; 1,45)	0,879
ЛПНП, $Me (Q_1; Q_3)$, ммоль/л	2,25 (1,55; 3,21)	2,40 (1,70; 3,10)	0,855

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы; SGLT2i – Sodium-Glucose transporter type 2 inhibitors (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа); БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

У всех пациентов брали кровь в вакутейнеры с ЭДТА. Выделение лейкоцитов осуществляли на градиенте плотности Histopaque-1077 (Sigma, США). Полученное «кольцо» лейкоцитов отмывали в фосфатно-солевом буфере ($pH = 7,40$) (Sigma, США). Митохондрии из лейкоцитов получали с применением коммерческого набора Mitochondrial Isolation Kit for Mammalian Cells (ThermoScientific, США) согласно инструкции производителя. Полученный осадок для дальнейшей работы ресуспендировали в минимальном объеме 0,25 М сахарозы. Процесс изучения дыхательной активности при окислении NAD-зависимых субстратов (пируват + малат) и FAD-зависимого субстрата (сукцинат) описан ранее [7]. Оцениваемыми параметрами респираторной функции митохондрий были V3 – фосфорилирующее метаболическое состояние (наличие в среде инкубации субстратов окисления, фосфата и АДФ), V4 – нефосфорилирующее метаболическое состояние (после израсходования АДФ) и коэффициент дыхательного контроля (ДК) – V3/V4.

С целью изучения мтДНК проводили выделение общей ДНК из лейкоцитов периферической крови. Затем определяли полную последовательность мтДНК с помощью высокопроизводительного секвенирования, как описано ранее [8]. Принадлежность мтДНК пациентов к различным гаплогруппам устанавливали с помощью программы mtDNA-Server 2 [9]. Поиск ассоциаций с параметрами клеточного дыхания осуществляли для трех полиморфизмов мтДНК: A2706G (маркер гаплогруппы H), G3010A (маркер

гаплогруппы H1) и G9055A (маркер гаплогруппы K).

Выбор полиморфизмов для анализа был обусловлен результатами собственных исследований и данными литературы. Так, для гаплогруппы H ранее были найдены ассоциации с инфарктом миокарда, ишемической кардиомиопатией и послеоперационной фибрилляцией предсердий [10–12], для гаплогруппы H1 – с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф, включая внезапную сердечную смерть [13, 14], а гаплогруппа K, по результатам нескольких исследований, проявляла протективный эффект, но только для нейродегенеративных заболеваний [15, 16], тогда как нами ранее была найдена более высокая частота полиморфизма G9055A у лиц, переживших остановку сердца [17].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Проверка гипотезы о нормальном распределении количественных показателей была выполнена с применением теста Шапиро – Уилка. Оценка различий между количественными переменными проведена непараметрическим критерием Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартилей $Me (Q_1; Q_3)$. Различия частот изучали с применением критерия хи-квадрат Пирсона. Результаты представлены в виде абсолютных частот встречаемости (n) и процентов (%). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным, представленным в табл. 1, в основной группе преобладали мужчины (80,6% vs. 44,0% в сравнении с группой сравнения, $p < 0,001$). Пациенты данной группы чаще имели в анамнезе диагноз ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA ($p = 0,036$), дислипидемию ($p = 0,020$), а фракция выброса левого желудочка в среднем классифицировалась как умеренно низкая, тогда как в группе сравнения все пациенты имели сохраненную фракцию выброса левого желудочка. Также пациенты основной группы исследования чаще принимали β -блокаторы ($p < 0,001$) и антикоагулянты ($p = 0,029$), реже – антагонисты кальция ($p < 0,001$).

Генотипирование и определение гаплогрупп мтДНК было проведено в образцах 102 пациентов основной группы и 40 пациентов группы сравнения (табл. 2). Частотное распределение основных гаплогрупп среди пациентов обеих исследованных групп соответствовало популяционному [8]. Наибольшие частоты встречаемости установлены для гаплогрупп H, U, J, а общий вклад перечисленных вариантов мтДНК в группе сравнения составил 92,5%,

а в основной – 74,5%. Также одной из наиболее распространенных гаплогрупп мтДНК в основной группе пациентов являлась гаплогруппа Т (10,8%). Минорными гаплогруппами в группе сравнения были следующие: Т, D, М-Г. Носительство данных гаплогрупп установлено всего у трех пациентов (по одному случаю на каждую гаплогруппу). В основной группе пациентов минорных гаплогрупп мтДНК оказалось больше. В рамках сформированной группы к ним относились М-Г, V, W, A, F, N, I, X, HV, C и R. Полученные результаты вполне согласуются с более ранними данными, полученными на выборке пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза [8].

Таблица 2

Частоты встречаемости гаплогрупп мтДНК среди исследованных больных, <i>n</i> (%)			
Гаплогруппа мтДНК	Группа сравнения, <i>n</i> = 40	Основная группа, <i>n</i> = 102	<i>p</i>
H	19 (47,5%)	42 (41,2%)	0,86
U	13 (32,5%)	25 (24,5%)	0,87
J	5 (12,5%)	9 (8,8%)	0,45
T	1 (2,5%)	11 (10,8%)	0,22
D	1 (2,5%)	0 (0%)	0,14
A/M-G	1 (2,5%)	1 (1,0%)	0,58
V	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
W	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
A	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
F	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
N	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
I	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
X	0 (0%)	2 (2,0%)	0,32
HV	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
C	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49
R	0 (0%)	1 (1,0%)	0,49

Примечание. Здесь и в табл. 3 мтДНК – митохондриальная ДНК.

Анализ носительства полиморфных вариантов мтДНК A2706G, G3010A и G9055A проведен в 97 образцах основной группы и 40 образцах группы сравнения. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частоты полиморфизмов A2706G, G3010A, G9055A мтДНК в исследованных группах пациентов, <i>n</i> (%)			
Полиморфизмы мтДНК	Группа сравнения, <i>n</i> = 40	Основная группа, <i>n</i> = 94	<i>p</i>
A2706G	23 (60,0%)	62 (66,0%)	0,91
G3010A	12 (30,0%)	20 (21,3%)	0,36
G9055A	4 (10,0%)	10 (10,6%)	0,92

Не было установлено статистически значимых различий по частоте встречаемости указанных вариантов мтДНК среди исследованных групп пациентов.

Результаты оценки респираторной функции митохондрий лейкоцитов периферической крови при носительстве полиморфизма A2706G в обеих исследованных группах пациентов приведены в табл. 4. Из представленных данных видно, что у носителей данного полиморфного варианта в группе сравнения скорость потребления кислорода в метаболическом состоянии V4 значительно снижалась при окислении как NAD-, так и FAD-зависимых субстратов ($p = 0,002$ и $p = 0,008$ соответственно). При этом существенного изменения ДК в обоих случаях не наблюдалось. В основной группе пациентов носительство данного полиморфизма соотносилось со снижением ДК при окислении FAD-зависимого субстрата ($p = 0,05$).

Из представленных данных видно, что наличие гуанина в позиции 2706 мтДНК ассоциировано со снижением эффективности фосфорилирования только при окислении сукцината у пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения носит протективный характер, снижая скорость потребления кислорода в нефосфорилирующем состоянии. Это вполне соотносится с данными, указывающими на повышенную продукцию активных форм кислорода в результате утечки электронов из дыхательной цепи у носителей гаплогруппы H (гаплотип 2706A [19]), несмотря на высокий уровень потребления кислорода (VO₂max) в период физической активности [20].

Вполне вероятно, что носительство данной гаплогруппы весьма распространено среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как продолжительное воздействие активных форм кислорода носит повреждающий характер, в том числе в отношении кардиомиоцитов и их митохондрий. Это в совокупности с факторами риска и сопутствующими заболеваниями приводит к прогрессирующему снижению сократительной активности миокарда и развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих.

Для носителей полиморфизма G9055A показано одновременное снижение активности митохондриального дыхания в метаболических состояниях V3 ($p = 0,037$) и V4 ($p = 0,037$) с уменьшением ДК ($p = 0,13$), не достигшим статистической значимости, среди пациентов с высокой вероятностью внезапной сердечной смерти при окислении FAD-зависимого субстрата (табл. 5).

Носительство замены G3010A мтДНК не было связано с достоверным изменением респираторной функции митохондрий ни в одной из исследованных групп при окислении как NAD-, так и FAD-зависимых субстратов (табл. 6).

Таблица 4

Дыхательная активность митохондрий лейкоцитов периферической крови при наличии и отсутствии полиморфизма A2706G мтДНК, Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	NAD-зависимые субстраты					
	A2706	G2706	p	A2706	G2706	p
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	196,44 (125,42; 245,15)	125,19 (93,69; 137,09)	0,07	123,18 (82,57; 194,71)	104,93 (61,81; 161,98)	0,52
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	67,19 (52,08; 123,06)	41,47 (34,90; 47,78)	0,002	42,64 (30,38; 54,69)	41,87 (27,50; 55,15)	0,87
ДК, у.е.	2,25 (1,89; 3,07)	2,47 (1,92; 3,57)	0,54	2,57 (2,47; 2,70)	2,35 (2,23; 2,88)	0,22
FAD-зависимый субстрат						
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	235,75 (156,25; 312,50)	175,93 (108,42; 193,73)	0,19	82,57 (71,88; 150,24)	140,31 (74,22; 169,96)	0,74
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	87,50 (52,82; 106,21)	36,46 (28,91; 61,34)	0,008	29,20 (20,90; 54,69)	49,46 (32,50; 66,96)	0,19
ДК, у.е.	2,96 (2,58; 3,38)	2,91 (2,45; 3,80)	1,00	3,23 (2,30; 4,18)	2,57 (2,16; 2,76)	0,05

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6 V3 – активное фосфорилирующее метаболическое состояние; V4 – нефосфорилирующее метаболическое состояние; ДК – коэффициент дыхательного контроля (V3/V4).

Таблица 5

Дыхательная активность митохондрий пациентов с ИБС при наличии и отсутствии полиморфизма G9055A мтДНК, Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	NAD-зависимые субстраты					
	G9055	A9055	p	G9055	A9055	p
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	125,32 (85,33; 199,42)	131,32 (127,81; 140,54)	0,79	107,95 (76,39; 161,98)	53,35 (50,65; 57,40)	0,09
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	44,95 (34,09; 56,25)	51,53 (47,67; 55,13)	0,62	45,96 (30,27; 54,69)	23,95 (23,95; 25,95)	0,09
ДК, у.е.	2,32 (1,88; 3,10)	2,55 (2,34; 2,87)	0,62	2,53 (2,30; 2,88)	2,23 (2,15; 2,61)	0,13
FAD-зависимые субстраты						
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	165,18 (72,62; 225,00)	254,32 (154,18; 260,33)	0,15	128,68 (75,76; 162,55)	32,67 (28,51; 45,29)	0,037
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	56,25 (29,71; 88,14)	84,77 (51,46; 92,52)	0,52	43,66 (26,69; 64,41)	15,24 (14,40; 29,87)	0,037
ДК, у.е.	2,67 (2,33; 3,53)	3,00 (2,41; 3,37)	0,46	2,64 (2,28; 3,23)	2,14 (2,01; 2,56)	0,13

Таблица 6

Дыхательная активность митохондрий лейкоцитов периферической крови при наличии и отсутствии полиморфизма G3010A мтДНК, Me (Q ₁ ; Q ₃)						
Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	NAD-зависимые субстраты					
	G3010	A3010	p	G3010	A3010	p
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	131,32 (120,31; 199,42)	164,30 (93,16; 235,86)	0,96	120,86 (64,95; 203,61)	106,06 (79,78; 114,48)	0,56
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	51,86 (44,94; 78,13)	41,59 (36,32; 71,35)	0,26	48,65 (27,50; 91,02)	33,44 (30,13; 50,89)	0,10
ДК, у.е.	2,29 (1,88; 3,57)	2,50 (2,29; 3,07)	0,35	2,52 (2,16; 2,70)	2,49 (2,30; 3,32)	0,52
FAD-зависимый субстрат						
V3, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	170,55 (69,90; 254,32)	132,33 (106,25; 172,28)	0,57	128,68 (65,00; 178,31)	133,93 (81,21; 163,10)	0,69
V4, нМоль O ₂ /мин/мг белка митохондрий	58,80 (29,71; 95,24)	43,03 (28,91; 87,50)	0,66	43,66 (29,20; 66,96)	38,07 (23,36; 65,10)	0,65
ДК, у.е.	2,94 (2,57; 3,81)	2,95 (2,34; 3,16)	0,48	2,61 (2,17; 2,87)	3,17 (2,43; 4,07)	0,10

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление ассоциаций между носительством замен мтДНК, принадлежности мтДНК к определенной гаплогруппе и характером течения сердечно-сосудистых заболеваний является сегодня активно развивающимся направлением. Основной задачей исследования было установление взаимосвязи носительства отдельных полиморфных замен – A2706G, G3010A, G9055A, а также принадлежности мтДНК индивидов исследованных групп к конкретным гаплогруппам и риском развития внезапной сердечной смерти у пациентов с диагнозом ишемической болезни сердца. При сопоставлении группы пациентов без риска развития внезапной сердечной смерти и группы пациентов высокого риска внезапной сердечной смерти различий в частотах встречаемости гаплогрупп мтДНК установлено не было. Превалирующей гаплогруппой мтДНК в обеих группах являлась гаплогруппа H (47,5% в группе сравнения и 41,2% – в основной), что сопоставимо с данными литературы.

Действительно, данная гаплогруппа является основной для нашей популяции, частота ее встречаемости в России достигает в среднем 40% [20]. Менее часто выявлялись пациенты с носительством гаплогрупп U (32,5 и 24,5% для группы сравнения и основной группы соответственно) и J (12,5 и 8,8%), что также соотносится с предшествующими данными литературы. Характерным для основной группы стало большее разнообразие минорно встречающихся гаплогрупп мтДНК, таких как A/M-G, C, D, F, HV, I, N, R, V, W, X.

При анализе доступных литературных источников не было обнаружено исследований, направленных на выявление роли взаимосвязи носительства полиморфизма A2706G (кодирует 16S субъединицу рРНК, маркерная замена гаплогруппы H) с респираторной активностью нативных митохондрий. В проведенном исследовании данный полиморфизм был ассоциирован со снижением скорости потребления кислорода в метаболическом состоянии V4 на фоне различных субстратов окисления ($p = 0,002$ – NAD-зависимый тип дыхания и $p = 0,008$ – FAD-зависимый тип дыхания) у пациентов с диагнозом ИБС и без риска развития внезапной сердечной смерти. Можно предположить, что у данной группы пациентов носительство этого полиморфизма носит частично протективный характер, направленный на уменьшение активности дыхания в V4 для снижения расходования кислорода на процессы, не связанные с синтезом АТФ митохондриями.

Для пациентов с ИБС и высоким риском развития внезапной сердечной смерти наличие замены A2706G в мтДНК было сопряжено с более низким коэффициентом ДК при окислении FAD-зависимых субстратов. Относительно остальных параметров респираторной функции носительство данного полиморфизма не оказывало значимого вклада в изменение дыхательных параметров митохондрий у пациентов данной группы. В целом можно заключить, что носительство данного полиморфизма оказывает вероятный протективный эффект для пациентов с ИБС без риска развития жизнеугрожающих тахикардий. Для пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий этот эффект противоположен.

Убедительные данные по влиянию полиморфного варианта G3010A (замена в 16S субъединице рРНК, маркерная замена гаплогруппы H1) на функцию митохондрий при течении сердечно-сосудистых заболеваний в доступных источниках отсутствуют. Ряд исследований лишь установил ассоциации гаплогруппы H1 с неблагоприятным течением сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе развитием внезапной сердечной смерти.

Полиморфизм G9055A мтДНК определяет аминокислотную замену в субъединице ATPase-6 АТФ-синтазы. В доступной литературе опубликовано лишь небольшое количество работ, касающихся влияния этой замены на энергетический метаболизм при различных заболеваниях, однако не относящихся к сердечно-сосудистой патологии (болезнь Паркинсона, аутизм, рак молочной железы) [22, 23]. По результатам проведенного исследования показано, что вклад данного полиморфизма мтДНК в респираторную функцию митохондрий сводится к существенному падению скоростей потребления кислорода у пациентов-носителей основной группы при окислении сукцината, т.е. он обладал отрицательным эффектом на работу электрон-транспортной цепи. В остальном для пациентов с осложненным течением ИБС данная замена не вела к каким-либо значимым изменениям в респираторной функции митохондрий.

У пациентов группы сравнения носительство этой одонуклеотидной замены не сопровождалось сколь-либо значимыми изменениями в дыхательной активности митохондрий. Скорее всего, для таких пациентов замена G9055A является нейтральной и не несет значимого вклада в течение основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данного исследования было проведено комплексное изучение митохондрий лейкоцитов пе-

риферической крови у кардиологических больных с диагнозом ИБС и высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, а именно их функциональной активности, гаплогрупп и отдельных полиморфизмов мтДНК (A2706G, G3010, G9055A). Частотное распределение гаплогрупп, определенных у пациентов с ИБС высокого риска развития жизнеугрожающих тахикардий и без него, соответствует популяционному.

Так же, как и в популяции, гаплогруппы H, U, J являлись основными для пациентов с ИБС вне зависимости от наличия риска развития внезапной сердечной смерти. Полиморфизм 2706 мтДНК ассоциирован с уменьшением активности нефосфорилирующего состояния митохондриального дыхания, выраженным только при ИБС без риска развития внезапной сердечной смерти. При ИБС с высоким риском внезапной смерти носительство полиморфизма G9055A ассоциировано со снижением интенсивности дыхания митохондрий как в фосфорилирующем, так и нефосфорилирующем состоянии при окислении FAD-зависимого субстрата. Для замены G3010A мтДНК не установлено взаимосвязи с изменением дыхательных параметров митохондрий лейкоцитов периферической крови.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Vedin O., Lam C.S.P., Koh A.S., Benson L., Teng T.H.K., Tay W.T. et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients with Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(6):e003875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
2. Steinhaus D.A., Vittinghoff E., Moffatt E., Hart A.P., Ursell P., Tseng Z.H. Characteristics of sudden arrhythmic death in a diverse, urban community. *Am. Heart J.* 2012;163:125–131. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.016.
3. Tang P.T., Shenasa M., Boyle N.G. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Card Electrophysiol. Clin.* 2017;9(4):693–708. DOI: 10.1016/j.ccep.2017.08.004.
4. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р., Николаева Е.В., Нечепуренко А.А. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):3959. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3959.
5. Bienias P., Zdończyk O., Kierdaszuk B., Gawalkiewicz A.M., Jaworska M., Kaliszewska M. et al. comprehensive non-invasive assessment of electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in patients with genetically confirmed mitochondrial diseases. *J. Electrocardiol.* 2021;65:136–142. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2021.01.021.
6. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М., Голухова Е.З., Бабокин В.Е., Березницкая В.В. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4600. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
7. Korepanov V.A., Atabekov T.A., Rebrova T.Y., Batalov R.E., Afanasiev S.A. Relationship between mitochondrial respiratory dysfunction of blood mononuclear cells and heart failure severity. *J. Geriatr. Cardiol.* 2024;21(1):130–134. DOI: 10.26599/1671-5411.2024.01.002.
8. Голубенко М.В., Бабушкина Н.П., Корепанов В.А., Валиахметов Н.Р., Атабеков Т.А., Витт К.Н. и др. Редкие миссенс-замены в генах митохондриальной ДНК у пациентов с желудочковыми тахикардиями. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2025;29(5):676–684. DOI: 10.18699/vjgb-25-74.
9. Weissensteiner H., Forer L., Kronenberg F., Schönherr S. mtDNA-Server 2: advancing mitochondrial DNA analysis through highly parallelized data processing and interactive analytics. *Nucleic. Acids Res.* 2024;52(W1):W102–W107. DOI: 10.1093/nar/gkae296.
10. Fernández-Caggiano M., Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I., Crespo-Leiro M.G., Paniagua M.J., Grille Z. et al. Mitochondrial haplogroups H and J: risk and protective factors for ischemic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2012;7(8):e44128. DOI: 10.1371/journal.pone.0044128.
11. Palacín M., Alvarez V., Martín M., Díaz M., Corao A.I., Alonso B. et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: evidence for an association to Haplogroup H. *Mitochondrion.* 2011;11(1):176–181. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.004.
12. Roselló-Díez E., Hove-Madsen L., Pérez-Grijalba V., Muñoz-Guijosa C., Artigas V., Maria Padró J. et al. Mitochondrial Genetic Effect on Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Mitochondrion.* 2021;56:15–24. DOI: 10.1016/j.mito.2020.11.007.
13. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Макеева О.А., Гончарова И.А., Кашталап В.В. Барбараш О.Л. и др. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза. *Молекулярная биология.* 2015;49(6):968–976. DOI: 10.7868/S0026898415050080.
14. Kytövuori L., Junttila J., Huikuri H., Keinänen-Kiukaanniemi S., Majamaa K., Martikainen M.H. Mitochondrial DNA Variation in Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study. *Int. J. Legal. Med.* 2020;134(1):39–44. DOI: 10.1007/s00414-019-02091-4.
15. Ghezzi D., Marelli C., Achilli A., Goldwurm S., Pezzoli G., Barone P. et al. Mitochondrial DNA Haplogroup K is associated with a lower risk of Parkinson's disease in Italians. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005;13(6):748–752. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201425.
16. Swerdlow R.H., Hui D., Chalise P., Sharma P., Wang X., Andrews S.J. et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI). Exploratory analysis of mtDNA haplogroups in two Alzheimer's longitudinal cohorts. *Alzheimers Dement.* 2020;16(8):1164–1172. DOI: 10.1002/alz.12119.
17. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Цепокина А.В., Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю. и др. Изменчивость митохондриального генома при внезапной сердечной смерти. *Медицинская генетика.* 2020;19(5):31–32. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.31-32.

18. Голубенко М.В., Шумакова Т.В., Макеева О.А., Тарасенко Н.В., Салахов Р.Р., Шипулин В.М. и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК и ишемия миокарда: ассоциация гаплогруппы Н. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):70–77. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-70-77.
19. Van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* 2009;30(2):e386–394. DOI: 10.1002/humu.20921.
20. Martínez-Redondo D., Marcuello A., Casajús J.A., Ara I., Dahmani Y., Montoya J. et al. Human mitochondrial haplogroup H: the highest VO2max consumer: is it a paradox? *Mitochondrion*. 2010;10(2):102–107. DOI: 10.1016/j.mito.2009.11.005.
21. Голубенко М.В., Салахов Р.Р., Шумакова Т.В., Буйкин С.В., Макеева О.А., Назаренко М.С. и др. Полиморфизм митохондриальной ДНК и заболевания сердечно-сосудистого континуума. *Медицинская генетика*. 2018;17(1):9–13. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.01.9-13.
22. Castañeda V., Haro-Vinueza A., Salinas I., Caicedo A., Mendez M.A. The MitoAging Project: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in mitochondrial genes and their association to longevity. *Mitochondrion*. 2022;66:13–26. DOI: 10.1016/j.mito.2022.06.008.
23. Covarrubias D., Bai R., Wong L.C., Lean S.M. Mitochondrial DNA variant interactions modify breast cancer risk. *Journal of Human Genetics*. 2008;53(10):924–928. DOI: 10.1007/s10038-008-0331-x.

Вклад авторов

Корепанов В.А., Голубенко М.В., Валиахметов Н.Р., Бабушкина Н.П. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, проверка интеллектуального содержания. Атабеков Т.А. – набор клинического материала. Афанасьев С.А., Баталов Р.Е., Гарганеева А.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Корепанов Вячеслав Андреевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vakorep41811@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1419>

Атабеков Тариель Абдилазимович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kgma1011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2645-4142>

Голубенко Мария Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, maria-golubenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7692-9954>

Валиахметов Наиль Раушанович – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, nail.valiakhmetov@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7969-7020>

Бабушкина Надежда Петровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, nad.babushkina@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6133-8986>

Баталов Роман Ефимович – д-р. мед. наук, руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, romancer@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

Афанасьев Сергей Александрович – д-р. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tursky@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Гарганеева Алла Анатольевна – д-р. мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, aag@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

(✉) **Корепанов Вячеслав Андреевич**, vakorep41811@gmail.com

Поступила в редакцию 23.05.2025;
одобрена после рецензирования 09.06.2025;
принята к публикации 19.06.2025

УДК 616.895.8:616.89-008.45/48:575.174.015.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-40-48>

Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении и полиморфные варианты генов протеинкиназных сигнальных путей: поиск ассоциаций

Корнетов А.Н., Тигунцев В.В., Галкин С.А., Михалицкая Е.В., Агарков А.А.,
Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.

Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный
исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциации полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK* и *CREB1* с нейрокогнитивным дефицитом (НКД) у больных шизофренией.

Материалы и методы. В исследование включены 148 пациентов с шизофренией, у которых было проведено психометрическое обследование и генотипирование. Для оценки показателей нейрокогнитивного функционирования использовалась краткая шкала оценки когниции при шизофрении (BACS). Подвергнуты генотипированию 10 полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK* и *CREB1*. Статистическая обработка осуществлена с помощью критерия согласия χ^2 , точного критерия Фишера, кластерного анализа, критерия Краскела – Уоллиса и многофакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Генотип СТ полиморфного варианта *BDNF* rs6265 чаще встречался в группе пациентов с выраженным НКД, в то время как для пациентов с умеренным и легким НКД был более характерен генотип СС. У пациентов с выраженным и умеренным НКД преобладал генотип АА *MAPK* rs8136867, тогда как у пациентов с легким НКД – генотип GG. Обнаружено статистически значимое влияние полиморфных вариантов гена *BDNF* на результативность в субтестах «Двигательный тест с фишками» (rs6265: $p = 0,025$ и rs11030104: $p = 0,027$) и «Башня Лондона» (rs6265: $p = 0,016$ и rs11030104: $p = 0,037$). Также наблюдался значимый эффект полиморфных вариантов гена *MAPK* на показатели в субтесте «Двигательный тест с фишками» (rs8136867: $p = 0,003$) и *CREB1* – в субтесте «Башня Лондона» (rs6740584: $p = 0,022$).

Заключение. Впервые обнаружены ассоциации полиморфных вариантов *BDNF* rs6265 и *MAPK* rs8136867 с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией, а также полиморфных вариантов *BDNF* rs6265, *BDNF* rs11030104, *MAPK* rs8136867 и *CREB1* rs6740584 с результативностью в субтестах батареи BACS.

Ключевые слова: шизофрения, нейрокогнитивный дефицит, молекулярная генетика, протеинкиназы, *BDNF*, однонуклеотидный полиморфизм

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

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-75-10072. «BDNF-опосредованные внутриклеточные сигнальные каскады в клиническом полиморфизме и когнитивном дефиците при шизофрении», <https://rscf.ru/project/23-75-10072/>

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

Для цитирования: Корнетов А.Н., Тигунцев В.В., Галкин С.А., Михалицкая Е.В., Агарков А.А., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении и полиморфные варианты генов протеинкиназных сигнальных путей: поиск ассоциаций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):40–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-40-48>.

Neurocognitive deficits in schizophrenia and polymorphic variants of protein kinase signaling pathway genes: search for associations

Kornetov A.N., Tiguntsev V.V., Galkin S.A., Mikhailitskaya E.V., Agarkov A.A., Boyko A.S., Kornetova E.G., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences

4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the associations of polymorphic variants in the *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK*, and *CREB1* genes with neurocognitive deficits (NCD) in patients with schizophrenia.

Materials and methods. The study included 148 patients with schizophrenia, who underwent psychometric examination and genotyping. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) was used to assess neurocognitive functioning indicators. Ten polymorphic variants in the genes *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK*, and *CREB1* were genotyped. Statistical processing was carried out using the χ^2 goodness-of-fit test, Fisher's exact test, cluster analysis, the Kruskal-Wallis test, and multivariate analysis of variance.

Results. The CT genotype of the *BDNF* rs6265 polymorphic variant was more common in the group of patients with severe NCD, while the CC genotype was more typical for patients with moderate and mild NCD. In patients with severe and moderate NCD, the AG *MAPK* rs8136867 genotype was predominant, while in patients with mild NCD, the GG genotype was predominant. A statistically significant effect of polymorphic variants of the *BDNF* gene on performance in the Token motor task (rs6265: $p = 0.025$ and rs11030104: $p = 0.027$) and the Tower of London subtests (rs6265: $p = 0.016$ and rs11030104: $p = 0.037$) was found. There was also a significant effect of *MAPK* gene polymorphisms on the performance in the Token motor task subtest (rs8136867: $p = 0.003$) and *CREB1* on the Tower of London test (rs6740584: $p = 0.022$).

Conclusion. For the first time, associations of *BDNF* rs6265 and *MAPK* rs8136867 polymorphisms with neurocognitive deficit in patients with schizophrenia, as well as *BDNF* rs6265, *BDNF* rs11030104, *MAPK* rs8136867, and *CREB1* rs6740584 polymorphisms with performance in the BACS battery subtests were found.

Keywords: schizophrenia, neurocognitive deficits, molecular genetics, protein kinases, *BDNF*, single nucleotide polymorphism

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

Source of financing. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 23-75-10072. "BDNF-mediated intracellular signaling cascades in clinical polymorphism and cognitive deficit in schizophrenia", <https://rscf.ru/project/23-75-10072/>.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed voluntary consent to participate in the study. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС (Minutes No. 157 dated November 11, 2022).

For citation: Kornetov A.N., Tiguntsev V.V., Galkin S.A., Mikhailitskaya E.V., Agarkov A.A., Boyko A.S., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Neurocognitive deficits in schizophrenia and polymorphic variants of protein kinase signaling pathway genes: search for associations. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):40–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-40-48>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что антипсихотическая терапия эффективно купирует основные клинические симптомы психозов (галлюцинации, психомоторное возбуждение, бред, негативные нарушения), в психиатрии все еще остро стоит проблема развивающегося нейрокогнитивного дефицита (НКД) у

больных шизофренией. Нейрокогнитивный дефицит часто является одной из причин сниженной социальной и трудовой адаптации больных, а также инвалидности [1]. Несмотря на то, что НКД не относится к основополагающим критериям шизофрении в современных диагностических руководствах [2, 3], он является стойким симптомокомплексом, формирующимся уже в самом начале заболевания

и вносящим значительный вклад в его клинический полиморфизм [4].

Считается, что в основе нейрокогнитивных нарушений при шизофрении лежат дисфункции дофаминовой нейротрансмиссии, а также психотомиметические и когнитивно-нарушающие эффекты антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR) [5]. В этой связи в настоящее время актуальным становится поиск возможностей не только таргетного лекарственного воздействия, но и механизмов повышения нейропластичности лиц с шизофренией.

Ген *BDNF* кодирует мозговой нейротрофический фактор, поддерживающий развитие мозга, выживание нервных клеток [6], ветвление их дендритов и нейропластичность в целом [7]. *BDNF* экспрессируется во всех областях мозга, наибольшая его концентрация отмечается в гиппокампе и коре больших полушарий [8]. Когда *BDNF* связывается со своим высокоаффинным рецептором TrkB (тропонион-родственная киназа B), это приводит к фосфорилированию последнего и активации внутриклеточных каскадов, таких как PI3K/AKT- и MAPK/ERK-сигнальные пути [9].

Продукт гена *AKT1* протеинкиназа типа 1 регулирует рост, пролиферацию и метаболизм клеток, апоптоз и ангиогенез [10, 11], а также играет важную роль в негативной регуляции GSK-3 β (киназы гликогенсинтазы 3 β). *BDNF* посредством активации AKT способен блокировать GSK-3 β , повышая тем самым нейрональную поляризацию, рост и ветвление аксонов нейронов.

MAPK-путь является основной точкой сходимости во всех протеинкиназных сигнальных путях. Он отвечает за регуляцию роста и дифференцировки клеток, нейропластичность [12]. Нисходящей мишенью MAPK-пути является транскрипционный фактор CREB, который регулирует множество клеточных функций: нейротрансмиссию, транскрипцию, нейропластичность и метаболизм. Существуют данные, подтверждающие вклад CREB в развитие аддиктивных расстройств, субклинических и клинических проявлений тревоги и депрессии [13].

Вклад генетической компоненты в развитие шизофрении неоднократно подтверждался в научных исследованиях [14, 15]. Ряд публикаций продемонстрировал, что *BDNF*, *AKT*, *GSK-3* могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры шизофрении [16–18]. В связи с этим мы выдвинули гипотезу, что полиморфные варианты в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK* и *CREB1* могут вносить вклад в формирование НКД как компонента клинической картины шизофрении.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK* и *CREB1* с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе клиники НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. В исследование включены 148 пациентов, родившихся и проживающих на территории Сибирского федерального округа Российской Федерации, с установленным диагнозом шизофрении (F20 в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)). Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 55 лет, принадлежность к славянской группе национальностей, диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: умственная отсталость, деменция, тяжелая органическая патология или соматические расстройства в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты, включенные в выборку, получали базисную антипсихотическую терапию конвенционными или атипичными антипсихотиками. Для унификации оценки фармакотерапии дозы препаратов были переведены в хлорпромазиновый эквивалент (CRZeq, мг/сут).

На всех обследуемых заполняли «Базисную карту социально-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией» [19], ранее нами апробированную в ходе клинических исследований. Тяжесть психопатологической симптоматики пациентов верифицировали по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [20] в адаптированной русской версии (SCI-PANSS) [21].

Оценка показателей нейрокогнитивного функционирования проводилась с применением краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (BACS) в адаптированной русскоязычной версии [22] с использованием нормативных показателей для Томской популяции [23]. Шкала состоит из шести субтестов: (I) «Заучивание списка слов» (вербальная память); (II) «Последовательность чисел» (рабочая память); (III) «Двигательный тест с фишками» (моторные функции); (IV) «Речевая беглость» (семантическая беглость); (V) «Шифровка» (внимание); (VI) «Башня Лондона» (исполнительные функции).

Взятие крови для генотипирования проводилось натощак (после 12-часового голодания, между 7.00 и 9.00), через локтевую венепункцию в пробирки-вакутайнеры (BD Vacutainer). Методами полимераз-

ной цепной реакции на амплификаторе QuantStudio 3D Digital PCR System (Applied Biosystems, США) осуществлялось генотипирование 10 полиморфных вариантов пяти генов: *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3B* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 и R 4.4.3. Характер распределения переменных (согласие с законом нормального распределения) оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным типом распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) единиц.

Частотный анализ проводился с помощью критерия согласия χ^2 и точного критерия Фишера (в случае частот менее 5). Для выделения вариантов выраженности нейрокогнитивного дефицита применен кла-

стерный анализ методом К-средних. При сравнении нескольких независимых выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса. Генетическое равновесие рассчитывалось в программе R с использованием пакета «genetics». Для исследования связей между полиморфными вариантами и показателями когнитивного функционирования использовался многофакторный дисперсионный анализ (factorial ANOVA). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе показателей BACS было выделено три кластера нейрокогнитивных нарушений, зарегистрированных по всем субшкалам, которые отличались между собой клинической выраженностью: 1-й кластер (38 (25,7%) пациентов) с выраженным НКД, 2-й кластер (67 (45,3%) пациента) с умеренно выраженным НКД и 3-й кластер (43 (29%) пациентов) с легким НКД ($p < 0,001$) (рис. 1).

Социально-демографические и клинические показатели выделенных кластеров пациентов с шизофренией представлены в табл. 1.

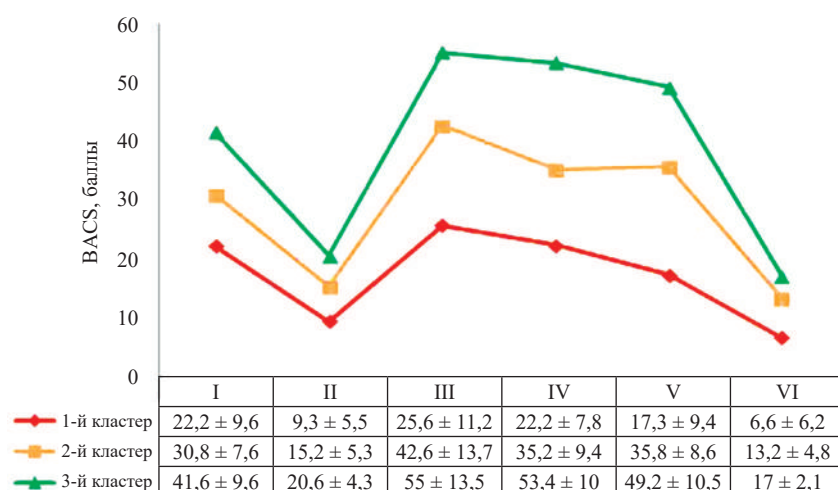


Рис. 1. Когнитивный профиль выделенных вариантов выраженности нейрокогнитивного дефицита по BACS в группе пациентов с шизофренией: I – «Заучивание списка слов», II – «Последовательность чисел», III – «Двигательный тест с фишками», IV – «Речевая беглость», V – «Шифровка», VI – «Башня Лондона»

Таблица 1

Социально-демографические и клинические показатели пациентов в выделенных кластерах по BACS					
Показатель		Первый кластер, $n = 38$	Второй кластер, $n = 67$	Третий кластер, $n = 43$	p
Пол (м/ж), n		20/18	39/28	22/21	0,735
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		38 [33; 47]	34 [30; 38]	35 [29; 40]	0,107
Возраст манифестации, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		23 [18; 28]	24 [20; 30]	23 [20; 29]	0,621
Длительность заболевания, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		12 [4; 21]	7 [3; 16]	10 [5; 14]	0,124
PANSS, $Me [Q_1; Q_3]$	Позитивные симптомы	25 [20; 29]	26 [19; 30]	23 [18; 28]	0,104
	Негативные симптомы	26 [24; 29]	26 [24; 29]	25 [21; 28]	0,161
	Общепсихопатологические симптоты	57 [51; 62]	55 [50; 60]	53 [48; 60]	0,146
	Общий балл	111 [101; 119]	108 [97; 114]	100 [92; 107]	0,073
Длительность базисной терапии, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		4 [0,5; 17]	3 [0,5; 9]	3,5 [0,6; 8]	0,308
Тип антипсихотика, n (%)	Атипичный	16 (42,1)	32 (47,8)	31 (72,1)	0,012
	Конвенциональный	22 (57,9)	35 (52,2)	12 (27,9)	
CPZeq, $Me [Q_1; Q_3]$, мг/сут		379 [225; 800]	400 [250; 599]	300 [125; 599]	0,105

Выделенные кластеры были сопоставимы по полу, возрасту, возрасту манифестации шизофренического процесса, длительности заболевания и тяжести психопатологической симптоматики. Длительность принимаемой пациентами базисной терапии, а также общая антипсихотическая нагрузка не различались между кластерами, однако, у пациентов с легким НКД в качестве базисной терапии использовались атипичные антипсихотики по сравнению с остальными участниками исследования ($p = 0,012$).

Частоты исследуемых полиморфных вариантов в общей выборке пациентов с шизофренией находились в равновесии Харди – Вайнберга (все $p > 0,05$). Анализ распределения частот генотипов позволил выявить статистически значимые различия между кластерами пациентов по полиморфному варианту *BDNF* rs6265 и *MAPK* rs8136867 (табл. 2).

Генотип СТ *BDNF* rs6265 чаще встречался в группе пациентов с выраженным НКД, в то время как для пациентов с умеренным и легким НКД был более характерен генотип СС. Однако у пациентов с выраженным и умеренным НКД преобладал генотип АГ *MAPK* rs8136867, тогда как у пациентов с легким НКД – генотип GG.

Таблица 2

Поли-морфизм	Гено-тип	Первый кластер	Второй кластер	Третий кластер	χ^2/F	p
<i>BDNF</i> rs6265	СТ	13 (34,2)	11 (16,4)	9 (20,9)	8,546	0,045
	CC	23 (60,5)	56 (83,6)	33 (76,8)		
	TT	2 (5,3)	0 (0)	1 (2,3)		
<i>MAPK</i> rs8136867	AG	27 (71,1)	36 (53,7)	15 (34,9)	12,829	0,012
	GG	5 (13,2)	15 (22,4)	18 (41,9)		
	AA	6 (15,7)	16 (23,9)	10 (23,2)		

Далее был проведен анализ влияния исследуемых полиморфных вариантов на показатели нейрокогнитивного функционирования у пациентов с шизофренией с помощью многофакторного дисперсионного анализа (factorial ANOVA). Обнаружено статистически значимое влияние полиморфных вариантов гена *BDNF* на результативность в субтестах: «Двигательный тест с фишками» (rs6265: $p = 0,025$ и rs11030104: $p = 0,027$) и «Башня Лондона» (rs6265: $p = 0,016$ и rs11030104: $p = 0,037$). Также наблюдался значимый эффект полиморфного варианта *MAPK* rs8136867 на показатели в субтесте «Двигательный тест с фишками» ($p = 0,003$) и *CREB1* rs6740584 – на субтест «Башня Лондона» ($p = 0,022$) (рис. 2).

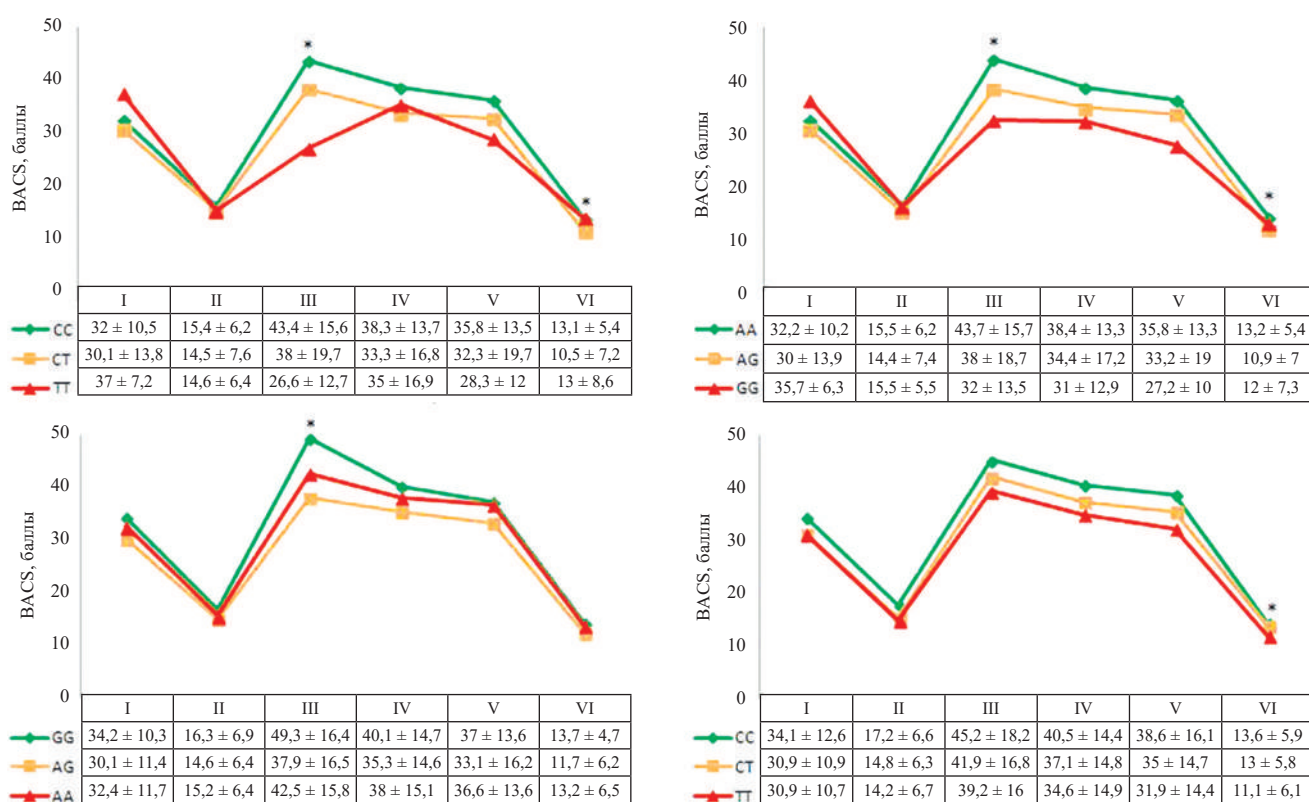


Рис. 2. Ассоциации полиморфных вариантов генов *BDNF*, *MAPK* и *CREB1* с когнитивным функционированием у пациентов с шизофренией: а – *BDNF* rs6265; б – *BDNF* rs11030104; в – *MAPK* rs8136867; г – *CREB1* rs6740584. * уровень статистической значимости

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема генетической предрасположенности к НКД при шизофрении стоит не менее остро, чем предрасположенности к самому заболеванию или нежелательным эффектам его фармакотерапии. Полиморфные варианты исследуемых генов неоднократно проверялись на ассоциации с клинической картиной психических и аддиктивных расстройств. Помимо перечисленного наше исследование поднимает проблему нейропластичности как защитного фактора против нейрокогнитивных нарушений.

Нами обнаружено, что генотип СТ полиморфного варианта *BDNF* rs6265 чаще встречался в группе пациентов с выраженным НКД. Аллель С полиморфного варианта *BDNF* rs6265 кодирует аминокислоту валин, аллель Т – метионин. Экспрессия последнего приводит к снижению выработки *BDNF* [24]. Также rs6265 вносит вклад в формирование гиппокампа и префронтальной коры – двух областей мозга, которые отличаются наибольшей экспрессией *BDNF* и являются центральными для процессов обучения и памяти [25]. В 2005 г. Е. Dempster и соавт. [26] показали ассоциацию аллеля Т с более низкими показателями по шкале памяти Векслера в сравнении с аллелем С. Также было проведено исследование, где условно здоровым испытуемым с различными генотипами *BDNF* rs6265 предъявлялись задания на вербальное распознавание, схожие с тестом «Семантическое кодирование» [27]. Тогда оказалось, что лучшие результаты показывают носители генотипа СС. Указанные данные частично согласуются с нашими.

НКД является третьим доменом шизофрении после позитивного и негативного. Сама шизофрения была описана в конце XIX в. как «раннее слабоумие». Существует интерпретация, что Эмиль Крепелин ввел это словосочетание как эквивалент деменции при болезни Альцгеймера для молодых пациентов [4]. Имеются биологические подтверждения этой интерпретации, в частности, для полиморфного варианта *BDNF* rs6265 показана ассоциация с болезнью Альцгеймера [28]. В другом исследовании такой ассоциации не обнаружили, однако смогли показать повышенную частоту встречаемости гетерозиготного генотипа rs6265 и диплотипа трех полиморфных вариантов *BDNF* (rs6265, rs11030104, rs2049045; H1-GTC/H2-ACG) в подгруппе без носительства апополипротеина Е 4 (APOE 4), повышающего риск развития болезни Альцгеймера [29].

Еще одной клинической проблемой, связанной с когнитивными нарушениями, является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Существует ассоциация полиморфного варианта *BDNF*

rs6265 как с СДВГ, так и с общими нарушениями интеллекта [30]. В обеих группах пациентов аллель G и генотип GA указанного полиморфного варианта встречался чаще по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами нашего исследования. Связь rs6265 с СДВГ подтверждается также тем фактом, что лекарственные препараты, используемые для лечения данного расстройства, способны повышать уровни *BDNF* в ЦНС [31]. Исходя из этого, можно предположить связь снижения показателей по отдельным субтестам батареи BACS с неустойчивостью внимания, что является важным звеном патогенеза СДВГ, особенно подтипа преимущественно с нарушением внимания [32].

Концентрация внимания играет важную роль в выполнении субтестов батареи BACS, особенно «Башни Лондона» и «Шифровки», поэтому мы считаем гипотезу обоснованной. Стоит уточнить, что существуют и противоположные данные [33, 34], указывающие на отсутствие ассоциации между СДВГ и полиморфным вариантом *BDNF* rs6265, как и варианта rs11030104 в том же гене [35]. В 2010 г. был проведен метаанализ [36], который показал, что вклад гена *BDNF* в развитие СДВГ не был статистически значимым, когда учитывались пол или коморбидность с расстройствами настроения.

Представленные факты говорят о том, что вовлечение этого генетического механизма скорее всего не является специфическим для шизофрении, а отвечает за когнитивное функционирование в целом. Трансдиагностическое сопоставление результатов, полученных при других психических расстройствах, с полученными нами данными является аргументом для сторонников дименсиональной модели психиатрии как противовесу категориальной.

В ходе данного исследования установлено, что у пациентов с выраженным и умеренным НКД преобладал генотип AG *MAPK* rs8136867. Ранее полиморфные варианты гена *MAPK* исследовались в основном в европейских популяциях в контексте аффективных нарушений: большого депрессивного и биполярного расстройства. В одном исследовании вариант *MAPK1* rs8136867 показал ассоциацию с биполярным расстройством [37]. В другом [38] – полиморфные варианты *MAPK1* rs8136867 и *CREB1* rs6740584 продемонстрировали вклад в резистентность к лечению антидепрессантами у пациентов с большим депрессивным расстройством, а гетерозиготный генотип *MAPK1* rs8136867 – еще в продолжительность и качество ремиссий в обеих группах пациентов.

Ранее это объяснялось сравнительно общим тезисом о том, что изменения в нейропластичности необходимы для терапевтического ответа, а лече-

ние аффективных расстройств чаще всего ведется длительно и истощает потенциал пластичности в нейронах [39, 40]. Позже появились сведения, что МАРК-путь является мишенью действия нескольких антидепрессантов [41, 42]. Так, G. Mercier и соавт. показали, что флуоксетин сам по себе быстро активирует каскады МАРК в астроцитах крыс [40]. Однако было также показано, что ингибирование высвобождения глутамата бупропионом предотвращалось сигналом МАРК [43].

В современной психиатрии концепция перекрытия симптомов шизофрении и биполярного расстройства неоднократно находила подтверждение [44, 45], что позволило выдвинуть гипотезу общих патогенетических путей указанных расстройств. Как и шизофрения, депрессивные состояния также сопровождаются когнитивными нарушениями, связанными с гибелью нейронов в префронтальной коре и гиппокампе [46]. В свете этого будет обоснованным тезис о том, что гены, чьи продукты участвуют в протеинкиназных сигнальных путях, вносят вклад в патогенез не только аффективных расстройств, но и шизофрении. Это демонстрируют, в том числе, результаты нашего исследования, показывающие влияние полиморфных вариантов генов *MAPK* и *CREB1* на показатели в отдельных субтестах батареи ВАСС. Это вторая транедиagnostическая дименсиональная перспектива, являющаяся плодом сопоставления полученных нами данных с исследованиями, выполненными при других психических расстройствах.

Среди ограничений данного исследования стоит указать небольшой объем выборки, однако достаточный для корректной статистической обработки, отражающей объективные клинические и нейропсихологические данные.

Наша гипотеза подтвердилась в отношении полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *MAPK* и *CREB1*, что они могут вносить вклад в формирование НКД как компонента клинической картины шизофрении. Полученные результаты предполагают специфичность влияния рассмотренных полиморфных вариантов на нарушенное нейропсихическое развитие, что играет важную роль в этиологии шизофрении и подтверждает правомочность выделения ее когнитивных фенотипов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые обнаружены ассоциации полиморфных вариантов *BDNF* rs6265 и *MAPK* rs8136867 с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией, а также полиморфных вариантов *BDNF* rs6265, *BDNF* rs11030104, *MAPK* rs8136867 и *CREB1* rs6740584 с результативностью в субтестах батареи

ВАСС. Полученные данные еще раз доказывают участие генетических факторов в НКД при шизофрении. Дальнейшие исследования позволят выявить надежные генетические маркеры шизофрении и сопутствующих ей нарушений, что позволит предотвратить неблагоприятный исход шизофрении и усложнение социальной реадaptации больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Javitt D.C. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023;63:119–141. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-093250.
2. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.) <https://icd.who.int/>. Accessed 10 Apr. 2025.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). Washington DC: American Psychiatric Publishing Incorporated, 2022. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425787.
4. Rangel A., Muñoz C., Ocampo M.V., Quintero C., Escobar M., Botero S. et al. Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2015;43(3):80–90.
5. Javitt D.C., Zukin S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1991;148(10):1301–1318. DOI: 10.1176/ajp.148.10.1301.
6. Garrido R., Springer J.E., Hennig B., Toborek M. Apoptosis of spinal cord neurons by preventing depletion nicotine attenuates arachidonic acid-induced of neurotrophic factors. *J. Neurotrauma.* 2003;20(11):1201–12113. DOI: 10.1089/089771503322584628.
7. Woo E., Sansing L.H., Arnsten A.F.T., Datta D. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: architectural and molecular changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021;5:24705470211029254. DOI: 10.1177/24705470211029254.
8. Михалицкая Е.В., Левчук Л.А. Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;3(116):44–53. DOI: 10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53.
9. Barfield E.T., Gourley S.L. Prefrontal cortical trkB, glucocorticoids, and their interactions in stress and developmental contexts. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018;95:535–558. DOI: 10.1016/j.neubiorev.
10. Losenkov I.S., Ivanova S.A., Vyalova N.M., Simutkin G.G., Bokhan N.A. The content of the AKT1/GSK-3 signal pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells in patients with affective disorders. *Neurochemical Journal.* 2014;8(3):208–213. DOI: 10.1134/S1819712414030106.
11. Fei E., Chen P., Zhang Q., Zhong Y., Zhou T. Protein kinase B/Akt1 phosphorylates dysbindin-1A at serine 10 to regulate neuronal development. *Neuroscience.* 2022;490:66–78. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.01.025.
12. Calati R., Salvina Signorelli M., Balestri M., Marsano A., De Ronchi D., Aguglia E., Serretti A. Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical

- trials. *J. Affect. Disord.* 2013;147(1-3):1–8. DOI: 10.1016/j.jad.2012.11.053.
13. Hetttema J.E., Hendricks P.S. Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2010;78(6):868–884. DOI: 10.1037/a0021498.
 14. Farsi Z., Sheng M. Molecular mechanisms of schizophrenia: Insights from human genetics. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2023;81:102731. DOI: 10.1016/j.conb.2023.102731.
 15. Owen M.J., Legge S.E., Rees E., Walters J.T.R., O'Donovan M.C. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(9):3638–3647. DOI: 10.1038/s41380-023-02293-8.
 16. Singh S., Roy D., Marzouk T., Zhang J.P. Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2022;12(4):414. DOI: 10.3390/brainsci12040414.
 17. Mamtani H., Pathak H., Sakhardande K.A., Gowda G.S., Muliya K.P., Moirangthem S. et al. Can peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) be a potential biomarker of suicide risk in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 2022;243:203–205. DOI: 10.1016/j.schres.2022.03.010.
 18. Nieto R.R., Carrasco A., Corral S., Castillo R., Gaspar P.A., Bustamante M.L., Silva H. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front. Psychiatry.* 2021;12:662407. DOI: 10.3389/fpsy.2021.662407.
 19. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Давыдов А.А., Дубровская В.В., Семке А.В. и др. Связь суицидального поведения и безнадежности с акатизией у больных шизофренией. *Суицидология.* 2018;3(32):63–70. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-63-70.
 20. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276.
 21. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001:238.
 22. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией». *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;20(3):13–19.
 23. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г. Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В. и др. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в Томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал.* 2021;82:137–152. DOI: 10.17223/17267080/82/8.
 24. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112:257–269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
 25. Hariri A.R., Goldberg T.E., Mattay V.S., Kolachana B.S., Callicott J.H., Egan M.F., Weinberger D.R. Brain derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J. Neurosci.* 2003;23:6690–6694. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003.
 26. Dempster E., Touloupoulou T., McDonald C., Bramon E., Walshe M., Filbey F. et al. Association between BDNF val66met genotype and episodic memory. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005;134B(1):73–75. DOI: 10.1002/ajmg.b.30150.
 27. Goldberg T.E., Iudicello J., Russo C., Elvevåg B., Straub R., Egan M.F., Weinberger D.R. BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d' in verbal recognition memory at short and long delays. *Biol. Psychol.* 2008;77(1):20–24. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2007.08.009.
 28. Huang R., Huang J., Cathcart H., Smith S., Poduslo S.E. Genetic variants in brain-derived neurotrophic factor associated with Alzheimer's disease. *J. Med. Genet.* 2007;44(2): e66. DOI: 10.1136/jmg.2006.044883.
 29. Windham I.A., Cohen S. The cell biology of APOE in the brain. *Trends Cell Biol.* 2024;34(4):338–348. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.09.004.
 30. Aureli A., Del Beato T., Sebastiani P., Marimpietri A., Melillo C.V., Sechi E., Di Loreto S. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: a study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010;23(3):873–880. DOI: 10.1177/039463201002300323.
 31. Mostert J.P., Koch M.W., Heerings M., Heersema D.J., De Keyser J. Therapeutic potential of fluoxetine in neurological disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14:153–164.
 32. Drechsler R., Brem S., Brandeis D., Grünblatt E., Berger G., Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics.* 2020;51(5):315–335. DOI: 10.1055/s-0040-1701658.
 33. Schimmelmann S.G., Friedel S., Dempfle A., Warnke A., Lesch K.P., Walitza S. et al. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J. Neural. Transm.* 2007;114:523–526. DOI: 10.1007/s00702-006-0616-1.
 34. Xu X., Mill J., Zhou K., Brookes K., Chen C.K., Asherson P. Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Taiwanese samples. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B:83–86.
 35. Lee J., Laurin N., Crosbie J., Ickowicz A., Pathare T., Malone M. et al. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(8):976–981. DOI: 10.1002/ajmg.b.30437.
 36. Sanchez-Mora C., Ribases M., Ramos-Quiroga J.A., Casas M., Bosch R., Boreatti-Hümmer A. et al. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010;153B: 512–523.
 37. Calabrò M., Mandelli L., Crisafulli C., Sidoti A., Jun T.Y., Lee S.J., et al. Genes involved in neurodevelopment, neuroplasticity, and bipolar disorder: CACNA1C, CHRNA1, and MAPK1. *Neuropsychobiology.* 2016;74(3):159–168. DOI: 10.1159/000468543.

38. Calati R., Crisafulli C., Balestri M., Serretti A., Spina E., Calabrò M. et al. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood disorder patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013;44:271–278. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.005.
39. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J., Eisch A.J., Gold S.J., Monteggia L.M. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34:13–25.
40. Mercier G., Lennon A.M., Renouf B., Dessouroux A., Ramauge M., Courtin F. et al. MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes. *J. Mol. Neurosci*. 2004;24:207–216.
41. Fumagalli F., Molteni R., Calabrese F., Frasca A., Racagni G., Riva M.A. Chronic fluoxetine administration inhibits extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in rat brain. *J. Neurochem*. 2005;93:1551–1560.
42. Qi X., Lin W., Li J., Li H., Wang W., Wang D. et al. Fluoxetine increases the activity of the ERK–CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress. *Neurobiol. Dis*. 2008;31:278–285.
43. Lin T.Y., Yang T.T., Lu C.W., Wang S.J. Inhibition of glutamate release by bupropion in rat cerebral cortex nerve terminals. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35(2):598–606. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.029.
44. Batinic B., Ristic I., Zugic M., Baldwin D.S. Treatment of Symptom clusters in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder with the dopamine D3/D2 preferring partial agonist cariprazine. *Front. Psychiatry*. 2021;12:784370. DOI: 10.3389/fpsy.2021.784370.
45. Casey A.B., Cui M., Booth R.G., Canal C.E. «Selective» serotonin 5-HT2A receptor antagonists. *Biochem. Pharmacol*. 2022;200:115028. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115028.
46. Price R.B., Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(3):530–543. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x.

Вклад авторов

Корнетов А.Н. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи. Тигунцев В.В. – лабораторные исследования, написание текста рукописи. Галкин С.А. – статистический анализ данных. Михалицкая Е.В. – пробоподготовка, лабораторные исследования. Агарков А.А. – клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки. Бойко А.С. – обзор публикаций по теме статьи, ведение базы данных. Корнетова Е.Г. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Иванова С.А. – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

Тигунцев Владимир Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, cristall2009@live.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Галкин Станислав Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аддитивных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, s01091994@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Михалицкая Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, uzen63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Агарков Алексей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alagarkov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-7350-3360>.

Бойко Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, anastasya-iv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2955-9057>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, руководитель отделения эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ivanovaniipz@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

(✉) **Корнетов Александр Николаевич**, alkornetov@gmail.com

Поступила в редакцию 14.04.2025;
одобрена после рецензирования 05.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 611.127:616.127:613.25]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-49-58>

Корреляция экспрессии рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста и морфологических изменений миокарда крыс на высокоуглеводной высокожировой диете

Логвинов С.В.¹, Мустафина Л.Р.¹, Фокин В.А.¹, Акбашева О.Е.¹, Герасимов А.В.¹, Потапов А.В.¹, Геренг Е.А.¹, Ласукова Т.В.¹, Тихоновская О.А.¹, Нарыжная Н.В.², Курбатов Б.К.², Горбунов А.С.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИМЦ)
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель: с помощью иммуногистохимического метода оценить взаимосвязь экспрессии рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR2) в миокарде с морфологическими изменениями кардиомиоцитов у крыс на высокоуглеводной высокожировой диете в возрастном аспекте.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар в возрасте 5 и 18 мес, одна часть которых содержалась на стандартном пищевом рационе, другая – предварительно находилась на высокоуглеводной и высокожировой диете (ВУВЖД) в течение 90 дней. VEGFR2 выявляли при иммуногистохимическом окрашивании срезов миокарда, признаки повреждения миокарда оценивали по наличию перинуклеарного опустошения (отека) саркоплазмы и контрактурных изменений кардиомиоцитов, кариопикноза, изменений удельных объемов стромы.

Результаты. Увеличение удельного объема VEGFR2 иммуногистохимически позитивных кардиомиоцитов возникает у молодых (5 мес) крыс на ВУВЖД, у старых крыс (18 мес) на стандартной диете и, в наибольшей степени, у возрастных животных, содержавшихся на ВУВЖД. Изменение доли кардиомиоцитов, экспрессирующих VEGFR2, коррелирует с содержанием кардиомиоцитов с морфологическими признаками повреждения в виде кариопикноза, контрактуры и опустошения перинуклеарной зоны саркоплазмы. По данным множественного регрессионного анализа, у старых животных наибольший вклад во влияние на изменение экспрессии VEGFR2 в кардиомиоцитах оказали кариопикнотические нарушения.

Заключение. ВУВЖД вызывает закономерные изменения экспрессии VEGFR2 в кардиомиоцитах, зависящие от возраста и степени поражения миокарда. Результаты исследования позволяют предполагать, что протекторная направленность экспрессии VEGFR2 может быть нарушена при ВУВЖД и с возрастом.

Ключевые слова: возрастные изменения миокарда, высокоуглеводная высокожировая диета, рецептор-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR2), контрактурные изменения кардиомиоцитов

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300042-4.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020).

✉ Мустафина Лилия Рамильевна, lrnustafina@yandex.ru

Для цитирования: Логвинов С.В., Мустафина Л.Р., Фокин В.А., Акбашева О.Е., Герасимов А.В., Потопов А.В., Геренг Е.А., Ласукова Т.В., Тихоновская О.А., Нарыжная Н.В., Курбатов Б.К., Горбунов А.С. Корреляция экспрессии рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста и морфологических изменений миокарда крыс на высокоуглеводной высокожировой диете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):49–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-49-58>.

Correlation of vascular endothelial growth factor receptor-2 expression and morphological changes in the myocardium of rats on a high-carbohydrate high-fat diet

Logvinov S.V.¹, Mustafina L.R.¹, Fokin V.A.¹, Akbasheva O.E.¹, Gerasimov A.V.¹, Potapov A.V.¹, Gereng E.A.¹, Lasukova T.V.¹, Tikhonovskaya O.A.¹, Naryzhnaya N.V.², Kurbatov B.K.², Gorbunov A.S.²

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the relationship between the expression of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) in the myocardium and its association with morphological changes in cardiac muscle cells in rats on a high-carbohydrate high-fat diet with regard to the age using the immunohistochemical method.

Materials and methods. The study was conducted on male Wistar rats aged 5 and 18 months, some of which were kept on a standard diet, while the other was previously kept on a high-carbohydrate and high-fat diet (HCHFD) for 90 days. VEGFR2 was detected by immunohistochemical staining of myocardial sections, signs of myocardial damage were assessed by the presence of perinuclear depletion (edema) of the sarcoplasm and contracture changes in cardiac muscle cells, karyopyknosis, and changes in the specific volumes of the stroma.

Results. An increase in the specific volume of VEGFR2 immunohistochemically positive cardiomyocytes occurs in young (5 months old) rats on HCHFD, in old (18 months old) rats on a standard diet, and, to the greatest extent, in aged animals receiving HCHFD. The change in the proportion of cardiomyocytes expressing VEGFR2 correlates with the content of cardiomyocytes with morphological signs of damage in the form of karyopyknosis, contracture, and depletion of the perinuclear zone of sarcoplasm. According to multiple regression analysis, karyopyknotic disorders made the greatest contribution to the effect on the change in VEGFR2 expression in cardiomyocytes in older animals.

Conclusion. HCHFD induces predictable changes in VEGFR2 expression in cardiac muscle cells, depending on age and the severity of myocardial damage. The study results suggest that the protective effect of VEGFR2 expression may be disrupted in HCHFD and with age.

Keywords: age-related myocardial changes, high-carbohydrate high-fat diet, vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2), contracture changes in cardiac muscle cells

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

Source of financing. This work was conducted as part of fundamental scientific research project No. 122020300042-4.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC RAS (Minutes No. 201 dated July 30, 2020).

For citation: Logvinov S.V., Mustafina L.R., Fokin V.A., Akbasheva O.E., Gerasimov A.V., Potapov A.V., Gereng E.A., Lasukova T.V., Tikhonovskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S. Correlation of vascular endothelial growth factor receptor-2 expression and morphological changes in the myocardium of rats on a high-carbohydrate high-fat diet. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):49–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-49-58>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания во многом являются результатом неправильного образа жизни, включая несбалансированное питание с повышенным уровнем жиров и углеводов, что оказывает влияние как на общий метаболизм, так и на метаболизм эндотелия в частности [1, 2]. Ключевым звеном в этом процессе выступает нарушение ангиогенеза и эндотелиальная дисфункция, что было показано в экспериментах с метаболическими нарушениями у животных: снижение плотности микрососудов и экспрессии рецептора-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR2) лежало в основе процесса нарушения передачи сигналов по пути VEGF/VEGFR в эндотелиальных клетках сердца [2, 3]. При этом дисбаланс в системе VEGF, выступающей ключевым регулятором ангиогенеза и выживаемости кардиомиоцитов, может усугублять течение сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Важность пути VEGF/VEGFR подчеркивается тем, что двунаправленная сигнализация между эндотелиальными клетками и кардиомиоцитами через VEGFR2 координирует физиологический рост сердца, а его нарушение способствует переходу к патологической гипертрофии и сердечной недостаточности [2].

В миокарде источником VEGF, наряду с эндотелием, являются кардиомиоциты [4]. При перегрузке насыщенными жирными кислотами усиливается апоптоз кардиомиоцитов *in vitro* [5], в то же время липотоксические эффекты на миокард нивелируются за счет сверхэкспрессии VEGF, благодаря чему жизнеспособность кардиомиоцитов в значительной степени восстанавливается. Защитное действие VEGF в борьбе с апоптозом кардиомиоцитов может определять терапевтические цели при заболеваниях, обусловленных стрессом жирных кислот [6].

Вместе с тем влияние высокоуглеводной высокожировой диеты (ВУВЖД) на экспрессию VEGFR2 в миокарде остается неизученным. Выявление этого звена является критически важным для полного понимания патогенеза и разработки новых стратегий лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений при нарушениях метаболизма, связанных с избыточным употреблением насыщенных жирных кислот и углеводов, что и определяет высокую актуальность настоящего исследования.

Цель настоящей работы – с помощью иммуногистохимического метода оценить взаимосвязь экспрессии VEGFR2 в миокарде с морфологическими изменениями кардиомиоцитов у крыс на ВУВЖД в возрастном аспекте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на самцах крыс линии Вистар в возрасте 2 и 15 мес. Все процедуры соответствовали Директиве Европейского парламента 2010/63/EU и заявлению FASEB о принципах использования животных в исследованиях и образовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 201 от 30.07.2020).

Экспериментальные группы формировали следующим образом: группа 1 ($n = 14$) – интактные 150-дневные (5-месячные) крысы, содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут (с 60-дневного возраста); группа 2 ($n = 14$) – 150-дневные крысы, содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут (с 60-дневного возраста); группа 3 ($n = 14$) – интактные 540-дневные (18-месячные) крысы, содержащиеся на стандартном рационе в течение 90 сут (с 450-дневного возраста); группа 4 ($n = 14$) – 540-дневные крысы, содержащиеся на ВУВЖД в течение 90 сут (с 450-дневного возраста). ВУВЖД включала 16% белков, 21% жиров, 46% углеводов, в том числе 17% фруктозы, 0,125% холестерина. Вода была заменена 20%-м раствором фруктозы. Крысам групп 1 и 3 (интактным животным) давали стандартный корм для грызунов (белки – 24%, жиры 6%, углеводы – 44%) и чистую воду *ad libitum*.

Из эксперимента животных выводили путем декапитации с предварительной анестезией хлоралозой (100 мг/кг внутривентриально). Для гистологического исследования стенку сердца разрезали на кусочки толщиной 2–3 мм, фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина в течение 24 ч, промывали в проточной воде и обезживали в растворе для гистологической обработки на основе абсолютизированного изопропилового спирта Изопреп (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург). После обезживания образцы миокарда заливали в гомогенизированную парафиновую среду для заливки BioPlast (BioOptica, Италия).

Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, полученные при помощи ротационного механического микротомы HM 325 (Thermo Scientific, США), окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону (красители ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург). Экспрессию VEGFR2 в кардиомиоцитах оценивали иммуногистохимическим методом с использованием кроличьих поликлональных антител в разведении 1 : 50 (E3712, Spring Bioscience, США) согласно инструкции производителя. В качестве хромогена использовали 3,3'-диаминобензидин, докрашивали гематоксилином. Окрашенные препараты заключа-

ли в синтетическую монтирующую среду BioMount (BioOptica, Италия) и изучали под световым микроскопом Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Axioscam 105 color (Carl Zeiss, Германия).

В миокарде левого желудочка подсчитывали среднее содержание в поле зрения микроскопа кардиомиоцитов с кариопикнозом, перинуклеарным опустошением (отеком) саркоплазмы, контрактурными изменениями, а также содержание неизмененных кардиомиоцитов. Подсчет кардиомиоцитов производили в 20 независимых полях зрения каждого среза миокарда левого желудочка сердца при $\times 400$, площадь поля зрения составила 0,196 мм². С помощью окулярной сетки Автандилова определяли удельные объемы (%) соединительной ткани стромы миокарда, окрашенной по Ван Гизону, и VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов, экспрессию которых выявляли при постановке иммуногистохимической реакции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные, не соответствовавшие нормальному распределению, представляли в виде медианы и межквартильного интервала $Me (Q_1-Q_3)$. Проверку на гомогенность дисперсий производили с использованием критерия Левене. Статистическую значимость различий показателей в группах оценивали по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. При шести парных сравнениях различия считали статистически значимыми на уровне статистической значимости $p = 0,05$, если гипотеза о равенстве средних значений показателей отвергалась на уровне $p = 0,05/6$.

Для оценки взаимосвязи показателей рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления зависимости экспрессии VEGFR2 в кардиомиоцитах от таких переменных, как кариопикноз, контрактура, перинуклеарное опустошение цитоплазмы кардиомиоцитов, удельный объем стромы, был проведен множественный регрессионный анализ. Стандартизованная регрессионная модель строилась по показателям предварительно преобразованным так, что среднее значение каждого показателя равно 0, а стандартное отклонение 1:

$$VEGF = B_1 \times X_1 + B_2 \times X_2 + B_3 \times X_3 + B_4 \times X_4,$$

где: X_1 – кариопикноз, X_2 – перинуклеарное опустошение цитоплазмы (отек), X_3 – контрактура, X_4 – строма.

В этом случае коэффициенты позволяют оценивать относительный вклад каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной VEGF в процентах по формуле

$$Ki = \frac{Bi}{\sum_{i=1}^4 Bi} \times 100\%.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе 1 крыс (5 мес, стандартная диета) иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGFR2 показало слабое окрашивание небольшой части кардиомиоцитов и более интенсивное окрашивание эндотелиоцитов некоторых гемокапилляров миокарда (рис. 1, а). Удельный объем VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов составил 15,3 (13,2–16,3)%. У крыс группы 2 (5 мес, на ВУВЖД) иммуногистохимическая окраска носила мозаичный характер. Кардиомиоциты, окрашенные в светло-коричневый цвет, чередовались с неокрашенными клетками миокарда, граница между ними, как правило, была отчетливой (рис. 1, б).

Доля VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов возросла по сравнению с таковой в группе 1 и составила 32,2 (27,2–34,8)% ($p_{1-2} = 0,048$). В группе 2 гистологически выявлено увеличение количества кардиомиоцитов с кариопикнозом до 1,3 (1,2–1,5) в поле зрения против 0,4 (0,3–0,4) в группе 1 ($p_{1-2} = 0,0003$), а также количества кардиомиоцитов с литическими изменениями в виде опустошения (отека) цитоплазмы в перинуклеарной зоне до 1,2 (0,9–1,3) в поле зрения против 0,5 (0,3–0,6) в группе 1 ($p = 0,0003$).

Указанные морфологические изменения были проиллюстрированы в одном из наших предыдущих сообщений [11]. Содержание кардиомиоцитов с контрактурными изменениями составило 0,1 (0,1–1,0) в поле зрения, значимых отличий по данному показателю в группах 1 и 2 не было. В целом содержание кардиомиоцитов с повреждениями ядра и цитоплазмы в группе 2 возрастало до уровня 8% от всех кардиомиоцитов против 3% в группе 1.

В группе 3 (18 мес, стандартная диета) содержание, характер окрашивания и распределение VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов сопоставимы с наблюдаемыми в группе 2, а удельный объем их составил 36,4% (33,6–38,2%; $p_{1-3} = 0,018$). В группе 3 значимо по сравнению с группами 1 и 2, до 2,5% (2,2–2,7 %; $p_{1-3} = 0,0003$), возросло содержание кариопикнотичных кардиомиоцитов, до 1,5% (1,4–1,5%; $p_{1-3} = 0,0003$) кардиомиоцитов с литическими изменениями, до 1,1% (1,1–1,5%; $p_{1-3} = 0,0003$) – с контрактурой в поле зрения. Всего измененные кардиомиоциты в группе 3 составили порядка 16%.

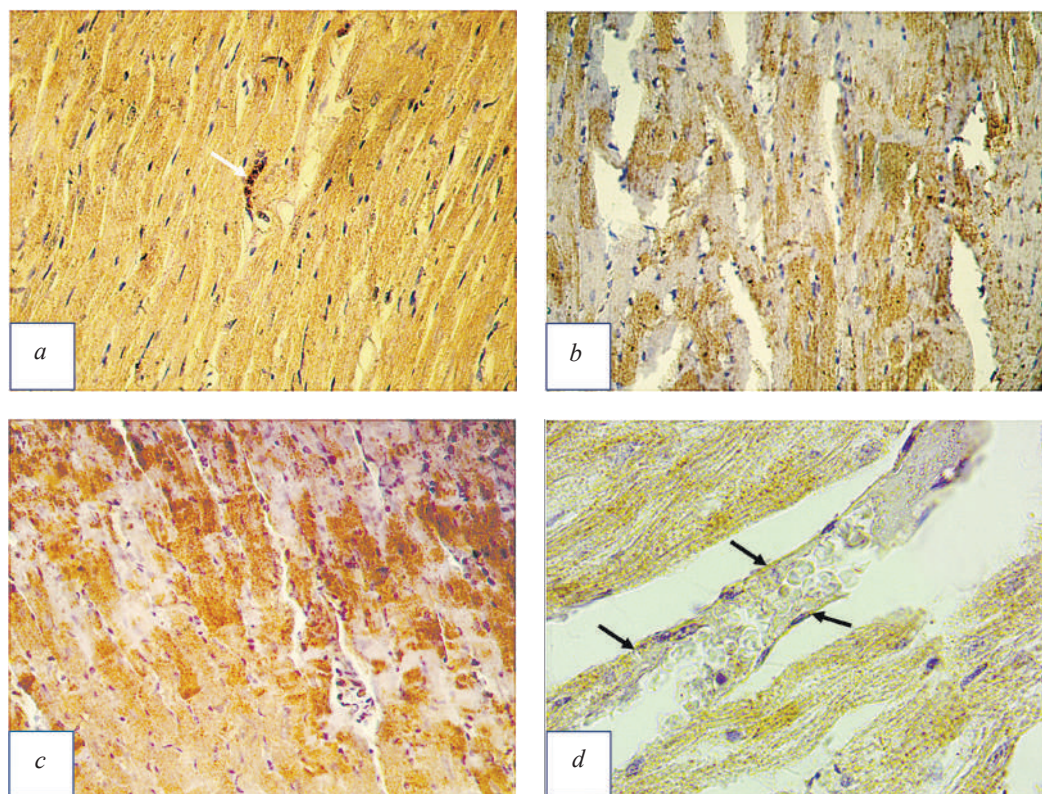


Рис. 1. Иммуногистохимическое выявление VEGFR2 в миокарде крыс: *a* – миокард 5-месячных крыс на стандартной диете (группа 1), слабая экспрессия VEGFR2 в кардиомиоцитах и более интенсивное окрашивание эндотелия гемокапилляра (стрелка); *b* – мозаичное VEGFR2-положительное окрашивание кардиомиоцитов у 5-месячных крыс на ВУВЖД; *c* – интенсивное VEGFR2 окрашивание большинства кардиомиоцитов 18-месячных крыс на ВУВЖД (группа 4); *d* – экспрессия VEGFR2 в кардиомиоцитах и эндотелии кровеносных сосудов миокарда 18-месячных крыс на ВУВЖД (группа 4). $\times 400$

В группе 4 удельный объем VEGFR2-положительных кардиомиоцитов (см. рис. 1, *c*) увеличился до 79,4% (62,0–82,2%; $p_{1-4} < 0,0001$; $p_{2-4} = 0,00264$; $p_{3-4} > 0,05$). В данной группе содержание кариопикнотичных кардиомиоцитов составило 3,1 (1,9–6,0; $p_{3-4} = 0,025$) в поле зрения, с литическими изменениями цитоплазмы – 1,4 (1,2–2,1; $p_{3-4} = 0,6$) и с контрактурными изменениями – 1,3 (0,9–2,5; $p_{3-4} = 0,3$). Наряду с кардиомиоцитами иммуно-

положительное окрашивание на VEGFR2 характеризует цитоплазму значительной части эндотелиоцитов артериол, капилляров и венул миокарда (см. рис. 1, *d*). В целом поврежденные кардиомиоциты в группе 4 были на уровне 19% от всей популяции.

Корреляционный анализ показал значимые положительные или отрицательные связи между различными показателями в группе 1 (рис. 2).

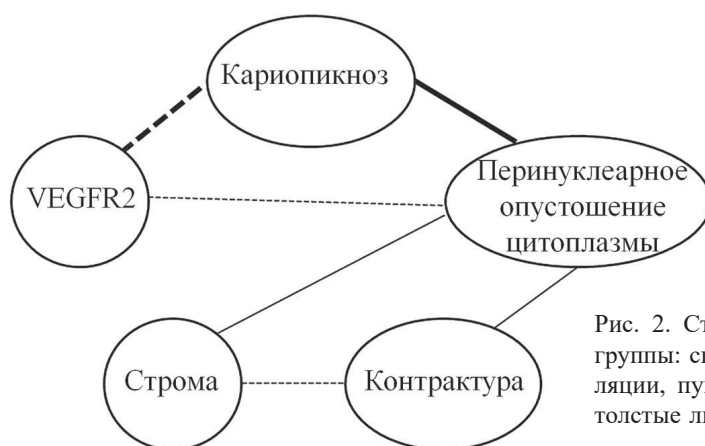


Рис. 2. Структурная схема корреляционных связей для первой группы: сплошные линии – положительный коэффициент корреляции, пунктирные – отрицательный коэффициент корреляции, толстые линии – сильная связь $|r| > 0,7$, тонкие линии – средняя связь $0,3 < |r| < 0,7$

Так, сильная положительная связь отмечена между содержанием кардиомиоцитов с кариопикнозом и их литическими изменениями в виде опустошения (отека) перинуклеарной зоны цитоплазмы (Спирмена $r = 0,89$; $p = 0,0001$), средняя положительная – между кариопикнотическими нарушениями и контрактурой цитоплазмы ($r = 0,69$; $p = 0,0136$), но сильная отрицательная – между содержанием кардиомиоцитов с кариопикнозом и удельным объемом кардиомиоцитов с экспрессией VEGF ($r = -0,80$; $p = 0,017$), средняя отрицательная – между литическими изменениями в виде опустошения перинуклеарной зоны цитоплазмы и экспрессией VEGFR2 ($r = -0,66$; $p = 0,0193$), а также между контрактурой кардиомиоцитов и удельным объемом стромы миокарда ($r = -0,61$; $p = 0,0349$).

В группах 2–4 корреляционные связи между показателями средние или слабые, и они статистически не значимы, чаще на уровне тенденции. Так, в группе 4 положительные корреляционные связи средней силы зарегистрированы между кариопикнозом и экспрессией VEGF ($r = 0,36$; $p = 0,2769$), между контрактурой и VEGFR2 ($r = 0,38$; $p = 0,2466$).

На рис. 3 представлен относительный вклад каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной VEGFR2 в исследуемых группах. Если коэффициент положительный, то чем больше показатель, тем больше величина VEGFR2, и наоборот.

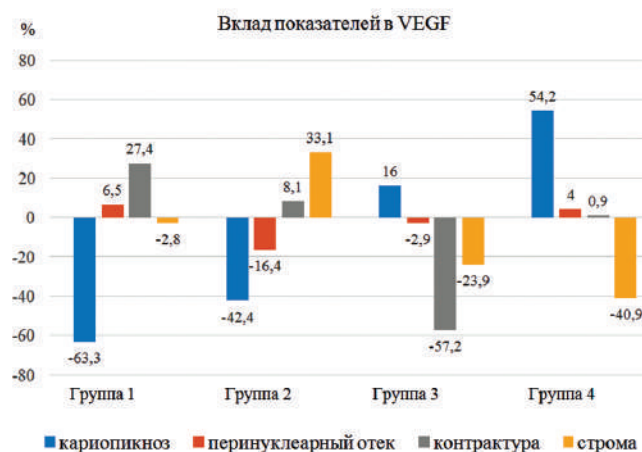


Рис. 3. Множественный регрессионный анализ для выявления зависимости VEGF от показателей: X_1 – кариопикноз, X_2 – перинуклеарный опустошение (отек) цитоплазмы, X_3 – контрактура, X_4 – строма (удельные объемы)

Так, в группе 1 наибольшее положительное влияние имеет контрактура кардиомиоцитов – 27,4%, а относительно небольшой уровень кариопикноза оказывает отрицательный эффект на экспрессию VEGFR2. В группе 2 нарастает влияние увеличе-

ние удельного объема стромы до 33%, влияние кариопикноза демонстрирует отрицательную связь (–42,4%). В группах 3 и 4 с возрастными (18 мес) животными усиливается положительная связь между кариопикнозом и экспрессией VEGFR2. Так, в группе 3 вклад кариопикноза составляет 16,6%, а в группе 4 – 54,2%. В то время как фиброзные изменения стромы оказывают отрицательное влияние на экспрессию VEGFR2, в группе 3 вклад стромы – 23,9%, в группе 4 – 40,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накоплено большое количество данных, указывающих на то, что экспрессия рецепторов VEGF не ограничивается эндотелиальными клетками и что их лиганды выполняют множество фундаментальных функций в других типах клеток. Неангиогенные функции VEGF включают способность предотвращать гибель нейронов в результате ишемии и стимулировать нейрогенез, стимулировать регенерацию гепатоцитов после повреждения печени, миграцию и дифференцировку остеобластов [7–10].

Кардиомиоциты являются источником и мишенью VEGF-A, экспрессируют его рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 на своей клеточной поверхности. Следует отметить, что хотя VEGFR1 прочно связывает VEGF-A, он имеет гораздо более слабую киназную активность по сравнению с VEGFR2. Следовательно, биологический эффект VEGF-A через активацию VEGFR1 намного слабее, чем тот, который оказывается через VEGFR2 при метаболическом синдроме [1, 3]. Подчеркнем, что в одном из наших предыдущих сообщений приведены данные о том, что содержание на ВУВЖД в аналогичном эксперименте моделировало у старых крыс развитие метаболического синдрома с увеличением веса животных, массы жировой ткани, повышением сывороточной глюкозы, инсулина, эндотелина 1, инсулинорезистентностью и другими показателями нарушения углеводного обмена, а также к деструктивным изменениям стенки аорты и стойкой гипертензией [11, 12].

Функция VEGF-A в миокарде многовекторная, с одной стороны, VEGF-A активирует кардиомиоциты, индуцируя морфогенез, сократимость и регенерацию, вызывает васкулогенез [13], рекрутирование стволовых клеток [14], снижение апоптоза [15] и усиление вазодилатации [16], с другой – VEGF-A продуцируется кардиомиоцитами во время воспаления, механического стресса и цитокиновой стимуляции [17]. Высокие концентрации VEGF-A были обнаружены у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и часто коррелируют с прогнозом и тяжестью заболевания [4].

В настоящей работе выявлена связь экспрессии VEGFR2 с возрастом и диетой. Удельный объем VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов значимо возрос у 18-месячных крыс по сравнению с таковым у 5-месячных. Использование ВУВЖД приводило к увеличению данного показателя как у 5-месячных, так и, в значительно большей степени, у 18-месячных животных.

С помощью корреляционного и множественного регрессионного анализа была установлена зависимость экспрессии VEGFR2 от типа структурных повреждений кардиомиоцитов, их выраженности при ВУВЖД в возрастном аспекте. В качестве гистологических критериев альтерации миокарда были использованы такие отчетливые и поддающиеся количественной оценке изменения, как кариопикноз, контрактурные и литические нарушения кардиомиоцитов, а также фиброз стромы. Суммарно содержание различным образом измененных кардиомиоцитов составило по сериям экспериментов порядка 3% в группе 1, 8% – в группе 2, 16% – в группе 3, 19% – в группе 4 соответственно. Удельный объем VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов: 15,3 (13,2–16,3)% – в группе 1, 32,2 (27,2–4,8)% – в группе 2, 36,4 (33,6–38,2)% – в группе 3 и 79,4 (62,0–82,2)% – в группе 4. Следовательно, видна прямая положительная связь между степенью повреждения кардиомиоцитов и экспрессией VEGFR2.

Вместе с тем обращает внимание тот факт, что доля VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов во всех группах экспериментов существенно больше, чем доля кардиомиоцитов с признаками повреждений. Это указывает на то, что экспрессия VEGFR2 захватывает соседние с пораженными кардиомиоцитами. Так, доля кардиомиоцитов с кариопикнозом, который является показателем клеточной гибели как путем апоптоза, так и некроза, составила в группе 4 у 18-месячных животных на ВУВЖД с максимально выраженным поражением миокарда 3,1 (1,9–6,0) в поле зрения, или порядка 10,5%, в то время как удельный объем VEGF-позитивных кардиомиоцитов был на уровне 79,4%.

У 5-месячных животных на стандартной диете, которых можно считать контрольными, содержание VEGFR2-позитивных кардиомиоцитов было низким – 15,3%. Это соответствует литературным данным о низком уровне экспрессии VEGF в кардиомиоцитах в норме и повышении содержания VEGF-позитивных кардиомиоцитов при различной патологии, в частности, с экспрессией VEGFR2 при кардиопатии, вызванной противоопухолевыми препаратами [18], при острой ишемии миокарда, индуцированной перевязкой коронарной артерии [19]. VEGFR2-иммуно-

позитивность кардиомиоцитов, как правило, носит пятнистый мозаичный характер, т.е. иммунопозитивные кардиомиоциты чередуются с неокрашенными клетками.

Так, при остром инфаркте миокарда иммуногистохимическое окрашивание кардиомиоцитов было интенсивным в зоне ишемии без некроза, слабым в области коагуляционного некроза без воспалительной инфильтрации и отсутствовало в очагах развитого некроза с воспалительной инфильтрацией. Судебно-медицинские исследования показывают «пятнистую» иммунопозитивность миокарда на VEGF при быстрой смерти из-за удара ножом в сердце только в области, окружающей рану, но отсутствие окрашивания на VEGF при асфиксии, или утоплении, или в случаях с мгновенной остановки сердца без предшествующей сердечной патологии, связанной с ишемией. Авторы приходят к выводу, что ишемические изменения миокарда предшествуют появлению VEGF-иммунопозитивности кардиомиоцитов, что нередко сопровождается эозинофилией кардиомиоцитов [20].

В данной работе оценивалась зависимость VEGFR2 в кардиомиоцитах от контрактурных изменений. Следует обратить внимание на выявляемую в кардиомиоцитах повышенную эозинофилию саркоплазмы, как правило, в виде широких поперечных полос. Это характерный для кардиомиоцитов тип морфологических изменений, описываемых в литературе как контрактурный ленточный или полосатый некроз (contraction band necrosis), возникающий при реперфузии в результате гиперконтракции и приводящий к разрыву сарколеммы [21]. Механизм, посредством которого реперфузия ишемической сердечной мышцы вызывает контрактурный некроз, включает поступление кальция после периода относительной депривации. Внезапный приток кальция, связанный с избыточным количеством локально освобождаемого норадреналина, может вызывать необратимые контрактуры, приводящие к некрозу.

В настоящем исследовании положительная корреляция средней силы между контрактурой и экспрессией VEGFR2 в кардиомиоцитах выявлена у 18-месячных животных на ВУВЖД (группа 4). У молодых крыс (5 мес) на стандартной диете экспрессия VEGFR2 показала наибольшую зависимость от контрактурных изменений по данным множественного регрессионного анализа. В то время как у старых крыс на ВУВЖД наибольший вклад во влияние на экспрессию VEGFR2 оказали кариопикнотические изменения.

Выявленная отчетливая положительная корреляционная зависимость удельного объема кардиомио-

цитов, экспрессирующих VEGFR2, от содержания альтеративно измененных кардиомиоцитов, вероятно, свидетельствует об адаптивно-компенсаторной роли VEGFR2 при поражении миокарда. Так, известно, что интрамиокардиальная инъекция кДНК VEGF165 способна значительно улучшить работу сердца, стимулировать ангиогенез, уменьшить размер инфаркта и апоптоз кардиомиоцитов, ингибировать экспрессию p53 миокарда, Fas и Вах и увеличивать экспрессию VEGF и Bcl-2 в миокарде на модели острого инфаркта [22–24]. Однако точный механизм, посредством которого ДНК VEGF вызывает эти эффекты, все еще неясен.

Вместе с тем в ряде работ было показано, что VEGF уменьшает поражение кардиомиоцитов, вызванное ненасыщенными жирными кислотами, в частности пальмитатом, через сигнальный путь JNK. Диета с высоким содержанием жиров индуцировала активацию JNK [25], которая была отменена нокаутом *TLR4* [26–28]. Клеточное накопление церамида активировало сигнальный путь JNK и апоптоз, который был предотвращен нокаутом церамидсинтазы 5 [29, 30]. Активация JNK наблюдалась в кардиомиоцитах, обработанных пальмитатом и ослаблялась ингибированием протеинкиназы R [31–34]. Усиленный апоптоз кардиомиоцитов при перегрузке насыщенными жирными кислотами может привести к инфаркту миокарда и сердечной дисфункции. Однако жизнеспособность кардиомиоцитов восстанавливалась за счет сверхэкспрессии VEGF во время обработки 0,5 мМ пальмитатом. В этом процессе наблюдалось снижение скорости апоптоза и экспрессии каспазы 3, Вах и NF-κB p65. Эти результаты указывают на защитные эффекты VEGF в борьбе с апоптозом кардиомиоцитов, вызванным липотоксичностью, и могут определить терапевтические цели для защиты сердечно-сосудистой системы при борьбе со стрессом жирных кислот [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВУВЖД вызывает закономерные изменения экспрессии VEGFR2 в кардиомиоцитах, зависящие от возраста и степени поражения миокарда. Увеличение удельного объема VEGFR2 иммуногистохимически позитивных кардиомиоцитов возникает у молодых (5 мес) крыс на ВУВЖД, у старых крыс (18 мес) на стандартной диете и, в наибольшей степени, у возрастных животных, содержащихся на ВУВЖД. Изменение доли кардиомиоцитов, экспрессирующих VEGFR2, коррелирует с содержанием кардиомиоцитов с морфологическими признаками повреждения в виде кариопикноза, контрактуры и опустошения перинуклеарной зоны саркоплазмы. По данным мно-

жественного регрессионного анализа, у старых животных наибольший вклад во влияние на изменение экспрессии VEGFR2 в кардиомиоцитах оказали кариопикнотические нарушения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bartkowiak K., Bartkowiak M., Jankowska-Steifer E., Ratajska A., Kujawa M., Aniolek O. et al. Metabolic syndrome and cardiac vessel remodeling associated with vessel rarefaction: a possible underlying mechanism may result from a poor angiogenic response to altered VEGF signaling pathways. *J. Vasc. Res.* 2024;61(4):151–159. DOI: 10.1159/000538361.
2. Kafyra M., Kalafati I.P., Gavra I., Siest S., Dedoussis G.V. Associations of VEGF-A-related variants with adolescent cardiometabolic and dietary parameters. *Nutrients.* 2023;15(8):1884. DOI: 10.3390/nu15081884.
3. Bartkowiak K., Bartkowiak M., Jankowska-Steifer E., Ratajska A., Czarnowska E., Kujawa M. et al. Expression of mRNA for molecules that regulate angiogenesis, endothelial cell survival, and vascular permeability is altered in endothelial cells isolated from db/db mouse hearts. *Histochem. Cell. Biol.* 2024;162(6):523–539. DOI: 10.1007/s00418-024-02327-4.
4. Braile M., Marcella S., Cristinziano L., Galdiero M.R., Modestino L., Ferrara A.L. et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(15):5294. DOI: 10.3390/ijms21155294.
5. Yazıcı D., Demir S.Ç., Sezer H. Insulin resistance, obesity, and lipotoxicity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2024;1460:391–430. DOI: 10.1007/978-3-031-63657-8_14.
6. Wang S.Y., Zou C., Liu X.F., Yan Y.J., Gu S.Z., Li X. Vascular endothelial growth factor ameliorated palmitate-induced cardiomyocyte injury via JNK pathway. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2021;57(9):886–895. DOI: 10.1007/s11626-021-00616-z.
8. Zentilin L., Puligadda U., Lionetti V., Zacchigna S., Collesi C., Pattarini L. et al. Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction. *FASEB J.* 2010;24(5):1467–1478. DOI: 10.1096/fj.09-143180.
9. Fernezelian D., Rondeau P., Gence L., Diotel N. Telencephalic stab wound injury induces regenerative angiogenesis and neurogenesis in zebrafish: unveiling the role of vascular endothelial growth factor signaling and microglia. *Neural Regen. Res.* 2025;20(10):2938–2954. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01881.
10. Chen F., Zhang K., Wang M., He Z., Yu B., Wang X. et al. VEGF-FGF signaling activates quiescent CD63⁺ liver stem cells to proliferate and differentiate. *Adv. Sci. (Weinh).* 2024;11(33):e2308711. DOI: 10.1002/adv.202308711.
11. Tang H., Yuan L., Xu Z., Jiang G., Liang Y., Li C. et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the HIF-1α/VEGF signaling pathway. *Sci. Rep.* 2025;15(1):29205. DOI: 10.1038/s41598-025-15018-4.
12. Логвинов С.В., Мустафина Л.Р., Курбатов Б.К., Сиротина М.А., Горбунов С.А., Нарыжная Н.В. Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на возрастные изме-

- нения миокарда у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):90–98. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98.
13. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.L. et al. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp. Gerontol.* 2021;154:111543. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111543.
 14. Taimeh Z., Loughran J., Birks E.J., Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013;10(9):519–530. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.94.
 15. Tang J., Wang J., Kong X., Yang J., Guo L., Zheng F. et al. Vascular endothelial growth factor promotes cardiac stem cell migration via the PI3K/Akt pathway. *Exp. Cell. Res.* 2009;315(20):3521–3523. DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.09.026.
 16. Friehs I., Barillas R., Vasilyev N.V., Roy N., McGowan F.X., del Nido P.J. Vascular endothelial growth factor prevents apoptosis and preserves contractile function in hypertrophied infant heart. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl.):I290–I295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001289.
 17. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc. Res.* 2001;49(3):507–521. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00281-9.
 18. Marrow J.P., Alshamali R., Edgett B.A., Allwood M.A., Cochrane K.L.S., Al-Sabbag S. et al. Cardiomyocyte crosstalk with endothelium modulates cardiac structure, function, and ischemia-reperfusion injury susceptibility through erythropoietin. *Front. Physiol.* 2024;15:1397049. DOI: 10.3389/fphys.2024.1397049.
 19. Лушникова Е.Л., Мжельская М.М., Колдышева Е.Б., Клиникова М.Г. Иммуногистохимическая оценка экспрессии рецептора-2 вазоэндотелиального фактора роста (VEGFR2) в кардиомиоцитах крыс при действии доксорубина и амида бетулоновой кислоты. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(6):5–12. DOI: 10.15372/SSMJ20180601.
 20. Mao R.M., Du Z.B., Gao W.M., Mi L., Zhu B.L. Time-dependent expression of vascular endothelial growth factor after acute myocardial ischemia in rats. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2012;28(3):179–184. In Chinese. PMID: 22812217.
 21. Zhu B.L., Tanaka S., Ishikawa T., Zhao D., Li D.R., Michiue T. et al. Forensic pathological investigation of myocardial hypoxia-inducible factor-1 alpha, erythropoietin and vascular endothelial growth factor in cardiac death. *Leg. Med. (Tokyo)*. 2008;10(1):11–19. DOI: 10.1016/j.legalmed.2007.06.002.
 22. Rodríguez-Sinovas A., Abdallah Y., Piper H.M., Garcia-Dorado D. Reperfusion injury as a therapeutic challenge in patients with acute myocardial infarction. *Heart Fail. Rev.* 2007;12(3-4):207–216. DOI: 10.1007/s10741-007-9039-9.
 23. Tao Z., Chen B., Tan X., Zhao Y., Wang L., Zhu T. et al. Co-expression of VEGF and angiopoietin-1 promotes angiogenesis and cardiomyocyte proliferation reduces apoptosis in porcine myocardial infarction (MI) heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108:2064–2069. DOI: 10.1073/pnas.1018925108.
 24. Ruixing Y., Dezhai Y., Hai W., Kai H., Xianghong W., Yuming C. Intramyocardial injection of vascular endothelial growth factor gene improves cardiac performance and inhibits cardiomyocyte apoptosis. *Eur. J. Heart. Fail.* 2007;9(4):343–351. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.007.
 25. Cao W., Zhang H., Zhou N., Zhou R., Zhang X., Yin J. et al. Functional recovery of myocardial infarction by specific EBP-PR1P peptides bridging injectable cardiac extracellular matrix and vascular endothelial growth factor. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2023;111(7):995–1005. DOI: 10.1002/jbm.a.37483.
 26. Yang H., Zhang C., Kim W., Shi M., Kiliclioglu M., Bayram C. et al. Multi-tissue network analysis reveals the effect of JNK inhibition on dietary sucrose-induced metabolic dysfunction in rats. *Elife*. 2025;13:RP98427. DOI: 10.7554/eLife.98427.
 27. Hu N., Zhang Y. TLR4 knockout attenuated high fat diet-induced cardiac dysfunction via NF-kappaB/JNK-dependent activation of autophagy. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2017;1863(8):2001–2011. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.01.010.
 28. Zhang K., Huang Q., Deng S., Yang Y., Li J., Wang S. Mechanisms of TLR4-mediated autophagy and nitroxidative stress. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:766590. DOI: 10.3389/fcimb.2021.766590.
 29. Zou R., Shi W., Chang X., Zhang M., Tan S., Li R. et al. The DNA-dependent protein kinase catalytic subunit exacerbates endotoxemia-induced myocardial microvascular injury by disrupting the MOTS-c/JNK pathway and inducing profilin-mediated lamellipodia degradation. *Theranostics*. 2024;14(4):1561–1582. DOI: 10.7150/thno.92650.
 30. Leonardini A., D’Oria R., Incalza M.A., Caccioppoli C., Andrulli Buccheri V., Cignarelli A. et al. GLP-1 receptor activation inhibits palmitate-induced apoptosis via ceramide in human cardiac progenitor cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(11):4136–4147. DOI: 10.1210/jc.2017-00970.
 31. Shalaby Y.M., Al Aidaros A., Valappil A., Ali B.R., Akawi N. Role of ceramides in the molecular pathogenesis and potential therapeutic strategies of cardiometabolic diseases: what we know so far. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2022;9:816301. DOI: 10.3389/fcell.2021.816301.
 32. Mangali S., Bhat A., Udumula M.P., Dhar I., Sriram D., Dhar A. Inhibition of protein kinase R protects against palmitic acid-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis through the JNK/NF-kB/NLRP3 pathway in cultured H9C2 cardiomyocytes. *J. Cell. Biochem.* 2019;120(3):3651–3663. DOI: 10.1002/jcb.27643.
 33. Mangali S., Bhat A., Dasari D., Sriram D., Dhar A. Inhibition of double stranded RNA dependent protein kinase (PKR) abrogates isoproterenol induced myocardial ischemia in vitro in cultured cardiomyocytes and in vivo in wistar rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;906:174223. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174223.
 34. Zhou J., Yao Y., Zhang J., Wang Z., Zheng T., Lu Y. et al. JNK-dependent phosphorylation and nuclear translocation of EGR-1 promotes cardiomyocyte apoptosis. *Apoptosis*. 2022;27(3-4):246–260. DOI: 10.1007/s10495-022-01714-3.

Вклад авторов

Логвинов С.В. – разработка концепции, подготовка морфологической части текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации. Мустафина Л.Р. – проведение морфологического и иммуногистохимического исследования, интерпретация данных, перевод статьи на английский язык. Фокин В.А. – подготовка статистической части текста статьи, статистический анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации. Акбашева О.Е. – разработка концепции, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации. Герасимов А.В. – подготовка морфологической части текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Потапов А.В., Геренг Е.А. – разработка дизайна исследования, проведение морфологического исследования, статистический анализ и интерпретация данных. Ласукова Т.В., Тихоновская О.А. – разработка концепции, подготовка текста статьи, обоснование рукописи. Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение исследования, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Курбатов Б.К., Горбунов А.С. – разработка дизайна исследования, проведение исследования, статистический анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, s_logvinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Мустафина Лилия Рамильевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, lrmustafina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3526-7875>

Фокин Василий Александрович – д-р техн. наук, доцент, профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, fokin.va@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9881-2298>

Акбашева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, akbasheva.oe@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

Герасимов Александр Владимирович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, gerasimov.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6187>

Потапов Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ г. Томск, potalex@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6013-8843>

Геренг Елена Андреевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, gereng.ea@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>

Ласукова Татьяна Викторовна – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, lasukova.tv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>

Тихоновская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, tikhonovskaya.oa@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Нарыжная Наталья Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, natalynar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Курбатов Борис Константинович – мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Горбунов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, barabator@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

(✉) **Мустафина Лилия Рамильевна**, lrmustafina@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.08.2025;
одобрена после рецензирования 10.09.2025;
принята к публикации 17.09.2025



УДК 616.211-002.193-085.27:577.112:577.27:578.546.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-59-67>

Влияние идедалисиба на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом

Макаревич В.В.¹, Кадушкин А.Г.¹, Таганович А.Д.¹, Миронова Т.В.¹, Колесникова Т.С.¹, Назаренко Е.М.¹, Левандовская О.В.², Шиловский И.П.³, Хаитов М.Р.^{3,4}, Дядичкина О.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ)
Беларусь, 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (МНПЦ ХТиГ)
Беларусь, 220087, г. Минск, ул. Семашко, 8

³ Государственный научный центр (ГНЦ) «Институт иммунологии»
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить способность ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы δ (идедалисиб) подавлять продукцию цитокинов мононуклеарными клетками (МН-клетками) крови пациентов с аллергическим ринитом.

Материалы и методы. Мононуклеарные клетки пациентов с аллергическим ринитом ($n = 17$) инкубировали с идедалисибом (0,5 мкМ) и рекомбинантными белками для индукции 2-го типа иммунного ответа (ИО). Секретию цитокинов МН-клетками определяли методом иммуноферментного анализа. Внутриклеточную продукцию цитокинов в Т-хелперах (CD4⁺) и цитотоксических (CD8⁺) Т-лимфоцитах крови анализировали методом проточной цитометрии.

Результаты. Идедалисиб существенно супрессировал секрецию интерлейкинов (ИЛ) 4, 8, 9, 13, 17А, интерферона γ , фактора некроза опухоли α МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом, подвергшимся воздействию рекомбинантных белков (ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33, тимического стромального лимфопозитина), индуцирующих ИО 2-го типа. Данный препарат также значительно подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами крови, активированными по ИО 2-го типа.

Заключение. Полученные данные обосновывают необходимость интенсификации клинических исследований с применением идедалисиба для лечения аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, интерлейкин 25, интерлейкин 33, тимический стромальный лимфопозитин, фосфатидилинозитол-3-киназа δ , идедалисиб

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках совместного задания Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда (договор № М23РНФ-021, государственная регистрация № 20230281).

Соответствие принципам этики. Перед забором крови все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике БГМУ (протокол № 1 от 31.08.2023).

✉ Кадушкин Алексей Геннадьевич, kadushkyn@gmail.com

Для цитирования: Макаревич В.В., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Колесникова Т.С., Назаренко Е.М., Левандовская О.В., Шиловский И.П., Хайтов М.Р., Дядичкина О.В. Влияние идедалисиба на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):59–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-59-67>.

Effect of Idelalisib on cytokine production by blood mononuclear cells in patients with allergic rhinitis

Makarevich V.V.¹, Kadushkin A.G.¹, Tahanovich A.D.¹, Mironova T.V.¹, Kolesnikova T.S.¹, Nazarenko E.M.¹, Levandovskaya O.V.², Shilovskiy I.P.³, Khaitov M.R.^{3,4}, Dziadzichkina O.V.¹

¹ Belarusian State Medical University (BSMU)
83 Dzerzhinsky Ave., 220083 Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (MSPC STH)
8 Semashko Str., 220087 Minsk, Belarus

³ State Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency (SRC Institute of Immunology)
24 Kashirskoe High Rd., 115522 Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov RNRMU)
1 Ostrovityanov Str., 117513 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the ability of phosphatidylinositol 3-kinase δ inhibitor (idelalisib) to suppress cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with allergic rhinitis.

Materials and methods. PBMCs of AR patients ($n = 17$) were incubated with idelalisib (0.5 μM) and recombinant proteins for induction of type 2 immune response (IR). Secretion of cytokines by PBMCs was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Intracellular production of cytokines in blood T-helper cells (CD4+) and cytotoxic (CD8+) T-lymphocytes was analyzed by flow cytometry.

Results. Idelalisib significantly inhibited the secretion of interleukins (IL) 4, 8, 9, 13, 17A, interferon γ , and tumor necrosis factor α by PBMCs from patients with allergic rhinitis exposed to recombinant proteins (IL-2, IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin) inducing type 2 IR. This drug also significantly suppressed the intracellular production of IL-4, IL-5, IL-13, and IL-17A by blood CD4+ and CD8+ T lymphocytes activated by type 2 IR.

Conclusion. The obtained data justify the need to conduct further clinical trials using idelalisib for the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, interleukin 25, interleukin 33, thymic stromal lymphopoietin, phosphatidylinositol 3-kinase δ , idelalisib

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out as part of a joint assignment of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Russian Science Foundation (Contract No. M23RNF-021, state registration No. 20230281).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the decision of the Biomedical Ethics Committee of Belarusian State Medical University (Minutes No. 1 dated August 31, 2023). Before blood sampling, all subjects gave written voluntary consent to participate in the study.

For citation: Makarevich V.V., Kadushkin A.G., Tahanovich A.D., Mironova T.V., Kolesnikova T.S., Nazarenko E.M., Levandovskaya O.V., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Dziadzichkina O.V. Effect of Idelalisib on cytokine production by blood mononuclear cells in patients with allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):59–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-59-67>.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит встречается у 10–30% населения в разных регионах мира и характеризуется воспалением слизистой оболочки носа, которое развивается вследствие опосредованной иммуноглобулином (Ig) Е реакции гиперчувствительности на различные аллергены. Использование доступных на сегодняшний день методов лечения не позволяет добиться полного облегчения симптомов аллергического ринита [1]. К тому же около 11% пациентов при лечении данного заболевания сталкиваются с побочными эффектами лекарственных средств [2]. Поэтому актуальными остаются исследования, направленные на поиск альтернативных подходов к лечению аллергического ринита.

Под воздействием аллергенов эпителиальные клетки слизистой оболочки носа секретируют цитокины, такие как тимический стромальный лимфопоэтин (ТСП), интерлейкины (ИЛ) 25 и 33, которые, попадая в системный кровоток, активируют дендритные клетки, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки) и Т-хелперы 2-го типа (Th2-лимфоциты). Эти клетки, в свою очередь, вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и другие медиаторы, что приводит к привлечению эозинофилов в слизистую оболочку носа, их активации и дегрануляции, синтезу IgE В-лимфоцитами и гиперпродукции слизи эпителием [3].

Полагают, что центральное значение в продукции вышеупомянутых цитокинов может играть фосфатидилинозитол-3-киназа (ФИЗК) δ . Результаты экспериментальных исследований указывают на то, что сигнальные пути, опосредованные данным ферментом, вовлечены в воспалительный процесс при аллергическом рините [4, 5]. При этом использование ингибитора ФИЗК δ в сочетании с ингибитором сериновой протеиназы 4-(2-аминоэтил) бензолсульфонилфторид гидрохлоридом приводило к ослаблению иммунного ответа (ИО) 2-го типа у мышей, сенсibilизированных к аллергенам тараканов [6]. Результаты I фазы клинических испытаний иделалисиба (ингибитора ФИЗК δ) для лечения аллергического ринита продемонстрировали его способность снижать тяжесть симптомов заболевания, концентрацию CCL17 и CCL22 в плазме крови и процент *ex vivo* активированных (с помощью аллергена пыльцы злаковых трав) базофилов крови [4]. Однако способность ингибиторов ФИЗК δ угнетать продукцию провоспалительных цитокинов клетками крови у пациентов с аллергическим ринитом ранее не изучалась.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка способности иделалисиба (ин-

гибитора ФИЗК δ) подавлять продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками (МН-клетками) крови пациентов с аллергическим ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 17 пациентов в возрасте от 18 до 23 лет с установленным (не менее 1 года до включения в исследование) диагнозом аллергического ринита (таблица). Подавляющее (10; 58,8%) число больных страдали круглогодичным аллергическим ринитом, тогда как меньшая часть (7; 41,2%) пациентов – сезонной формой аллергического ринита.

Т а б л и ц а

Характеристика пациентов с аллергическим ринитом, принявших участие в исследовании		
Показатель		Пациенты, $n = 17$
Возраст, лет, $M \pm m$		20,0 $\pm$ 0,3
Пол, м/ж		8/9
ИМТ, кг/м ² , $M \pm m$		21,5 $\pm$ 0,7
Форма аллергического ринита (КАР/САР)		10/7
Продолжительность заболевания, лет, $M \pm m$		12,5 $\pm$ 1,1
Количество баллов по опроснику SNOT-22, $M \pm m$		42,9 $\pm$ 4,4
Количество баллов по опроснику TTNS, $M \pm m$		7,3 $\pm$ 0,4
Применяемые препараты, n (%)	Пероральные антигистаминные препараты	15 (88,24%)
	Эндонозальные антигистаминные препараты	5 (29,41%)
	Интраназальные кортикостероиды	6 (35,29%)
	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	1 (5,88%)
	Эндонозальный физраствор	6 (35,29%)
	Деконгестанты	4 (23,53%)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КАР – круглогодичный аллергический ринит; САР – сезонный аллергический ринит; TTNS (англ. total nasal symptom score) – тест для суммарной оценки назальных симптомов; SNOT-22 – тест для оценки качества жизни и терапевтических результатов лечения пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух.

Из исследования исключались пациенты с анатомическими аномалиями носовой перегородки, имеющие сопутствующие заболевания (бронхиальную астму, туберкулез, сахарный диабет, хронический риносинусит, артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания), иные сопутствующие заболевания, требующие приема лекарственных препаратов; иммунодефицитные состояния, в том числе обусловленные ВИЧ; или нарушения свертывающей системы крови; прошедшие курс аллерген-специфической иммунотерапии; перенесшие инфекционные заболевания дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта либо при-

нимавшие антибиотики в течение последних 6 нед до начала исследования, беременные женщины. Пациенты воздерживались от приема антигистаминных препаратов за 3 дня до исследования, от приема пероральных и назальных кортикостероидов – за 2 нед до начала исследования. Пациенты также избегали употребления пищевых добавок за 1 нед до включения в исследование.

Выделение и инкубация мононуклеарных клеток периферической крови

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови пациентов путем центрифугирования в градиенте плотности 1,077 с использованием раствора Lymphosep (Biowest, Франция). Клетки ресуспендировали в концентрации 1×10^6 /мл в культуральной среде RPMI 1640 (Capricorn Scientific, Эбсдорфергунд, Германия), обогащенной 10%-й фетальной бычьей сывороткой (ФБС, Capricorn Scientific, регион сбора – Южная Америка), 2 мМ глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Capricorn Scientific, Германия).

Затем 2×10^5 МН-клеток помещали в лунки 96-луночного планшета и культивировали в присутствии или отсутствии 0,5 мкМ идеалалисиба (ингибитор p110δ ФИЗК) (Cayman Chemicals, США). В последующем для индукции 2-го типа ИО клетки активировали путем добавления рекомбинантных белков, произведенных компанией Biolegend (США): ИЛ-2 (20 ЕД/мл), ИЛ-25 (50 нг/мл), ИЛ-33 (50 нг/мл) и ТСЛП (50 нг/мл). По истечении 3 сут инкубации клеток супернатанты собирали и хранили при температуре -80°C . В них методом иммуоферментного анализа, согласно инструкции производителя, определяли концентрацию ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИФН) γ (АО «Вектор Бест», Россия); ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А (Biolegend, США).

Оценка внутриклеточной продукции цитокинов Т-лимфоцитами крови

Мононуклеарные клетки периферической крови в количестве $0,8 \times 10^6$ помещали в лунки 24-луночного планшета и культивировали в присутствии или отсутствии идеалалисиба и рекомбинантных белков (в аналогичных концентрациях, как описано выше). Для накопления цитокинов внутри клетки (предотвращения их секреции за пределы клетки) в последние 16 ч инкубации вносили 10 мкг/мл брэфельдина А (Biolegend, США). Общее время инкубации клеток с рекомбинантными белками составляло 3 сут.

В чистые пробирки переносили $0,4 \times 10^6$ клеток и дважды отмывали с использованием промывочного буфера (фосфатно-солевой буфер, содержащий

ФБС и азид натрия, Biolegend, США). Добавляли коктейль моноклональных антител к поверхностным антигенам (CD45, CD3, CD4, CD8, Biolegend, США; Exbio, Чехия), после чего клетки инкубировали в течение 20 мин в темноте при комнатной температуре. Затем клетки отмывали с использованием промывочного буфера (условия центрифугирования: 500g, 5 мин). После фиксации лейкоцитов (с этой целью применяли фиксирующий буфер, Biolegend, США) клетки пермеабилizировали с использованием пермеабилizирующего буфера (Biolegend, США) и добавляли моноклональные антитела к ИЛ-4 APC, ИЛ-5 PE, ИЛ-13 APC, ИЛ-17A PE (Biolegend, США, BD Biosciences, США) на 20 мин в темноте при комнатной температуре. В своих экспериментах мы также использовали нестимулированный и изотипический виды контроля для обеспечения правильной компенсации флуоресценции и подтверждения специфичности антител.

Далее вносили 3 мл отмывочного буфера, и пробирки центрифугировали при 500g в течение 5 мин. После удаления супернатанта в пробирки помещали 500 мкл 1%-го раствора параформальдегида в фосфатно-солевом буфере. Клетки анализировали не позднее 24 ч на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter). В дальнейшем результаты исследования оценивали с использованием программного обеспечения CytExpert 2.3 (Beckman Coulter). Образцы анализировали путем гейтирования лимфоцитов с использованием антител к CD45 и сигнала от бокового светорассеивания. Т-хелперы идентифицировали как CD45⁺CD3⁺CD4⁺ события, а цитотоксические Т-лимфоциты – как клетки CD45⁺CD3⁺CD8⁺. Затем анализировали внутриклеточный синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета статистического анализа данных GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США). Результаты исследования представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего $M \pm m$ от общего числа наблюдений с нормальным распределением данных, что подтверждалось построением гистограмм распределения и определением критерия Шапиро – Уилка. Оценка результатов исследования проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным попарным сравнением показателей с помощью критерия Тьюки. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования показали повышение секреции ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-17А, ФНО α и ИФН γ при индукции ИО 2-го типа (ИО2) при добавлении в культуральную среду ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП (рис. 1). Анализ внутриклеточной продукции цитокинов CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-лимфо-

цитами крови продемонстрировал повышение выработки ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 обеими субпопуляциями Т-лимфоцитов, а также ИЛ-17А цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом под действием комбинации рекомбинантных белков ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП (по сравнению с клетками, культивирование которых проводилось без рекомбинантных белков) (рис. 2).

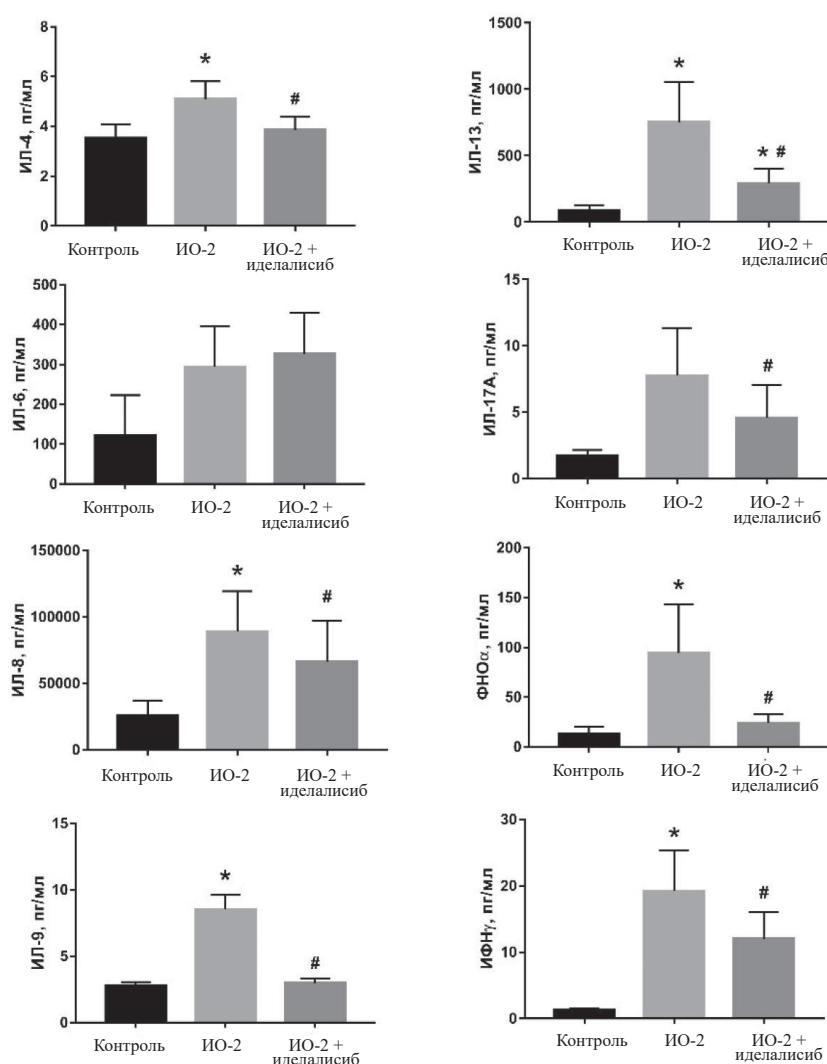


Рис. 1. Влияние иделалисиба на продукцию цитокинов ИЛ-4 (a), ИЛ-6 (b), ИЛ-8 (c), ИЛ-9 (d), ИЛ-13 (e), ИЛ-17А (f), ФНО α (g) и ИФН γ (h) мононуклеарными клетками крови пациентов с аллергическим ринитом: $M \pm m$, $n = 6$, $p < 0,05$; * сравнение с контролем (клетками в отсутствии рекомбинантных белков); # сравнение с клетками, активированными по типу ИО2 (без иделалисиба). Клетки периферической крови инкубировали с иделалисибом (0,5 мкМ), а затем с рекомбинантными белками для индукции ИО2. Уровень секреции цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа

Далее мы оценили способность ингибитора p110 δ фосфатидилинозитол-3-киназы влиять на продукцию медиаторов воспаления МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом (см. рис. 1, 2). Оказалось, что иделалисиб способен подавлять секрецию ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-

17А, ФНО α и ИФН γ МН-клетками при индукции ИО 2-го типа. Кроме того, иделалисиб при стимуляции ИО2 ингибировал продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом.

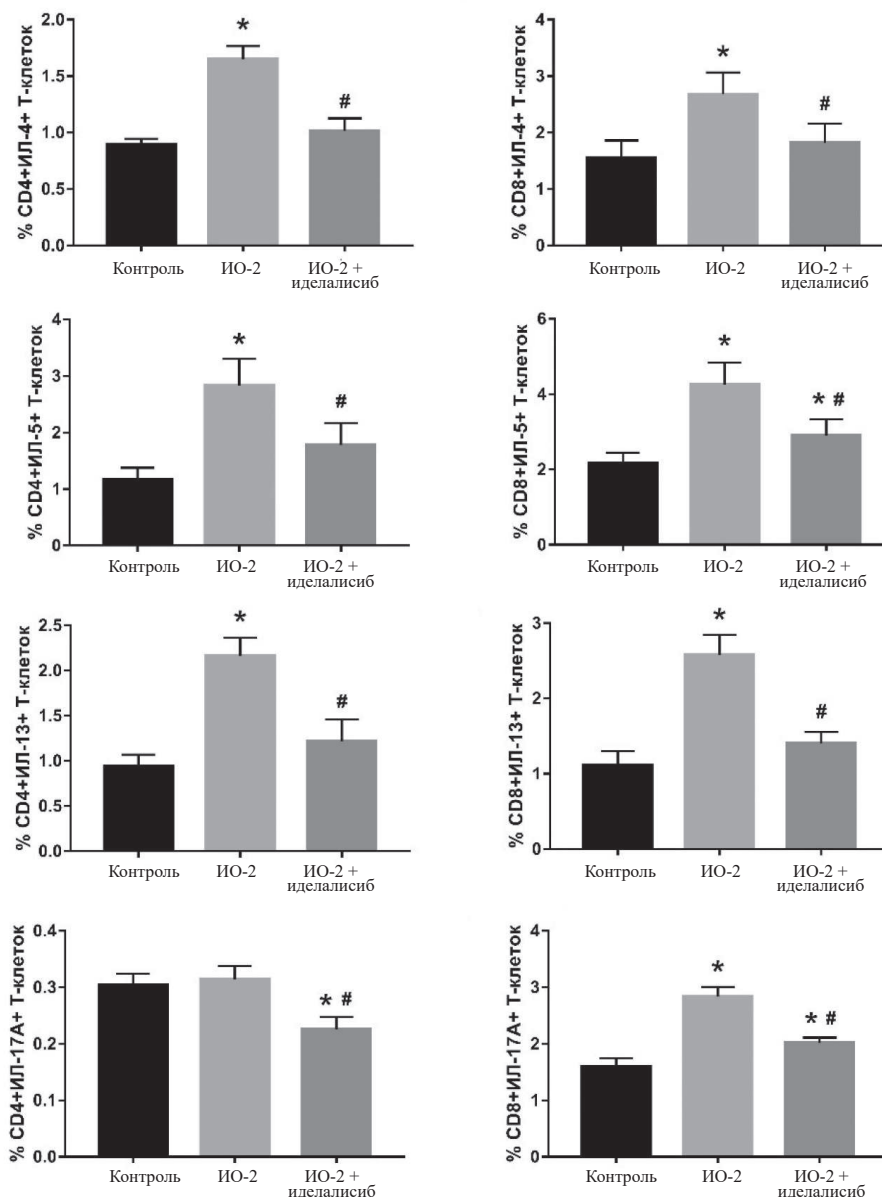


Рис. 2. Влияние идеалалисиба на внутриклеточную продукцию цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-17А Т-хелперами (CD4+) и цитотоксическими (CD8+) Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом: $M \pm m$, $n = 5-6$, $p < 0,05$; * сравнение с контролем (клетками в отсутствии рекомбинантных белков); # сравнение с клетками, активированными по типу ИО2 (без идеалалисиба). Клетки периферической крови инкубировали с идеалалисибом (0,5 мкМ), а затем с рекомбинантными белками для индукции ИО2. Уровень ИЛ-4 Т-лимфоцитами крови определяли методом проточной цитометрии

ОБСУЖДЕНИЕ

ФИЗК представляют собой группу ферментов, участвующих в передаче сигнала внутрь клетки посредством продукции вторичных посредников. Под действием ФИЗК образуется фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, который фосфорилирует (активирует) киназу Akt. Последний фермент активирует множество эффекторных молекул, контролирующих рост, метаболизм, жизнеспособность и хемотаксис клеток. При этом в клетках лейкоцитарного ряда преимущественно обнаруживается изоформа p110δ

ФИЗК [7], которая вовлечена в активацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, продукцию ими цитокинов, миграцию в очаг воспаления [8]. Показано, что экспрессия фосфорибосомного белка S6, отражающая активность ФИЗК, возрастала в эпителиальных клетках бронхов пациентов с астмой после воздействия аллергена, что свидетельствует о значении ФИЗК в развитии аллергических заболеваний [9].

Аллергический ринит относится к заболеваниям, характеризующимся формированием ИО2. Такой ИО, как ранее было показано, развивается при воздействии ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСПП на эпителиальные

и иммунокомпетентные клетки и сопровождается нарастанием концентрации ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 в сыворотке крови и смывах полости носа пациентов с аллергическим ринитом [10]. В настоящей работе иделалисиб (ингибитор p110 δ ФИЗК) снижал выработку ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-13 МН-клетками, а также подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом в условиях индукции ИО 2-го типа. Полученные данные свидетельствуют о способности иделалисиба существенно ингибировать воспалительную реакцию у пациентов с аллергическим ринитом.

В нашем исследовании мы также оценили продукцию ИЛ-8 и ИЛ-17А под действием иделалисиба в ответ на стимуляцию МН-клеток крови по ИО2. ИЛ-17А относится к группе цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами 17-го типа, тогда как источниками ИЛ-8 являются многочисленные популяции клеток, включая альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, тромбоциты, нейтрофилы [11, 12]. Примечательно, что ИЛ-17А может увеличивать экспрессию ИЛ-8 в эпителиальных и эндотелиальных клетках пациентов с аллергическим ринитом, чем усиливает миграцию нейтрофилов в очаг аллергического воспаления [13, 14]. Известно, что концентрация ИЛ-8 и ИЛ-17А повышена в сыворотке крови пациентов с аллергическим ринитом по сравнению со здоровыми людьми [11, 15]. Более того, эндоназальная провокационная проба с аллергеном у пациентов с аллергическим ринитом приводила к повышению уровня ИЛ-8 и ИЛ-17А в смывах полости носа [16, 17]. Проведенные нами эксперименты продемонстрировали ингибирующее действие иделалисиба на секрецию ИЛ-8 и ИЛ-17А МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом в условиях стимуляции ИО2. Кроме того, иделалисиб снижал продукцию ИЛ-17А CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами крови пациентов с аллергическим ринитом. Такие результаты позволяют предположить о способности иделалисиба (за счет супрессии ИЛ-8 и ИЛ-17А) замедлять хемотаксис нейтрофилов у пациентов с аллергическим ринитом.

Цитокин ФНО α индуцирует продукцию антиген-специфических IgE, Th2-цитокинов и хемокинов, а также молекул адгезии, принимающих участие в привлечении эозинофилов в очаг аллергического воспаления. При этом дефицит ФНО α замедляет развитие аллергического ринита [18]. Сообщается о взаимосвязи полиморфного варианта локуса rs769178 гена ФНО α , а также гаплотипов (C-G-A-T и C-G-C-T) гена ФНО α с повышенным риском развития аллергического ринита [19]. В модели аллергического рини-

та у мышей ингибитор ФНО α инфликсимаб демонстрировал противоаллергическое действие, снижая продукцию ИЛ-4 и IgE, экспрессию молекул адгезии (Е-селектина) и миграцию эозинофилов в слизистую оболочку носа [20]. В настоящей работе подавление продукции ФНО α МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом достигалось путем внесения в культуральную среду иделалисиба, что свидетельствует о способности данного препарата эффективно снижать экспрессию и синтез ФНО α .

Еще один провоспалительный медиатор, продукция которого оценивалась в настоящем исследовании, – ИФН γ , ключевой Th1-цитокин (см. рис. 1). Он известен своей способностью индуцировать выработку хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11, привлекающих Т-лимфоциты, экспрессирующие рецепторы CXCR3, в очаг воспаления. Продемонстрировано повышение продукции ИФН γ CD4⁺ Т-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом при контакте с аллергенами [21], а также повышение концентрации CXCL9 и CXCL10 в смывах полости носа пациентов с аллергическим ринитом через 30 мин после воздействия аллергена [22], что свидетельствует о значении ИФН γ и индуцируемых им хемокинов в развитии аллергического воспаления. В нашей работе в ответ на стимуляцию МН-клеток крови пациентов с аллергическим ринитом по ИО2 выработка ИФН γ повышалась. При дополнительном внесении иделалисиба в культуральную среду с клетками синтез этого цитокина снижался. Таким образом, в настоящем исследовании в условиях развития ИО2 типа иделалисиб подавлял не только синтез Th2-цитокинов, но также Th1- и Th17-цитокинов.

К настоящему времени было проведено лишь одно клиническое испытание I фазы на малой выборке пациентов с оценкой применения иделалисиба в качестве препарата для лечения аллергического ринита, продемонстрировавшее его хорошую переносимость, клиническую эффективность и способность снижать уровень ряда медиаторов воспаления в крови пациентов [4]. Данные, полученные в настоящей работе, подтверждают высокую противовоспалительную эффективность данного препарата и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших клинических испытаний с использованием иделалисиба для лечения больных с аллергическим ринитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению о способности иделалисиба (ингибитора изоформы p110 δ фосфатидилинозитол-3-киназы) значительно супрессировать секрецию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-13,

ИЛ-17А, ФНО α и ИФН γ) МН-клетками крови пациентов с аллергическим ринитом, подвергшимся воздействию рекомбинантных белков (ИЛ-2, ИЛ-25, ИЛ-33, ТСЛП), индуцирующих ИО2. Данный препарат также значительно подавлял внутриклеточную продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-17А в цитотоксических Т-лимфоцитах и Т-хелперах крови, активированных по второму типу иммунного ответа. Полученные данные обосновывают необходимость интенсификации клинических исследований с применением идеалисиба для лечения аллергического ринита.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tidke M., Borghare P.T., Pardhekar P., Nasre Y., Gomase K., Chaudhary M. Recent Advances in Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(9):e68607. DOI: 10.7759/cureus.68607.
2. Scheire S., Germonpré S., Mehuys E., Van Tongelen I., De Sutter A., Steurbaut S. et al. Rhinitis Control and Medication Use in a Real-World Sample of Patients With Persistent Rhinitis or Rhinosinusitis: A Community Pharmacy Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024;12(7):1865–1876.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.04.031.
3. Шиловский И.П., Тимоти́евич Е.Д., Каганова М.М., Пасихов Г.Б., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г. и др. Роль триады цитокинов, продуцируемых респираторным эпителием, в патогенезе аллергического ринита. *Иммунология*. 2024;45(2):245–255. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-2-245-255.
4. Horak F., Puri K.D., Steiner B.H., Holes L., Xing G., Ziegler-mayer P. et al. Randomized phase 1 study of the phosphatidylinositol 3-kinase δ inhibitor idelalisib in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(6):1733–1741. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1313.
5. Kämpe M., Lampinen M., Stolt I., Janson C., Stålenheim G., Carlson M. PI3-kinase regulates eosinophil and neutrophil degranulation in patients with allergic rhinitis and allergic asthma irrespective of allergen challenge model. *Inflammation*. 2012;35(1):230–239. DOI: 10.1007/s10753-011-9309-5.
6. Saw S., Arora N. PI3K and ERK1/2 kinase inhibition potentiate protease inhibitor to attenuate allergen induced Th2 immune response in mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;776:176–184. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.02.050.
7. Palma G., Pasqua T., Silvestri G., Rocca C., Gualtieri P., Barbieri A. et al. PI3K δ inhibition as a potential therapeutic target in COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:2094. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02094.
8. Hawkins P.T., Stephens L.R. PI3K signalling in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1851(6):882–897. DOI: 10.1016/j.bbailip.2014.12.006.
9. Southworth T., Mason S., Bell A., Ramis I., Calbet M., Domenech A. et al. PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge. *Biomark. Res.* 2018;6:14. DOI: 10.1186/s40364-018-0128-9.
10. Макаревич В.В., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Кадушкин А.Г. Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):35–45. DOI: 10.18699/SSMJ20240504.
11. Sheha D., El-Korashi L., AbdAllah A.M., El Begermy M.M., Elzoghby D.M., Elmahdi A. Lipid profile and IL-17A in allergic rhinitis: correlation with disease severity and quality of life. *J. Asthma Allergy*. 2021;14:109–117. DOI: 10.2147/JAA.S290813.
12. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(11):2785. DOI: 10.3390/ijms20112785.
13. Wang Y.H., Liu Y.J. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 2008;20(6):697–702. DOI: 10.1016/j.coi.2008.09.004.
14. Cergan R., Berghi O., Dumitru M., Vranceanu D., Manole F., Musat G.C. et al. Interleukin 8 Molecular Interplay in Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Scoping Review. *Life*. 2025;15(3):469. DOI: 10.3390/life15030469.
15. Fahmy Y.A., El-Korashi L.A., Attia H.M., Attia O., Behiry A.S., El-Sayed H.A. IL-22, TNF- α , IL-17, and IL-8 in allergic rhinitis and correlation with disease severity. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. 2025;34(1):119–130. DOI: 10.21608/EJMM.2024.326786.1354.
16. Baumann R., Rabaszowski M., Stenin I., Tilgner L., Scheckenbach K., Wiltfang J. et al. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013;27(4):266–272. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3913.
17. Gosset P., Tillie-Leblond I., Malaquin F., Durieu J., Wallaert B., Tonnel A.B. Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin. Exp. Allergy*. 1997;27(4):379–388. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00722.x.
18. Iwasaki M., Saito K., Takemura M., Sekikawa K., Fujii H., Yamada Y. et al. TNF- α contributes to the development of allergic rhinitis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112(1):134–140. DOI: 10.1067/mai.2003.1554.
19. Cui Q., Li J., Wang J. The assessment of TNF- α gene polymorphism association with the risk of allergic rhinitis in the Chinese Han Population. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:5183–5192. DOI: 10.2147/IJGM.S325969.
20. Mo J.H., Kang E.K., Quan S.H., Rhee C.S., Lee C.H., Kim D.Y. Anti-tumor necrosis factor- α treatment reduces allergic responses in an allergic rhinitis mouse model. *Allergy*. 2011;66(2):279–286. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02476.x.
21. Wang H., Barrenäs F., Bruhn S., Mobini R., Benson M. Increased IFN- γ activity in seasonal allergic rhinitis is decreased by corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;124(6):1360–1362. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.037.
22. Mazzi V., Fallahi P. Allergic rhinitis and CXCR3 chemokines. *Clin. Ter.* 2017;168(1):e54–e58. DOI: 10.7417/CT.2017.1983.

Вклад авторов

Макаревич В.В. – выполнение биохимических исследований, интерпретация данных, написание рукописи. Кадушкин А.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, написание рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации. Таганович А.Д., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. – разработка концепции и дизайна исследования. Миронова Т.В., Колесникова Т.С., Назаренко Е.М., Левандовская О.В. – выполнение биохимических исследований, интерпретация данных. Дядичкина О.В. – статистическая обработка данных.

Информация об авторах

Макаревич Василина Вадимовна – аспирант, кафедра биологической химии, БГМУ, г. Минск, vasilinamkrvch@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7623-8839>

Кадушкин Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биологической химии, БГМУ, г. Минск, kadushkyn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Таганович Анатолий Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии, БГМУ, г. Минск, taganovich@bsmu.by, <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Миронова Татьяна Витальевна – аспирант, кафедра биологической химии, БГМУ, г. Минск, tomanis@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-9884-1639>

Колесникова Татьяна Сергеевна – ст. науч. сотрудник, научно-исследовательская часть научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, БГМУ, г. Минск, lbmibgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2961-0465>

Назаренко Елизавета Максимовна – мл. науч. сотрудник, отдел иммунологии и биомедицинских технологий, БГМУ, г. Минск, el.m.nazarenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8620-9445>

Левандовская Ольга Викторовна – зав. центром трансфузиологии, МНПЦ ХТиГ, o_lev77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0595-1262>

Шиловский Игорь Петрович – д-р биол. наук, зам. директора по науке и инновациям, зав. лабораторией противовирусного иммунитета, ГНЦ «Институт иммунологии», г. Москва, ip.shilovsky@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Хаитов Муса Рахимович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГНЦ «Институт иммунологии»; зав. кафедрой иммунологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, mr.khaitov@nrcii.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Дядичкина Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, БГМУ, г. Минск, dyadichkinaov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1198-7755>

(✉) Кадушкин Алексей Геннадьевич, kadushkyn@gmail.com

Поступила в редакцию 31.07.2025;
одобрена после рецензирования 13.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 617.53-006-053.2-079.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-68-77>

Эффективность дифференциальной диагностики новообразований внеорганной шейной локализации у детей

Полев Г.А.^{1,2}, Грачев Н.С.¹, Оганесян Р.С.¹, Яременко Е.Ю.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ ДГОИ) детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

² Акционерное общество (АО) «Ильинская больница»

Россия, 143421, Московская область, г. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское Предместье, 2, корп. 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить особенности и эффективность дифференциальной диагностики первичных образований внеорганной шейной локализации у детей с участием референс-центра.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациентов (1 мес – 17 лет), перенесших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ в 2012–2022 гг. Критериями включения служили: возраст пациента до 18 лет, первичное внеорганное образование шеи и наличие патоморфологической верификации диагноза.

Результаты. Исследование выполнено на основе данных 153 пациентов. Выборочную совокупность составили: злокачественные новообразования (ЗНО) – 34,6% (53/153); доброкачественные новообразования (ДНО) – 29,4% (45/153); лимфатические мальформации – 36,0% (55/153). Медиана возраста при дебюте заболевания составила 1,40 (0,01; 5,12) года, при госпитализации – 2,58 (1,02; 7,86) года. Лимфатические мальформации диагностированы преимущественно на пре- и неонатальных периодах (52,7%; 29/55), при ЗНО – до 3 лет (56,6%; 30/53), при ДНО – старше 3 лет (80,0%; 36/45). У 55,5% пациентов первичный диагноз, установленный на амбулаторном этапе, был изменен в стационаре. Диагностическая биопсия вне референс-центров была недостаточно информативна: в условиях неспециализированного стационара инициально корректный диагноз был выставлен в 23,5% (36/153) случаев. Инициально патоморфологическое исследование биоптата или операционного материала проводилось преимущественно в НМИЦ ДГОИ – в 54,9% (84/153) случаев и не подвергалось изменению в дальнейшем в 98,7% (151/153) (пересмотр проходил внутри центра).

Заключение. Внеорганные новообразования и мальформации шеи у детей часто диагностируются с ошибками на амбулаторном этапе. Исследование подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода, включающего визуализацию, биопсию и пересмотр материала в референс-центрах для повышения точности диагностики и выбора оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: дети, шея, внеорганное новообразование, диагностика, патоморфологическое исследование

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол № 5/2023 от 20.06.2023).

Для цитирования: Полев Г.А., Грачев Н.С., Оганесян Р.С., Яременко Е.Ю. Эффективность дифференциальной диагностики новообразований внеорганной шейной локализации у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):68–77. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-68-77>.

Effectiveness of differential diagnosis of primary neck masses in children

Polev G.A.^{1,2}, Grachev N.S.¹, Oganessian R.S.¹, Iaremenko E.Iu.¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
1 Samory Mashela St., 117997 Moscow, Russian Federation

² Ilyinskaya Hospital
2 Building 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo, 117997 Krasnogorsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the diagnostic features and accuracy of differential diagnosis of primary neck masses in pediatric patients, emphasizing the role of a reference center.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted patients (aged 1 month to 17 years) who underwent surgical treatment at the Dmitry Rogachev National Research Center (Moscow, Russia) between 2012 and 2022. Inclusion criteria were as follows: age under 18 years, presence of a primary non-visceral neck mass, and confirmed histopathological diagnosis.

Results. This study was performed using data collected from 153 patients. The study cohort included malignant neoplasms in 34.6% (53/153), benign neoplasms in 29.4% (45/153), and lymphatic malformations in 36.0% (55/153) of cases. The median age at disease onset was 1.40 years (0.01; 5.12), and at hospital admission – 2.58 years (1.02; 7.86). Lymphatic malformations were most commonly diagnosed in the prenatal and neonatal periods (52.7%, 29/55), malignant neoplasms typically presented before the age of 3 years (56.6%, 30/53), while benign neoplasms were more common in children older than 3 years (80.0%, 36/45). In 55.5% of cases, the initial outpatient diagnosis was revised upon hospitalization. Diagnostic biopsy performed outside of reference centers proved insufficiently informative: an accurate initial diagnosis was made in 23.5% (36/153) of patients in non-specialized facilities. Initial histopathological examination was carried out at the Dmitry Rogachev National Research Center in 54.9% (84/153) of cases and remained unchanged in 98.7% (151/153) following internal review.

Conclusion. Non-visceral neck masses in children are frequently misdiagnosed at the outpatient stage. This study highlights the importance of a multidisciplinary approach – including imaging, biopsy, and slide review in reference centers – to improve diagnostic accuracy and guide optimal treatment strategy.

Keywords: children, neck, neck masses, diagnosis, histopathology, pediatric

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

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the independent ethics committee of Dmitry Rogachev National Research Center (Minutes No. 5/2023 dated June 20, 2023).

For citation: Polev G.A., Grachev N.S., Oganessian R.S., Iaremenko E.Iu. Effectiveness of differential diagnosis of primary neck masses in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):68–77. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-68-77>.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты детского и подросткового возраста с первичными образованиями внеорганной шейной локализации нередко направляются на консультацию к хирургу. Хирурги, обладающие глубокими знаниями в области эмбриологии, анатомии шейной области, фасциальных пространств, а также особенностей естественного течения различных процессов, имеют значительное преимущество при разработке тактики ведения пациентов [1]. Дифференциальный диагноз весьма широк и включает обширный перечень врожденных, воспалительных и неопластических образований. У детей до 80–90% всех образований головы и шеи являются доброкачественными [2–5]. В

большинстве случаев у таких пациентов выявляется лимфаденопатия, которая самостоятельно регрессирует либо разрешается на фоне антибактериальной терапии в течение 2–6 нед; в противном случае это может быть показанием к выполнению биопсии [6–9].

Возраст дебюта, длительность и характер симптомов, а также анатомическая локализация и размер образования – ключевые факторы, позволяющие определить наиболее вероятные злокачественные новообразования (ЗНО), подлежащие включению в дифференциальный диагноз. Однако данных факторов может быть недостаточно для верификации нозологии доброкачественного или злокачественного процесса. В таких случаях диагноз должен быть построен на основании инструментальных методов

диагностики, по показаниям – патоморфологического заключения, включая иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы. В представленной литературе отсутствуют данные о степени участия референс-центра в условиях мультимодальной диагностики новообразований.

Цель исследования – определить особенности и степень эффективности дифференциальной диагностики первичных образований внеорганной шейной локализации у детей с участием референс-центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты ретроспективного выборочного исследования с количественной методологией описания данных с неслучайным методом включения пациентов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол № 5/2023 от 20.06.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола осуществляли по принципам Хельсинкской декларации.

В исследование включались пациенты, перенесшие хирургическое лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ в период с января 2012 г. по декабрь 2022 г. включительно (10 лет). При отборе участников исследования в качестве критериев включения выступали: 1) возраст пациента на момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России <18 лет; 2) первичное внеорганное новообразование в области шеи; 3) патоморфологически подтвержденный диагноз лимфатической мальформации, доброкачественного или злокачественного новообразования в области шеи. В качестве нозологии, отражающей врожденные пороки развития, была выделена лимфатическая мальформация, что обусловлено значительным числом случаев данной патологии в выборке, а также стремлением минимизировать потенциальный систематический сдвиг при включении других аномалий развития. Проводился статистический анализ данных анамнеза, особенностей клинической презентации и патоморфологической диагностики образований.

Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05 (при сравнении двух групп), при попарном сравнении трех групп уровень статистической значимости был установлен на уровне 0,017 с учетом поправки Бонферрони. Для сравнения трех независимых групп использовался критерий Краскала – Уоллиса; при сравнении двух независимых групп или апостериорных попарных сравнениях

между группами применялся критерий Манна – Уитни с поправкой на множественные сравнения.

Для оценки различий по категориальным переменным между тремя клинико-групповыми подгруппами при равномерном распределении частот и отсутствии ячеек с малыми ожидаемыми значениями (<5) применялся критерий χ^2 Пирсона, критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие (G^2), учитывающий логарифмическое соотношение между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями использовался в остальных случаях. В качестве численной меры равномерности оценивался коэффициент вариации между ожидаемыми значениями. Выбор теста G^2 обоснован актуальными исследованиями, показавшими его большую точность и мощность при анализе таблиц сопряженности с малыми выборками и неравномерным распределением [10]. Кроме того, тест G^2 продемонстрировал лучшую чувствительность к отклонениям от независимости в условиях таблиц, превышающих размер 2×2 , что делает его статистически предпочтительным при анализе частотных данных в педиатрических исследованиях с ограниченным числом наблюдений. Применялся статистический пакет IBM SPSS Statistics 26. Данные представлены в виде абсолютных и относительных данных n (%), медианы, интерквартильного размаха, максимальных и минимальных значений Me (Q_1 ; Q_3 ; min–max).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2012 г. по декабрь 2022 г. хирургическое лечение по поводу внеорганных шейных образований было проведено у 430 пациентов. На этапе отбора из исследования были исключены 277 пациентов: 217 – в связи с наличием лимфаденопатии различной этиологии (преимущественно вторичного метастатического поражения) и 60 – вследствие отсутствия патоморфологического подтверждения лимфатической мальформации, поскольку единственным методом лечения у этих пациентов являлась склеротерапия.

Так, в ходе исследования были проанализированы данные 153 пациентов (78 девочек и 75 мальчиков) с новообразованиями и лимфатической мальформацией внеорганной шейной локализации. Выборочную совокупность составили: злокачественные новообразования – 34,6% (53/153); доброкачественные новообразования – 29,4% (45/153); лимфатические мальформации – 36,0% (55/153). Детально нозологии описаны на рис. 1.

Среди злокачественных новообразований наиболее часто выявлялись: низкодифференцированная нейробластома – 34,0% (18/53); экстракраниальная экстракраниальная рабдоидная опухоль – 13,2% (7/53); альвеолярная рабдомиосаркома – 13,2% (7/53).



Рис. 1. Перечень нозологий новообразований и мальформаций внеорганной шейной локализации

Среди доброкачественных новообразований наиболее часто выявлялись: шваннома – 15,5% (7/45), параганглиома – 8,9% (4/45), липома – 8,9% (4/45). Также в качестве доброкачественных новообразований рассматривались такие нозологии, как венозная мальформация (4/45; 8,9%), врожденная неинволютирующая гемангиома (NICH) (2/45; 4,4%), богатая мелкими сосудами артериовенозная мальформация (small vessel-rich AVM) (1/45; 2,2%) ввиду отсутствия признаков злокачественного роста

Медиана возраста на момент дебюта клинической презентации заболевания составила 1,40 (0,01; 5,12)

года; на момент госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – 2,58 (1,02; 7,86) года. Пренатальная диагностика была представлена в 9,2% (14/153) случаев. Подробнее данные представлены в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, закономерно отмечено, что лимфатические мальформации преимущественно диагностировались в пренатальном и неонатальном периодах – у 52,7% (29/55) пациентов. Злокачественные новообразования, как правило, манифестировали до 3-летнего возраста (56,6%; 30/53), тогда как дебют доброкачественных новообразований статистически значимо ($\chi^2_{(2)} = 13,292$; $p = 0,001$) чаще наблюдался у детей старше 3 лет (80,0%; 36/45). Данное распределение также отразилось на медианах возраста пациентов при манифестации симптомов, верификации диагноза и первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ: 1) пациенты с лимфатическими мальформациями диагностировались значительно раньше; 2) при ДНО наблюдалась наибольшая задержка диагностики (Me 7,43 (3,33–18,98) мес). Однако пациенты со ЗНО, несмотря на более поздний возраст дебюта, чаще госпитализировались и верифицировались в референс-центре на более раннем этапе.

На момент дебюта клинической презентации ведущей жалобой чаще всего было наличие объемного образования в области шеи. Данный симптом регистрировался у 92,7% (51/55) пациентов с лимфатической мальформацией и у 100,0% (45/45) пациентов с доброкачественными новообразованиями. В то же время в группе злокачественных новообразований этот симптом встречался реже – у 64,2% (34/53) пациентов ($\chi^2_{(2)} = 31,682$; $p < 0,001$), что является статистически и клинически значимым отличием. При этом жалобы на наличие различных проявлений дыхательной недостаточности преимущественно отмечались у пациентов с ЗНО (6/53; 11,3%). Прочие жалобы включали: отек в области шеи, лица, надключичной области, верхней конечности (6/153; 3,9%), неврологическую симптоматику (5/153; 3,3%), субфебрилитет, вялость, снижение аппетита (2/153; 1,3%).

На момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ выявлено потенцирование клинической презентации за счет стремительного увеличения объема новообразования: отмечены неврологические нарушения (31/153; 20,3%) и дыхательная недостаточность (22/153; 14,4%) различной степени тяжести, дисфагия – у 10,5% (16/153) пациентов. Дыхательная недостаточность отмечалась чаще у пациентов с ЗНО внеорганной шейной локализации: 24,5% (13/53) случаев против 14,5% (8/55) при лимфатической мальформации и 2,2% (1/45) – при ДНО ($\chi^2_{(2)} = 11,742$; $p = 0,003$).

Из 22 пациентов с дыхательной недостаточностью 50,0% (11/22) пациентов являлись канюленосителями на момент поступления; 13,6% (3/22) находились на искусственной вентиляции легких (трахеостомия выполнена в НМИЦ ДГОИ); в 4,5% (1/22) случаев ввиду обширного распространения злокачественного новообразования выполнение трахеостомии оказалось невозможным; 9,1% (2/22) пациента получали кислородную поддержку; 22,3% (5/22) не нуждались в дополнительной респираторной поддержке. Неврологическая симптоматика также чаще отмечалась при ЗНО: 37,7% (20/53) случаев против 10,9% (6/55) при лимфатической мальформации и 11,1% (5/45) – при ДНО ($\chi^2_{(2)} = 14,671$; $p = 0,001$).

Дисфагия была представлена чаще в группе лимфатической мальформации и отсутствовала в группе доброкачественных новообразований. Данный симптом был зарегистрирован у 21,8% (12/55) пациентов с ЛМ по сравнению с 7,5% (4/53) в группе ЗНО и полностью отсутствовал в группе ДНО.

Подробнее детали (дорожная карта) патоморфологической верификации новообразований представлены в табл. 2. В рамках сравнительного анализа были изучены три клинические группы: пациенты с лимфатическими мальформациями (группа А, $n = 55$), с ДНО (группа Б, $n = 45$) и с ЗНО (группа В, $n = 53$). Смена первичного диагноза, установленного на амбулаторном этапе, была представлена в 55,5% (75/135) случаев.

Диагностическая пункция по месту жительства проводилась в 10,9% (6/55) случаев в группе А, 2,2% (1/45) – в группе Б и 17,0% (9/53) – в группе В ($\chi^2_{(2)} = 6,726$; $p = 0,035$). Во всех указанных случаях результаты пункции были либо неинформативными, либо содержали диагностические ошибки. Следует подчеркнуть, что ни одна пункция не была выполнена в условиях референс-центров, включая НМИЦ ДГОИ.

Попытки удаления новообразования до госпитализации в НМИЦ ДГОИ наблюдались у 25,5% (14/55), 35,6% (16/45), 20,8% (11/53) пациентов групп А–В соответственно ($\chi^2_{(2)} = 2,751$; $p = 0,253$).

Инициальное патоморфологическое исследование биоптата или операционного материала проводилось в НМИЦ ДГОИ в 54,9% (84/153) случаев. Распределение по группам составило: 67,3% (37/55) – в группе А, 53,3% (24/45) – в группе Б и 30,2% (16/53) – в группе В ($\chi^2_{(2)} = 11,570$; $p = 0,003$). Выявленные различия, вероятно, обусловлены тем, что в исследование включались только те случаи

ЛМ, по которым было проведено гистологическое исследование, а также отсутствием показаний к биопсии при наличии типичной визуализационной картины на предоперационном этапе.

Пересмотр гистологического материала отсутствовал у 24,8% (38/153) пациентов. При наличии заключения, выполненного по месту жительства, материал был направлен в НМИЦ ДГОИ в 11,1% (5/45) случаев в группе Б и 34,0% (18/53) – в группе В ($\chi^2_{(2)} = 28,103$; $p < 0,001$). В случае отсутствия заключения препарат направлялся в референс-центр у 18,9% (10/53) пациентов группы В. Пересмотр препаратов непосредственно по факту госпитализации в НМИЦ ДГОИ проводился у 2,2% (1/45) пациентов группы Б и 7,5% (4/53) группы В. Таким образом, в большинстве случаев патоморфологическое исследование проводилось инициально в НМИЦ ДГОИ.

Наибольшее число диагностических ошибок до госпитализации в НМИЦ ДГОИ отмечено в группе А (60,0% против 8,9% и 24,5% для групп А–В) ($\chi^2_{(2)} = 33,278$; $p < 0,001$). Корректный диагноз, выставленный по месту жительства, зафиксирован у 23,5% пациентов (36/153), преимущественно при ЛМ, что может свидетельствовать о гипердиагностике данной нозологии на амбулаторном этапе. Наибольшие сложности вне референс-центра возникали при верификации злокачественных опухолей.

В условиях НМИЦ ДГОИ инициально корректный диагноз был установлен в 75,8% (116/153) случаев. Первичное заключение, соответствующее итоговой верификации и выполненное в иных референс-центрах, зафиксировано исключительно в группе Б (2,2%; 1/45).

Корректировка диагноза после пересмотра материалов, полученных по месту жительства, в референс-центре потребовалась в 1,8% (1/55) случаев в группе А, 8,9% (4/45) – в группе Б и 18,9% (10/53) – в группе В ($\chi^2_{(2)} = 9,822$; $p = 0,007$). Пересмотр диагноза, ранее установленного в референс-центре, после поступления в НМИЦ ДГОИ, привел к изменению в 1,8% (1/55), 2,2% (1/45) и 5,7% (3/53) случаев в соответствующих группах.

Совокупные данные подчеркивают высокую значимость участия референс-центра в обеспечении точной патоморфологической верификации новообразований внеорганной шейной локализации. Алгоритм диагностики образований внеорганной шейной локализации представлен на рис. 2.

Таблица 1

Результаты анализа первичных данных пациентов					
Показатель		Группа А: лимфатическая мальформация, <i>n</i> = 55	Группа Б: доброкачественные новообразования, <i>n</i> = 45	Группа В: злокачественные новообразования, <i>n</i> = 53	Результаты статистического анализа
Гендерное соотношение, <i>n</i> (%) М	Ж	24 (43,6)	25 (55,6)	29 (54,7)	$\chi^2_{(2)} = 1,860; p = 0,395$
	31 (56,4)	20 (44,4)	24 (45,3)		
Период дебюта, <i>n</i> (%)	Пренатальный	11 (20,0)	1 (2,2)	2 (3,8)	$\chi^2_{(2)} = 11,969; p = 0,003$
	Неонатальный	18 (32,7)	8 (17,8)	5 (9,4)	$\chi^2_{(2)} = 9,438; p = 0,009$
	От 1 мес до 3 лет	15 (27,3)	12 (26,7)	23 (43,4)	$\chi^2_{(2)} = 4,164; p = 0,125$
	Старше 3 лет	11 (20,0)	24 (53,3)	23 (43,4)	$\chi^2_{(2)} = 12,721; p = 0,002$
Возраст пациента на момент дебюта клинической презентации, годы ¹ <i>Me</i> ($\bar{Q}_1$; $\bar{Q}_3$; min–max)		0,03 (0,00; 2,38; –0,39; 10,87)	3,54 (0,36; 11,27; –0,56; 17,06)	2,18 (0,67; 6,34; –0,78; 20,43)	$H = 22,528; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 645,000; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 813,500; p < 0,001$ $U_{(B-B)} = 1086,500; p = 0,450$
		2,10 (0,54; 5,83; 0,09; 17,72)	6,96 (1,89; 13,68; 0,12; 17,90)	1,86 (0,85; 5,49; 0,13; 17,94)	$H = 15,699; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 742,500; p = 0,001$ $U_{(A-B)} = 1453,500; p = 0,980$ $U_{(B-B)} = 698,000; p < 0,001$
		3,12 (1,03; 6,77; 0,00; 17,21)	7,15 (2,07; 13,52; 0,13; 18,01)	1,86 (0,54; 4,56; 0,07; 17,96)	$H = 16,424; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 828,000; p = 0,005$ $U_{(A-B)} = 1248,000; p = 0,198$ $U_{(B-B)} = 640,000; p < 0,001$
		1,23 (0,13; 16,40; 0,03; 147,63)	7,43 (3,33; 18,98; 0,10; 211,07)	2,50 (0,92; 6,27; 0,07; 62,07)	$H = 16,327; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 759,000; p = 0,001$ $U_{(A-B)} = 1295,000; p = 0,319$ $U_{(B-B)} = 672,500; p < 0,001$
Жалобы на момент дебюта, <i>n</i> (%)	Объемное новообразование в области шеи	51 (92,7)	45 (100,0)	34 (64,2)	$\chi^2_{(2)} = 28,535; p < 0,001$
	Увеличение и(или) болезненность лимфатических узлов	3 (5,5)	4 (8,9)	5 (9,4)	$\chi^2_{(2)} = 0,723; p = 0,697$
	Признаки дыхательной недостаточности	1 (1,8)	нет	6 (11,3)	Расчет не требуется
	Неврологическая симптоматика	нет	1 (2,2)	4 (7,5)	Расчет не требуется
Жалобы на момент госпита- лизации, <i>n</i> (%)	Дисфагия	нет	нет	1 (1,9)	Расчет не требуется
	Объемное новообразование в области шеи	53 (96,4)	45 (100,0)	39 (73,6)	$\chi^2_{(2)} = 22,401; p < 0,001$
	Увеличение и(или) болезненность лимфатических узлов	2 (3,6)	1 (2,2)	7 (13,2)	$\chi^2_{(2)} = 5,741; p = 0,057$
	Признаки дыхательной недостаточности	8 (14,5)	1 (2,2)	13 (24,5)	$\chi^2_{(2)} = 11,742; p = 0,003$
Размер образования в наибольшем месте измерения, мм <i>Me</i> ($\bar{Q}_1$; $\bar{Q}_3$; min–max)	Неврологическая симптоматика	6 (10,9)	5 (11,1)	20 (37,7)	$\chi^2_{(2)} = 14,671; p = 0,001$
	Дисфагия	12 (21,8)	нет	4 (7,5)	$\chi^2_{(2)} = 16,449; p < 0,001$
		69,50 (58,3; 93,0; 20,0; 173,0)	42,50 (35,25; 59,25; 14,0; 194,0)	43,50 (33,75; 57,25; 20,0; 90,30)	$H = 25,628; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 312,000; p < 0,001$ $U_{(A-B)} = 411,500; p < 0,001$ $U_{(B-B)} = 607,500; p = 0,684$

¹ Пренатальная диагностика была представлена в 9,2% (14/153) случаях: в группе А – в 20,0% (11/55), группе Б – в 2,2% (1/45), группе В – в 3,8% (2/53).

Таблица 2

Сравнительный анализ особенностей патоморфологической верификации новообразований внеорганной шейной локализации в зависимости от представленной нозологии						
Показатель	Группа А: лимфатическая мальформация, n = 55	Группа Б: доброкачественные новообразования, n = 45	Группа В: злокачественные новообразования, n = 53	Результаты статистического анализа		
Смена первичного диагноза в условиях стационара, установленного в поликлинике по месту жительства, n (%) ¹	8 (14,5)	28 (87,5)	39 (81,3)	$\chi^2_{(2)} = 69,417; p < 0,001$		
	По месту жительства	6 (10,9)	1 (2,2)	9 (17,0)	$\chi^2_{(2)} = 6,726; p = 0,035$	
		Иной референс-центр ²	нет	нет		нет
Выполнение диагностической пункции, n (%)	НМИЦ ДГОИ	нет	нет	нет	Расчет не требуется	
	По месту жительства	4 (7,3)	9 (20,0)	30 (56,6)	$\chi^2_{(2)} = 35,492; p < 0,001$	
	Иной референс-центр	нет	нет	5 (9,4)	Расчет не требуется	
	НМИЦ ДГОИ	нет	2	2	Расчет не требуется	
Выполнение диагностической биопсии, n (%)	Всего	4 (7,3)	37 (69,8)	$\chi^2_{(2)} = 52,487; p < 0,001$		
		14 (25,5)	16 (35,6)	11 (20,8)	$\chi^2_{(2)} = 2,751; p = 0,253$	
Попытка удаления, предшествующая госпитализации в НМИЦ ДГОИ, n (%)						
Направление биоптата/операционного материала в референс-центр						
Отсутствовал пересмотр в НМИЦ ДГОИ	18 (32,7)	15 (33,3)	5 (9,4)	$\chi^2_{(2)} = 11,570; p = 0,003$		
Направлен в НМИЦ ДГОИ (<i>есть</i> заключение ПГИ по месту жительства)	нет	5 (11,1)	18 (34,0)	$\chi^2_{(2)} = 30,204; p < 0,001$		
Направлен в НМИЦ ДГОИ (<i>нет</i> заключения ПГИ по месту жительства)	нет	нет	10 (18,9)	Расчет не требуется		
Пересмотр препарата, полученного по месту жительства в НМИЦ ДГОИ при поступлении пациента	нет	1 (2,2)	4 (7,5)	Расчет не требуется		
Инициально ПГИ проводилось в референс-центре ¹	37 (67,3)	24 (53,3)	16 (30,2)	$\chi^2_{(2)} = 15,448; p < 0,001$		
Эффективность постановки патоморфологического диагноза						
Диагноз не был установлен по месту жительства или в ином референс-центре, n (%)	33 (60,0)	4 (8,9)	13 (24,5)	$\chi^2_{(2)} = 33,278; p < 0,001$		
	Смена диагноза не проводилась	Корректный диагноз инициально выставлен по месту жительства	17 (30,9)	5 (11,1)	$\chi^2_{(2)} = 6,337; p = 0,042$	
		Корректный диагноз инициально выставлен в НМИЦ ДГОИ	38 (69,1)	39 (86,7)	$\chi^2_{(2)} = 4,390; p = 0,111$	
		Корректный диагноз инициально выставлен в ином референс-центре ¹	нет	1 (2,2)	нет	Расчет не требуется
Смена диагноза	Выставленного по месту жительства в ходе пересмотра препаратов в референс-центре ¹	1 (1,8)	4 (8,9)	10 (18,9)	$\chi^2_{(2)} = 9,822; p = 0,007$	
	Выставленного в референс-центре после пересмотра в НМИЦ ДГОИ	1 (1,8)	1 (2,2)	3 (5,7)	Расчет не требуется	

¹ При анализе частоты смены диагноза между поликлиникой и стационаром отсутствовали данные о первичном диагнозе у 11,8% (18/153) пациентов; ² в качестве референс-центра здесь и далее рассматриваются специализированные учреждения РФ, признанные в качестве референс-центра согласно приказу № 1372 от 25.12.2020 МЗ РФ.

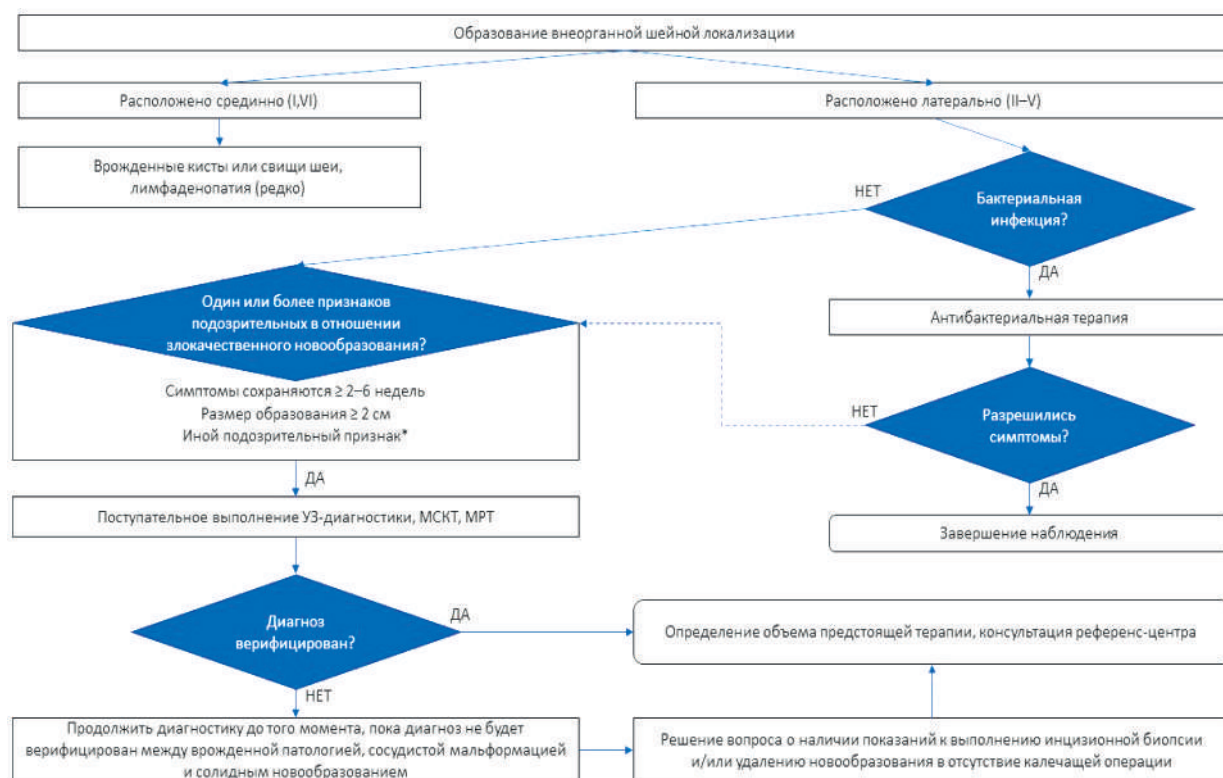


Рис. 2. Алгоритм диагностики образований внеорганной шейной локализации у детей: * в качестве иных факторов, подозрительных в отношении злокачественного новообразования, следует выделить жалобы на наличие плотного безболезненного образования, клинические проявления дыхательной недостаточности и неврологические нарушения

ОБСУЖДЕНИЕ

Внеорганные образования шеи у детей часто встречаются в педиатрической практике и могут представлять диагностическую трудность для клиницистов. Существует несколько подходов к классификации шейных образований у детей, включая возраст манифестации, анатомическую локализацию (с учетом фасциальных пространств и компартментов шеи), характерные особенности при визуализации, а также этиологию [1]. В данной статье были оценены особенности первичной диагностики, маршрутизация и эффективность патоморфологического исследования в верификации новообразований внеорганной шейной локализации и лимфатической мальформации у детей.

Результаты, полученные в текущем исследовании, свидетельствуют о том, что данных анамнеза заболевания и физикального осмотра недостаточно для корректной верификации диагноза. Так, смена первичного диагноза, установленного в условиях поликлиники, была представлена в 55,5% (75/135) случаев. Эти данные также находят подтверждение в литературе [4].

При визуализации внеорганных шейных образований у детей необходимо учитывать потенциальный риск лучевой нагрузки, поэтому в качестве

первичного метода, как правило, используется ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ демонстрирует чувствительность 79–95% и специфичность 83–84% в дифференциации неопластических и реактивных лимфатических узлов [11, 12]. Дополнительно эластография может повысить точность диагностики, достигая чувствительности 85,9% и специфичности 100% в дифференциации злокачественной и доброкачественной лимфаденопатии [13, 14]. Об особенностях визуализации вторично пораженных лимфатических узлов шеи у детей нами была опубликована работа ранее, представляющая прогностические модели повышения вероятности наличия злокачественной лимфаденопатии [15].

При необходимости дополнительно применяются методы магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Эти методы способствуют повышению диагностической уверенности специалиста, а также предоставляют дополнительные топографо-анатомические данные, например, о вовлечении значимых сосудистых структур и органов шеи. Это особенно важно, поскольку глубина проникновения ультразвука ограничена, в то время как для оценки поверхностных патологий преимущественно применяются высокочастотные датчики [3].

Пересмотр в условиях референс-центра биоптатов и операционного материала, полученных по месту жительства, отмечен в 75,2% (115/153) случаях. Корректный патоморфологический диагноз, установленный инициально вне специализированного учреждения, наблюдался лишь у 23,5% (36/153) пациентов, при этом большая часть установленных диагнозов приходится на лимфатические мальформации.

Наибольшую необходимость в пересмотре заключений продемонстрировали пациенты со злокачественными опухолями – 90,6% (48/53) случаев, тогда как при доброкачественных новообразованиях пересмотр потребовался в 66,7% случаев (30/45). Коррекция первоначального диагноза после пересмотра заключения была выполнена: в 24,5% (13/53) случаев при злокачественных новообразованиях и 11,1% (5/45) при доброкачественных.

Совокупные данные подтверждают высокую значимость участия референс-центра в обеспечении корректной патоморфологической верификации новообразований внеорганной шейной локализации у детей.

Детские онкологические хирурги играют ключевую роль в диагностике, стадировании и лечении злокачественных солидных опухолей. С течением времени во многих протоколах лечения солидных опухолей все чаще отстаивается индивидуализированный хирургический подход как к первичной опухоли, так и к метастатическим очагам [1]. Решение о проведении первичной резекции опухоли на этапе диагностики или, напротив, выполнении биопсии с последующим неoadъювантным лечением является критически важным и должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов в области детской онкологии с учетом клинической картины, радиологических данных, а также результатов патоморфологического исследования.

Неправильное или несвоевременное хирургическое вмешательство на этапе диагностики злокачественных новообразований в области шеи у детей может привести как к краткосрочным, так и к отдаленным осложнениям, неполной резекции опухоли, а также быть связаны с задержкой в начале адъювантной терапии [16, 17]. Это подчеркивает важность своевременного и адекватного хирургического вмешательства на этапе диагностики для улучшения исходов у детей со злокачественными новообразованиями внеорганной шейной локализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внеорганные новообразования и мальформации шеи у детей характеризуются диагностическим разнообразием и высокой вероятностью ошибок на

амбулаторном этапе: корректная верификация диагноза вне референс-центра достигалась менее чем в четверти случаев. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода, включающего инструментальные методы визуализации, биопсию и обязательный пересмотр материала в условиях специализированных учреждений. Внедрение стандартизированных диагностических алгоритмов может существенно повысить точность диагностики и улучшить тактику ведения пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. De Campos Vieira Abib S., Chui C.H., Cox S., Abdelhafeez A.H., Fernandez-Pineda I., Elgendy A. et al. International Society of Paediatric Surgical Oncology (IPSO) surgical practice guidelines. *Ecancermedicalscience*. 2022;16:1356. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1356
2. Park Y.W. Evaluation of neck masses in children. *Am. Fam. Physician*. 1995;51(8):1904–1912.
3. Meuwly J.Y., Lepori D., Theumann N., Schnyder P., Etehami G., Hohlfeld J. et al. Multimodality imaging evaluation of the pediatric neck: techniques and spectrum of findings. *RadioGraphics*. 2005;25(4):931–948. DOI: 10.1148/rg.254045142.
4. Unsal O., Soytaş P., Hascicek S.O., Coskun B.U. Clinical approach to pediatric neck masses: Retrospective analysis of 98 cases. *North Clin. Istanbul*. 2017;4(3):225–232. DOI: 10.14744/nci.2017.15013.
5. Albright J.T., Topham A.K., Reilly J.S. Pediatric head and neck malignancies: US incidence and trends over 2 decades. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002;128(6):655–659. DOI: 10.1001/archotol.128.6.655.
6. Leung A.K.C., Davies H.D. Cervical lymphadenitis: etiology, diagnosis, and management. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2009;11(3):183–189. DOI: 10.1007/s11908-009-0028-0.
7. Proudfoot R. Paediatric Lymphadenopathy (and when to suspect malignancy) Guideline 5 Version No 1.2, [Internet] The National Health Service (UK):York and Scarborough teaching hospitals; 2022 [cited 2025 Apr 3]. URL: <https://www.york-hospitals.nhs.uk/seecmsfile/?id=7007>
8. Locke R., Comfort R., Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2014;78(3):393–401. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.12.011.
9. Berce V., Rataj N., Dorič M., Zorko A., Kolarič T. Association between the clinical, laboratory and ultrasound characteristics and the etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Child (Basel, Switzerland)*. 2023;10(10). DOI: 10.3390/children10101589.
10. Oliveira N.L., Pereira C.A. de B., Diniz M.A., Polpo A. A discussion on significance indices for contingency tables under small sample sizes. *PLoS One*. 2018;13(8):e0199102. DOI: 10.1371/journal.pone.0199102.
11. Gujar S., Gandhi D., Mukherji S.K. Pediatric head and neck masses. *Top Magn. Reson. Imaging*. 2004;15(2):95–101. DOI: 10.1097/01.rmr.0000130600.57619.f4.

12. Ahuja A., Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med. Biol.* 2003;29(3):353–359. DOI: 10.1016/s0301-5629(02)00759-7.
13. Navallas M., Daneman A., Amirabadi A., Ngan B.Y., Wasserman J. Utility of sonography for identifying metastatic cervical adenopathy in children with differentiated thyroid carcinoma at presentation. *Pediatr. Radiol.* 2021;51(2):273–281. DOI: 10.1007/s00247-020-04804-z.
14. Zakaria O.M., Mousa A., Al Sadhan R., Sultan T.A., Eid A.F., Daoud M.Y. et al. Reliability of sonoelastography in predicting pediatric cervical lymph node malignancy. *Pediatr. Surg. Int.* 2018;34(8):885–890. DOI: 10.1007/s00383-018-4301-x.
15. Полев Г.А., Оганесян Р.С., Яременко Е.Ю., Грачев Н.С. Прогностические факторы наличия злокачественной лимфаденопатии в области шеи у детей: анализ 217 случаев. *Медицинский совет.* 2024;18(19):206–213. DOI: 10.21518/ms2024-439.
16. Connolly A.A., MacKenzie K. Paediatric neck masses – a diagnostic dilemma. *J. Laryngol. Otol.* 1997;111(6):541–545. DOI: 10.1017/s0022215100137867.
17. Mandeville H.C., Bisogno G., Minard-Colin V., Alaggio R., Ben-Arush M., Chargari C. et al. Localized incompletely resected standard risk rhabdomyosarcoma in children and adolescents: Results from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group RMS 2005 trial. *Cancer.* 2024;130(23):4071–4084. DOI: 10.1002/cncr.35497.

Информация об авторах

Полев Георгий Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отдел хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва; руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница», г. Красногорск, dr.polev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>.

Грачев Николай Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, nick-grachev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Оганесян Раиса Суреновна – врач-детский хирург, отделение детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, raisaoganesyan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1698-2956>

Яременко Екатерина Юрьевна – лаборант, группа хирургии головы и шеи с реконструктивно-пластической хирургией, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, selvaggio@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>

(✉) **Яременко Екатерина Юрьевна**, selvaggio@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.04.2025;
одобрена после рецензирования 02.07.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616.345-006.6:577.218:577.27
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-78-86>

Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4⁺ Т-лимфоцитов при колоректальном раке

Полетика В.С.¹, Рейнгардт Г.В.², Курносенко А.В.^{1,2}, Колобовникова Ю.В.¹,
Уразова О.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

² Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка взаимосвязей между уровнем галектина-1 и галектина-3 в плазме крови и субпопуляционным составом CD4⁺ Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) у больных колоректальным раком (КРР), а также определение *in vitro* прямого модулирующего влияния опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на экспрессию ключевых транскрипционных факторов (T-bet, RORC2, Foxp3) Т-лимфоцитов.

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациентов с КРР и 17 здоровых доноров. Концентрацию галектинов 1 и 3 в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Субпопуляции лимфоцитов анализировали методом проточной цитофлуориметрии. Для оценки *in vitro* иммуномодулирующего действия галектинов 1 и 3 использовали модель Transwell-сокультивирования клеточной линии аденокарциномы толстой кишки COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови больных КРР с применением селективных ингибиторов галектина-1 (ОТХ008) и галектина-3 (GB1107). Экспрессию мРНК изучаемых генов оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У больных КРР выявлено снижение доли циркулирующих в крови Th1- и Th17-лимфоцитов и увеличение уровня Treg-клеток, наиболее выраженных на поздних стадиях заболевания, а также повышение содержания галектина-1 и галектина-3 в плазме крови. Концентрация галектина-1 отрицательно коррелировала с содержанием Th1 и Th17 и положительно – с долей Treg, в то время как уровень галектина-3 был обратно взаимосвязан с содержанием Th1-лимфоцитов. Ингибирование галектина-1 и галектина-3 в *in vitro* совместной культуре клеток аденокарциномы толстого кишечника COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов больных КРР индуцировало повышение экспрессии мРНК T-bet и RORC2 и снижение экспрессии Foxp3.

Заключение. Высокие концентрации галектина-1 и галектина-3 в крови больных КРР ассоциированы с системной супрессией циркулирующих в крови CD4⁺ Т-лимфоцитов. Показано прямое *in vitro* модулирующее влияние опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов крови пациентов с КРР. Полученные результаты обосновывают перспективы таргетного блокирования галектина-1 и галектина-3 в комбинации с существующими методами иммунотерапии колоректального рака.

Ключевые слова: галектины, Т-лимфоциты, иммуносупрессия, колоректальный рак, иммунофенотип

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, грант № 25-25-20109, <https://rscf.ru/project/25-25-20109/>, и гранта в форме субсидии, выделяемого Администрацией Томской области, Соглашение № 02/3/2025 (работы *in vitro*).

Соответствие принципам этики. Все пациенты и доноры подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8514/1 от 21.12.2020).

✉ Полетика Вадим Сергеевич, vpoletika@yandex.ru

Для цитирования: Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4⁺ Т-лимфоцитов при колоректальном раке. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):78–86. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-78-86>.

Galectin-1 and galectin-3 as modulators of systemic CD4⁺ T-lymphocyte balance in colorectal cancer

Poletika V.S.¹, Reingardt G.V.², Kurnosenko A.V.^{1,2}, Kolobovnikova Yu.V.¹, Urazova O.I.¹

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncology Center (TROC)

115 Lenin Ave., 634009 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the relationships between plasma levels of galectin-1 and galectin-3 and the composition of CD4⁺ T-lymphocyte subpopulations (Th1, Th17, and Treg) in patients with colorectal cancer (CRC) and to determine a direct *in vitro* modulatory effect of tumor-associated galectin-1 and galectin-3 on the expression of key T-lymphocyte transcriptional factors (T-bet, RORC2, and Foxp3).

Materials and methods. The study included 26 patients with CRC and 17 healthy donors. Plasma concentrations of galectin-1 and galectin-3 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Lymphocyte subpopulations were analyzed by flow cytometry. To assess the *in vitro* immunomodulatory effects of galectin-1 and galectin-3, a Transwell co-culture model of the colon adenocarcinoma cell line COLO 201 and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from CRC patients was used, employing the selective galectin-1 inhibitor OTX008 and the galectin-3 inhibitor GB1107. The mRNA expression of target genes was evaluated by quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. Patients with CRC exhibited a decreased proportion of circulating Th1 and Th17 lymphocytes and an increased frequency of Treg cells, which is most pronounced in advanced disease stages. Plasma levels of galectin-1 and galectin-3 were also elevated. Galectin-1 concentration correlated negatively with Th1 and Th17 levels and positively with Treg levels. In contrast, the galectin-3 level was inversely associated only with the Th1 lymphocyte pool. Inhibition of galectin-1 and galectin-3 in the *in vitro* COLO 201/PBMC co-culture system induced increased mRNA expression of T-bet and RORC2 and decreased expression of Foxp3.

Conclusion. High concentrations of galectin-1 and galectin-3 in the blood of CRC patients are associated with systemic suppression of circulating CD4⁺ T-lymphocytes. We demonstrated a direct *in vitro* modulatory effect of tumor-associated galectin-1 and galectin-3 on the differentiation of CRC patients' blood CD4⁺ T-lymphocytes. These findings support the prospective use of targeted blockade of galectin-1 and galectin-3 in combination with existing immunotherapies for colorectal cancer.

Keywords: galectins, T-lymphocytes, immunosuppression, colorectal cancer, immunophenotype

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

Source of financing. This research was carried out with support from the Russian Science Foundation, grant No. 25-25-20109, <https://rscf.ru/project/25-25-20109/>, and a subsidy grant allocated by the Department of Scientific, Technological Development and Innovative Activities of Tomsk Region, Agreement No. 02/3/2025 (experiments *in vitro*).

Conformity with the principles of ethics. All patients and donors signed an informed consent to participate in the study.

For citation: Poletika V.S., Reingardt G.V., Kurnosenko A.V., Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I. Galectin-1 and galectin-3 as modulators of systemic CD4⁺ T-lymphocyte balance in colorectal cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):78–86. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-78-86>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) сохраняет статус одного из наиболее социально значимых онкологических заболеваний [1]. Несмотря на активное развитие современных методов противоопухолевой терапии, включая ингибиторы контрольных точек и другие иммунотерапевтические препараты, их клиническая эффективность при КРР остается ограниченной [2]. Среди факторов, лимитирующих успех иммунотерапии у больных КРР, ключевую роль играет индуцируемая опухолью системная иммуносупрессия [3].

Хотя наиболее значимые изменения состава и функционального состояния иммунных клеток происходят в опухолевом микроокружении, иммуносупрессивное влияние опухоли распространяется далеко за его пределы, затрагивая лимфоидные органы и циркулирующие в периферической крови иммунокомпетентные клетки. Последнее приводит к нарушению баланса про- и противовоспалительных медиаторов, истощению эффекторных Т-лимфоцитов, накоплению миелоидных супрессоров (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) и Т-регуляторных (Treg) клеток [4, 5]. Это не только способствует прогрессированию новообразования, но и существенно снижает эффективность иммунотерапевтических препаратов, поскольку лимфоциты-эффекторы оказываются неспособными к полноценному ответу даже после блокады иммунных контрольных точек [5, 6].

Наряду с опухоль-ассоциированными метаболическими нарушениями и хроническим воспалением, существенная роль в патогенезе системной иммуносупрессии при КРР отводится растворимым медиаторам (модуляторам), секретируемыми злокачественными клетками [7, 8]. В числе таких модуляторов состоят β -галактозид-связывающие лектины галектин-1 и галектин-3, гиперэкспрессия которых характерна для клеток колоректального рака [9, 10]. Известно, что галектины 1 и 3 обладают иммуномодулирующим потенциалом в отношении клеток адаптивного иммунитета, однако подавляющее большинство исследований, посвященных изучению иммуотропных эффектов данных лектинов, сосредоточено на их локальном действии в опухолевом микроокружении [11–13]. Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии углевод-белковых взаимодействий, вопрос о влиянии галектинов 1 и 3 на субпопуляционный состав циркулирующих в крови $CD4^+$ Т-лимфоцитов при КРР остается открытым. Уточнение вклада галектина-1 и галектина-3 в развитие системной иммуносупрессии имеет принципиальное значение для разработки новых комби-

нированных стратегий терапии КРР, направленных на восстановление иммунного гомеостаза.

Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязей между уровнем галектина-1 и галектина-3 в плазме крови и субпопуляционным составом $CD4^+$ Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) у больных колоректальным раком, а также определение *in vitro* прямого модулирующего влияния опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на экспрессию ключевых транскрипционных факторов (T-bet, RORC2, Foxp3) Т-лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 26 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом колоректального рака (14 мужчин и 12 женщин, средний возраст $62,9 \pm 6,7$ лет). Стадирование колоректального рака проводили в соответствии с международной классификацией TNM (8 Edition AJCC, 2017 г.). У 15 пациентов КРР соответствовал 0–II стадиям (T0–4N0 M0), у 11 пациентов – III и IV стадиям (T1–4N1–2 M0–1). Группу контроля составили 17 условно здоровых доноров (11 мужчин и 6 женщин, средний возраст $58,2 \pm 3,1$ лет). Критериями исключения служили проведение неoadъювантной химио- или лучевой терапии, наличие злокачественных новообразований иных локализаций, острых или хронических (в стадии обострения) воспалительных заболеваний.

У всех участников исследования осуществляли взятие 20 мл периферической венозной крови из локтевой вены утром натощак. Выделение мононуклеарных лейкоцитов проводили методом градиентного центрифугирования на градиенте плотности фикола. Концентрацию галектина-1 и галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов (BosterBio, США).

Имунофенотипирование субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) в суспензии мононуклеарных лейкоцитов выполняли методом проточной цитофлуориметрии с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител (Alexa Fluor 488, PerCP-Cy5.5, APC, PE; BD Biosciences, США; RnD Systems, США) против поверхностного антигена CD4 и внутриядерных факторов транскрипции (T-bet, RORC2 и Foxp3). Анализ проводили на проточном цитометре Accuri C6 (BD Biosciences, США). Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов.

Для определения *in vitro* влияния опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на экспрессию генов-регуляторов дифференцировки изучаемых субпопуляций Т-лимфоцитов была разработана мо-

дель Transwell-сокультивирования клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека COLO 201 (ATCC, США) с мононуклеарными лейкоцитами крови больных КРР. Клетки культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 (Elabscience, США) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific, США) и гентамицина (ПанЭко, Россия). В эксперименте использовали 24-луночные Transwell-планшеты с полупроницаемыми мембранами (0,4 мкм, Sigma-Aldrich, США), где в нижние камеры высевали опухолевые клетки, а в верхние – выделенные из крови пациентов мононуклеарные лейкоциты с добавлением фитогемагглютинаина-П (10 мкг/мл, ПанЭко, Россия). Культивирование выполняли в следующих сочетаниях: интактная (контрольная) сокультура, а также сокультуры с ингибиторами галектина-1 (OTX008, 2 мкМ) и галектина-3 (GB1107, 1 мкМ). Инкубацию продолжали 72 ч в стандартных условиях (37 °C, 5%-й CO₂).

После завершения инкубации клетки из верхних камер планшетов собирали для последующего молекулярно-генетического анализа. Выделение тотальной РНК проводили с использованием набора RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Германия), качество полученных образцов РНК оценивали на спектрофотометре Multiskan Ex (Thermo Fisher Scientific, США). Синтез кДНК осуществляли методом обратной транскрипции (набор РЕБЕРТА-L, AmpliSens, Россия). Количественную оценку экспрессии мРНК исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием реакционной смеси 5X qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) и специфических праймеров (*tbx21*: F: 5'-CAGAATGCCGAGATTACTC-3'; R: 5'-AGGATACTGGTTGGGTAGGA-3'; *rorc*: F: 5'-CTGCTGAGAAGGACAGGGAG-3'; R: 5'-AGTTCTGCTGACGGGTGC-3'; *foxp3*: F: 5'-GCACATTCCCAGAGTTCCTC-3'; R: 5'-CAGTGGTAGATCTCATTGAGTGTC-3'; *β-actin*: F: 5'-TCGAGCAAGAGATGGCCAC-3'; R: 5'-AGGAAGGAAGGCTGGAAG-3'). Референсную нормализацию выполняли по уровню экспрессии мРНК гена β-актина. Относительное количество кДНК в образцах вычисляли методом ΔΔCt и выражали в относительных единицах (о. е.).

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27 (IBM, США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы с указанием межквартильного размаха *Me* (*Q*₁; *Q*₃). Для сравнения двух независимых выборок применяли *U*-критерий Манна – Уитни, двух зависимых

выборок – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ осуществляли путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты анализа считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам проточной цитофлуориметрии, содержание Th1-лимфоцитов (CD4⁺T-bet⁺) в периферической крови у больных КРР составляло 0,82 (0,24; 0,94)%, демонстрируя 1,5-кратное (*p* = 0,045) снижение относительно значений контрольной группы – 1,24 (0,48; 2,43)%. Кроме того, у пациентов с КРР наблюдалось 2,4-кратное (*p* = 0,005) уменьшение доли Th17-лимфоцитов (CD4⁺RORC2⁺) – 1,44 (0,19; 2,13)% против 3,51 (1,56; 4,79)% у здоровых доноров. Содержание Т-регуляторных клеток (CD4⁺Foxp3⁺) в крови у больных КРР достигало 1,19 (0,8; 1,48)%, что в 2,2 раза (*p* = 0,011) превышало аналогичный показатель в группе контроля – 0,55 (0,23; 0,98)% (рис. 1).

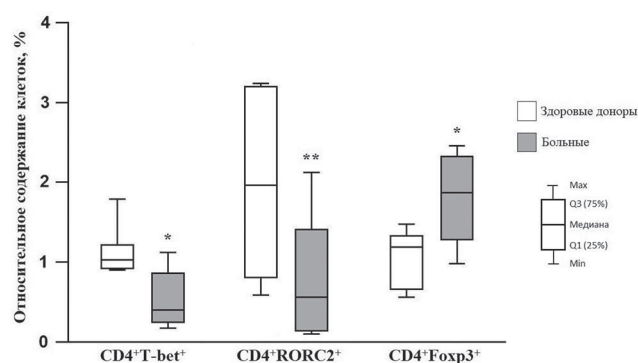


Рис. 1. Относительное содержание Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов в периферической крови у больных колоректальным раком и здоровых доноров, % от общего числа лимфоцитов: * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01 по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров

При стратификации больных КРР в зависимости от стадии опухолевого процесса установлено, что относительное содержание Th1 1,03 (0,91; 1,23)% и Th17-лимфоцитов 1,96 (0,8; 3,21)% в крови у пациентов с 0–II стадиями КРР было выше, чем у больных с более поздними стадиями заболевания 0,4 (0,24; 0,86)%, *p* = 0,011 и 0,56 (0,13; 1,42)%, *p* = 0,038 соответственно. Напротив, доля Treg-клеток у больных КРР 0–II стадий оказалась в 1,6 раза ниже (*p* = 0,017), чем у пациентов с III и IV стадиями болезни – 1,19 (0,65; 1,34) против 1,87 (1,27; 2,34)% (рис. 2).

По данным иммуноферментного анализа, концентрация галектина-1 в плазме крови у больных КРР в 1,2 раза (*p* = 0,003) превышала таковую в группе здоровых доноров – 16,17 (15,31; 17,10) против 13,74 (12,23; 14,79) нг/мл.

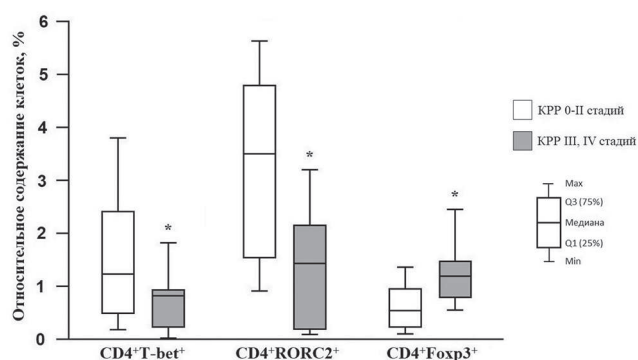


Рис. 2. Относительное содержание Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов в периферической крови (% от общего числа лимфоцитов) у больных колоректальным раком в зависимости от стадии заболевания, % от общего числа лимфоцитов: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у больных KPP 0–II стадий

При этом плазменный уровень галектина-1 у больных KPP отрицательно коррелировал с содержанием Th1 ($r = -0,56$; $p = 0,035$) и Th17 лимфоцитов ($r = -0,59$; $p = 0,033$) крови и имел положительную связь с долей Treg ($r = 0,55$; $p = 0,035$). Плазменная концентрация галектина-3 у пациентов с KPP 3,28 (2,30; 5,71) нг/мл также была выше ($p = 0,006$), чем в контрольной группе 1,56 (1,19; 2,17) нг/мл, однако коррелировала только с относительным содержанием Th1-лимфоцитов крови ($r = -0,81$; $p = 0,001$).

Для проверки гипотезы о прямом модулирующем эффекте галектинов 1 и 3, экспрессируемых

клетками KPP на дифференцировку CD4⁺ T-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg), было проведено *in vitro* совместное культивирование клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных KPP в присутствии или отсутствии селективных ингибиторов галектинов 1 и 3.

Блокирование галектина-1 селективным ингибитором OTX008 в *in vitro* совместных культурах клеток COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови больных KPP приводило к статистически значимому увеличению экспрессии мРНК ключевого транскрипционного фактора Th1-лимфоцитов T-bet с 1,23 (0,88; 1,60) до 2,28 (1,81; 2,58) о. е., $p = 0,012$ и маркера Th17-лимфоцитов RORC2 с 0,28 (0,23; 0,39) до 1,71 (1,22; 1,83) о. е., $p = 0,012$ по сравнению с соответствующими показателями контрольных сокультур клеток, тогда как уровень экспрессии мРНК Foxp3, регулирующего дифференцировку Treg-клеток, снижался с 6,25 (5,67; 7,45) до 3,48 (2,86; 4,11) о. е., $p = 0,012$ (рис. 3). Добавление селективного ингибитора галектина-3 GB1107 в *in vitro* сокультуры клеток индуцировало однонаправленные изменения изучаемых факторов транскрипции: повышение экспрессии мРНК T-bet с 1,23 (0,88; 1,60) до 2,97 (2,83; 3,4) о. е., $p = 0,012$ и RORC2 с 0,28 (0,23; 0,39) до 0,79 (0,57; 0,99) о. е., $p = 0,012$ на фоне снижения экспрессии мРНК Foxp3 с 6,25 (5,67; 7,45) до 4,86 (4,26; 5,35) о. е., $p = 0,012$ относительно показателей сокультур клеток без внесения ингибиторов (см. рис. 3).

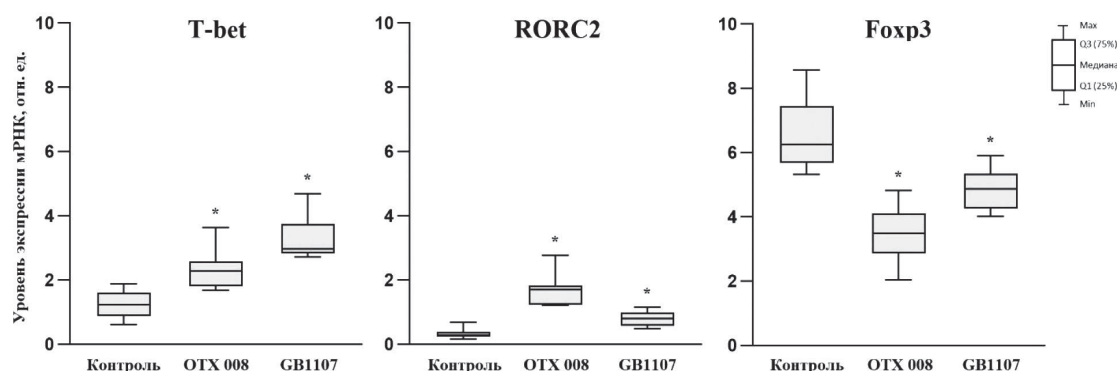


Рис. 3. Экспрессия мРНК транскрипционных факторов T-bet, RORC2 и Foxp3 в *in vitro* культурах клеток, о. е.: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем контрольной сокультуры клеток

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают наличие дисбаланса CD4⁺ T-лимфоцитов крови у больных колоректальным раком, характеризующегося снижением содержания эффекторных субпопуляций (Th1 и Th17) и увеличением пула иммуносупрессивных Treg-клеток.

Обнаруженный нами дефицит циркулирующих CD4⁺ T-bet⁺ Th1-лимфоцитов, наиболее выраженный на поздних стадиях KPP, служит ключевым индикатором системной иммунной дисфункции и может способствовать ускользанию злокачественных клеток от иммунного контроля и прогрессированию новообразования. Известно, что Т-хелперы 1-го типа играют центральную роль в организации эффектив-

ного противоопухолевого иммунного ответа. Путем продукции интерферона (IFN) γ , а также прямого межклеточного контакта, Th1 не только усиливают туморицидный потенциал опухоль-инфильтрирующих CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), но и облегчают презентацию опухолевых антигенов макрофагами и дендритными клетками, а также непосредственно подавляют пролиферацию раковых клеток и опухоль-ассоциированный ангиогенез [14, 15].

Относительное содержание CD4⁺RORC2⁺ Th17-лимфоцитов в крови у больных КРР также оказалось сниженным, в особенности у пациентов с наличием регионарных и отдаленных метастазов. Интерпретация полученных результатов осложняется функциональной пластичностью субпопуляции Th17-лимфоцитов. Некоторые исследователи указывают на преимущественно проопухолевую роль этих клеток (опосредованную IL-17-зависимой индукцией опухоль-ассоциированного воспаления и неоангиогенеза) в патогенезе КРР [16–18]. В литературе имеются данные о способности Th17 в определенных условиях оказывать и противоопухолевое действие за счет рекрутирования CD8⁺ ЦТЛ и нейтрофилов в очаг новообразования [19]. В контексте нашего исследования значительное снижение пула Th17 у пациентов с метастатическим КРР может указывать на общую недостаточность Т-клеточного звена адаптивного иммунитета, несмотря на потенциально протуморогенные свойства этих клеток в локальном микроокружении опухоли.

Параллельно с дефицитом эффекторных Th1- и Th17-лимфоцитов нами было зафиксировано увеличение доли CD4⁺Foxp3⁺ Treg-клеток в крови у больных КРР, достигавшее максимальных значений у пациентов на III и IV стадиях заболевания. Согласно данным современной литературы, Treg являются основными индукторами иммунологической толерантности к опухолевым антигенам. Толерогенный потенциал Treg-клеток опосредован несколькими взаимодополняющими механизмами, включающими секрецию иммуносупрессивных цитокинов (IL (interleukin) 10 и TGF (transforming growth factor) β), прямое цитолитическое действие на эффекторные лимфоциты, экспрессию ингибиторных молекул PD (programmed cell death protein) 1L и CTLA (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) 4, а также угнетение функции антиген-презентирующих клеток [20, 21]. Экспансия Treg в периферическом кровотоке создает барьер для противоопухолевого иммунного ответа и является негативным прогностическим фактором при КРР и других злокачественных новообразованиях [20].

Механизмы системной дисрегуляции Т-клеточного иммунитета при злокачественных опухолях

толстой кишки многообразны. Конкурентное потребление опухолевыми клетками глюкозы и аминокислот нарушает энергетический гомеостаз и пролиферативный потенциал эффекторных Т-лимфоцитов [22], а накопление лактата в результате реализации эффекта Варбурга в клетках новообразования угнетает Т-хелперы 1-го и 17-го типов, одновременно стимулируя функцию Treg [23]. Опухоль-ассоциированное хроническое воспаление, сопровождающееся повышением уровня циркулирующих цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF (tumor necrosis factor) α , приводит к экспансии миелоидных супрессоров и Treg на фоне угнетения ЦТЛ и дисфункции антиген-презентирующих клеток со снижением экспрессии МНС (major histocompatibility complex) II и ко-стимулирующих молекул CD (cluster of differentiation) – CD80/CD86 [24, 25]. Кроме этого, злокачественно трансформированные клетки и элементы опухолевого микроокружения секретируют широкий спектр растворимых медиаторов, включая простагландин E2 (PGE2), аденозин, IL-10 и TGF β , модулирующих активность иммунцитов. [26, 27]. Результаты проведенного нами исследования обосновывают участие галектина-1 и галектина-3, продуцируемых злокачественными клетками, в развитии опухоль-индуцированной иммуносупрессии при КРР.

Отрицательная взаимосвязь плазменной концентрации галектина-1 с относительным количеством CD4⁺T-bet⁺ Th1- и CD4⁺RORC2⁺ Th17-лимфоцитов, и положительная корреляция с содержанием CD4⁺Foxp3⁺ Treg-клеток в периферической крови у больных КРР свидетельствует о возможном системном толерогенном влиянии данного лектина. Известно, что иммуотропное действие галектина-1 опосредуется его связыванием с β -галактозидными остатками мембранных гликопротеинов. Так, взаимодействие галектина-1 с CD45, CD43, CD7 и компонентами Т-клеточного рецептора может индуцировать апоптоз активированных лимфоцитов [28]. Наиболее чувствительными к проапоптотическому эффекту галектина-1 являются Th1- и Th17-лимфоциты, что связано с особенностями гликозилирования их мембранных глюкоконъюгатов, служащих лигандами для этого лектина [28, 29].

В экспериментах *in vitro* показаны и другие механизмы иммуномодулирующего действия галектина-1, включая регуляцию цитокин-секреторной активности, клональной экспансии, а также антиген-зависимой дифференцировки лимфоцитов-мишеней [30]. Последний тезис подтверждается результатами нашего исследования, согласно которым селективное ингибирование галектина-1 в совместной *in vitro* культуре мононуклеарных лейкоцитов

крови больных КРР и клеток аденокарциномы толстой кишки COLO 201 приводило к возрастанию экспрессии мРНК транскрипционных факторов, контролирующих развитие Th1- и Th17-лимфоцитов (T-bet и RORC2 соответственно), и снижению экспрессии транскрипционного фактора Foxp3, определяющего дифференцировку Treg-клеток.

В отличие от галектина-1, плазменный уровень которого у больных КРР был взаимосвязан с относительным содержанием всех изученных субпопуляций Т-лимфоцитов, концентрация галектина-3 коррелировала только с количеством CD4⁺T-bet⁺ Т-хелперов типа 1. Одновременно с этим при совместном культивировании клеток COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов больных КРР селективное блокирование галектина-3 индуцировало изменения, сходные с таковыми (повышение экспрессии мРНК T-bet и RORC2 и угнетение Foxp3) при ингибировании галектина-1. По сведениям литературы, биологическая активность рекомбинантного галектина-3 существенно варьирует в зависимости от его локальной концентрации [31, 32]. При этом галектин-3-опосредованная регуляция жизнеспособности, функции и поляризации Т-лимфоцитов осуществляется не только при непосредственном контакте с клеткой-мишенью, но и через модуляцию активности антиген-презентирующих клеток в периферических тканях [33, 34]. С одной стороны, относительно низкий уровень галектина-3 (в 4,9 раза ниже по сравнению с концентрацией галектина-1) в крови у больных КРР, по-видимому, недостаточен для реализации его прямого толерогенного эффекта в отношении циркулирующего пула Th17- и Treg-лимфоцитов. С другой стороны, в использованной нами *in vitro* Transwell-культуре воспроизводились условия, приближенные к таковым в опухолевом микроокружении, где иммунорегуляторная активность галектина-3 более выражена [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что у больных колоректальным раком высокие концентрации галектина-1 и галектина-3 в крови ассоциированы с проявлением системной супрессии Т-клеточного иммунитета в виде снижения численности циркулирующих в крови Th1- и Th17-лимфоцитов на фоне реципрокного увеличения содержания Treg-клеток. Результаты селективного ингибирования галектинов 1 и 3 в *in vitro* совместной культуре клеток аденокарциномы толстой кишки COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови пациентов с КРР подтверждают прямое модулирующее влияние растворимых форм галектинов 1-го и 3-го типов на экспрессию генов,

контролирующих дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов крови в направлении эффекторного (Th1, Th17) или регуляторного (Treg) фенотипов.

Полученные результаты дополняют современные представления о механизмах иммунного ускользания злокачественных опухолей толстой кишки и обосновывают перспективы таргетного блокирования галектина-1 и галектина-3 в комбинации с существующими методами иммунотерапии колоректального рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820.
2. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;325(7):669–685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
3. Li C., Li J. Dysregulation of systemic immunity in colorectal cancer and its clinical applications as biomarkers and therapeutics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2024;204:104543. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104543.
4. Hiam-Galvez K.J., Allen B.M., Spitzer M.H. Systemic immunity in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2021;21(6):345–359. DOI: 10.1038/s41568-021-00347-z.
5. Xu L., Zou C., Zhang S., Chu T.S.M., Zhang Y., Chen W. et al. Reshaping the systemic tumor immune environment (STIE) and tumor immune microenvironment (TIME) to enhance immunotherapy efficacy in solid tumors. *J. Hematol. Oncol.* 2022;15(1):87. DOI: 10.1186/s13045-022-01307-2.
6. Spitzer M.H., Carmi Y., Reticker-Flynn N.E., Kwek S.S., Madhireddy D., Martins M.M. et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell.* 2017;168(3):487–502. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.022.
7. Huber V., Camisaschi C., Berzi A., Ferro S., Lugini L., Triulzi T. et al. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin. Cancer Biol.* 2017;43:74–89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.
8. Liu X., Yin L., Shen S., Hou Y. Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies. *Genes Dis.* 2021;10(1):151–164. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.09.006.
9. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Романова Е.В., Курносенко А.В. и др. Особенности экспрессии галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(4):45–53. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53.
10. Thijssen V.L., Heusschen R., Caers J., Griffioen A.W. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1855(2):235–247. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.03.003.
11. Kapetanakis N.I., Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. *Front. Immunol.* 2023;14:1145268. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1145268.

12. Chung H., Gyu-Mi P., Na Y.R., Lee Y.S., Choi H., Seok S.H. Comprehensive characterization of early-programmed tumor microenvironment by tumor-associated macrophages reveals galectin-1 as an immune modulatory target in breast cancer. *Theranostics*. 2024;14:843–860. DOI: 10.7150/thno.88917.
13. Dalotto-Moreno T., Croci D.O., Cerliani J.P., Martinez-Allo V.C., Dergan-Dylon S., Méndez-Huergo S.P. et al. Targeting galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. *Cancer Res*. 2013;73(4):1107–1117. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2418.
14. Knutson K.L., Disis M.L. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005;54(8):721–728. DOI: 10.1007/s00262-004-0653-2.
15. Nonaka K., Saio M., Umemura N., Kikuchi A., Takahashi T., Osada S. et al. Th1 polarization in the tumor microenvironment upregulates the myeloid-derived suppressor-like function of macrophages. *Cell. Immunol.* 2021;369:104437. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104437.
16. Cui G. TH9, TH17, and TH22 cell subsets and their main cytokine products in the pathogenesis of colorectal cancer. *Front. Oncol.* 2019;9:1002. DOI: 10.3389/fonc.2019.01002.
17. Amicarella F., Muraro M.G., Hirt C., Cremonesi E., Padovan E., Mele V. et al. Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(4):692–704. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310016.
18. Fesneau O., Thevin V., Pinet V., Goldsmith C., Vieille B., M'Homa Soudja S. et al. An intestinal TH17 cell-derived subset can initiate cancer. *Nat. Immunol.* 2024;25(9):1637–1649. DOI: 10.1038/s41590-024-01909-7.
19. Anvar M.T., Rashidan K., Arsam N., Rasouli-Saravani A., Yadegari H., Ahmadi A. et al. Th17 cell function in cancers: immunosuppressive agents or anti-tumor allies? *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):355. DOI: 10.1186/s12935-024-03525-9.
20. Liu Z., Zhou J., Wu S., Chen Z., Wu S., Chen L. et al. Why Treg should be the focus of cancer immunotherapy: The latest thought. *Biomed. Pharmacother.* 2023;168:115142. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115142.
21. Huppert L.A., Green M.D., Kim L., Chow C., Leyfman Y., Daud A.I. et al. Tissue-specific Tregs in cancer metastasis: opportunities for precision immunotherapy. *Cell. Mol. Immunol.* 2022;19(1):33–45. DOI: 10.1038/s41423-021-00742-4.
22. Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020;368(6487):eaaw5473. DOI: 10.1126/science.aaw5473.
23. Nong S., Han X., Xiang Y., Qian Y., Wei Y., Zhang T. et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics. *Med. Comm.* 2023;4(2):e218. DOI: 10.1002/mco2.218.
24. Aguilar-Cazares D., Chavez-Dominguez R., Marroquin-Muciño M., Perez-Medina M., Benito-Lopez J.J., Camarena A. et al. The systemic-level repercussions of cancer-associated inflammation mediators produced in the tumor microenvironment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:929572. DOI: 10.3389/fendo.2022.929572.
25. Tuomisto A.E., Mäkinen M.J., Väyrynen J.P. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(31):4383–4404. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4383.
26. Ercolano G., Garcia-Garijo A., Salomé B., Gomez-Cadena A., Vanoni G., Mastelic-Gavillet B. et al. Immunosuppressive mediators impair proinflammatory innate lymphoid cell function in human malignant melanoma. *Cancer Immunol. Res.* 2020;8(4):556–564. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0504.
27. Lacher S.B., Dörr J., de Almeida G.P., Hönninger J., Bayerl F., Hirschberger A. et al. PGE2 limits effector expansion of tumour-infiltrating stem-like CD8+ T cells. *Nature*. 2024;629(8011):417–425. DOI: 10.1038/s41586-024-07254-x.
28. Stillman B.N., Hsu D.K., Pang M., Brewer C.F., Johnson P., Liu F.T. et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J. Immunol.* 2006;176(2):778–789. DOI: 10.4049/jimmunol.176.2.778.
29. Cedeno-Laurent F., Dimitroff C.J. Galectin-1 research in T cell immunity: past, present and future. *Clin. Immunol.* 2012;142(2):107–116. DOI: 10.1016/j.clim.2011.09.011.
30. Liu F.T., Stowell S.R. The role of galectins in immunity and infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23(8):479–494. DOI: 10.1038/s41577-022-00829-7.
31. Васильева О.А., Якушина В.Д., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Таширева Л.А., Старикова Е.Г. и др. Регуляция экспрессии генов транскрипционных факторов дифференцировки Т-лимфоцитов CD4+ галектином-3 *in vitro*. *Молекулярная биология*. 2013;47:1004–1010. DOI: 10.7868/s0026898413060165.
32. Tsai H.F., Wu C.S., Chen Y.L., Liao H.J., Chyuan I.T., Hsu P.N. Galectin-3 suppresses mucosal inflammation and reduces disease severity in experimental colitis. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2016;94:545–556. DOI: 10.1007/s00109-015-1368-x.
33. Kouo T., Huang L., Pucsek A.B., Cao M., Solt S., Armstrong T. et al. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol. Res.* 2015;3(4):412–423. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0150.
34. Schroeder J.T., Adeosun A.A., Bieneman A.P. Epithelial cell-associated galectin-3 activates human dendritic cell subtypes for pro-inflammatory cytokines. *Front. Immunol.* 2020;11:524826. DOI: 10.3389/fimmu.2020.524826.
35. Farhad M., Rolig A.S., Redmond W.L. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1434467. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1434467.
36. Ruvolo P.P. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1863(3):427–437. DOI: 10.1016/j.bbamer.2015.08.008.

Вклад авторов

Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Полетика В.С., Колобовникова Ю.В. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи. Уразова О.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации. Все члены группы отвечают критериям и требованиям для авторов.

Информация об авторах

Полетика Вадим Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, vpoletika@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2005-305X>

Рейнгардт Глеб Вадимович – врач-онколог, ТООД, г. Томск, glebreynardt@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3148-0900>

Курносенко Анна Васильевна – ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ; врач-онколог, ТООД, г. Томск, kurnosenko.av@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3210-0298>

Колобовникова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, kolobovnikova.julia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

(✉) **Полетика Вадим Сергеевич**, vpoletika@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025;
одобрена после рецензирования 10.09.2025;
принята к публикации 10.10.2025

УДК 616.24-006.6-074:612.231

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-87-94>

Диагностика рака легкого на основе анализа летучих маркеров в выдыхаемом воздухе

Родионов Е.О.^{1,2}, Подолько Д.В.¹, Обходский А.В.³, Обходская Е.В.⁴, Миллер С.В.¹, Кульбакин Д.Е.¹, Сачков В.И.⁴, Попов А.С.⁴, Лаконкин В.С.³, Чернов В.И.^{1,3,5}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

⁵ Национальный исследовательский центр (НИЦ) «Курчатовский институт»
Россия, 123098, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить диагностическую эффективность разработанного газоаналитического сенсорного комплекса в сочетании с алгоритмами искусственной нейронной сети для выявления рака легкого по маркерным летучим органическим соединениям в выдыхаемом воздухе.

Материалы и методы. В исследуемую группу включены 53 пробы выдыхаемого воздуха от пациентов с морфологически подтвержденным раком легкого I–IV стадий. Контрольная группа ($n = 47$) состояла из лиц, не имеющих на момент включения в исследование признаков онкологических заболеваний по данным анамнеза и (или) предшествующих диагностических мероприятий. Исследование проводилось с помощью разработанного мультисенсорного газоаналитического комплекса, состоящего из набора полупроводниковых сенсоров и реализующего алгоритмы нейро-сетевой обработки данных.

Результаты. Полученные при проведении экспериментов по классификации пациентов с раком легкого и здоровых добровольцев результаты показывают наличие явных признаков различия в пробах выдыхаемого воздуха. Точность составила 95,8 %, чувствительность – 98,1% и специфичность – 93,6%. В серии экспериментов с равным распределением стадий (I–II и III–IV) средняя точность классификации составила 75%, чувствительность и специфичность – 65–80%. Подготовленные и неподготовленные пациенты демонстрировали сопоставимые результаты, что подтверждает воспроизводимость метода. Уровень точности 75% позволяет различать пробы от пациентов с ранними и поздними стадиями заболевания.

Заключение. Разработанный комплекс демонстрирует высокую диагностическую эффективность, превосходящую существующие методы, включая низкодозную компьютерную томографию. Полученные данные подтверждают перспективность технологии как для раннего выявления, так и для стадирования рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, выдыхаемый воздух, летучие органические соединения, сенсорный газоаналитический комплекс, неинвазивная диагностика, нейронная сеть

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

✉ Родионов Евгений Олегович, Rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00177, <https://rscf.ru/project/23-15-00177>.

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 3а от 25.03.2020).

Для цитирования: Родионов Е.О., Подолько Д.В., Обходский А.В., Обходская Е.В., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Сачков В.И., Попов А.С., Лаконкин В.С., Чернов В.И. Диагностика рака легкого на основе анализа летучих маркеров в выдыхаемом воздухе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):87–94. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-87-94>.

Lung cancer diagnosis based on the analysis of volatile markers in exhaled breath

Rodionov E.O.^{1,2}, Podolko D.V.¹, Obkhodskiy A.V.³, Obkhodskaya E.V.⁴, Miller S.V.¹, Kulbakin D.E.¹, Sachkov V.I.⁴, Popov A.S.⁴, Lakonkin V.S.³, Chernov V.I.^{1,3,5}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

³ National Research Tomsk Polytechnic University
30 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation

⁴ National Research Tomsk State University
36 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation

⁵ National Research Center «Kurchatov Institute»
1 Academician Kurchatov St., 123098 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the diagnostic accuracy of a developed gas analysis sensor system combined with neural network algorithms for detecting lung cancer based on volatile organic compounds in exhaled breath.

Materials and methods. The study group included 53 exhaled breath samples from patients with morphologically confirmed stage I–IV lung cancer. The control group ($n = 47$) consisted of individuals with no history or prior diagnostic findings of cancers at the time of enrollment. The study was conducted using the developed Multisensory Gas Analysis System, comprising an array of semiconductor sensors and implementing neural network data processing algorithms.

Results. The experimental results of classifying lung cancer patients and healthy volunteers demonstrated distinct differences in the exhaled breath samples. The system achieved the accuracy of 95.8%, sensitivity of 98.1%, and specificity of 93.6%. In a series of experiments with balanced stage distribution (stages I–II vs. stages III–IV), the mean classification accuracy was 75%, with sensitivity and specificity ranging from 65 to 80%. Both prepped and non-prepped patients showed comparable results, confirming the reproducibility of the method. The accuracy level of 75% allowed for the differentiation between early- and late-stage disease samples.

Conclusion. The developed system demonstrates high diagnostic performance, surpassing existing methods, including low-dose computed tomography. The findings support the potential of this technology for both early detection and staging of lung cancer.

Keywords: lung cancer, exhaled breath, volatile organic compounds, sensory gas analysis system, non-invasive diagnosis, neural network

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00177, available at <https://rscf.ru/project/23-15-00177>.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Minutes No. 3a dated March 25, 2020).

For citation: Rodionov E.O., Podolko D.V., Obkhodskiy A.V., Obkhodskaya E.V., Miller S.V., Kulbakin D.E., Sachkov V.I., Popov A.S., Lakonkin V.S., Chernov V.I. Lung cancer diagnosis based on analysis of volatile markers in exhaled breath. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):87–94. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-87-94>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, характеризующуюся высокой заболеваемостью и смертностью, что во многом связано с поздней диагностикой, когда болезнь часто достигает распространенных стадий [1, 2].

Традиционные методы медицинской визуализации часто не позволяют выявить заболевание на ранних, потенциально излечимых стадиях. В связи с этим существует острая потребность в неинвазивных, быстрых и экономически эффективных скрининговых инструментах, способных улучшить раннюю диагностику рака легкого и клинические исходы.

Анализ выдыхаемого воздуха – это перспективный неинвазивный диагностический метод, основанный на исследовании сложной смеси летучих органических соединений (ЛОС), содержащихся в выдохе человека, с целью получения информации о метаболическом состоянии организма. Данный метод базируется на предположении, что в процессе метаболизма образуются различные ЛОС, состав и концентрация которых могут изменяться при наличии патологических процессов, отражая происходящие изменения на клеточном и системном уровнях [3]. При раке легкого эти изменения обусловлены главным образом усилением окислительного стресса, воспаления и перекисного окисления липидов, что проявляется повышением уровня алканов, альдегидов, кетонов и спиртов. Эти вещества могут служить потенциальными биомаркерами для ранней диагностики, позволяя дифференцировать злокачественные и доброкачественные процессы, а также определять стадию болезни [4, 5]. Однако для внедрения метода в клиническую практику необходима тщательная валидация выявленных биомаркеров с учетом генетических, экологических и поведенческих факторов, которые могут влиять на их профиль в различных популяциях.

Традиционные методы идентификации отдельных ЛОС, такие как газовая хроматография или масс-спектрометрия, обладают высокой специфичностью, но требуют значительных временных и финансовых затрат. В отличие от них, электронный нос позволяет в режиме реального времени анализировать характерные профили ЛОС, что делает его перспективным инструментом для применения непосредственно в клинической практике. Эта технология особенно ценна для оперативной диагностики, поскольку сочетает высокую скорость анализа с возможностью выявления патологических изменений на ранних стадиях по характерным метаболическим «отпечаткам» в выдыхаемом воздухе [6].

Цель исследования – определение диагностической эффективности разработанного газоаналитического сенсорного комплекса в сочетании с алгоритмами искусственной нейронной сети для выявления рака легкого по маркерным летучим органическим соединениям в выдыхаемом воздухе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании по классификации пациентов с раком легкого и здоровых добровольцев в возрасте от 35 до 80 лет в период 2023–2025 гг. использовались верифицированные пробы выдыхаемого воздуха в количестве 100 штук. Они отобраны как достоверные из общего набора, насчитывающего более 250 проб выдоха. Все участники были распределены на две группы: основную (исследуемую) и контрольную. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 3а от 25.03.2020). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследуемую группу были включены 53 пробы от пациентов с морфологически подтвержденным злокачественным новообразованием легкого I–IV стадий (T1–4N0–3M0–1). Контрольная группа ($n = 47$) состояла из лиц, не имеющих на момент

включения в исследование признаков онкологических заболеваний по данным анамнеза и (или) предшествующих диагностических мероприятий. В обе подгруппы включены пробы, полученные от подготовленных и неподготовленных добровольцев в соотношении в среднем 50 : 50%. При формировании исследуемых подгрупп основное внимание уделялось равномерному распределению количества проб между подгруппами и внутри каждой отдельной подгруппы по возрасту, полу, факту подготовки добровольца и пациента к отбору пробы и стадиям заболевания.

Критерии включения в исследование: гистологически верифицированный рак легкого (для исследуемой группы); отсутствие декомпенсированной соматической патологии; возраст старше 18 лет на момент проведения исследования. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; указание на онкопатологию в анамнезе (для контрольной группы); возраст младше 18 лет; острая фаза инфекционного заболевания; антибиотикотерапия за последние 30 дней; декомпенсированная сопутствующая патология; беременность и лактация. Всем пациентам исследуемой группы, согласно клиническим рекомендациям по лечению и диагностике рака легкого, выполнено обследование с целью определения распространенности опухолевого процесса [7].

Согласно разработанной ранее методике отбора проб, в качестве образцов биоматериала для проведения экспериментальных исследований мы использовали выдыхаемый воздух [8]. Сбор выдыхаемого воздуха проводился в стерильные полимерные мешки объемом 5 л с использованием двух методик. Для получения подготовленных проб участники за 6 ч до анализа воздерживались от приема пищи (кроме воды), использования парфюмерно-гигиенических средств, курения и чистки зубов, при этом забор осуществлялся утром сразу после пробуждения. Неподготовленные пробы отбирались во второй половине дня без каких-либо ограничений в питании, гигиене или повседневной активности пациентов.

Исследование проводилось с помощью мульти-сенсорного газоаналитического комплекса, оснащенного 24 газовыми датчиками и одним датчиком влажности. Данный комплекс состоит из набора полупроводниковых сенсоров и реализует алгоритмы нейросетевой обработки данных. Обученная искусственная нейронная сеть распознает и отличает составные молекулярные паттерны, содержащиеся в образцах выдыхаемого воздуха пациентов с патологическими процессами от образцов выдыхаемого воздуха здоровых людей.

Использовалась искусственная нейронная сеть с архитектурой многослойного персептрона. Входные

данные представляли собой оцифрованные сигналы от полупроводниковых газовых сенсоров газоаналитического комплекса, сгруппированные по соответствующим классам обследуемых.

На обработку данные поступали сначала в виде XML-файлов (eXtensible Markup Language), каждому из которых соответствует одна проба выдыхаемого воздуха. Файл содержал информацию о результатах, измеренных датчиками, в виде набора целочисленных значений кодов аналого-цифрового преобразования с единым диапазоном изменения всех сигналов от 0 до 1023.

Поскольку XML-файл содержит большое количество данных, которые нецелесообразно применять в нейросетевой обработке в полном объеме, проводится их преобразование в единый текстовый файл. В текстовом файле содержится информация о количестве больных пациентов и здоровых добровольцев, участвующих в эксперименте, размерность входного и выходного слоя нейронной сети, массив данных, полученный отношением последней из десяти волн сигнала в режиме термоциклирования к первой волне. Так повторяется для всех подряд сенсоров и всех участвующих в процессе синтеза нейронной сети добровольцев. Чем больше данных о добровольцах включает текстовый файл, тем больше времени занимает проведение эксперимента.

Для одной настройки нейронной сети проводится более 10 опытов с генерацией ее параметров. В условиях эксперимента требовалось обучать и тестировать много нейронных сетей с различными параметрами, что также приводило к увеличению времени, затрачиваемого на проведение всей серии экспериментов. Для уменьшения объема данных без ущерба для точности нейронной сети массивы значений из исходных XML-файлов прореживались. Это позволило уменьшить размерность входного слоя нейронной сети в пять раз без потери качества ее работы. Таким образом, показания от каждого отдельного датчика включали по 18 значений, а по отдельной пробе выдыхаемого воздуха 432 значения. Таким образом, размерность входного слоя нейронной сети составляла 432, а размер выходного слоя – 2. В выходном слое нейронной сети возможны два случая: (1, 0) – доброволец здоров, (0, 1) – доброволец болен [8].

Визуализацию и оценку кластеризации многомерных данных выполняли с помощью алгоритма t-SNE (англ. t-distributed Stochastic Neighbor Embedding, стохастическое вложение соседей с t-распределением) [9], который проецирует высокоразмерные объекты в двумерное пространство, сохраняя топологические взаимосвязи. При этом схожие объекты отображаются близко расположенными точками, а

различимые – удаленными друг от друга. Качество классификации нейронной сети оценивали методом ROC-анализа (англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника), что позволило объективно определить диагностическую эффективность предложенного подхода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении экспериментов по обучению нейронной сети были подобраны архитектура и гиперпараметры, которые обеспечивали процесс классификации проб выдыхаемого воздуха для двух наборов данных в среднем с точностью 92%. В отдельных опытах по формированию нейронной сети и ее обучению специфичность и чувствительность достигали 96%. В ходе предварительного анализа массивов значений с помощью диаграммы t-SNE-распределения с точечной визуализацией заметно значительное отличие проб выдыхаемого воздуха в двух подгруппах (рис. 1).

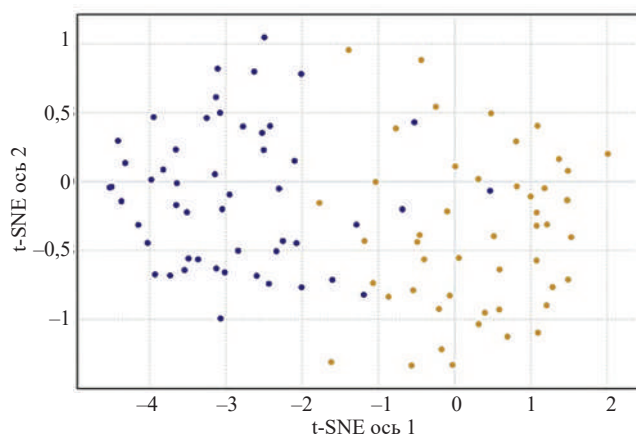


Рис. 1. Распределение проб выдыхаемого воздуха для здоровых добровольцев и пациентов с раком легкого по алгоритму t-SNE (алгоритм понижения размерности данных, определяющий расстояние между объектами как меру их сходства)

По результатам серии из 50 опытов по дифференцированию подгрупп здоровых добровольцев и пациентов с раком легкого среднее значение параметра AUC (англ. area under curve, площадь под кривой) превышало значение 0,9 и график ROC-кривой стремился к 1 (рис. 2), что говорит о наличии признака дифференцирования и эффективной работы модели нейронной сети для классификации набора проб выдыхаемого воздуха.

При оценке качества работы нейронной сети проводилась перекрестная проверка и определен оптимальный порог классификации на уровне 0,24, который обеспечивал установление равномерного баланса между ложноотрицательными и ложнополо-

жительными результатами при разном количестве проб в подгруппах. На рис. 3 представлены результаты проверки в виде диаграммы распределения проб от исследуемых подгрупп.

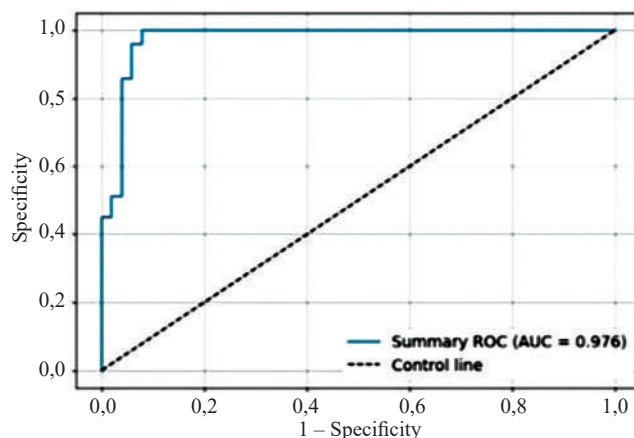


Рис. 2. Оценка качества обучения нейронной сети для классификации проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с раком легкого

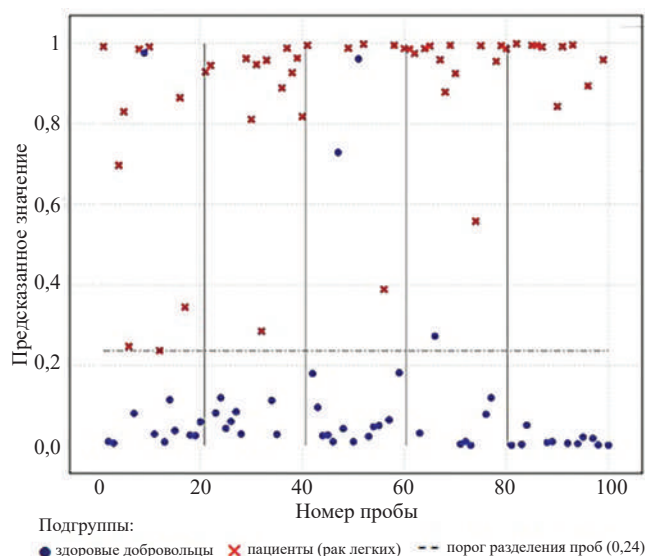


Рис. 3. Распределение проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с раком легкого в результате проведения перекрестной проверки на всем наборе данных

Полученные при проведении экспериментов по классификации пациентов с раком легкого и здоровых добровольцев результаты показывают наличие явных признаков дифференцирования в пробах выдыхаемого воздуха. Точность составила 95,8%, чувствительность – 98,1% и специфичность – 93,6%. Это определяет перспективу дальнейшего развития и широкого применения метода диагностики рака легкого на основе анализа выдыхаемого воздуха в медицинской практике.

В рамках рассматриваемого исследования также проводились эксперименты по определению возможности дифференцирования проб выдыхаемого воздуха от 55 подготовленных и 54 неподготовленных пациентов с раком легкого. По результатам серии из 50 опытов среднее значение параметра AUC составило 0,7 и график ROC-кривой стремился к 1 (рис. 4). Средняя точность классификатора в серии этих опытов составила 65%, а показатели специфичности и чувствительности принимали значения в диапазоне от 60 до 72%. Полученные результаты показывают незначительное отличие состава выдыхаемого воздуха у подготовленных и неподготовленных пациентов с раком легкого и применение методики подготовки пациентов может позволить хоть и незначительно, но увеличить точность классификации проб выдыхаемого воздуха для подгрупп подготовленных здоровых добровольцев и пациентов с раком легкого. При таком подходе применение методики подготовки обследуемых людей, несомненно, приведет к усложнению процедуры отбора проб.

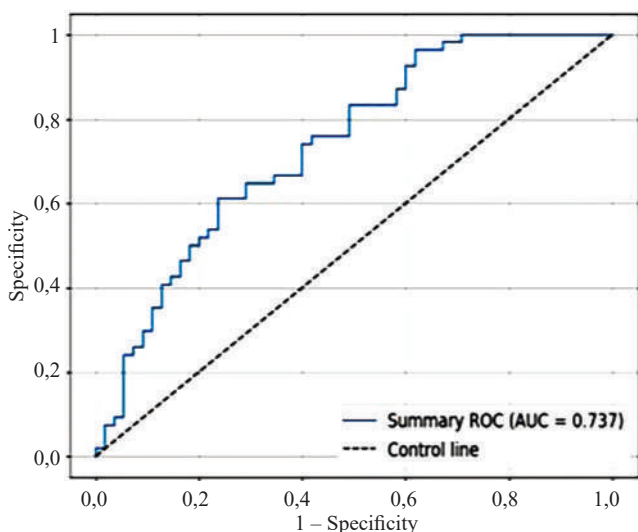


Рис. 4. Оценка качества обучения нейронной сети для классификации проб выдыхаемого воздуха от подготовленных и неподготовленных пациентов с раком легкого

Наряду с исследованием эффективности классификации проб от подготовленных и неподготовленных пациентов с раком легкого проводились численные эксперименты по выявлению схожести проб выдыхаемого воздуха от пациентов с раком легкого разных стадий. Набор исследуемых проб от пациентов с раком легкого разделялся на две подгруппы: с I–II стадией и III–IV стадией заболевания. Исследования проводились отдельно для подготовленных и неподготовленных пациентов с раком легкого.

В отдельных экспериментах для подготовленных и неподготовленных пациентов соотношение

количества проб I–II и III–IV стадий заболевания было одинаковым и составило 31 и 24 соответственно. Средняя точность классификатора в серии из 50 опытов составила 75%, а показатели специфичности и чувствительности распределены в диапазоне от 65 до 80%. Для подготовленных и неподготовленных пациентов были получены в среднем одинаковые показатели точности классификации, а также показатели специфичности и чувствительности. Достижение среднего значения точности классификации на уровне 75% показывает значительное отличие проб выдыхаемого для пациентов с раком легкого I–II и III–IV стадий. Эти результаты указывают на обеспечение дальнейшей возможности не только повышения точности метода выявления людей со злокачественными новообразованиями легкого на ранних стадиях, но и определения стадии заболевания при последовательном применении нейросетевых классификаторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартные методы ранней диагностики рака легкого включают рентгенографию органов грудной клетки и компьютерную томографию. Однако рентгенография, используемая для скрининга, характеризуется низкой чувствительностью и высоким процентом ложноотрицательных результатов из-за ограниченного качества изображений. Низкодозная компьютерная томография (НДКТ) обеспечивает более детальную визуализацию и обладает высокой диагностической ценностью [10]. Американское онкологическое общество рекомендует ежегодный скрининг с помощью НДКТ для пациентов высокого риска (курящих или бывших курильщиков) в возрасте 50–80 лет с индексом курения ≥ 20 пачек/лет, что позволяет снизить смертность на 20% по сравнению с рентгенографией [11].

Несмотря на доказанную эффективность НДКТ, метод имеет существенные ограничения, включая проблему гипердиагностики (выявление клинически незначимых изменений), высокую долю ложноположительных результатов, приводящих к ненужным инвазивным процедурам, а также необходимость привлечения мультидисциплинарной команды специалистов для интерпретации находок. Дополнительными препятствиями для широкого внедрения являются ограниченная доступность оборудования, необходимость в квалифицированном персонале и высокая стоимость скрининговых программ. Эти факторы существенно затрудняют реализацию массового скрининга рака легкого даже в странах с развитой системой здравоохранения [12].

Количественный и качественный анализ летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе

рассматривается как перспективный неинвазивный метод ранней диагностики рака легкого. Электронный нос демонстрирует стабильно хорошие результаты в выявлении рака легкого в популяциях с низкой и средней распространенностью заболевания (5,4–22%) [13].

Все исследования, касающиеся немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, показали значимые результаты, хотя с широким разбросом показателей чувствительности (71–99%) и специфичности (13–100%) [6]. В сочетании с искусственным интеллектом (ИИ) электронный нос способен выполнять анализ в реальном времени и давать предиктивную оценку наличия опухолевого процесса [14]. Несмотря на эти достижения, сочетание ИИ и биосенсоров для скрининга рака легкого остается малоизученным, что требует дальнейших исследований для повышения их практической применимости в клинической практике. Недостаточная воспроизводимость, нестабильность отклика сенсоров и влияние внешней среды ограничивают их применение в клинической практике.

Разработанный мультисенсорный газоаналитический комплекс представляет собой биосенсорную систему, основанную на полупроводниковых материалах, интегрированную с модулями машинного обучения. В проведенном исследовании продемонстрировано, что комплекс обеспечивает очень высокие показатели чувствительности и специфичности (98,1 и 93,6% соответственно). Эти показатели превосходят как НДКТ (чувствительность ~93%, специфичность ~73%), так и существующие аналоги электронных носов.

По сравнению с НДКТ разработанный комплекс обладает несколькими существенными клиническими преимуществами: неинвазивность и отсутствие радиационной нагрузки, оперативность получения анализа, низкая стоимость одного теста, что позволяет делать массовый скрининг, возможность динамического мониторинга, включая повторные обследования без вреда для пациента. Кроме того, портативность устройства и простота эксплуатации позволяют применять его в амбулаторных и даже поликлинических условиях, включая труднодоступные регионы с ограниченными диагностическими возможностями.

Ключевым преимуществом комплекса является высокая селективность за счет многослойной архитектуры сенсорного массива, способной различать минимальные колебания в составе ЛОС. Использование алгоритмов с применением искусственного интеллекта на этапе обработки данных обеспечивает устойчивость к шумам и артефактам, а также адаптацию под различия в образах дыхания,

обусловленные индивидуальными особенностями пациентов (возраст, курение, сопутствующая патология). Валидация алгоритма в зависимости от подготовленности проб продемонстрировала устойчивость результатов и низкий уровень межсерийной вариабельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ выдыхаемого воздуха становится перспективным диагностическим инструментом для раннего выявления и мониторинга рака легкого, особенно на начальных стадиях заболевания. Разработанный сенсорный газоаналитический комплекс демонстрирует клинически значимое преимущество по сравнению с текущими методами раннего выявления рака легкого. Сочетание высокой точности, доступности и удобства использования делает его перспективным инструментом для внедрения в программы скрининга и персонализированной диагностики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Миллер С.В., Фролова И.Г., Величко С.А., Тузиков С.А., Байдала П.Г., Полищук Т.В. и др. Одиночные округлые образования в легком, тактика ведения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(С1):80–82.
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(3):229–263. DOI:10.3322/caac.21834.
3. Binson V.A., Thomas S., Subramoniam M. Non-invasive detection of early-stage lung cancer through exhaled breath volatile organic compound analysis. *Med. Gas. Res.* 2025;15(2):198–199. DOI: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00101.
4. Binson V.A., Mathew P., Thomas S., Mathew L. Detection of lung cancer and stages via breath analysis using a self-made electronic nose device. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2024;24(4):341–353. DOI: 10.1080/14737159.2024.2316755.
5. Buma A.I.G., Muntinghe-Wagenaar M.B., van der Noort V., de Vries R., Schuurbijs M.M.F., Sterk P.J. et al. Lung cancer detection by electronic nose analysis of exhaled breath: a multicentre prospective external validation study. *Ann. Oncol.* 2025;31:S0923-7534(25)00125-5. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.03.013.
6. Van der Sar I.G., Wijbenga N., Nakshbandi G., Aerts J.G.J.V., Manintveld O.C., Wijsenbeek M.S. et al. The smell of lung disease: a review of the current status of electronic nose technology. *Respir. Res.* 2021;22(1):246. DOI: 10.1186/s12931-021-01835-4.
7. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимиров Л.Ю. и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. *Современная онкология*. 2022;24(3):269–304. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201848.
8. Chernov V.I., Choyzonov E.L., Kulbakin D.E., Menkova E.N., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V. et al. Non-invasive di-

- agnosis of malignancies based on the analysis of markers in exhaled air. *Diagnostics*. 2020;10(11):934. DOI: 10.3390/diagnostics10110934.
9. Van der Maaten L.J.P., Hinton G.E. Visualizing high-dimensional data using t-SNE. *J. Machine Learning Res.* 2008;9:2579–2605.
10. Hunger T., Wanka-Pail E., Brix G., Griebel J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2021;11(6):1040. DOI: 10.3390/diagnostics11061040.
11. Wolf A.M.D., Oeffinger K.C., Shih T.Y., Walter L.C., Church T.R., Fontham E.T.H. et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(1):50–81. DOI: 10.3322/caac.21811.
12. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., Nagle M., Clark S.D., Weber R.P. et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(10):971–987. DOI: 10.1001/jama.2021.0377. PMID: 33687468.
13. Rocco G., Pennazza G., Tan K.S., Vanstraelen S., Santonico M., Corba R.J. et al. A real-world assessment of stage I lung cancer through electronic nose technology. *J. Thorac. Oncol.* 2024;19(9):1272–1283. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.05.006.
14. Ng X.J.K., Mohd Khairuddin A.S., Liu H.C., Loh T.C., Tan J.L., Khor S.M. et al. Artificial intelligence-assisted point-of-care devices for lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2025;570:120191. DOI: 10.1016/j.cca.2025.120191.

Вклад авторов

Родионов Е.О. – анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи. Подолько Д.В., Кульбакин Д.Е., Миллер С.В. – сбор материала, обработка результатов. Обходская Е.В., Обходский А.В. – разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов. Сачков В.И., Чернов В.И. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания. Попов А.С. – разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов. Лаконкин В.С. – анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Родионов Евгений Олегович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент кафедры онкологии, СибГМУ, г. Томск, Rodionov_eo@oncology.tomsk.ru, 0000-0003-4980-8986

Подолько Данил Владиславович – врач-онколог, отделение торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент кафедры онкологии, СибГМУ, г. Томск, danya_95rid@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7725-176X>

Обходский Артем Викторович – канд. техн. наук, доцент, инженерная школа ядерных технологий, НИ ТПУ, г. Томск, art707@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3996-0573>

Обходская Елена Владимировна – канд. техн. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория химических технологий, химический факультет, НИ ТПУ, г. Томск, fil330a@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0708-7765>

Миллер Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. отделением торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, millersv1309@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

Кульбакин Денис Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отделением опухолей головы и шеи, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kulbakin_d@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

Сачков Виктор Иванович – д-р хим. наук, зав. лабораторией химических технологий, химический факультет, НИ ТПУ, г. Томск, vicsachkov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7866-274X>

Попов Александр Сергеевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория химических технологий, химический факультет, НИ ТПУ, г. Томск, popovas@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-1728>

Лаконкин Владислав Сергеевич – студент 4-го курса, отделение ядерно-топливного цикла, НИ ТПУ, г. Томск, vsl13@tpu.ru, <http://orcid.org/0009-0002-4008-1012>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. отделением радионуклидной терапии и диагностики, заместитель директора по научной и инновационной работе, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; руководитель стратегической ставки «Инженерия здоровья», НИ ТПУ, г. Томск; начальник отдела развития радионуклидных технологий, Научно-образовательный медицинский центр ядерной медицины, НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8753-7916>

(✉) Родионов Евгений Олегович, Rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Поступила в редакцию 30.06.2025;
одобрена после рецензирования 05.07.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 577.27:615.275.4:547.992.2-032.34
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-95-103>

Влияние гуминовых кислот торфа на фагоцитарную активность клеток врожденного иммунитета и гуморальный иммунный ответ

Трофимова Е.С.^{1,2}, Зыкова М.В.², Лигачева А.А.¹, Селиванова Н.С.^{1,2}, Данилец М.Г.¹, Карнаухова Е.А.¹, Шерстобоев Е.Ю.¹, Белоусов М.В.²

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга), Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ)
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния курсового введения гуминовых кислот торфа болот Томской области на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов крови мышей и тимусзависимый гуморальный иммунный ответ, вызванный введением эритроцитов барана.

Материалы и методы. Использовались следующие иммунологические методы: изучение фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов и нейтрофилов крови мышей, определение количества антителообразующих клеток (АОК) в селезенках мышей, измерение уровня антител к эритроцитам барана в сыворотке крови мышей с помощью реакции гемагглютинации после курсового введения образцов торфяных гуминовых кислот. В эксперименте использовали 70 самок мышей линии C57BL/6J в возрасте 7–8 нед.

Результаты. Курсовое введение всех исследуемых образцов гуминовых кислот приводило к увеличению числа фагоцитов и интенсивности поглощения ими частиц. Два из трех образцов усиливали гуморальный иммунный ответ, индуцированный введением эритроцитов барана, который проявлялся увеличением числа АОК в селезенках и титра гемагглютининов в сыворотке крови.

Заключение. Образцы гуминовых кислот, влияющие на фагоцитарную функцию макрофагов и нейтрофилов и усиливающие гуморальный иммунный ответ, могут послужить основой для разработки новых терапевтических средств для лечения иммунодефицитных состояний.

Ключевые слова: гуминовые кислоты, фагоцитоз, перитонеальные макрофаги, нейтрофилы, гуморальный иммунный ответ, антителообразующие клетки, гемагглютинины

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения РФ № 056-00071-22-02.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (протокол № 227012024 от 01.02.2024).

Для цитирования: Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Лигачева А.А., Селиванова Н.С., Данилец М.Г., Карнаухова Е.А., Шерстобоев Е.Ю., Белоусов М.В. Влияние гуминовых кислот торфа на фагоцитарную активность клеток врожденного иммунитета и гуморальный иммунный ответ. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):95–103. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-95-103>.

Effects of peat humic acids on phagocytic activity of innate immunity cells and humoral immune response

Trofimova E.S.^{1,2}, Zykova M.V.², Ligacheva A.A.¹, Selivanova N.S.^{1,2}, Danilets M.G.¹, Karnaukhova E.A.¹, Sherstoboev E.Yu.¹, Belousov M.V.²

¹ E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

3 Lenin Ave., 634028 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of a course administration of peat humic acids from bogs of the Tomsk Region on the phagocytic activity of peritoneal macrophages and blood neutrophils in mice, and the thymus-dependent humoral immune response induced by the administration of sheep erythrocytes.

Materials and methods. The following immunological methods were used: study of the phagocytic activity of peritoneal macrophages and blood neutrophils of mice, determination of the number of antibody-forming cells (AFC) in the spleen of mice, measurement of the serum level of antibodies to sheep erythrocytes by the hemagglutination assay after the course administration of three samples of peat humic acids. The experiment involved 70 C57Bl/6J mice (females), aged 7–8 weeks.

Results. It was found that the course administration of all studied samples of humic acids resulted in an increase in the number of phagocytes and the intensity of particle engulfment. Two out of three samples enhanced the humoral immune response induced by the administration of sheep erythrocytes, which was manifested by an increase in the number of AFCs in the spleen and the hemagglutination assay titer in the blood serum.

Conclusion. The samples of humic acids that influence the phagocytic function of macrophages and neutrophils and enhance the humoral immune response may serve as a basis for the development of new therapeutic agents for the treatment of immunodeficiency states.

Keywords: humic acids, phagocytosis, peritoneal macrophages, neutrophils, humoral immune response, antibody-forming cells, hemagglutinins

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00071-22-02.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk NRMC, Russian Academy of Sciences (Minutes No. 227012024 dated April 1, 2024).

For citation: Trofimova E.S., Zykova M.V., Ligacheva A.A., Selivanova N.S., Danilets M.G., Karnaukhova E.A., Sherstoboev E.Yu., Belousov M.V. Effects of peat humic acids on phagocytic activity of innate immunity cells and humoral immune response. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):95–103. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-95-103>.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс фагоцитоза представляет собой поглощение эукариотическими клетками, называемыми фагоцитами, микроорганизмов, разрушенных и поврежденных клеток хозяина, а также инородных частиц. Способностью к поглощению чужеродных агентов обладают моноциты крови, тканевые макрофаги, клетки микроглии, остеокласты, дендритные клетки, нейтрофильные лейкоциты. Фагоциты обеспечивают функционирование врожденного иммунитета и пред-

ставляют собой первую линию защиты организма при взаимодействии с инфекционными агентами. Типичными фагоцитами, способными уничтожать как внеклеточные, так и внутриклеточные микроорганизмы, являются нейтрофилы и макрофаги. Также эти клетки, вырабатывая цитокины и ростовые факторы, регулируют развитие и завершение воспаления, стимулируют активацию и пролиферацию лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток, что является необходимым звеном для развития эффективного адаптивного иммунного ответа [1, 2].

Кроме того, важным условием запуска приобретенного иммунитета является презентация антигена клеткам адаптивной иммунной системы, что осуществляется фагоцитами благодаря их способности к фагоцитозу и презентации чужеродных молекулярных паттернов Т-лимфоцитам [3]. Таким образом, процесс фагоцитоза является связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунным ответом, что играет решающую роль, когда врожденный иммунитет не эффективен в устранении инфекционных агентов.

Гуморальный иммунный ответ относится к адаптивному иммунитету и основан на индукции антиген-специфических В-лимфоцитов и, как следствие, выработке и секреции антител, специфичных к антигену. Гуморальные иммунные реакции можно разделить на Т-клеточно-зависимые (тимусзависимые) и Т-клеточно-независимые (тимуснезависимые) ответы в зависимости от необходимости участия Т-лимфоцитов для выработки антител. При тимуснезависимых реакциях продукция антител происходит непосредственно после активации В-лимфоцитов антигенами. Запуск тимусзависимого гуморального иммунного ответа происходит после активации В-лимфоцитов Т-хелперами, чему предшествует представление антигена дендритными клетками и макрофагами Т-лимфоцитам [4]. Золотым стандартом для формирования тимусзависимого гуморального иммунного ответа считается известный Т-клеточный антиген – эритроциты барана (ЭБ) [5].

В настоящее время известно значительное количество средств для коррекции нарушений иммунной системы. Однако большинство из них представляют собой продукты химического синтеза с широким спектром побочных эффектов. Среди иммуномодулирующих препаратов природного происхождения известны только экстракт эхинацеи, препараты на основе бактериальных лизатов и иммуномодуляторы эндогенного происхождения, которые на данный момент времени, как правило, представлены рекомбинантными аналогами [6]. Актуальным направлением экспериментальной медицины является изучение таких природных соединений, как гуминовые вещества, выделенные из торфа и бурого угля, которые образуются в процессе гумификации биологических остатков растений и животных [7].

Основным компонентом гуминовых веществ являются гуминовые кислоты (ГК), которые представляют собой высокомолекулярные гетерополимеры, проявляющие сходные химические и биологические свойства, однако их точная молекулярная структура не определена [8]. Гуминовые кислоты широко используются в сельском хозяйстве и ветеринарии

и демонстрируют многочисленные биологические эффекты в эксперименте, а именно ранозаживляющее, адаптогенное, гепатопротекторное действие, противовоспалительную, антибактериальную и антиоксидантную активность [9, 10]. Исследования подтвердили влияние ГК на иммунные процессы, включая регуляцию выработки цитокинов, обладающих провоспалительными (TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-6, IL-2) и противовоспалительными (IL-10, IL-4) свойствами, поляризацию макрофагов, процессы внутриклеточной сигнализации [11–14]. Показано их участие в регуляции как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета [15–17].

Принимая во внимание вышесказанное, изучение влияния ГК торфа болот Томской области на такие аспекты функционирования иммунной системы, как фагоцитарные реакции клеток врожденного иммунитета (макрофаги и нейтрофилы) и показатели адаптивного гуморального иммунного ответа, представляет особый интерес. Таким образом, целью настоящей работы является изучение влияния курсового применения торфяных ГК на фагоцитирующую активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов периферической крови лабораторных мышей, а также тимусзависимый гуморальный иммунный ответ, вызванный иммунизацией животных эритроцитами барана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение гуминовых кислот

В качестве объектов исследования использовались ГК, выделенные из торфа методом массообменной экстракции. Экстракцию гуминовых веществ из торфа проводили при комнатной температуре на протяжении 8 ч с использованием раствора пирофосфата натрия (0,1 моль/л, соотношение 1 : 100). Добавляя в образцы соляную кислоту до pH = 1–2, из них осаждали гуминовые кислоты, центрифугировали, отмывали водой до pH = 7,0 и высушивали. В качестве источников сырья использовали три вида верхового торфа, добытого из торфяного месторождения «Васюганское» Томской области. Образец GKsphagn извлечен из сфагново-мочажинного вида торфа (отбор на глубине 20–70 см) со степенью разложения растительных остатков (R) 5–10% и зольностью (A) 2,8%. Образец GKpine-cott получен из сосново-пушицевого вида торфа (отбор на глубине 10–50 см, R = 30–35%, A = 7,3%). Образец GKmagellan выделен из вида торфа магелланикум (отбор на глубине 100–120 см, R = 10–15%, A = 2,7%).

Химическое описание гуминовых кислот

Для каждого из образцов ГК был исследован элементный состав и определена молекулярная мас-

са (M_w – средневесовая молекулярная масса, M_n – среднечисленная молекулярная масса и M_p – пиковое значение молекулярных масс). Элементный состав (содержание углерода, водорода и азота) определяли с использованием С,Н,N-анализатора (Carlo Erba Strumentazione 1106, Италия) и выражали в атомных долях каждого из элементов, содержание кислорода определяли по разности. Для образца ГКsphagn: С – $41,7 \pm 0,2\%$, Н – $40,1 \pm 0,2\%$, N – $1,9 \pm 0,01\%$, О – $16,3 \pm 0,1\%$. Для образца ГКpine-cott: С – $38,6 \pm 0,5\%$, Н – $42,5 \pm 0,4\%$, N – $1,40 \pm 0,02\%$, О – $17,6 \pm 0,2\%$. Для образца ГКmagellan: С – $38,4 \pm 0,5\%$, Н – $42,47 \pm 0,4\%$, N – $2,2 \pm 0,03\%$, О – $16,9 \pm 0,2\%$. Для образца ГКsphagn: $M_w = 39,7$ кДа, $M_n = 7,7$ кДа и $M_p = 17,5$ кДа. Для образца ГКpine-cott: $M_w = 22,8$ кДа, $M_n = 6,1$ кДа и $M_p = 11,8$ кДа. Для образца ГКmagellan: $M_w = 18,8$ кДа, $M_n = 4,9$ кДа и $M_p = 9,6$ кДа.

Экспериментальные группы животных и схемы введения веществ

В качестве объектов исследования *in vivo* выступали самки мышей линии C57Bl/6J ($n = 70$) в возрасте 7–8 нед, приобретенные в отделе экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (разрешение биоэтической комиссии № 227012024 от 01.02.2024). Продолжительность курса ГК составляла 10 сут и заключалась в ежедневных интраперитонеальных инъекциях. Препараты ГК готовили из расчета 1 мг/кг массы тела животного (в качестве растворителя использовали 0,9%-й раствор хлорида натрия) и вводили в объеме 100 мкл. Контрольная группа получала внутривентально 100 мкл физиологического раствора, группа сравнения – 100 мкл глюкозаминилмурамилдипептида (ликопид, ООО «Скопинфарм», Россия) из расчета 2 мг/кг 10 сут. Режим дозирования и схема применения исследуемых соединений были предварительно оптимизированы в серии подготовительных экспериментов.

Для индукции тимусзависимого гуморального иммунного ответа животным интраперитонеально вводили ЭБ в дозе 5×10^6 клеток на 5-е сут введения исследуемых веществ. Через 1 сут после окончания курса проводили оценку количества антителообразующих (АОК) клеток в селезенке животных, также собирали кровь для получения сыворотки и определения титров специфических антител к ЭБ (гематглютининов) [18].

Исследование способности нейтрофилов периферической крови к фагоцитозу

Стимуляция фагоцитоза нейтрофилов периферической крови осуществлялась с помощью добав-

ления к ним латексных частиц. Для этого гепарин (500 ЕД/мл) в объеме 3 мкл смешивали с 10 мкл образца периферической крови мышей, взятых из хвостовой вены через 24 ч после последней инъекции ГК, и 10 мкл латексных частиц (концентрация $60\text{--}80 \times 10^3/\text{мкл}$) в лунках круглодонного планшета и инкубировали 30 мин при 37°C , встряхивая на шейкере. Далее планшет центрифугировали 5 мин ($1\,000$ об/мин), удаляли 10 мкл надосадка, осадок ресуспендировали и использовали для приготовления мазков на предметных стеклах. Мазки фиксировали красителем по Май-Грюнвальду, а затем докрашивали азуром II и эозином. Микроскопический анализ окрашенных мазков проводился для определения следующих показателей: фагоцитарный индекс (доля нейтрофилов, фагоцитировавших частицы латекса, %) и фагоцитарное число (среднее количество частиц латекса, поглощенных одним нейтрофилом) [18].

Изучение фагоцитирующей активности перитонеальных макрофагов

Стимуляция фагоцитоза перитонеальных макрофагов осуществлялась с помощью раствора туши (0,05%), которую вводили мышам внутривентально в объеме 2 мл через сут после последнего введения образцов ГК. Через 10 мин брюшную полость промывали физиологическим раствором, клеточную суспензию дважды осаждали центрифугированием, затем подсчитывали общее количество клеток перитонеального экссудата и количество макрофагов, поглотивших тушь. Затем суспензию клеток снова осаждали, избавлялись от супернатанта, а осадок разрушали дистиллированной водой и измеряли оптическую плотность раствора спектрофотометрически ($\lambda = 620$ нм). Значения оптической плотности отражали объем поглощенной макрофагами туши. На основании данных рассчитывали фагоцитарный индекс (доля макрофагов, захвативших частицы туши) и фагоцитарное число (среднее количество туши, поглощенное одним макрофагом) [18].

Определение количества клеток-антителопродуцентов в селезенках мышей

Извлеченные у мышей селезенки гомогенизировали вместе с 0,9%-м раствором хлорида натрия, полученный гомогенат фильтровали через сеточку и подсчитывали клеточность полученной взвеси. На водяной бане (50°C) смешивали 900 мкл агарозного раствора, состоящего из 0,7% агара (Difco, США) в среде 199 (Sigma, США), по 200 мкл 20%-й суспензии ЭБ и спленоцитов и 100 мкл комплемента (компания «Микроген», Россия). Полученную смесь

заливали в камеры Горяева и инкубировали во влажной атмосфере при 37 °С в течение 2 ч. Количество зон гемолиза, образованных в монослое эритроцитов и соответствующее количеству антителообразующих клеток, подсчитывали с помощью светового микроскопа [18].

Определение уровня антител к эритроцитам барана (гемагглютининов) в сыворотке крови мышей

Сыворотку инактивировали при температуре 56 °С в течение 30 мин. После этого проводили последовательное разведение образцов в иммунологическом круглодонном планшете, используя объем 25 мкл и шаг 1 : 2. К каждому разведению добавляли 25 мкл 1%-й взвеси ЭБ и инкубировали смесь при 37 °С в течение 2 ч. Максимальное разведение сыворотки, при котором визуальнo фиксировалась агглютинация (склеивание) антигена, считали титром гемагглютининов и выражали в логарифмической форме по основанию 2 ($\log_2 T$) [18].

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica 10 (StatSoft) для Windows. Вследствие малого объема выборки для оценки статистической значимости различий количественных показателей трех и более групп использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Исследуемые параметры описывали с помощью ме-

дианы (Me) и межквартильного интервала (Q_1 ; Q_3). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После введения курсом мышам образцов ГК и ликопида (препарата сравнения) были получены следующие результаты. Все исследуемые образцы ГК и ликопид оказывали стимулирующее действие на способность нейтрофилов к фагоцитозу. Фагоцитарный индекс (доля нейтрофилов, поглотивших латекс, %) достоверно увеличивался во всех группах, получавших ГК и ликопид, при этом эффект ликопида был наиболее выражен (табл. 1). Образцы ГКsphagn и ГКmagellan увеличивали фагоцитарный индекс в меньшей степени, чем ликопид.

В отличие от ликопида и ГКpine-cott, образцы ГКsphagn и ГКmagellan существенно повышали фагоцитарное число нейтрофилов (количество частиц латекса на клетку). Образец ГКpine-cott не влиял на фагоцитарное число, однако значительно увеличивал фагоцитарный индекс, приближаясь по эффективности к ликопиду.

Далее было выявлено, что введение курсом ликопида и препаратов ГК вызывало рост клеточной популяции в перитонеальной жидкости подопытных мышей, а также повышение числа фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате (табл. 2).

Таблица 1

Показатели фагоцитирующей способности нейтрофилов периферической крови мышей линии C57Bl/6J после курсового применения препаратов торфяных гуминовых кислот, $Me (Q_1; Q_3)$		
Группа наблюдения, доза, количество животных (n)	Фагоцитарный индекс	Фагоцитарное число
1. Контроль ($n = 7$)	9,00 (6,00; 10,00)	2,17 (1,50; 2,50)
2. Ликопид, 2 мг/кг ($n = 7$)	23,00 (19,00; 28,00); 1–2 $p = 0,001$	2,17 (1,74; 2,80)
3. ГКsphagn, 1 мг/кг ($n = 7$)	14,00 (12,00; 15,00); 1–3 $p = 0,02$; 2–3 $p = 0,001$	5,21 (4,14; 7,00); 1–3 $p = 0,001$; 2–3 $p = 0,001$
4. ГКpine-cott, 1 мг/кг ($n = 7$)	18,00 (18,00; 23,00); 1–4 $p = 0,001$	2,00 (1,72; 3,22)
5. ГКmagellan, 1 мг/кг ($n = 7$)	16,00 (13,00; 18,00); 1–5 $p = 0,009$; 2–5 $p = 0,002$	3,69 (3,41; 4,38); 1–5 $p = 0,002$; 2–5 $p = 0,01$

Таблица 2

Количественный состав клеток перитонеального экссудата мышей линии C57Bl/6J после курсового применения препаратов торфяных гуминовых кислот, $Me (Q_1; Q_3)$		
Группа наблюдения, доза, количество животных (n)	Количество клеток перитонеального экссудата, $\times 10^6$	Количество фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата, $\times 10^6$
1. Контроль ($n = 7$)	0,78 (0,58; 1,33)	0,20 (0,13; 0,30)
2. Ликопид, 2 мг/кг ($n = 7$)	2,05 (2,03; 2,85); 1–2 $p = 0,002$	0,68 (0,60; 0,90); 1–2 $p = 0,002$
3. ГКsphagn, 1 мг/кг ($n = 7$)	3,88 (3,63; 4,18); 1–3 $p = 0,001$; 2–3 $p = 0,005$	1,03 (0,93; 1,30); 1–3 $p = 0,001$; 2–3 $p = 0,008$
4. ГКpine-cott, 1 мг/кг ($n = 7$)	3,70 (3,43; 4,38); 1–4 $p = 0,001$; 2–4 $p = 0,009$	1,18 (0,98; 1,28); 1–4 $p = 0,001$; 2–4 $p = 0,01$
5. ГКmagellan, 1 мг/кг ($n = 7$)	4,93 (4,83; 7,00); 1–5 $p = 0,001$; 2–5 $p = 0,001$	1,73 (1,48; 2,13); 1–5 $p = 0,001$; 2–5 $p = 0,001$

Также было показано, что применение *in vivo* ГК вызывало увеличение относительного количества макрофагов, поглотивших тушь (фагоцитарного индекса) как для группы препарата сравнения, так и для

опытных групп (табл. 3). Во всех экспериментальных группах также зафиксировано увеличение количества поглощенной туши клетками перитонеального экссудата относительно контрольных показателей.

Однако во всех исследуемых группах наблюдалось достоверное снижение среднего количества туши, поглощенной одним макрофагом (фагоцитарного числа), по сравнению с контролем, что мы связываем с существенным увеличением количества фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате.

В ходе работы также исследовали параметры тимусзависимого гуморального иммунного ответа, вызванного введением ЭБ у мышей, получавших курс

ГК. Проводили оценку количества АОК в селезенке мышей и уровня антител к ЭБ (гемагглютининов) в сыворотке крови. В опытной группе животных, получавших курсом образец ГКsphagn, было зафиксировано снижение числа АОК относительно контрольной группы и группы, получавшей ликопид. Уровень продуцируемых антител к ЭБ (титр гемагглютининов) при этом также снижался в данной группе мышей (табл. 4).

Таблица 3

Показатели фагоцитирующей способности перитонеальных макрофагов мышей линии C57Bl/6J после курсового применения препаратов торфяных гуминовых кислот, Ме (Q_1 ; Q_3)			
Группа наблюдения, доза, количество животных (n)	Фагоцитарный индекс	Количество туши в клетках перитонеального экссудата, ед. опт. плотности	Фагоцитарное число, $\times 10^{-6}$
1. Контроль ($n = 7$)	22,58 (20,00; 24,53)	0,17 (0,13; 0,21)	0,91 (0,85; 1,08)
2. Ликопид, 2 мг/кг ($n = 7$)	29,63 (27,22; 33,33) 1–2 $p = 0,02$	0,42 (0,39; 0,47) 1–2 $p = 0,001$	0,59 (0,50; 0,65) 1–2 $p = 0,001$
3. ГКsphagn, 1 мг/кг ($n = 7$)	27,56 (24,34; 30,10) 1–3 $p = 0,008$	0,47 (0,43; 0,51) 1–3 $p = 0,001$	0,46 (0,40; 0,48) 1–3 $p = 0,001$; 2–3 $p = 0,04$
4. ГКpine-cott, 1 мг/кг ($n = 7$)	31,45 (26,86; 37,23) 1–4 $p = 0,006$	0,43 (0,39; 0,48) 1–4 $p = 0,001$	0,36 (0,34; 0,39) 1–4 $p = 0,001$; 2–4 $p = 0,002$
5. ГКmagellan, 1 мг/кг ($n = 7$)	30,57 (30,00; 31,51) 1–5 $p = 0,01$	0,55 (0,49; 0,64) 1–5 $p = 0,001$; 2–5 $p = 0,005$	0,33 (0,30; 0,37) 1–5 $p = 0,001$; 2–5 $p = 0,001$

Таблица 4

Показатели гуморального тимусзависимого иммунного ответа у мышей линии C57Bl/6J после курсового применения препаратов торфяных гуминовых кислот, Ме (Q_1 ; Q_3)		
Группа наблюдения, доза, количество животных (n)	Количество антителообразующих клеток, $\times 10^3$ /селезенка	Титр гемагглютининов, $\log_2 T$
1. Контроль ($n = 7$)	24,29 (16,43; 31,43)	4,00 (3,00; 4,50)
2. Ликопид, 2 мг/кг ($n = 7$)	70,00 (58,57; 82,86); 1–2 $p = 0,001$	4,00 (3,00; 4,50)
3. ГКsphagn, 1 мг/кг ($n = 7$)	5,71 (4,29; 8,57); 1–3 $p = 0,002$; 2–3 $p = 0,004$	2,00 (1,50; 2,50); 1–3 $p = 0,02$; 2–3 $p = 0,01$
4. ГКpine-cott, 1 мг/кг ($n = 7$)	98,57 (82,86; 150,00); 1–4 $p = 0,001$; 2–4 $p = 0,002$	6,00 (4,50; 7,00); 1–4 $p = 0,01$; 2–4 $p = 0,03$
5. ГКmagellan, 1 мг/кг ($n = 7$)	91,43 (62,86; 120,71); 1–5 $p = 0,001$; 2–5 $p = 0,001$	6,00 (5,50; 7,00); 1–5 $p = 0,001$; 2–5 $p = 0,005$

Тогда как в группе мышей, которым вводили ГКpine-cott, наблюдалось повышение числа АОК в селезенках и титра вырабатываемых ими антител. Такая же тенденция наблюдалась и у животных, получавших образец ГКmagellan. Введение мышам препарата сравнения (ликопида) вызывало увеличение количества АОК в селезенках, но не оказывало влияния на продукцию ими гемагглютининов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Продукты природного происхождения, такие как мумие, торф и сапропель, богатые гуминовыми веществами, активно применяются в практике народной медицины. Помимо доказанного в эксперименте адаптогенного, антиоксидантного, гепатопротекторного, ранозаживляющего, антибактериального и противовоспалительного действия [9, 10], гуминовые кислоты могут оказывать влияние на иммунную систему.

В работе D. Mudroňová и соавт. [16] продемонстрировано, что пищевая добавка на основе гуминовых кислот стимулировала поглощающую активность фагоцитов периферической крови цыплят-бройлеров, а также увеличивала долю CD4+ и уменьшала долю CD8+ лимфоцитов. Результаты, полученные R. Habibian и соавт. [19] с использованием препарата Farmagulator Dry, содержащего ГК, показали дозозависимое усиление гуморального иммунного ответа на вакцину против *B. melitensis*, а также повышение фагоцитоза дрожжевых частиц мононуклеарными лейкоцитами крови крыс при применении *ad libitum*.

Еще одним примером является работа A.V. Vucskits с соавт. [20], в которой показано, что добавление в рацион крыс гуминовых и фульвовых кислот, выделенных из бурого угля, приводит к усилению гуморального иммунитета, что проявляется в увеличении титра антител к овалбумину.

Аналогичные наблюдения сделаны на модели цыплят бройлеров [21], где использование кормовой добавки, состоящей из ГК или смеси ГК с органическими кислотами, приводило к увеличению титров антител к вирусам инфекционного бронхита и болезни Ньюкасла без влияния на биохимические параметры крови.

В рамках нашей работы изучено влияние ГК, выделенных экстракцией натрий пироглюкватом из трех различных видов торфа болот Томской области (торфяное месторождение «Васюганское»), на фагоцитарную активность нейтрофилов, полученных из периферической крови, и перитонеальных макрофагов лабораторных мышей, а также показатели тимусзависимого гуморального иммунного ответа. Препараты гуминовых кислот животным применяли курсом на протяжении 10 сут. Группе сравнения вводили глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) – аналог бактериального пептидогликана, стимулирующий врожденный и приобретенный иммунитет, в том числе бактерицидную функцию фагоцитов и гуморальный иммунный ответ [22].

Нарушение способности клеток-эффекторов врожденного иммунитета – нейтрофилов и макрофагов – поглощать патогены может спровоцировать неконтролируемое распространение инфекции, накопление клеточного дебриса, хроническое воспаление и нарушения в формировании адаптивного иммунного ответа [3]. Таким образом, фагоцитоз играет ключевую роль в подавлении воспалительных процессов и восстановлении гомеостаза в организме, а соединения, способные повышать фагоцитарную активность иммунных клеток, рассматриваются как перспективные иммуномодулирующие препараты.

Результаты исследования продемонстрировали, что курсовое применение торфяных ГК и ликопида у мышей стимулировало фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови – наблюдалось увеличение нейтрофилов, поглотивших латекс (фагоцитарный индекс) в образцах крови животных, получавших курсом все тестируемые препараты гуминовых кислот. Следует заметить, что эффект препарата ГКpine-cott был сравним с действием ликопида (см. табл. 1), а введение животным образцов ГКsphagn и ГКmagellan вызывало рост среднего количества частиц, поглощаемых одной клеткой (фагоцитарное число), по сравнению с группой, получавшей ликопид. Кроме того, курсовое введение препаратов вызывало увеличение общего числа клеток перитонеального экссудата, включая фагоцитирующие элементы (см. табл. 2), что нашло отражение в повышении фагоцитарного индекса перитонеальных макрофагов (см. табл. 3).

Следует отметить, что общее количество клеток перитонеального экссудата и количество фагоцитов в группах, получавших ГК, превышало аналогичные показатели для группы ликопида. Также мы наблюдали увеличение количества туши, поглощенной перитонеальными фагоцитами, во всех экспериментальных группах по сравнению с контрольной, получавшей физиологический раствор.

В процессе фагоцитоза инородных агентов антигенпрезентирующие клетки представляют чужеродные молекулярные структуры лимфоцитам. Это процесс запускает механизмы адаптивного иммунитета. В настоящем исследовании изучено воздействие курсового применения торфяных ГК на показатели гуморального иммунного ответа, сформированного у животных в результате иммунизации бараньими эритроцитами. Исследование показало, что введение образца ГКsphagn подавляло активность антителообразующих клеток в селезенке и снижало уровень гемагглютининов в сыворотке крови подопытных животных относительно контрольной группы (см. табл. 4). В противоположность этому использование соединений ГКpine-cott и ГКmagellan стимулировало рост указанных параметров у мышей. Более того, после курсового введения препаратов ГКpine-cott и ГКmagellan значения как количества клеток-антителопродуцентов, так и титра антител (гемагглютининов) оказались выше, чем аналогичные показатели, зафиксированные при применении ликопида. Образцы ГКpine-cott и ГКmagellan продемонстрировали иммуностимулирующую активность, выраженную в усилении фагоцитарной функции нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов у мышей, а также в активации гуморального иммунного ответа на эритроциты барана. По результатам исследований их эффективность оказалась сопоставимой с препаратом сравнения (ликопидом), а в ряде случаев – даже превышающей его показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментов нами установлено, что курсовая терапия всеми тестируемыми препаратами торфяных гуминовых кислот стимулировала пролиферацию фагоцитирующих клеток и повышала эффективность их взаимодействия с инородными частицами. Более того, применение курсом препаратов ГКpine-cott и ГКmagellan способствовало усилению гуморального иммунного ответа, вызванного введением эритроцитов барана подопытным животным, что выражалось в увеличении числа антителообразующих клеток в тканях селезенки и росте титра гемагглютининов в сыворотке крови. Таким образом, образцы гуминовых кислот ГКpine-cott и ГКmagellan,

выделенные из болот Томской области, способные стимулировать фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, а также повышать эффективность гуморального иммунного ответа, представляют перспективную основу для создания инновационных препаратов природного происхождения, которые могут быть использованы в терапии заболеваний, связанных с иммунодефицитными состояниями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Prame Kumar K., Nicholls A.J., Wong C.H.Y. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):551–565. DOI: 10.1007/s00441-017-2753-2.2.
2. Fu Y.L., Harrison R.E. Microbial phagocytic receptors and their potential involvement in cytokine induction in macrophages. *Front. Immunol.* 2021;12:662063. DOI: 10.3389/fimmu.2021.662063
3. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis: our current understanding of a universal biological process. *Front. Immunol.* 2020;11:1066. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01066.
4. Kojima F., Frolov A., Matnani R., Woodward J.G., Crofford L.J. Reduced T cell-dependent humoral immune response in microsomal prostaglandin E synthase-1 null mice is mediated by nonhematopoietic cells. *J. Immunol.* 2013;191(10):4979–4988. DOI: 10.4049/jimmunol.1301942.
5. Ladics G.S. Primary immune response to sheep red blood cells (SRBC) as the conventional T-cell dependent antibody response (TDAR) test. *J. Immunotoxicol.* 2007;4(2):149–152. DOI: 10.1080/15476910701337357.
6. Хаитов Р.М. Иммуноterapia; под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020:768.
7. Kleber M., Lehmann J. Humic substances extracted by alkali are invalid proxies for the dynamics and functions of organic matter in terrestrial and aquatic ecosystems. *J. Environ. Qual.* 2019;48(2):207–216. DOI: 10.2134/jeq2019.01.0036.
8. Ampong K., Thilakarathna M.S., Gorim L.Y. Understanding the role of humic acids on crop performance and soil health. *Front. Agron.* 2022;4:2022. DOI: 10.3389/fagro.2022.848621.
9. Zykova M.V., Bratishko K.A., Buyko E.E., Azarkina L.A., Ivanov V.V., Mihalyov D.A. et al. Coal-derived humic substances: insight into chemical structure parameters and biomedical properties. *Molecules.* 2024;29(7):1530. DOI: 10.3390/molecules29071530.
10. Vašková J., Stupák M., Vidová Ugurbaş M., Žatko D., Vaško L. Therapeutic efficiency of humic acids in intoxications. *Life (Basel).* 2023;13(4):971. DOI: 10.3390/life13040971.
11. Şhitoğlu M.H., Öztöpus Ö., Karaboğa İ., Ovalı M.A., Uzun M. Humic acid has protective effect on gastric ulcer by alleviating inflammation in rats. *Cytol. Genet.* 2022;56:84–97. DOI: 10.3103/S0095452722010091.
12. Verrillo M., Parisi M., Savy D., Caiazza G., Di Caprio R., Luciano M.A., Cacciapuoli S., Fabbrocini G., Piccolo A. Anti-inflammatory activity and potential dermatological applications of characterized humic acids from a lignite and a green compost. *Sci. Rep.* 2022;12(1):2152. DOI: 10.1038/s41598-022-06251-2.
13. Trofimova E.S., Zykova M.V., Danilets M.G., Ligacheva A.A., Sherstoboev E.Y., Tsupko A.V. et al. Immunomodulating properties of humic acids extracted from Oligotrophic sphagnum magellanicum peat. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(4):461–465. DOI: 10.1007/s10517-021-05088-5.
14. Trofimova E.S., Zykova M.V., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Sherstoboev E.Y., Selivanova N.S. et al. The role of intracellular signaling molecules in macrophage activation by peat humic acids. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(3):353–357. DOI: 10.1007/s10517-023-05866-3.
15. Ahfeethah F., Elazomi A., Kammon A. Effect of humic acid and probiotics on immunity of broiler chickens. *Open Vet. J.* 2023;13(7):839–845. DOI: 10.5455/OVJ.2023.v13.i7.5.
16. Mudroňová D., Karaffová V., Pešulová T., Koščová J., Maruščáková I.C., Bartkovský M. et al. The effect of humic substances on gut microbiota and immune response of broilers. *Food Agric. Immunol.* 2020;31(1):137–149. DOI: 10.1080/09540105.2019.1707780.
17. Bujňák L., Hreško Šamudovská A., Mudroňová D., Naď P., Marcínčák S., Maskal'ová I., Harčárová M., Karaffová V., Bartkovský M. The Effect of dietary humic substances on cellular immunity and blood characteristics in piglets. *Agriculture.* 2023;13(3):636. DOI: 10.3390/agriculture13030636.
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая; под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013:944.
19. Habibian R., Morshedi A., Delirez N. Effect of humic acid on humoral immune response and phagocytosis. *Global Veterinaria.* 2010;4(2):135–139.
20. Vucskits A.V., Hullár I., Bersényi A., Andrásföszky E., Kulcsár M., Szabó J. Effect of fulvic and humic acids on performance, immune response and thyroid function in rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.).* 2010;94(6):721–728. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2010.01023.x.
21. Akaichi A., Jebali A., Abbes O., Haj Taieb S., Feki M., Kaboudi K. et al. Effect of humic acid and organic acids, alone or in combination, on blood biochemical constituents and humoral immune response in broiler chickens. *Livest. Sci.* 2022;258:104880. DOI: 10.1016/j.livsci.2022.104880.
22. Несмеянов В.А. Механизм действия и клиническая эффективность иммуномодулятора глюкозаминилмурамила дипептида (ликопида). *Клиническая медицина.* 1997;75(3):11–15.

Вклад авторов

Шерстобоев Е.Ю. и Данилец М.Г. разработали концепцию и дизайн экспериментов. Зыкова М.В. синтезировала образцы и провела их стандартизацию. Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Селиванова Н.С., Карнаухова Е.А. проводили оценку биологической активности изучаемых веществ с помощью иммунологических методов. Данилец М.Г., Лигачева А.А., Карнаухова Е.А. анализировали и интерпретировали данные. Трофимова Е.С., Зыкова М.В. участвовали в написании текста статьи и проверке критически важного интеллектуального содержания. Шерстобоев Е.Ю. и Белоусов М.В. утвердили рукопись для публикации.

Информация об авторах

Трофимова Евгения Сергеевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ; доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, evs.trofimova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5367-715X>

Зыкова Мария Владимировна – д-р фармацевт. наук, доцент, зав. кафедрой химии, СибГМУ, г. Томск, huminolog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1973-8983>

Лигачёва Анастасия Александровна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, vittelli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3337-1516>

Селиванова Наталья Сергеевна – мл. науч. сотрудник, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ; ассистент кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, selivan.ns@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-6218-3051>

Данилец Марина Григорьевна – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, danilets_mg@pharmso.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7862-4778>

Карнаухова Елизавета Александровна – аспирант, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, eak_eak@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5312-8462>

Шерстобоев Евгений Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, зав. отделом иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, sherstoboev_eu@pharmso.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6178-5329>

Белоусов Михаил Валерьевич – д-р фармацевт. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, mvb63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

(✉) **Трофимова Евгения Сергеевна**, evs.trofimova@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.04.2025;
одобрена после рецензирования 02.06.2025;
принята к публикации 19.06.2025

УДК 618.146-07

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-104-110>

Расширенная диагностика патологий шейки матки

Чернов Д.Ю., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Потапов А.В., Герасимов А.В.,
Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Ласукова Т.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повышение эффективности диагностики патологий шейки матки с использованием цитологической диагностики и полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирус папилломы человека (ВПЧ), с учетом выявления персистенции ВПЧ в верхних отделах цервикального канала.

Материалы и методы. В группу исследования включены пациентки ($n = 60$) с патологией шейки матки. Выполнены цитологические исследования с верификацией диагноза по классификации The Bethesda system и распределены пациентки на группы в соответствии с результатами: I ($n = 22$) – negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), II ($n = 18$) – low-grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL), III ($n = 12$) high-grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL), IV ($n = 8$) atypical squamous cells of undetermined significance (Asc-US). Проведены стандартная ПЦР-диагностика ВПЧ и ПЦР гомогената эндоцервикального компонента методами Hybrid Capture Digene test (панель 14 онкосеротипов) для выявления ВПЧ в верхних отделах цервикального канала (патент № 2833119 от 14.12.2023).

Результаты. Персистенция ВПЧ в верхних отделах цервикального канала выявлена у 45 (75%) из 60 пациенток. ВПЧ диагностирован достоверно ($p = 0,0157$) чаще у пациенток с результатами онкоцитологии L-SIL и H-SIL – в 89% (16/18) и 100% (12/12) случаях соответственно. ВПЧ в верхних отделах цервикального канала обнаружен у 59% (13/22) пациенток группы NILM и 50% (4/8) пациенток группы Asc-US. Высока частота расхождений в структуре выявленных штаммов ВПЧ при проведении стандартного ПЦР и ПЦР гомогената, сопоставима для всех групп: NILM 64% (14/22); L-SIL 61% (11/18); H-SIL 58% (7/12); Asc-US 75% (6/8), $p > 0,05$. Персистенция ВПЧ в верхних отделах цервикального канала при негативных результатах стандартной ПЦР выявлена у 41% (9/22) пациенток с NILM. Высокая вирусная нагрузка в гомогенате определялась чаще у пациенток группы H-SIL ($p = 0,0374$).

Заключение. Расширение диагностики позволяет в полной мере оценить степень вовлечения шейки матки в патологический процесс и определить оптимальную тактику ведения у женщин с высокой степенью риска (H-SIL, рецидивы L-SIL, высокая вирусная нагрузка ВПЧ).

Ключевые слова: патология шейки матки, вирус папилломы человека, персистенция, диагностика, ПЦР, цитология, гомогенат

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (регистрационный № 9344, дата заседания 30.01.2023).

Для цитирования: Чернов Д.Ю., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Потапов А.В., Герасимов А.В., Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Ласукова Т.В. Расширенная диагностика патологий шейки матки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):104–110. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-104-110>.

Extended diagnosis of cervical lesions

Chernov D.Y., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Potapov A.V., Gerasimov A.V., Gereng E.A., Akbasheva O.E., Lasukova T.V.

Siberian State Medical University

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To improve the efficiency of diagnosing cervical pathologies using cytology and polymerase chain reaction (PCR) for human papillomavirus (HPV), taking into account the detection of HPV in upper parts of the endocervix.

Materials and methods. The study involved 60 patients with cervical pathology. The results of the cytological studies were verified according to The Bethesda system; the patients were divided into groups based on the results: Group I ($n = 22$) – negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), Group II ($n = 18$) – low-grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL), Group III ($n = 12$) – high-grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL), Group IV ($n = 8$) – atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). Standard PCR testing for HPV and PCR of the endocervical homogenate were conducted using the Hybrid Capture Digene test (RF Patent No. 2833119 dated December 14, 2023).

Results. Persistence of HPV in the upper endocervix was detected in 45 (75%) of patients. HPV was diagnosed significantly more often ($p = 0.0157$) in patients with L-SIL and H-SIL cytology – in 89% (16/18) и 100% (12/12) cases, respectively. Oncogenic HPV serotypes were found in 59% (13/22) of patients with NILM and in 50% (4/8) of patients with ASC-US. High frequency of discrepancies in the profile of the detected HPV strains between standard PCR and homogenate PCR testing was observed and was comparable across all groups: NILM 64% (14/22); L-SIL 61% (11/18); H-SIL 58% (7/12); ASC-US 75% (6/8), $p > 0,05$. Persistence of HPV in the upper parts of the cervix with negative standard PCR results was detected in 41% (9/22) of patients with NILM. A high viral load in the homogenate was detected more frequently in patients of the H-SIL group ($p = 0.0374$).

Conclusion. Extended diagnosis allows for a comprehensive assessment of the degree of cervical involvement in the pathology and helps determine the optimal management strategy for women at high risk (H-SIL, recurrent L-SIL, HPV persistence with high viral load).

Keywords: cervical pathology, human papillomavirus, persistence, diagnosis, PCR, cytology, homogenate

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at SibSMU (Minutes No. 9344 dated January 30, 2023).

For citation: Chernov D.Y., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Potapov A.V., Gerasimov A.V., Gereng E.A., Akbasheva O.E., Lasukova T.V. Extended diagnosis of cervical lesions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):104–110. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-104-110>.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточные интраэпителиальные и железистые поражения шейки матки занимают лидирующие позиции среди заболеваний, диагностируемых у женщин репродуктивного возраста. Ведущую этиологическую роль в данном случае играет инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) с интеграцией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ядро эпителиальных клеток, патогенетически связанной с последующим развитием рака шейки матки [1]. Рак шейки матки остается значимой проблемой мирового здравоохранения, о чем свидетельствует прогнозируемый рост числа новых случаев до 700 тыс. в период к 2030 г. [2].

Инфицирование ВПЧ затрагивает не только зону трансформации, но и крипты цервикального канала (82,6% случаев). Анатомические особенности шейки матки (длина до 4 см, проникновение крипт в стро-му на глубину до 4 мм) могут являться основными факторами неполноценной эксцизии (80,8% при вовлечении эндоцервикса) [3, 4]. Именно поэтому цитологическое исследование имеет ограниченные возможности в диагностике предраковых поражений и аденокарцином шейки матки. При этом атипия в полученном материале может быть слабо выражена или отсутствовать, так как часто процесс расположен глубоко в криптах, а слизистая практически не изменена.

Существуют разногласия относительно предпочтительных сроков и методов скрининга для женщин

репродуктивного возраста, особенно в группе 25–35 лет [5], а также относительно клиренса ВПЧ инфекции в данной возрастной группе. Т. Feng и соавт. (2023) отмечают снижение частоты и увеличение сроков спонтанной самоэлиминации с возрастом [6]. S.N. Adebamowo и соавт. (2022) утверждают, что частота и сроки самоэлиминации вируса сопоставимы во всех возрастных группах [7]. В то же время K. Louvanto и соавт. (2010) демонстрируют снижение времени самоэлиминации с возрастом [8].

Рекомендации U.S. Preventive Services Task Force не рассматривают ВПЧ-скрининг у женщин моложе 30 лет из-за высокого риска неоправданных лечебных манипуляций [9], однако известно, что он выявляет предраковые изменения значительно чаще цитологии и, по данным О. Feldstein и соавт. (2023), должен рассматриваться как основной метод диагностики [10]. Поскольку большинство L-SIL (low-grade squamous intraepithelial lesion – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкого потенциала злокачественности) спонтанно регрессируют, Всемирная организация здравоохранения и утвержденные клинические рекомендации Российского общества акушеров гинекологов («Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2024) не предполагают активных лечебных мероприятий [11]. По данным Y.J. Tai и соавт. (2017), криотерапия и эксцизионные процедуры существенно снижают риск прогрессирования поражений у женщин с L-SIL, в связи с чем активная тактика может быть оправдана [12]. В то же время есть исследования, указывающие на отсутствие необходимости углубленного скрининга среди молодых женщин и активного ведения L-SIL [13, 14].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют четкие критерии прогноза течения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и выбора тактики ведения таких пациенток с определением оптимального объема хирургического лечения.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики патологии шейки матки методом ко-тестирования (цитологическая диагностика и полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ВПЧ высокого онкогенного риска), с учетом выявления персистенции ВПЧ в верхних отделах цервикального канала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись 60 пациенток с патологией шейки матки. Средний возраст $34,4 \pm 8,6$ года. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер 9344, дата заседания 30.01.2023), выполнено в соответствии с принципами Хельсинк-

ской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Проведено стандартное цитологическое исследование с верификацией диагноза по системе Bethesda. Материал для цитологического исследования в виде соскоба-скарификата получен по стандартной методике (согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров гинекологов «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2024).

На основании полученных результатов выполнено распределение пациенток в соответствующие группы. Группа I ($n = 22$) «Интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют» (NILM – negative for intraepithelial lesion or malignancy), средний возраст $37 \pm 5,4$ лет. Группа II ($n = 18$) «Плоскоклеточные повреждения низкого потенциала злокачественности» (L-SIL – low-grade squamous intraepithelial lesion), средний возраст $33,7 \pm 6,8$ лет. Группа III ($n = 12$) «Плоскоклеточные повреждения высокого потенциала злокачественности» (H-SIL – high-grade squamous intraepithelial lesion), средний возраст $41,4 \pm 9,2$ года. Группа IV ($n = 8$) «Атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения» (Asc-Us – atypical squamous cells of undetermined significance), средний возраст $43 \pm 7,5$ года.

Обязательным компонентом обследования являлось ПЦР-исследование (Hybrid Capture Digene test) на ВПЧ высокого онкогенного риска с количественным определением ДНК вируса (панель 14 онкосеротипов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Вирусная нагрузка считалась низкой при определении $<3,0 \text{ LgДНК}/10^5$ клеток, умеренной при $3,0\text{--}5,0 \text{ LgДНК}/10^5$ клеток, высокой при $\geq 5,0 \text{ LgДНК}/10^5$ клеток. Материал для исследования получен согласно утвержденным клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов («Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2024).

Материалом для исследования на ВПЧ также являлись фрагменты шейки матки, полученные при:

1. Эксцизионной биопсии у женщин с эктопией цилиндрического эпителия и цитологией NILM, при наличии или отсутствии ВПЧ инфицирования.
2. Прицельной моно- и (или) мультифокальной биопсии при первичном выявлении H-SIL.

3. Первично-операционной эксцизионной биопсии при L-SIL, доброкачественных гиперпластических и фоновых процессах, рецидивах ASC-US, инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска с высокой вирусной нагрузкой.

4. Диатэрмоэлектроэксцизии как операции выбора при H-SIL, а также рецидивах при инфицировании ВПЧ с высокой вирусной нагрузкой.

Определение персистенции ВПЧ в верхних отделах цервикального канала (патент № 2833119 от 14.12.2023). Фрагмент биопсийного или операционного материала диаметром не менее 5 мм, с обязательным включением верхних отделов эндоцервикса, помещался в стерильную пробирку с добавлением 5 мл физиологического раствора (0,9%-й NaCl). В течение первых 2–4 ч в этой же пробирке проводилась его гомогенизация роторным гомогенизатором до однородной массы, суспендированной в физиологическом растворе, с последующим центрифугированием в течение 15 мин при 3 000 об/мин. Надосадочная жидкость в объеме 1 мл с помощью автоматического лабораторного дозатора помещалась в пробирку типа эппендорф с транспортной средой для сбора и транспортировки соскобов и (или) мазков эпителиальных клеток (назальных, фарингеальных, урогенитальных) с целью последующего проведения анализа методом ПЦР. То есть исследованию подвергался гистологический материал с обязательным включением эндоцервикального компонента, используемый для дальнейшей гомогенизации и подготовки к ПЦР, что позволило провести молекулярно-биологическую диагностику дистальных отделов шейки матки, недоступных для анализа при традиционном заборе материала для ПЦР.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 10.0. на основе анализа таблиц сопряженности. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений (n , %). Для сравнения парных бинарных данных (результаты стандартной ПЦР и ПЦР исследования гомогената одних и тех же пациенток в группах) использовали критерий МакНемара. Для оценки уровня статистической значимости различий в частоте выявленных штаммов ВПЧ, а также результатов ПЦР диагностики между независимыми группами использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости p для всех использованных процедур анализа был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты: при проведении стандартного ПЦР исследования вирус папилломы человека выявлен у 30 (50%) из 60 пациенток. ВПЧ определялся чаще

у пациенток группы L-SIL ($p < 0,001$). При проведении ПЦР исследования гомогената вирус папилломы человека определялся значимо чаще ($p = 0,0098$), эндоцервикальная персистенция ВПЧ выявлена у 45 (75%) из 60 пациенток. ВПЧ определялся чаще у пациенток группы L-SIL и H-SIL ($p = 0,0157$).

ВПЧ в гомогенате определялся чаще чем при стандартной ПЦР у пациенток группы NILM ($p = 0,046$). Частота выявления ВПЧ при проведении ПЦР исследований представлена в табл. 1.

Таблица 1

Выявление ВПЧ при проведении стандартного ПЦР и ПЦР исследования гомогената у пациенток с различными результатами цитологии, n (%)				
Метод исследования	Группа			
	I ($n = 22$)	II ($n = 18$)	III ($n = 12$)	IV ($n = 8$)
Стандартная ПЦР	5 (23%)	18 (100%)*	7 (58%)	0 (0%)
ПЦР гомогената	13 (59%)#	16 (89%)*	12 (100%)*	4 (50%)

* статистически значимые различия в рамках одного метода, # статистически значимые различия внутри группы (здесь и в табл. 2).

Расхождение результатов в структуре выявленных штаммов ВПЧ при проведении стандартного ПЦР исследования и ПЦР исследования гомогената операционного материала наблюдалось у 38 (63%) из 60. Несоответствие выявленных штаммов ВПЧ наблюдалось у 14 (64%) из 22 пациенток в группе NILM, 11 (61%) из 18 пациенток в группе L-SIL, 7 (58%) из 12 пациенток в группе H-SIL и у 6 (75%) из 8 пациенток в группе Asc-Us ($p > 0,05$).

Персистенция ВПЧ в верхних отделах цервикального канала при отрицательных результатах стандартной ПЦР выявлена у 18 (30%) пациенток из 60 ($p = 0,0074$): у 9 (42%) из 22 пациенток в группе NILM, ни у одной пациентки в группе L-SIL (так как все пациентки данной группы имели положительный результат стандартного ПЦР), у каждой 3 (25%) из 12 пациенток в группе H-SIL и у 6 (75%) из 8 в группе Asc-Us.

Персистенция ВПЧ с высокой вирусной нагрузкой в гомогенате обнаружена у 3 (14%) из 22 пациенток в группе NILM, у 7 (39%) из 18 пациенток группы L-SIL, у 7 (58%) из 12 пациенток группы H-SIL, у 2 (25%) из 8 пациенток в группе Asc-Us. Частота персистенции ВПЧ с высокой вирусной нагрузкой при исследовании гомогената в группе H-SIL была значимо выше, чем в остальных группах ($p = 0,0374$). Различия в частоте выявления множественного типа персистенции в гомогенате между группами не выявлены (NILM 23%, 5/22; L-SIL 39%, 7/18; H-SIL 25%, 3/12; Asc-Us 0% $p > 0,05$). 16 серотип статисти-

чески значимо превалирует в группе L-SIL (табл. 2) при проведении стандартного ПЦР и при ПЦР исследова-

новании гомогената ($p < 0,001$). Серотипы 35, 45, 51, 68 обнаруживались в единичных случаях.

Таблица 2

Частота выявления штаммов ВПЧ высокого онкогенного риска при проведении стандартного ПЦР исследования и ПЦР исследования гомогената у пациенток с различными результатами цитологии, n (%)								
Штамм ВПЧ	Группа							
	I ($n = 22$)		II ($n = 18$)		III ($n = 12$)		IV ($n = 8$)	
	Станд.	Гом.	Станд.	Гом.	Станд.	Гом.	Станд.	Гом.
16	3 (14%)	8 (36%)	13 (72%)*#	16 (89%)*#	3 (25%)	8 (67%)	0	4 (50%)
18	0	0	0	0	2 (17%)	3 (25%)	0	0
31	0	5 (23%)	4 (22%)	4 (22%)	0	0	0	0
33	2 (9%)	2 (9%)	4 (22%)	5 (28%)	2 (17%)	3 (25%)	0	0

Примечание. Станд. – частота выявления штаммов ВПЧ при проведении стандартного ПЦР исследования. Гом. – частота выявления штаммов ВПЧ при проведении ПЦР исследования гомогената.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали возможность повышения эффективности расширенной диагностики патологии шейки матки путем оценки вовлечения верхних отделов цервикального канала в патологический процесс. Высокая частота персистенции ВПЧ в верхних отделах цервикального канала во всех группах, особенно у пациенток с отрицательными результатами стандартной ПЦР, продемонстрировала ограничения традиционных методов скрининга. Так, у 59% пациенток с цитологическим заключением NILM и 50% с ASC-US выявлена персистенция ВПЧ в верхних отделах шейки матки, что согласуется с данными исследований Т. Malagón и соавт. (2020), указывающими на высокий риск развития предраковых поражений даже при нормальной цитологии [15].

Нами установлено, что серотипы ВПЧ 16, 31 и 33 наиболее часто диагностируются при исследовании гомогенатов независимо от результатов цитологического исследования. Согласно данным W.D. Kang и соавт. (2024), выявление именно этих штаммов ВПЧ может потребовать более пристального наблюдения у женщин с L-SIL из-за более высокого риска прогрессирования диспластических изменений [16]. Выбор тактики ведения пациенток с L-SIL остается спорным. С одной стороны, по мнению С. Buick и соавт. (2020), высокая вероятность спонтанной элиминации ВПЧ у молодых женщин оправдывает выжидательную тактику [13], но, с другой стороны, при выявлении высокоонкогенных штаммов, особенно ВПЧ 16, 31 и 33, может быть оправдано применение эксцизионных методов лечения, что подтверждается исследованиями Y.J Tai и соавт. (2017) и С. Firnhaber и соавт. (2017) [12, 17].

Практически у каждой третьей пациентки в группах NILM, L-SIL и H-SIL выявлен множественный тип инфицирования при исследовании гомогената. Согласно обзору D. Zhou и соавт. (2024), одиночный тип инфицирования (особенно с определением 16-го серотипа) преобладает в поражениях H-SIL, тогда как множественный тип в большинстве случаев свойственен L-SIL [18]. Ретроспективное исследование X. Тао и соавт. (2022) женщин с L-SIL показало, что доля гистологически подтвержденного H-SIL была статистически выше при множественном типе инфицирования [19]. Напротив, по данным X. Ni и соавт. (2023), множественный тип инфицирования ассоциировался с более низким риском H-SIL и одновременно с более высокой частотой самоэлиминации [20]. Полученные результаты согласуются с идеей сложного взаимодействия типов ВПЧ, требующего дальнейших исследований, в том числе с позиций изучения роли нарушения целостности иммунных барьеров с изменением активности антигенпрезентирующих клеток и субпопуляций макрофагов цервикального канала в патогенезе эндоцервикальной персистенции ВПЧ.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте вовлечения верхних отделов шейки матки в патологический процесс, что особенно важно при планировании органосохраняющего лечения и определения объема эксцизии, так как статус краев резекции в совокупности с персистенцией ВПЧ после проведенного хирургического лечения является основным фактором риска рецидива [21]. Исходя из полученных результатов, общепринятое определение объема эксцизии только на основе типа зоны трансформации не может считаться оптимальным ввиду высокой частоты латентной эндоцервикальной персистенции ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте персистенции ВПЧ в верхних отделах цервикального канала у пациенток с патологией шейки матки и подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к лечению с учетом возраста пациентки, наличия репродуктивных планов, а также типа инфицирования ВПЧ при планировании органосохраняющего лечения, особенно у женщин с высокой степенью риска (H-SIL, рецидивы L-SIL, высокая вирусная нагрузка ВПЧ). Представляется перспективным дальнейший набор материала для определения статистически значимых закономерностей, а также составление персонализированных алгоритмов диагностики и лечения цервикальной патологии, учитывающих цитологическую картину и ВПЧ-статус в сочетании с иммуногистохимическим определением маркеров клеточной пролиферации (p16/INK4a) и возможным выявлением локальных нарушений цервикальных иммунологических барьеров (с определением активности дендритных клеток, субпопуляций макрофагов).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Zhang Y., Qiu K., Ren J., Zhao Y., Cheng P. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2025;10(1):44. DOI: 10.1038/s41392-024-02083-w.
2. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Кондриков Н.И., Баранова И.В. Патология матки. Руководство для врачей; 2-е изд. М.: Практическая медицина, 2019:352.
4. Chen J.Y., Wang Z.L., Wang Z.Y., Yang X.S. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):12792. DOI: 10.1097/MD.00000000000012792.
5. Rayner M., Welp A., Stoler M.H., Cantrell L.A. Cervical cancer screening recommendations: Now and for the Future. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(16):2273. DOI: 10.3390/healthcare11162273.
6. Feng T., Cheng B., Sun W., Yang Y. Outcome and associated factors of high-risk human papillomavirus infection without cervical lesions. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):599. DOI: 10.1186/s12905-023-02764-8.
7. Adebamowo S.N., Befano B., Cheung L.C., Rodriguez A.C., Demarco M., Rydzak G. et al. Different human papillomavirus types share early natural history transitions in immunocompetent women. *Int. J. Cancer*. 2022;151(6):920–929. DOI: 10.1002/ijc.34128.
8. Louvanto K., Syrjänen K.J., Rintala M.A., Grénman S.E., Syrjänen S.M. Genotype-specific clearance of genital human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the Finnish family HPV study. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(8):2665–2671. DOI: 10.1128/JCM.00783-10.
9. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B. et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674–686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
10. Feldstein O., Gali-Zamir H., Schejter E., Feinberg T., Yehuda-Shnaidman E., Bornstein J. et al. High-risk HPV testing vs liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: A historical cohort study. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2023;102(2):226–233. DOI: 10.1111/aogs.14482. Epub 2022 Dec 7.
11. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Tai Y.J., Chen Y.Y., Hsu H.C., Chiang C.J., You S.L., Chen H.C. et al. Taiwan Cervical Cancer Control Task Force. Clinical management and risk reduction in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188203. DOI: 10.1371/journal.pone.0188203.
13. Buick C., Jembere N., Wang L., Kupets R. Cervical screening and colposcopy management of women age 24 and under. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2020;42(12):1518–1524. DOI: 10.1016/j.jogc.2020.06.013.
14. Min C.J., Massad L.S., Dick R., Powell M.A., Kuroki L.M. Assessing physician adherence to guidelines for cervical cancer screening and management of abnormal screening results. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2020;24(4):337–342. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000558.
15. Malagón T., Volesky K.D., Bouten S., Laprise C., El-Zein M., Franco E.L. Cumulative risk of cervical intraepithelial neoplasia for women with normal cytology but positive for human papillomavirus: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2020;147(10):2695–2707. DOI: 10.1002/ijc.33035.
16. Kang W.D., Ju U.C., Kim S.M. Human papillomavirus genotyping for predicting disease progression in women with biopsy-negative or cervical intraepithelial neoplasia grade 1 of low-grade intraepithelial lesion cytology. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2024;34(1):12–18. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004902.
17. Firnhaber C., Swarts A., Goeieman B., Rakhombe N., Mulongo M., Williamson A.L. et al. Cryotherapy Reduces Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1 in South African HIV-Infected Women: A Randomized, Controlled Trial. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2017;76(5):532–538. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001539.
18. Zhou D., Xue J., Sun Y., Zhu L., Zhao M., Cui M. et al. Patterns of single and multiple HPV infections in female: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(17):e35736. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35736.
19. Tao X., Zhang H., Zhang H., Xiao Y., Zhong F., Zhou X. et al. The clinical utility of extended high-risk HPV genotyping in risk-stratifying women with L-SIL cytology: A retrospective study of 8726 cases. *Cancer Cytopathol.* 2022;130(7):542–550. DOI: 10.1002/cncy.22573.

20. Ni X., Hu J., Huang Y., Tao J., Zhu H. Higher clearance rates of multiple HPV infections may explain their lower risk of HSIL: A retrospective study in Wenzhou, China. *J. Med. Virol.* 2023;95(2):e28526. DOI: 10.1002/jmv.28526. PMID: 36698241.
21. Zhang Y., Ni Z., Wei T., Liu Q. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia - a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):216. DOI: 10.1186/s12905-023-02360-w.

Вклад авторов

Чернов Д.Ю., Тихоновская О.А. – разработка концепции и дизайна исследования. Тихоновская О.А., Логвинов С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Чернов Д.Ю., Потапов А.В., Герасимов А.В., Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Ласукова Т.В. – сбор и анализ данных.

Информация об авторах

Чернов Денис Юрьевич – аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, denis.chrnv1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1521-9668>

Тихоновская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, tikhonovskaya2012@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, sLogvinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Потапов Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, potalex@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0468-3959>

Герасимов Александр Владимирович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, av-gerasimov62@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6187>.

Геренг Елена Андреевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, e-gereng@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>

Акбашева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, Akbashoe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

Ласукова Татьяна Викторовна – д-р биол. наук, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, tlasukova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>

(✉) **Чернов Денис Юрьевич**, denis.chrnv1@gmail.com

Поступила в редакцию 02.09.2025;
одобрена после рецензирования 10.09.2025;
принята к публикации 19.09.2025

УДК 577.21:576.315/.316-082.263-086.164
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-111-119>

Современные методы синтеза ДНК-зондов для флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH): технологии и применение

Бабай Т.С., Васильев С.А.

Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) остается незаменимым инструментом молекулярной диагностики, позволяющим с высокой точностью выявлять хромосомные аномалии, лежащие в основе многих наследственных и онкологических заболеваний. Движение медицины в сторону персонализированных подходов и расширение спектра диагностируемых патологий требуют постоянного совершенствования методов синтеза ДНК-зондов. Несмотря на существующие ограничения, такие как стоимость и сложность синтеза, будущее диагностики с помощью FISH связано с разработкой высокоспецифичных, мультиплексных и доступных зондов, которые позволят перейти к комплексному анализу генома и транскриптома. Данная работа написана с целью отразить эволюцию методов получения зондов от классических к высокотехнологичным, включая SABER-FISH, технологии на основе CRISPR/Cas9 (CASFISH), smFISH.

Ключевые слова: флуоресцентная гибридизация *in situ*, молекулярная цитогенетика, синтез ДНК-проб, хромосомные aberrации

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования.

Для цитирования: Бабай Т.С., Васильев С.А. Современные методы синтеза ДНК-зондов для флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH): технологии и применение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):111–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-111-119>.

Modern methods of DNA probe synthesis for fluorescence *in situ* hybridization (FISH): technologies and applications

Babay T.S., Vasilyev S.A.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
10 Naberezhnaya reki Ushaiki St., 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) remains an indispensable tool for molecular diagnostics, which makes it possible to detect chromosomal abnormalities underlying many hereditary and oncological diseases with high accuracy. The advancement of medicine towards personalized approaches and the expansion of the spectrum of diagnosed pathologies require constant improvement of methods for synthesizing DNA probes. Despite existing limitations such as the cost and complexity of synthesis, the future of FISH diagnostics is linked to the development of highly specific, multiplex, and affordable probes that will enable the transition to complex genome and transcriptome analysis. The aim of this article was to reflect the evolution of probe production methods from classical to high-tech, including SABER-FISH, CRISPR/Cas9 (CASFISH), and smFISH technologies.

✉ Бабай Татьяна Сергеевна, tatyana.babay@medgenetics.ru

Keywords: fluorescence in situ hybridization, molecular cytogenetics, DNA probe synthesis, chromosomal aberrations

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-00490-25-04 (Registration number 125042105351-3).

For citation: Babay T.S., Vasilyev S.A. Modern methods of DNA probe synthesis for fluorescence in situ hybridization (FISH): technologies and applications. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):111–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-111-119>.

ВВЕДЕНИЕ

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) остается одним из самых надежных и чувствительных цитогенетических методов обнаружения протяженных хромосомных aberrаций, таких как делеции, амплификации, транслокации и инверсии, позволяющая с высокой точностью регистрировать количество клеток, имеющих данные нарушения [1]. Этот мощный метод визуализации позволяет детектировать и локализовать специфические нуклеотидные последовательности непосредственно на хромосомах или в интерфазных ядрах с беспрецедентной точностью, используя флуоресцентно меченные ДНК-зонды. В медицине FISH стал незаменимым инструментом для диагностики хромосомных аномалий (анеуплоидий, транслокаций, делеций, амплификаций), лежащих в основе многих наследственных заболеваний и онкологических процессов. В фундаментальных исследованиях FISH открывает возможности для изучения архитектуры генома, пространственной организации хромосом, экспрессии генов и динамики хроматина.

Эволюция технологии FISH неразрывно связана с прогрессом в разработке ДНК-зондов. Пройден путь от использования радиоактивных меток, сопряженных с низким разрешением и рисками для здоровья, к современным флуоресцентным системам детекции. Флуоресцентно меченные зонды обеспечили высочайшее пространственное разрешение, мультиплексность, безопасность и возможность количественного анализа. Качество, специфичность и доступность ДНК-зондов напрямую определяют эффективность и широту применения FISH.

В свете стремительного развития молекулярной биологии и геномики, требующих все более сложных и специализированных зондов, систематизация современных методов их синтеза становится критически важной задачей. Целью исследования является проведение комплексного анализа актуальных технологий синтеза ДНК-зондов для FISH, сравнение их эффективности, а также выделение наиболее перспективных направлений в этой динамично развивающейся области.

КЛАССИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ДНК-ЗОНДОВ ДЛЯ FISH

Глобально ДНК-зонды для FISH можно разделить на три группы: (1) цельнохромосомные; (2) зонды, состоящие из повторяющихся блоков ДНК, и (3) локус-специфичные зонды. Каждая из этих групп выполняет свои задачи, и подходы к созданию каждого из этих типов отличаются.

Для обнаружения сложных межхромосомных перестроек применяют цельнохромосомные зонды, нашедшие свое применение как в научных исследованиях, так и в клинической практике [2]. В классическом варианте цельнохромосомные зонды получают путем микродиссекции интересующих метафазных хромосом или их частей с помощью лазера или скаблывания их стеклянной микропипеткой, после чего остается амплифицировать полученный материал и включить в последовательность ДНК флуоресцентную метку [3]. Такой способ крайне трудоемок и требует высокой квалификации специалиста, выполняющего эти процедуры. Для производства коммерческих проб применяют комбинацию проточной цитофлуорометрии и клеточного сортера [4]. У человека таким способом могут быть выделены все хромосомы, за исключением хромосом 9–12, имеющих сходный размер и морфологию. На создание одного зонда уходит около 300 хромосом. Полученную ДНК фрагментируют, амплифицируют с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), что увеличивает количество матрицы и способствует снижению числа случаев неспецифического связывания [5].

Нередко для создания как цельнохромосомных, так и локус-специфичных ДНК-зондов используют методы клонирования протяженных участков ДНК в различные варианты искусственных хромосом. Среди этих систем особое внимание получили бактериальные искусственные хромосомы (BAC) из-за ряда преимуществ: легкая очистка полученной ДНК, малая подверженность химеризму и большая стабильность [6]. И хотя получение зондов из BAC/плазмидных клонов сопряжено с дополнительной работой по культивированию микроорганизмов и последующей

изоляции ДНК, данная методика остается востребованной, в частности, в сфере получения прицентромерных и субтеломерных зондов. Это обусловлено тем, что наличие повторов как для ферментативного, так и для химического синтеза все еще является лимитирующим фактором.

Принципиально отличные варианты зондов – олигонуклеотидные зонды. Такие зонды могут быть созданы на основе как повторяющихся элементов генома, так и уникальных последовательностей ДНК, представленных в виде одной копии. Для первого варианта даже не требуется полностью секвенированный эталонный геном [7]. За счет наличия самих повторов происходит многократная амплификация сигнала, и, как правило, длина такого зонда составляет 15–30 пар нуклеотидов (п. н.), получается в ходе химического синтеза. Короткие зонды имеют более легкий доступ к своей мишени, но на них можно расположить меньшее количество флуоресцентных меток [8]. В случае же олигонуклеотидных зондов, представленных уникальными последовательностями, необходимо синтезировать пул таких олигонуклеотидов, суммарная длина которых должна превышать 10–30 тыс. п. н., чтобы ДНК-зонд хорошо визуализировался в нужном регионе хромосомы при проведении FISH-анализа.

Зонды для FISH-анализа стали неотъемлемой частью в цитогенетической диагностике для определения уровня мозаицизма, поиска маркерных хромосом и установления их происхождения и состава [9]. Сформированы и постоянно дополняются хромосомоспецифичные ДНК-библиотеки для диагностики наиболее частых синдромов, таких как Патау, Эдвардса, Дауна (трисомии по ауто索мам 13, 18, 21 соответственно), Кляйнфельтера и Шерешевского – Тернера (связанные с нарушением числа половых хромосом X и Y).

Для определения робертсоновских транслокаций, синдромов Прадера – Вилли, Ангельмана и пр. разработаны локус-специфичные зонды, которые также применяются с целью выявления некоторых делеций и перестроек хромосом [10]. Кроме того, ген-специфические мишени могут быть использованы для обнаружения амплификаций генов, часто обнаруживаемых в опухолевых клетках. Примером может служить обнаружение изменений числа копий гена рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (*HER2*) в качестве прогностического биомаркера при раке молочной железы [11] и яичников [12]. Тип зондов, которые располагаются особняком, – PNA-зонды (peptide nucleic acid). PNA-зонд похож на ДНК-зонд, за исключением того, что фосфатный остов представляет собой псевдопептидный полимер. Он не имеет заряда, что

позволяет PNA-зонду связываться с комплементарной последовательностью ДНК или РНК с более высоким сродством, нежели в парах ДНК-ДНК или РНК-РНК [13]. PNA была разработана командой Питера Нильсена в 1991 г. [14].

Атипичная структура PNA-зондов не распознается нуклеазами и протеазами, что продлевает их срок службы *in vivo* и *in vitro* [15], при этом внесение флуоресцентных меток напрямую остается возможным.

PNA-FISH позволил детектировать сигналы на концевых участках хроматид и точно измерять длину теломер в метафазных хромосомах [16, 17].

Методы синтеза ДНК-зондов

Как уже было отмечено выше, достаточно широкое распространение получили ферментативный и химический синтез олигонуклеотидных зондов *de novo*.

К ферментативным методам синтеза ДНК-зондов относится ПЦР с частично вырожденными праймерами (degenerate oligonucleotide-primed PCR, DOP-PCR) и ПЦР длинных фрагментов.

В полимеразной цепной реакции необходимо присутствие целевой последовательности, которая и станет основой синтеза будущего зонда. Для DOP-PCR в качестве матрицы чаще всего используют ВАС-клоны или микродиссектированные хромосомы, так как в этом случае имеется изолированный участок генома, интересующий исследователя. Принцип DOP-PCR заключается в использовании частично вырожденных праймеров, содержащих случайную последовательность из шести оснований, фланкированную на 3'- и 5'-концах фиксированными последовательностями.

Необходимо провести два последовательных раунда ПЦР. При этом во втором этапе ПЦР-амплификации участвуют праймеры, нацеленные на фиксированную последовательность частично вырожденных олигонуклеотидов из предыдущего цикла, а реакция амплификации проходит при более высокой температуре отжига [18]. Использование полимераз с корректирующей активностью, например *Pwo*, и увеличение времени отжига и элонгации улучшают производительность анализа, что приводит к меньшему количеству ошибок, более длинным фрагментам и увеличению покрытия [19, 20].

Синтез ДНК-зондов для FISH посредством ПЦР длинных фрагментов включает в себя следующие стадии: определение целевого региона генома; последующий подбор олигонуклеотидных праймеров на выбранные участки; наработка ДНК-продуктов с помощью ПЦР длинных фрагментов (длиной до 15 тыс. п. н.); получение библиотеки фрагментов

ДНК (не)ферментативными методами; амплификация библиотеки с помощью синтезированных целевых праймерных последовательностей; введение в геномную библиотеку флуоресцентной метки. Такой метод синтеза чаще всего применяют для создания локус-специфичных ДНК-зондов.

Химический синтез олигонуклеотидов для гибридизации *in situ* подразделяют на твердофазный и микроматричный. В настоящее время на рынке синтеза олигонуклеотидов доминируют автоматизированные приборы, использующие метод твердофазного фосфорамидитного синтеза, впервые разработанного Марвином Карутерсом в 1980-х гг. [21, 22]. Синтез олигонуклеотидов состоит из повторяющегося четырехэтапного цикла, в котором к растущей цепи, закрепленной на твердом носителе, по одному добавляются фосфорамидиты. Сначала удаляется защитная группа, открывая 5'-гидроксильную группу для реакции. Затем происходит присоединение активированного мономера (фосфорамидита) с образованием фосфитной связи. Далее экранируются непрореагировавшие гидроксильные группы, чтобы предотвратить последующее присоединение нуклеозидов, помогая избежать ошибок. Завершением цикла служит окисление фосфита до стабильного фосфата. Цикл повторяется до достижения нужной длины цепи. По завершении синтеза олигонуклеотиды отделяют от носителя [23]. Олигомеры могут быть очищены с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или гель-электрофореза.

Логичным этапом развития твердофазного синтеза олигонуклеотидов стала технология микроматричного синтеза. В начале 1990-х гг. фирма Affymetrix (США) разработала один из первых микрочиповых синтезаторов олигонуклеотидов с использованием фотолабильных соединений, что в конечном итоге привело к созданию целой индустрии ДНК-микрочипов [24]. Фактически в основе синтеза олигонуклеотидов лежит традиционный фосфорамидитный метод, но с заменой кислотолабильной 4,4'-диметокситритильной группы на фотолабильную защитную группу [25].

Лидером по числу одновременно синтезируемых олигонуклеотидов и их длине является синтезатор фирмы Agilent Technologies (США). Он способен синтезировать на одной подложке до 1 млн олигонуклеотидов, длина которых достигает 200 нуклеотидных звеньев [24].

Ферментативные методы синтеза ДНК-зондов находят большее применение в лабораторной практике, что, с одной стороны, частично объясняется трудоемкостью технологии химического синтеза.

С другой стороны, химический синтез обеспечивает более высокую степень кастомизации: нуклеотиды могут быть заменены на их атипичные аналоги, число включаемых флуорохромов может быть четко задано и т.д. Химически синтезированные олигонуклеотиды чаще всего короткие (до 100 нуклеотидов), что позволяет им проще проникать к мишеням, особенно если гибридизация проводится не на отдельных клетках, а на срезах тканей. Более длинные зонды, полученные посредством ПЦР, демонстрируют более высокую специфичность сигнала, однако побочные продукты амплификации могут приводить к повышению общего фона. Зонды для клинических целей (диагностики крупных хромосомных перестроек при разнообразных патологиях), имеющие высокий спрос, преимущественно производятся с помощью ферментативного синтеза. Основным потребителем коммерческих химически синтезированных зондов – различные исследовательские институты, такие зонды имеют более высокую стоимость, больший потенциал к мультиплексированию, а значит и обеспечивают возможность проведения более сложных исследований, вплоть до количественного анализа единичных транскриптов.

Методы мечения зондов

Методы мечения зондов для FISH-анализа принято подразделять на прямые, в этом случае флуорофоры ковалентно присоединены к нуклеотидной цепи, и непрямые, где флуоресцентная метка представлена более сложным комплексом и связана с нуклеотидной последовательностью опосредованно.

Один из наиболее простых методов прямого мечения ДНК/РНК-олигонуклеотидов – мечение цепи во время химического синтеза. В данном варианте непосредственно к растущей цепи присоединяются флуоресцентно меченые фосфорамидиты. Химический способ более воспроизводим, так как не зависит от удельной активности лабильных ферментов.

Классические варианты ферментативного прямого мечения основаны на способности ДНК-полимераз наращивать нуклеотидные цепи. Прямое мечение осуществляют путем DOP-PCR, удлинения затравки и ник-трансляции.

Метод удлинения затравки предполагает гибридизацию на одну из цепей короткого праймера, комплементарного интересующему известному участку генома, после чего ДНК-полимераза достраивает небольшой участок цепи. В отличие от любого из вариантов ПЦР в данной методике не происходит кратной амплификации матрицы, а вместе с ней и флуоресцентного сигнала [26].

В методе ник-трансляции используется комбинация двух ферментов: дезоксирибонуклеазы I, которая наносит одноцепочечные разрывы ДНК, оставляя свободной 3'-гидроксильную группу, и ДНК-полимеразы I, которая последовательно добавляет нуклеотиды к 3'-концу. При росте цепи ДНК-полимеразы, обладающая 5'-3' экзонуклеазной активностью, удаляет нуклеотиды с 5'-конца. В ходе реакции происходит встраивание как меченных, так и немеченных нуклеотидов и в конечном итоге образуются двухцепочечные меченые зонды [27]. Основным недостатком данного метода является то, что внесение разрывов в зонд снижает его специфичность по отношению к целевой последовательности ДНК, кроме того, для применения этого метода требуется достаточно большое количество исходной ДНК (около 1 мкг).

Прямое мечение находит большее применение, так как является более простой и удобной процедурой и после гибридизации требует только отмывания оставшегося несвязанного меченого зонда.

При непрямом мечении в участок нуклеотидной цепи встраивается дезоксиуридилмонофосфат, конъюгированный с репортерной молекулой, которая, в свою очередь, образует прочную пару с флуоресцентно меченными молекулами. Пары репортерных молекул, нашедшие наиболее широкое применение: биотин-авидин/стрептавидин, дигоксигенин и эстроген в парах со специфическими антителами [28]. Наибольший недостаток непрямого мечения – необходимость выполнения дополнительных этапов после гибридизации. Однако это часто компенсируется усилением флуоресцентного сигнала, что особенно важно для небольших проб.

При необходимости амплифицировать сигнал, полученный в реакции непрямого мечения, можно прибегнуть к тирамидной амплификации (TSA). TSA основан на способности пероксидазы хрена в присутствии низких концентраций пероксида водорода превращать меченый тирамин-содержащий субстрат в окисленный, высокореактивный свободный радикал, который ковалентно связывается с остатками тирозина белковых молекул, расположенных рядом с ним [29]. Процедура маркировки TSA состоит из следующих этапов: фиксирование образца клеток или ткани; инкубация с первичным биотинилированным антителом; инкубация с вторичным антителом, меченным пероксидазой хрена; инкубация с тирамидным субстратом.

Поскольку связывание тирамидной метки является ковалентным, тирамиды разных красителей можно использовать в нескольких последовательных раундах TSA-окрашивания, для обнаружения нескольких мишеней в одном и том же образце.

Методы увеличения отношения специфического сигнала к фону

Для успешной детекции сигнала при FISH-анализе необходимо соблюдать следующее условие: интенсивность специфического сигнала должна превосходить фоновый уровень флуоресценции образца. Увеличение относительной интенсивности специфического сигнала может быть достигнуто либо уменьшением интенсивности сигнала диспергированных повторяющихся последовательностей, либо усилением интенсивности сигнала непосредственно от интересующих последовательностей. Первая стратегия, как правило, основывается на подавлении гибридизации повторяющихся последовательностей. Вторая – на увеличении доли уникальных последовательностей в используемой ДНК-пробе [30].

Одним из первых методов по выведению части присутствующих в ДНК-пробе повторов из гибридизации стала CISS-гибридизация (Chromosomal *In Situ* Suppression Hybridization). В основе методики лежит проведение предварительной гибридизации меченой ДНК с избытком C_0 -t-1 ДНК соответствующего вида. C_0 -t-1 ДНК содержит большое количество различных типов репетитивных последовательностей. [31]. CISS-гибридизация часто неэффективна для организмов с крупными геномами, так как избыток повторяющихся последовательностей препятствует их эффективной супрессии [32].

Противоположное направление исследований – разработка методов элиминации повторенных последовательностей из ранее приготовленных ДНК-клаток. Один из вариантов удаления повторов из ДНК-пробы – сепарация молекул ДНК с помощью метода магнитного разделения макромолекул [33]. Для этого применяют магнитные нано- или микро-частицы, с которыми формируют комплексы фрагменты ДНК. В классическом примере магнитного разделения на первом шаге материал исходной ДНК-клатотеки гибридизуется с C_0 -t-1 ДНК, меченой биотином. Затем с помощью аффинной хроматографии дуплексы, связавшиеся с покрытыми стрептавидином магнитными частицами, отделяются от ДНК исходной клатотеки. Очищенный таким способом от повторяющихся последовательностей материал амплифицируется в ПЦР, что позволяет после введения в него метки получать ДНК-пробы с увеличенной долей уникальных последовательностей [30]. Эффект такой очистки сходен с эффектом CISS-гибридизации, однако использование C_0 -t-1 ДНК для создания ДНК-проб с малым содержанием повторов связано с риском потери части уникальных последовательностей в полученной ДНК-пробе.

ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДНК-ЗОНДОВ

Наиболее широкое распространение как в лабораторной, так и в диагностической практике получили зонды, в производстве которых используются классические технологии синтеза, рассмотренные выше. Несмотря на это, исследовательские группы по всему миру продолжают модифицировать и улучшать уже имеющиеся технологии и предлагать инновационные подходы получения зондов для FISH.

SABER-FISH

В основе метода лежит технология замены праймера в реакции амплификации (primer exchange reaction, PER), предложенная J. Kishi и соавт. в 2017 г. [34]. Позже, в 2019 г., этот же коллектив авторов предложил модифицированный метод под названием SABER-FISH [35]. В данной технологии зонд состоит из последовательности, комплементарной молекуле-мишени (30–50 нуклеотидов), а также дополнительных 9 нуклеотидов на 3'-конце, которые выступают в качестве праймера в реакции PER. Праймер отжигается на каталитическую шпильку, служащую основой для формирования конкатемера. Во время синтеза происходит замещение одной из цепей каталитической шпильки благодаря таким полимеразам, как *Bst* LF, обладающих активностью смещения цепи без ее разрыва. Реакция амплификации терминируется нагревом до 80 °C. В результате одного цикла к цепи добавляются 10 нуклеотидов, а в конце всей реакции конкатемер может достигать в длину до нескольких сотен нуклеотидов, в зависимости от желаемой интенсивности сигнала флуоресценции. Полученные зонды предварительно гибридизуют с мишенями, после чего необходим второй раунд гибридизации с олигонуклеотидами-имиджерами – короткими цепями (20–30 нуклеотидов), комплементарными конкатемерам, и напрямую меченными флуорохромами. За счет этого достигается 5–450-кратное усиление сигнала, а также возможность мультиплексирования различных ДНК-зондов на одном образце.

LNA зонды

Замкнутые нуклеиновые кислоты (locked nucleic acids, LNA) представляют собой аналог РНК, в которых рибозное кольцо «запирается» метиленовым мостиком между 2'-кислородом и 4'-углеродом, приводя к «заблокированной» 3'-эндо конформации. LNA подчиняются правилам Уотсона – Крика при гибридизации с комплементарными ДНК и РНК, а их основания соединены тем же фосфатным остовом, что и в природных ДНК/РНК, что позво-

ляет синтезировать смешанные LNA/ДНК- и LNA/РНК-олигонуклеотиды с помощью стандартных фосфорамидитов.

Конформационная жесткость и повышенная термостабильность дуплексов увеличивают аффинность связывания LNA с комплементарными последовательностями ДНК и РНК [36, 37]. Атипичная природа подобных олигонуклеотидных зондов, как и в случае PNA-зондов, защищает их целостность от воздействия нуклеаз.

smFISH

Метод количественного анализа FISH единичных молекул (smFISH) позволяет создавать точные математические модели, что способствует изучению различных биологических процессов на еще более глубоком уровне. Количественная визуализация РНК, например, позволяет точно измерить число копий транскрипта в клетках, субклеточных компартментах и в комплексах отдельных рибонуклеопротеинов [38].

На сегодняшний день существует большое разнообразие готовых решений флуоресцентной гибридизации *in situ* для обнаружения единичных молекул РНК, предоставляемых такими компаниями, как Thermo Fisher Scientific (Affymetrix) – наборы ViewRNA и PrimeFlow, Bio-Techne (Advanced Cell Diagnostics, ACD) – платформа RNAscope, LGC Biosearch Technologies – зонды Stellaris FISH. Несмотря на это, продолжают появляться новые методы мечения зондов, направленные на снижение их стоимости.

Пример относительно дешевой и эффективной технологии – 3P³ (three-pot probe production assay), представленный авторами в статье 2018 г. [39]. Данная технология состоит из трех основных этапов: (1) конъюгация метки с терминаторным нуклеотидом NH₂-ddUTP; (2) мечение олигонуклеотидов оцДНК посредством терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT); (3) очистка зондов. Весь метод строится на независимом от матрицы добавлении dNTP на 3'-конец цепи с помощью TdT. Этот фермент может наращивать 3'-конец до бесконечности, однако использование дидезоксирибонуклеотидов гарантирует включение лишь одного меченного нуклеотида в цепь. Такую активность фермента использовали и ранее, но авторы впервые продемонстрировали возможность мечения наборов обычных олигонуклеотидов методом ПЦР, используя специально изготовленные ddUTP, конъюгированные с биотином. На выходе реакции получают более 90% зондов с одиночной меткой.

Более трудоемкий процесс получения зондов для smFISH описал коллектив авторов в 2022 г. [40].

Первым этапом технологии является дизайн пула первичных оцДНК олигонуклеотидов, комплементарных участкам молекулы-мишени. Впоследствии эти олигонуклеотиды проходят через два раунда ПЦР и транскрипцию *in vitro*. В завершении полученные оцРНК олигонуклеотиды метят с помощью коротких LNA олигонуклеотидов, конъюгированных с флуорохромами. Преимущество данной технологии заключается в переходе к мультиплексной детекции различных РНК-мишеней одновременно.

Метод квантовых точек

Широко распространенные флуорохромы органической природы обладают фотофизическими недостатками, накладывающими ограничения на их использование для FISH. Неорганические нанокристаллы – квантовые точки (quantum dots, QD) нового поколения демонстрируют исключительную фотостабильность и более надежную количественную оценку транскриптов благодаря повышенной интенсивности сигнала. Ключевой проблемой при использовании QD в качестве меток в FISH анализе является их гораздо больший размер в сравнении с органическими красителями: 25–35 нм к ~1 нм в диаметре [41]. Современные исследования нацелены на получение более компактных QD [42]. Другая проблема – неспецифическое связывание QD, которые, будучи твердофазными коллоидами, имеют склонность адсорбироваться на клеточных структурах. Для преодоления этого явления достаточно ввести в состав гибридизационной смеси бычий сывороточный альбумин и полианионы.

CASFISH

В 2015 г. W. Deng с соавт. [43] предложили использование системы CRISPR/Cas9 для проведения FISH-анализа, назвав технологию CASFISH. К рекомбинантному белку dCas9 был ковалентно пришит лиганд Halo, конъюгированный с флуорохромом, при этом направляющая РНК, специфичная к целевой сателлитной последовательности, также несла флуоресцентную метку. Первая гибридизация была осуществлена на мышинных эмбриональных фибробластах и заняла всего 30 мин, после чего в флуоресцентный микроскоп удалось зафиксировать сигналы в прицентромерных областях. Дальнейшие исследования продемонстрировали высокую стабильность формирующегося комплекса dCas9/sgRNA/ДНК-мишень: даже при стократном избытке конкурирующей ДНК, интенсивность флуоресценции не меняется. Данные характеристики технологии позволяют проводить процедуру CASFISH на одном образце с разными зондами как последовательно, так и одновременно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных методов синтеза ДНК-зондов для FISH демонстрирует разнообразие технологий с уникальными преимуществами. Классические подходы (ник-трансляция, ПЦР с меченными нуклеотидами) остаются актуальными для создания длинных зондов для картирования обширных геномных регионов. Методы химического и ферментативного мечения обеспечивают гибкость модификации олигонуклеотидов. Наиболее революционным направлением оказался синтез олигонуклеотидных зондов, позволяющих создавать конструкции с заданными свойствами, высокой специфичностью и мультиплексностью для анализа сложных геномных перестроек и изучения пространственной транскриптомики.

Однако сохраняются существенные ограничения – синтез длинных специфичных зондов остается трудоемким и дорогостоящим. Методы на основе олигонуклеотидов, хотя и становятся доступнее, требуют сложного биоинформатического дизайна и оптимизации для минимизации фона, особенно для повторяющихся последовательностей.

Перспективы развития области лежат в нескольких ключевых направлениях: 1) дальнейшая автоматизация и стандартизация процессов синтеза и очистки зондов для снижения стоимости и повышения воспроизводимости; 2) разработка новых, более ярких и фотостабильных флуорофоров и систем их детекции; 3) интеграция биоинформатических подходов для оптимизации дизайна зондов и прогнозирования гибридизационной эффективности; 4) создание гибридных методов, комбинирующих преимущества разных технологий синтеза.

Можно уверенно прогнозировать, что совершенствование методов синтеза ДНК-зондов будет и впредь стимулировать развитие FISH-технологий, расширяя их диагностический и исследовательский потенциал.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cheng L., Davidson D.D., Zhang S. Genomic aberration detection by fluorescence *in situ* hybridization. *Hum. Pathol.* 2025; 7:105906. DOI: 10.1016/j.humpath.2025.105906.
2. Lu S., Liu K., Wang D., Ye Y., Jiang Z., Gao Y. Genomic structural variants analysis in leukemia by a novel cytogenetic technique: Optical genome mapping. *Cancer Sci.* 2024;115(11):3543–3551. DOI: 10.1111/cas.16325.
3. Рубцов Н.Б. Методы работы с хромосомами млекопитающих: учеб. пособие. Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2006:152.
4. Нугис В.Ю. FISH-метод: способ цитогенетической ретроспективной оценки дозы. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(4):671–678.

5. Levsky J.M. Fluorescence in situ hybridization: past, present and future. *Journal of Cell Science*. 2003;116(14):2833–2838. DOI: 10.1242/jcs.00633.
6. Kumar R., Baisvar V.S., Kushwaha B., Murali S., Singh V.K. Improved protocols for BAC insert DNA isolation, BAC end sequencing and FISH for construction of BAC based physical map of genes on the chromosomes. *Mol. Biol. Rep.* 2020;47(3):2405–2413. DOI: 10.1007/s11033-020-05283-z.
7. Jiang J. Fluorescence *in situ* hybridization in plants: recent developments and future applications. *Chromosome Res.* 2019;27(3):153–165. DOI: 10.1007/s10577-019-09607-z.
8. Prudent E., Raoult D. Fluorescence in situ hybridization, a complementary molecular tool for the clinical diagnosis of infectious diseases by intracellular and fastidious bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2019;43(1):88–107. DOI: 10.1093/femsre/fuy040.
9. Sun M.L., Zhang H.G., Liu X.Y., Yue F.G., Jiang Y.T., Li S.B. et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome (sSMC) inherited from her mosaic sSMC(15) mother and a literature review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2020;59(6):963–967. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.09.030.
10. Буяновская О.А., Глинкина Ж.И., Каретникова Н.А., Бахареv В.А. Молекулярно-генетические методы в пренатальной диагностике хромосомных аномалий. *Акушерство и гинекология*. 2012;8-1:4–9.
11. Duffy M.J., Harbeck N., Nap M., Molina R., Nicolini A., Senkus E. et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur. J. Cancer*. 2017;75:284–298. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.017.
12. Luo H., Xu X., Ye M., Sheng B., Zhu X. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191972. DOI: 10.1371/journal.pone.0191972.
13. Paulasova P., Pellestor F. The peptide nucleic acids (PNAs): a new generation of probes for genetic and cytogenetic analyses. *Ann. Genet.* 2004;47:349–358. DOI: 10.1016/j.ann-gen.2004.07.001.
14. Nielsen P.E., Egholm M., Berg R.H., Buchardt O. Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide. *Science*. 1991;254(5037):1497–500. DOI: 10.1126/science.1962210.
15. Pellestor F., Paulasova P., Macek M., Hamamah S. Les PNA (peptide nucleic acids): des sondes high-tech pour l'analyse génétique et cytogénétique moléculaire [The peptide nucleic acids (PNAs): “high-tech” probes for genetic and molecular cytogenetic investigations]. *Med. Sci. (Paris)*. 2005;21(8-9):753–758. DOI: 10.1051/medsci/2005218-9753.
16. Pellestor F., Paulasova P., Hamamah S. Peptide nucleic acids (PNAs) as diagnostic devices for genetic and cytogenetic analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2008;14(24):2439–2444. DOI: 10.2174/138161208785777405.
17. Bolzán A.D. Considerations on the scoring of telomere aberrations in vertebrate cells detected by telomere or telomere plus centromere PNA-FISH. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2024;794:108507. DOI: 10.1016/j.mrrev.2024.108507.
18. Huang L., Ma F., Chapman A., Lu S., Xie X.S. Single-cell whole-genome amplification and sequencing: methodology and applications. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2015;16:79–102. DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025352.
19. Volozonoka L., Miskova A., Gailite L. Whole genome amplification in preimplantation genetic testing in the era of massively parallel sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4819. DOI: 10.3390/ijms23094819.
20. Darouich S., Popovici C., Missirian C., Moncla A. Use of DOP-PCR for amplification and labeling of BAC DNA for FISH. *Biotech. Histochem.* 2012;87(2):117–121. DOI: 10.3109/10520295.2011.559175.
21. Beaucage S.L., Caruthers M.H. Deoxynucleoside phosphoramidites – a new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. *Tetrahedr. Lett.* 1981;22:1859–1862. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)90461-7.
22. Kosuri S., Church G.M. Large-scale de novo DNA synthesis: technologies and applications. *Nat. Methods*. 2014;11(5):499–507. DOI: 10.1038/nmeth.2918.
23. Lönnberg H. Synthesis of oligonucleotides on a soluble support. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017;13:1368–1387. DOI: 10.3762/bjoc.13.134.
24. Сияков А.Н., Рябинин В.А., Костина Е.В. Применение олигонуклеотидов, полученных с помощью микрочиповых синтезаторов ДНК, для синтеза генетических конструкций. *Молекулярная биология*. 2021;55(4):562–577. DOI: 10.1134/S0026893321030109.
25. Hughes T.R., Mao M., Jones A.R., Burchard J., Marton M.J., Shannon K.W. et al. Expression profiling using microarrays fabricated by an ink-jet oligonucleotide synthesizer. *Nat. Biotechnol.* 2001;19(4):342–347. DOI: 10.1038/86730.
26. Дымшиц Г.М. Нерадиоактивно меченые олиго- и полинуклеотидные зонды – инструмент изучения структуры генома и диагностики. *Соросовский образовательный журнал*. 2001;7(9):30–37.
27. Morrison L.E., Ramakrishnan R., Ruffalo T.M., Wilber K.A. Labeling fluorescence in situ hybridization probes for genomic targets. *Methods Mol. Biol.* 2002;204:21–40. DOI: 10.1385/1-59259-300-3:21.
28. Chudova I. Fluorescence in situ hybridization. In: Chromosomal alterations: methods, results and importance in human's health. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. 2007;285–299.
29. Fominaya A., Loarce Y., González J.M., Ferrer E. Tyramide signal amplification: fluorescence *in situ* hybridization for identifying homoeologous chromosomes. *Methods Mol. Biol.* 2016;1429:35–48. DOI: 10.1007/978-1-4939-3622-9_4.
30. Богомолов А.Г., Карамышева Т.В., Рубцов Н.Б. Флуоресцентная гибридизация *in situ* ДНК-проб, полученных из индивидуальных хромосом и хромосомных районов. *Молекулярная биология*. 2014;48(6):881–890. DOI: 10.7868/S0026898414060032.
31. Kesälahti R., Kumpula T.A., Cervantes S., Kujala S.T., Mattila T.M., Tyrmi J.S. et al. Optimising exome captures in species with large genomes using species-specific repetitive DNA blocker. *Mol. Ecol. Resour.* 2025;25(3):e14053. DOI: 10.1111/1755-0998.14053.
32. Schubert I., Fransz P.F., Fuchs J., de Jong J.H. Chromosome painting in plants. *Methods Cell Sci.* 2001;23(1-3):57–69. Masabanda J.S., Griffin D.K. Generation of chromosome

- paints: approach for increasing specificity and intensity of signals. *Biotechniques*. 2003;34(3):530–532,534,536. DOI: 10.2144/03343st05.
33. Masabanda J.S., Griffin D.K. Generation of chromosome paints: approach for increasing specificity and intensity of signals. *Biotechniques*. 2003;34(3):530–532,534,536. DOI:10.2144/03343st05.
 34. Kishi J.Y., Schaus T.E., Gopalkrishnan N., Xuan F., Yin P. Programmable autonomous synthesis of single-stranded DNA. *Nat Chem*. 2018;10(2):155–164. DOI: 10.1038/nchem.2872.
 35. Kishi J.Y., Lapan S.W., Beliveau B.J., West E.R., Zhu A., Sasaki H.M. et al. SABER amplifies FISH: enhanced multiplexed imaging of RNA and DNA in cells and tissues. *Nat. Methods*. 2019;16(6):533–544. DOI: 10.1038/s41592-019-0404-0.
 36. Silahatoglu A.N., Tommerup N., Vissing H. FISHing with locked nucleic acids (LNA): evaluation of different LNA/DNA mixmers. *Mol. Cell Probes*. 2003;17(4):165–169. DOI: 10.1016/s0890-8508(03)00048-3.
 37. Fontenete S., Carvalho D., Guimarães N., Madureira P., Figueiredo C., Wengel J. et al. Application of locked nucleic acid-based probes in fluorescence in situ hybridization. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2016;100(13):5897–5906. DOI: 10.1007/s00253-016-7429-4.
 38. Gaspar I., Wippich F., Ephrussi A. Enzymatic production of single-molecule FISH and RNA capture probes. *RNA*. 2017;23(10):1582–1591. DOI: 10.1261/rna.061184.117.
 39. Gaspar I., Wippich F., Ephrussi A. Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated production of labeled probes for single-molecule FISH or RNA capture. *Bio-Protoc*. 2018;8(5):e2750. DOI: 10.21769/BioProtoc.2750.
 40. Safieddine A., Coleno E., Lionneton F., Traboulsi A.M., Sal-loum S., Lecellier C.H. et al. HT-smFISH: a cost-effective and flexible workflow for high-throughput single-molecule RNA imaging. *Nat. Protoc*. 2023;18(1):157–187. DOI: 10.1038/s41596-022-00750-2.
 41. Liu Y., Le P., Lim S.J., Ma L., Sarkar S., Han Z. et al. Enhanced mRNA FISH with compact quantum dots. *Nat. Commun*. 2018;9(1):4461. DOI: 10.1038/s41467-018-06740-x.
 42. Liu Y., Han Z., Sarkar S., Smith A.M. Fluorescence *in situ* hybridization with quantum dot labels in *E. coli* cells. *Methods Mol. Biol*. 2021;2246:141–155. DOI: 10.1007/978-1-0716-1115-9_10.
 43. Deng W., Shi X., Tjian R., Lionnet T., Singer R.H. CASFISH: CRISPR/Cas9-mediated in situ labeling of genomic loci in fixed cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(38):11870–11875. DOI: 10.1073/pnas.1515692112.

Информация об авторах

Бабай Татьяна Сергеевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория инструментальной геномики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, tatyana.babay@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0009-0000-3514-6569>

Васильев Станислав Анатольевич – д-р биол. наук, руководитель лаборатории инструментальной геномики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, stanislav.vasilyev@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5301-070X>

(✉) **Бабай Татьяна Сергеевна**, tatyana.babay@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 03.09.2025;
одобрена после рецензирования 10.09.2025;
принята к публикации 19.09.2025

УДК 616.348-006.6:577.112
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-120-131>

Регуляторные белки эпителиально-мезенхимального перехода в колоректальном раке: от биологии к клиническому применению

Вторушин С.В.^{1,2}, Тарасов М.Н.², Пряженикова А.В.², Вторушин К.С.², Наумов С.С.², Крахмаль Н.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Представлены современные данные о роли регуляторных белков эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) при колоректальном раке (КРР) в контексте молекулярной стратификации опухолей и персонализированного подбора терапии. Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой ключевой биологический процесс, связанный с инвазией, метастазированием, химиорезистентностью и иммунным уклонением опухоли. Особое внимание уделено характеристике молекулярных подтипов КРР согласно консенсусной классификации (CMS), в частности, CMS4-подтипу с мезенхимальными признаками, для которого характерен высокий уровень ЭМП и неблагоприятный прогноз.

В лекции обсуждаются молекулярные и иммуногистохимические маркеры, отражающие активацию ЭМП, включая CDX2, ZEB1, HTR2B, FRMD6, BMI-1 и ROR1. Рассматриваются особенности экспрессии и сигнальные каскады, с которыми ассоциированы указанные белки, их влияние на опухолевую агрессивность, устойчивость к терапии и перспективы клинического применения. На основании анализа литературных данных рассматриваются возможности использования этих белков в качестве прогностических и потенциальных предиктивных маркеров, а также терапевтических мишеней.

Ключевые слова: колоректальный рак, молекулярные подтипы, CDX2, ZEB1, HTR2B, ROR1, BMI-1, FRMD6, эпителиально-мезенхимальный переход, прогноз

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Вторушин С.В., Тарасов М.Н., Пряженикова А.В., Вторушин К.С., Наумов С.С., Крахмаль Н.В. Регуляторные белки эпителиально-мезенхимального перехода в колоректальном раке: от биологии к клиническому применению. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-120-131>.

Regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer: from biology to clinical application

Vtorushin S.V.^{1,2}, Tarasov M.N.², Pryazhenikova A.V.², Vtorushin K.S.², Naumov S.S.², Krakhmal N.V.^{1,2}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny Lane, 634009 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

This lecture presents current data on the role of regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer (CRC) in the context of tumor molecular stratification and personalized treatment selection. EMT is a key biological process associated with tumor invasion, metastasis, chemoresistance, and immune evasion. Special attention is given to the characterization of CRC molecular subtypes according to the Consensus Molecular Subtypes (CMS) classification, particularly the CMS4 subtype with mesenchymal features, which is marked by high EMT activity and poor prognosis.

The lecture discusses molecular and immunohistochemical markers indicative of EMT activation, including CDX2, ZEB1, HTR2B, FRMD6, BMI-1, and ROR1. The expression patterns and associated signaling pathways of these proteins are examined along with their influence on tumor aggressiveness, therapy resistance, and prospects for clinical application. Based on the literature analysis, the potential of these proteins as prognostic and possibly predictive biomarkers, as well as therapeutic targets, is discussed.

Keywords: colorectal cancer, molecular subtypes, CDX2, ZEB1, HTR2B, ROR1, BMI-1, FRMD6, epithelial-mesenchymal transition, prognosis

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Vtorushin S.V., Tarasov M.N., Pryazhenikova A.V., Vtorushin K.S., Naumov S.S., Krakhmal N.V. Regulatory proteins of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer: from biology to clinical application. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-120-131>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований по заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, КРР входит в тройку самых распространенных видов рака, уступая лишь раку легкого и молочной железы [1]. В 2020 г. в мире зарегистрировано более 1,9 млн новых случаев КРР и около 935 тыс. связанных с ним смертей [2]. В Российской Федерации в 2023 г. выявлено свыше 74 тыс. новых случаев злокачественных опухолей ободочной и прямой кишки, а количество пациентов, состоящих на учете с данной патологией, превышает 437 тыс. При этом в течение первого года после верификации диагноза летальный исход наблюдается у 20,6% пациентов с раком ободочной кишки

и у 18,2% – при раке прямой кишки [3]. Несмотря на успехи современной онкологии (развитие высокотехнологичных методов визуализации, скрининга, таргетной терапии), показатели 5-летней выживаемости при КРР остаются на уровне примерно 60–65%, прогноз существенно зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза [4].

Особенно актуальной является проблема оценки риска рецидива и стратификации пациентов с опухолями II–III стадий, когда необходимость назначения адъювантной химиотерапии нередко становится предметом дискуссий [4].

В последние годы значительное внимание уделяется эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) как ключевому механизму инвазии, метастазирования, химиорезистентности и иммунного уклонения опухолевых клеток. Изучение регуляторных белков ЭМП – перспективное направление молеку-

лярной онкологии, способное обогатить арсенал персонализированной медицины.

Целью настоящей лекции является рассмотрение современных представлений о роли регуляторных белков ЭМП при колоректальном раке с акцентом на их связь с молекулярными подтипами опухоли, биологическими характеристиками агрессивного течения заболевания и потенциальным значением в трансляционной онкологии.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И ЗНАЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

KPP является молекулярно и клинически гетерогенным заболеванием, обусловленным различиями в эмбриональном развитии отделов кишечника, множественностью путей канцерогенеза и особенностями опухолевого микроокружения. Эта гетерогенность приводит к выраженным различиям в ответе на терапию и клиническом исходе у разных пациентов. На основании исследований биологических свойств KPP было предложено несколько молекулярно-генетических классификаций [5].

В настоящее время наиболее широко применяется консенсусная классификация молекулярных подтипов (Consensus Molecular Subtypes, CMS). Данная классификация считается наиболее информативной и удобной, поскольку на основе сходства и различий молекулярно-генетических характеристик опухолей, а также особенностей их клинического течения выделяются четыре молекулярных подтипа колоректальной карциномы:

- CMS1 (иммунный, ~14%) характеризуется высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), сопровождается интенсивной инфильтрацией опухолевой ткани Т-лимфоцитами (CD4⁺/CD8⁺) и натуральными киллерами (NK-клетками), активацией противоопухолевой иммунной среды и глобальным гиперметилированием промоторов ряда генов;

- CMS2 (канонический, ~37%) ассоциирован с хромосомной нестабильностью (CIN), частыми мутациями в APC, TP53 и KRAS, а также с активацией каскадов Wnt/β-катенин и Мус, обеспечивающих пролиферативный потенциал опухолевых клеток, для него характерна преимущественно левосторонняя локализация;

- CMS3 (метаболический) демонстрирует выраженные метаболические сдвиги, включая активацию глутаминолиза и липогенеза, что нередко сочетается с мутациями в генах *KRAS* и *PIK3CA*, а также с нарушением регуляции Wnt-сигналинга, встречается

примерно в 13% случаев, без отчетливой связи с определенной локализацией;

- CMS4 (мезенхимальный, ~23%) отличается преобладанием опухоль-ассоциированных фибробластов в строме, активацией сигнального каскада TGF-β, формированием развитой сосудистой сети и манифестацией признаков ЭМП, что отражает высокий инвазивный и терапевтически резистентный потенциал опухолей этого подтипа [6].

CMS4-подтип ассоциирован с наиболее агрессивным течением заболевания, худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости, сниженной чувствительностью к химиотерапии, а также с выраженной активацией иммуносупрессивной среды [7, 8]. Именно в этом подтипе ЭМП играет наиболее значимую роль, формируя инвазивный фенотип опухоли и способствуя прогрессированию заболевания [9].

ЭМП представляет собой фундаментальную фенотипическую трансформацию, в ходе которой опухолевые клетки теряют эпителиальную полярность, межклеточные адгезионные связи и экспрессию типичных эпителиальных белков, таких как Е-кадгерин. Указанные изменения сопровождаются приобретением мезенхимального фенотипа, включающего повышенную подвижность, инвазивность, а также сопротивляемость апоптозу и противоопухолевой терапии. Эпителиально-мезенхимальный переход контролируется различными сигнальными путями (TGF-β, Wnt/β-катенин, Notch, Hippo, PI3K/Akt и др.), транскриптомными факторами (Snail, Slug, Twist, ZEB1/2), а также микроРНК и эпигенетическими механизмами [10–15].

В контексте современной CMS-классификации ЭМП рассматривается как критический процесс, лежащий в основе агрессивных подтипов KPP, а также как потенциальная мишень для терапии и стратификации риска. Регуляторные белки ЭМП активно изучаются с целью оценки их роли в качестве прогностических маркеров и возможных терапевтических мишеней [16, 17]. Ключевые характеристики подтипов CMS и их связи с ЭМП и иммунными механизмами представлены на рис. 1.

CDX2: МАРКЕР КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И НЕГАТИВНЫЙ РЕГУЛЯТОР ЭМП – РОЛЬ В СУПРЕССИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, СВЯЗЬ С ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

CDX2 (Caudal-related homeobox 2) – транскрипционный фактор, содержащий гомеобокс-домен, который играет ключевую роль в дифференцировке и морфогенезе кишечного эпителия [18].

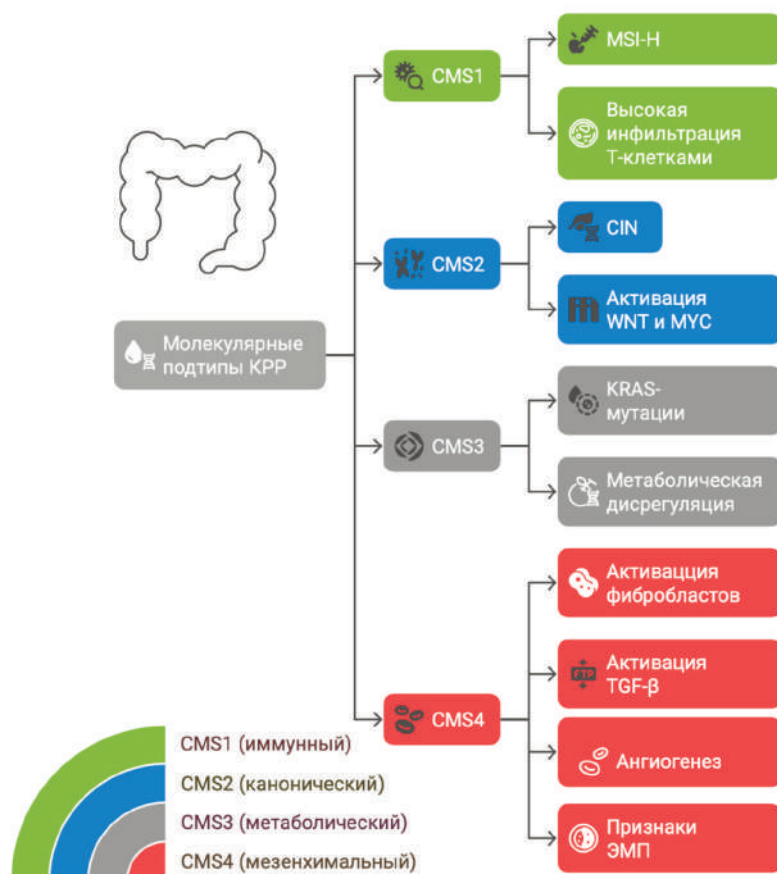


Рис. 1. Ключевые характеристики молекулярных подтипов КРП (CMS): CMS1 (иммунный) – MSI-H, выраженная инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами (CD4⁺/CD8⁺) и NK-клетками; чаще обнаруживается в правой половине ободочной кишки. CMS2 (канонический) – хромосомная нестабильность (CIN), мутации в APC, TP53, KRAS, активация Wnt/ β -катенин и Мус-сигналинга; чаще левосторонние опухоли (~37%). CMS3 (метаболический) – мутации KRAS, PIK3CA, нарушения метаболизма и дисрегуляция Wnt-сигналинга; ~13% случаев без четкой локализации. CMS4 (мезенхимальный) – ~23% случаев; активация TGF- β , ЭМП, ангиогенез, левосторонняя локализация, выраженная лекарственная резистентность

Благодаря наличию гомеодомена, CDX2 способен связываться с определенными участками ДНК, регулируя активность целевого набора генов. Он относится к семейству РагаНох, эволюционно связанному с Нох-кластером, и наряду с CDX2 включает гены *CDX1* и *CDX4*.

Известно, что CDX2 одним из первых активируется в эмбриогенезе и сохраняет экспрессию в периецальной области кишечника, включая илеоцекальный клапан [19]. CDX2 активно используется в клинической практике как иммуногистохимический маркер кишечной дифференцировки, но его специфичность ограничена – высокая экспрессия CDX2 может наблюдаться и при муцинозной карциноме яичника, и при аденокарциноме мочевого пузыря [20].

Утрата экспрессии CDX2 у пациентов с КРП ассоциирована с неблагоприятным клиническим течением, в том числе со снижением показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости, особенно при опухолях II–III стадии [21]. Кроме того, снижение экспрессии CDX2 часто сопровождается сосудистой инвазией, низкой степенью дифференцировки, правосторонним расположением опухоли, CIMF-фенотипом (глобальным гиперметилированием CpG-островков; CpG island methylator

phenotype) и мутацией BRAF [22]. Важно отметить, что в ряде случаев выявляется гетерогенность окрашивания при иммуногистохимическом анализе: высокая экспрессия CDX2 наблюдается в центральных зонах опухоли, тогда как на периферии, особенно в области инвазивного роста, экспрессия ослабевает [23].

CDX2 проявляет противоопухолевую активность, подавляя ЭМП. Описан механизм через активацию опухолевого супрессора *let-7b*, что ведет к снижению экспрессии коллагена XI $\alpha 1$ (COL11A1), связанного с миграцией клеток, инфильтрацией иммунных элементов и химиорезистентностью [24, 25]. Результаты исследований показывают, что снижение экспрессии CDX2 достоверно связано с проксимальным расположением опухоли, низкой степенью дифференцировки, муцинозным фенотипом, микросателлитной нестабильностью, CIMF-фенотипом и наличием мутаций в гене *BRAF*. Такие опухоли характеризуются также повышенной экспрессией цитокератина CK7 и сниженной экспрессией CK20 [26].

CDX2-негативные опухоли чаще встречаются на метастатической стадии КРП – до 19% случаев [27]. В исследовании Y. Shigematsu и соавт. низкая экспрессия CDX2 была ассоциирована с ухудшением

показателей безрецидивной выживаемости (245 против 420 дней) и общей выживаемости (1 024 против 3 145 дней) после резекции метастазов в печени; также было показано, что такие пациенты не получали значимой пользы от адъювантной или неоадъювантной терапии [28].

Интересные результаты получены в исследовании 2023 г.: у 14 пациентов с метастатическим MSI-H KPP, получавших иммунотерапию, в группе CDX2-позитивных 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 81%, тогда как в CDX2-негативной группе не было отмечено ни одного случая безрецидивного течения заболевания [29]. Это указывает на потенциал CDX2 в роли предиктивного маркера ответа на иммунотерапию. В другом исследовании P. Dalerba и соавт. показано, что адъювантная химиотерапия принесла выгоду только пациентам с потерей CDX2: показатель 5-летней безрецидивной выживаемости у них был достоверно выше, тогда как у CDX2-позитивных пациентов химиотерапия не улучшила выживаемость [30].

ZEB1: ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ИНДУКТОР ЭМП И МЕДИАТОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ – ВЛИЯНИЕ НА ИНВАЗИВНОСТЬ, ИММУНОСУПРЕССИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ СТВОЛОВОГО ФЕНОТИПА ОПУХОЛИ

ZEB1 (Zinc finger E-box binding homeobox 1) – транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в регуляции ЭМП. В нормальных физиологических условиях ZEB1 участвует в регуляции клеточной дифференцировки, гомеостаза, а также развитии нервной, гладкомышечной и костной тканей [31].

В контексте злокачественного роста ZEB1 выступает как активатор ЭМП, индуцируя экспрессию мезенхимальных маркеров и подавляя экспрессию эпителиальных, в частности E-кадгерина. Индукция ZEB1 происходит под влиянием нескольких сигнальных путей: WNT, TGF- β , COX2, HIF и других [32]. Один из механизмов включает взаимодействие ZEB1 с транскрипционным фактором ELK3, в результате чего происходит подавление гена E-кадгерина и активация миграционного фенотипа опухолевых клеток [33].

По данным Y. Guo и соавт., активация TGF- β приводит к увеличению экспрессии ZEB1 на инвазивном фронте опухоли, что инициализирует каскад ЭМП [34]. Более того, гиперметилирование промотора гена *ZEB1* ассоциировано с его пониженной экспрессией и более благоприятным прогнозом при KPP. Этот эпигенетический феномен чаще наблюдается у пациентов с CMS1-подтипом опухоли и коррелирует с более высо-

кой безрецидивной и общей выживаемостью, независимо от стадии и других клинических факторов [35].

ZEB1 также связан с механизмами иммунного уклонения опухоли. По данным M.Z. Noman и соавт., ZEB1 индуцирует экспрессию PD-L1, что способствует подавлению Т-клеточного иммунного ответа в опухоли [36]. Это делает ZEB1 потенциальным предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек.

ZEB1 участвует в развитии химиорезистентности, в частности, он ассоциирован с повышенной экспрессией Bcl-xL и циклина D1 – ключевых факторов устойчивости к противоопухолевым препаратам [37]. В исследованиях на моделях рака молочной железы высокая экспрессия ZEB1 коррелировала со снижением показателя безрецидивной выживаемости и частоты полного лечебного патоморфоза (pCR) у пациентов, получавших неоадъювантную терапию [38].

Результаты двух метаанализов, опубликованных в 2017 и 2019 гг., подтвердили негативную прогностическую роль высокой экспрессии ZEB1. Так наиболее выраженное снижение общей выживаемости при высоком уровне ZEB1 было выявлено у пациентов с KPP, раком желудка и поджелудочной железы [39].

FRMD6: КОНТЕКСТ-ЗАВИСИМЫЙ СУПРЕССОР ЭМП ЧЕРЕЗ АКТИВАЦИЮ ПУТИ HIPPO – МОДУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ПОДАВЛЕНИЕ YAP-КАСКАДОВ, РАЗНОРОДНАЯ РОЛЬ ПРИ РАЗНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ

FRMD6 (FERM domain-containing protein 6) – белок из семейства FERM-доменсодержащих белков (4.1/ezrin/radixin/moesin), участвующий в ряде процессов: регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом [40–43]. Он играет роль в нейрофизиологических процессах, а также задействован в сигнальных путях Hippo, ERK/MAPK, c-Мyc и mTOR. При KPP белок FRMD6 проявляет свойства опухолевого супрессора, прежде всего за счет участия в сигнальном пути Hippo, который регулирует клеточную пролиферацию, апоптоз и ограничение роста. Основными компонентами Hippo-каскада являются киназы MST1/2 и LATS1/2, ингибирующие ядерную транслокацию и активность транскрипционных коактиваторов YAP/TAZ. Фосфорилирование YAP по серину-127 препятствует его перемещению в ядро и тем самым подавляет транскрипцию генов, ответственных за рост и ЭМП [44–47]. FRMD6 способствует активации LATS-киназ и

фосфорилированию YAP, что приводит к ограничению транскрипционной активности последнего, в результате снижается экспрессия факторов, индуцирующих ЭМП, включая Snail, Slug и ZEB1 [48].

В исследовании рака предстательной железы снижение экспрессии FRMD6 было ассоциировано с гиперактивацией путей YAP и Muc, а также с повышенным риском биохимического рецидива после простатэктомии [49].

Сходные протективные свойства FRMD6 выявлены и при KPP. Согласно результатам крупного исследования во главе с von A. Koskull и соавт. (2024), охватившему 538 пациентов с KPP, высокий уровень экспрессии FRMD6 ассоциирован с улучшенными показателями выживаемости, в связи с чем белок в многофакторной модели анализа был рассмотрен как независимый прогностический маркер [50]. Вместе с тем при некоторых других злокачественных опухолях данная молекула, напротив, демонстрирует проопухолевую активность.

Так, при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого высокая экспрессия FRMD6 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. В этих случаях FRMD6 активирует путь mTOR, что приводит к повышенной пролиферации и лекарственной устойчивости опухолевых клеток [51]. Таким образом, FRMD6 – молекула с контекст-зависимой функцией. При KPP он действует как супрессор опухолевого роста и ЭМП, однако его роль при опухолях других локализаций требует дальнейшего изучения.

HTR2B: СЕРТОНИН-ЗАВИСИМЫЙ АКТИВАТОР ЭМП И ПОСРЕДНИК МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ – УЧАСТИЕ В КАСКАДАХ РОСТА И МИГРАЦИИ, СВЯЗЬ С ПРОГРЕССИЕЙ КР И ИММУНОУКЛОНЕНИЕМ

HTR2B – рецептор серотонина (5-HT_{2B}), активно участвующий в регуляции нейрогуморальных и метаболических процессов, экспрессируется в тканях нервной системы, сердца и желудочно-кишечного тракта [52]. Известно, что уровень серотонина (5-HT) в сыворотке крови у пациентов с KPP значительно выше, чем у здоровых, что способствует прогрессии опухоли через активацию сигнальных осей 5-HT-Wnt и 5-HT-YAP [53].

Высокая экспрессия HTR2B выявлена при различных злокачественных новообразованиях: меланоме, гастроинтестинальных стромальных опухолях, карциномах молочной железы, яичников, почек, поджелудочной железы, а также при KPP [54]. Активация HTR2B запускает каскад Akt/mTOR, что ведет

к фосфорилированию и активации транскрипционного фактора CREB1, стимулирующего экспрессию ZEB1, последний, как известно, играет ключевую роль в запуске ЭМП [55]. Подавление активности HTR2B сопровождается уменьшением миграционного потенциала опухолевых клеток и частичной блокадой процессов ЭМП, что подтверждает роль этого рецептора в поддержании агрессивного фенотипа. Дополнительно установлено, что стимуляция HTR1B и HTR2B активирует сигнальный каскад MAPK/ERK, который играет ключевую роль в клеточной пролиферации и дифференцировке [55–57].

В исследовании 2023 г. было показано, что экспрессия HTR2B связана с метаболизмом липидов при аденокарциноме желудка. Так, повышенный уровень HTR2B ассоциировался со сниженной выживаемостью, что указывает на роль молекулы в поддержании жизнеспособности опухолевых клеток и на возможность его использования в качестве прогностического маркера [58]. При гепатоцеллюлярном раке была аналогичным образом отмечена роль серотонина HTR2B с его участием в процессе опухолевого роста [59]. В отличие от этого, результаты другого исследования показали при раке яичников наличие корреляции между высокой экспрессией HTR2B и меньшим распространением опухоли, что демонстрирует неоднозначность прогностического значения данного маркера [60].

Таким образом, несмотря на убедительные экспериментальные данные о роли HTR2B в индукции ЭМП и метастатическом потенциале опухолей, его клиническая значимость при KPP окончательно не определена и требует дальнейшего изучения. Тем не менее блокада HTR2B рассматривается как перспективное направление противоопухолевой терапии в трансляционной онкологии.

BMI-1: ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ РЕГУЛЯТОР ОПУХОЛЕВОЙ СТВОЛОВОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ К ТЕРАПИИ – УЧАСТИЕ В ПОДДЕРЖАНИИ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И ИНДУКЦИЯ ЭМП ЧЕРЕЗ AKT/SNAIL-КАСКАД

BMI-1 (B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1), также известный как RNF51 или PCGF4, – транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в поддержании функций стволовых клеток, особенно в нервной и кроветворной системах. В экспериментах на животных моделях выключение этого гена приводило к нарушению эмбрионального развития, а его гиперэкспрессия – к развитию лимфом [61].

BMI-1 относится к семейству Polycomb (PcG) – эпигенетических регуляторов транскрипции, он входит в состав Polycomb-repressive complex 1 (PRC1) и совместно с компонентом Ring1B/Rnf2 осуществляет убиквитинирование гистона H2A по лизину-119 (H2AK119ub), что подавляет транскрипцию генов, регулирующих апоптоз, дифференцировку и старение [62]. BMI-1 способствует индукции ЭМП через активацию пути Akt/GSK-3 β /Snail, а также через стимулирование TGF- β /SMAD-каскада [63, 64].

Z.Y. Jiang и соавт. на экспериментальных моделях KPP показали, что BMI-1 активирует перитуморальные звездчатые клетки печени, способствуя формированию преметастатической ниши и усилению миграции опухолевых клеток, при этом ингибирование BMI-1 восстанавливало экспрессию E-кадгерина и нарушало процессы миграции, инвазии и лекарственной резистентности [65]. Высокая экспрессия BMI-1 отмечена при многих злокачественных новообразованиях, включая опухоли желудка, молочной железы, яичников, предстательной железы, легких и поджелудочной железы. Отмечена корреляция экспрессии маркера с более интенсивной пролиферацией, высоким метастатическим потенциалом и лекарственной устойчивостью опухолей [66, 67].

В метаанализе M. Pourjafar и соавт. (2022), включавшем девять исследований (семь азиатских и два европейских), выявлены популяционные различия в прогностическом значении экспрессии BMI-1 при KPP. Установлено, что высокая экспрессия ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом (снижением общей и безрецидивной выживаемости) в азиатской популяции, тогда как в европейской – напротив с более благоприятными исходами. Кроме того, повышенный уровень BMI-1 чаще был связан с большим размером опухоли, наличием отдаленных метастазов, более пожилым возрастом пациентов и мужским полом. Достоверной связи с параметрами TNM, степенью дифференцировки и локализацией опухоли обнаружено не было [68].

Таким образом, BMI-1 – потенциальный маркер агрессивного течения опухоли и прогностический биомаркер, однако его значение в разных популяциях требует дополнительной валидации в рамках многоцентровых исследований.

ROR1 ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОНКОЭМБРИОНАЛЬНЫЙ РЕЦЕПТОР, ЕГО СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

ROR1 (Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1) – рецепторная тирозинкиназа из семей-

ства ROR, экспрессирующаяся в основном на стадии эмбриогенеза и практически отсутствующая в нормальных тканях взрослого организма. В условиях нормы наибольшая экспрессия ROR1 наблюдается в поджелудочной железе и жировой ткани, тогда как в большинстве других тканей (толстая кишка, легкие, матка, паращитовидные железы) она минимальна [69, 70].

ROR1 содержит несколько эволюционно консервативных доменов: внеклеточный иммуноглобулин-подобный домен, Frizzled-домен, крингл-домен и внутриклеточный тирозинкиназоподобный домен [69]. Биологическая роль ROR1 связана с регуляцией клеточной миграции, полярности и органогенеза во время эмбрионального развития [69, 70]. В онкологии ROR1 вовлечен в неканоничный Wnt-сигнальный путь через связывание с лигандом Wnt5a. Этот путь регулирует миграцию клеток, апоптоз, ЭМП и химиорезистентность [71]. Повышенная экспрессия ROR1 обнаружена при различных солидных опухолях (рак молочной железы, рак яичников, легких, гепатоцеллюлярная карцинома, KPP и др.) [71, 72].

В исследованиях по KPP выявлена значительно более высокая экспрессия ROR1 в опухолевых клетках по сравнению с нормальными тканями. Экспрессия ROR1 коррелирует со стадией заболевания, поражением лимфоузлов и сниженной общей выживаемостью [73]. Подобные данные были получены при раке яичников, где высокая экспрессия ROR1 также ассоциировалась с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости [74]. Метаанализ 2022 г., включающий результаты 14 исследований, показал, что высокая экспрессия ROR1 достоверно связана с худшей общей выживаемостью. Особенно сильная связь выявлена при раке эндометрия, раке яичников и В-клеточной лимфоме [75].

Ранее в метаанализе 2019 г. аналогичные результаты были получены для солидных опухолей, включая рак легкого; различий в прогностической значимости между солидными и гематологическими опухолями не отмечено [75]. Благодаря высокой опухоль-специфичной экспрессии и отсутствию экспрессии в нормальных тканях, ROR1 является перспективной терапевтической мишенью. В настоящее время показана эффективность ряда таргетных ингибиторов ROR1-киназы, вызывающих апоптоз опухолевых клеток [75, 76].

Особый интерес представляет использование ROR1 в качестве антигена для химерных антигенных рецепторов Т-лимфоцитов (CAR-T; Chimeric antigen receptor to T-cells). CAR-T-терапия, предусматривающая модификацию Т-клеток пациента для атаки опухолевых клеток, уже активно применяется

при гематологических злокачественных новообразованиях [75]. Предварительные результаты клинических исследований I фазы демонстрируют обнадеживающую эффективность терапии с использованием CAR-T-клеток, направленных против ROR1, у пациентов с тройным негативным раком молочной железы в случаях наличия экспрессии данного рецептора [75–79]. Обозначенные данные открывают перспективу для адаптации аналогичного подхода в лечении КРП с позитивной экспрессией ROR1.

Таким образом, ROR1 одновременно выступает прогностическим маркером и перспективной мишенью для таргетной терапии, особенно в контексте иммуноонкологических подходов, включая CAR-T.

ЭМП И ПРОБЛЕМА СТРАТИФИКАЦИИ КРП II–III СТАДИЙ

Несмотря на успехи молекулярной диагностики и совершенствование лекарственной терапии, обоснование необходимости и объема адъювантной химиотерапии при II–III стадиях КРП остается предметом активных обсуждений. Современные рекомендации (например, ESMO) предлагают разделять больных II стадии на группы низкого, промежуточного и высокого риска на основании совокупности клинико-морфологических факторов. К «большим» факторам риска относят стадию pT4 (вне зависимости от наличия перфорации стенки кишки) и исследование менее 12 лимфоузлов; к «малым» – низкую степень дифференцировки опухоли, сосудистую и перинеуральную инвазию, обструкцию просвета кишки, высокий уровень раковоэмбрионального антигена (РЭА) [4].

Микросателлитная нестабильность (MSI) признана важным прогностическим, а в ряде случаев и предиктивным фактором. У пациентов с MSI-H опу-

холями ранних стадий отмечается более благоприятный прогноз, и при наличии единичного «малого» фактора риска возможно безопасно воздержаться от назначения фторпиримидиновой химиотерапии без ухудшения показателей безрецидивной и общей выживаемости [80]. Тем не менее существующая стратификация, основанная на комбинации морфологических и молекулярных показателей (стадия по TNM, статус MSI, мутации RAS/BRAF, индекс Immunoscore, уровень циркулирующей опухолевой ДНК – ctDNA), не позволяет с высокой точностью предсказать риск рецидива или ответ на терапию у конкретного пациента [81–85], рецидив в течение 5 лет развивается у 12–38% пациентов II стадии и почти у половины пациентов III стадии.

Регуляторные белки ЭМП представляют собой перспективную группу биомаркеров, потенциально способных повысить точность прогноза. Потеря экспрессии CDX2 ассоциируется с более низкой выживаемостью, кроме того, данные P. Dalerba и соавт. показали, что адъювантная химиотерапия оказалась эффективна главным образом у пациентов с CDX2-негативными опухолями, тогда как у CDX2-позитивных больных ее назначение не улучшало результаты [30].

ZEB1, в свою очередь, может быть определен в качестве маркера иммуносупрессивного фенотипа (опосредуя повышение PD-L1) и предиктором лекарственной резистентности. ROR1, FRMD6, BMI-1 и другие белки ЭМП также участвуют в регуляции химиочувствительности и метастатического потенциала. Анализируемые белковые молекулы, рассматриваемые в качестве регуляторов ЭМП, и их фенотипические эффекты в контексте КРП представлены на рис. 2.

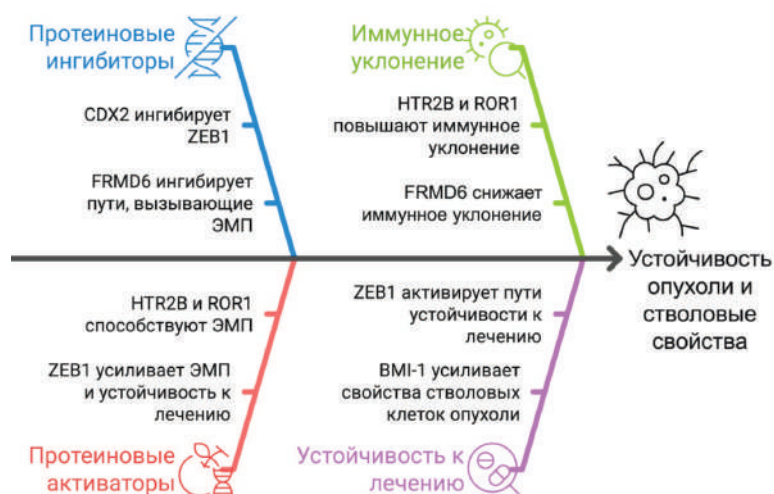


Рис. 2. Ключевые молекулярные связи между регуляторами ЭМП, сигнальными путями и фенотипическими эффектами при КРП: CDX2 подавляет экспрессию ZEB1, уменьшая активность ЭМП и снижая опухолевую стволовость. ZEB1, напротив, активирует каскады, усиливающие ЭМП и формирование лекарственной устойчивости. FRMD6 блокирует сигнальные пути, индуцирующие ЭМП, что приводит к снижению иммунного уклонения опухолевых клеток. HTR2B и ROR1 способствуют активации ЭМП, сопровождающейся повышенной устойчивостью к терапии и ускользанием от иммунной элиминации. BMI-1 усиливает стволовые свойства опухоли, играя важную роль в развитии химиорезистентности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭМП представляет собой сложный биологический процесс, играющий при КРР ключевую роль в прогрессировании, метастазировании, формировании химиорезистентности и иммуносупрессивного микроокружения. Современные молекулярные исследования показывают, что ЭМП не является бинарным явлением, а представляет собой спектр переходных фенотипов, обладающих как эпителиальными, так и мезенхимальными признаками, это является отражением пластичности опухолевых клеток и их адаптивных возможностей. Такой фенотипический сдвиг тесно связан с активацией сигнальных путей Wnt/ β -catenin, Notch, TGF- β , Hippo-YAP/TAZ, а также с экспрессией транскрипционных регуляторов, включая ZEB1, SNAIL и TWIST.

Особый интерес представляет взаимодействие ЭМП с компонентами опухолевого микроокружения, включая макрофаги, фибробласты и нейромедиаторные сигнальные пути (например, серотонинергические рецепторы HTR2B), способствующие поддержанию стволовости и инвазивности опухолевых клеток. Кроме того, экспрессия PD-L1 при активации ЭМП может способствовать уклонению от иммунного надзора, что подчеркивает важность комплексного анализа иммунного ландшафта КРР, включая использование «иммуноскоринга» и циркулирующей опухолевой ДНК.

Представленные в обзоре маркеры CDX2, ZEB1, FRMD6, BMI1, ROR1, HTR2B демонстрируют широкий спектр биологических функций – от регуляции дифференцировки и инвазивности до участия в формировании терапевтической резистентности. Потенциал их использования в качестве прогностических и предиктивных биомаркеров подтверждается как данными мета-анализов, так и данными по экспрессии в первичных опухолях и метастазах. Более того, ряд из этих молекул рассматривается с позиций перспективных терапевтических мишеней для разработки таргетных препаратов и CAR-T-клеточной терапии.

Несмотря на значительные успехи, трансляция знаний о механизмах ЭМП и его регуляторах в рутинную клиническую практику требует стандартизации методов оценки, валидации на крупных когортных выборках и интеграции в существующие прогностические модели. Особое внимание должно быть уделено фенотипической гетерогенности опухоли и динамике экспрессии ключевых маркеров в ходе лечения. Прогресс в этой области может обеспечить основу для персонализированного подхода к терапии КРР и повысить эффективность уже применяемых стратегий, включая иммунотерапию и ингибиторы сигнальных путей.

Таким образом, глубокое понимание роли ЭМП и его регуляторов в патогенезе КРР открывает новые горизонты для диагностики, стратификации риска и разработки инновационных лечебных подходов, направленных на преодоление метастатического потенциала и устойчивости опухоли к терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Dharwadkar P., Greenan G., Singal A.G., Murphy C.C. Is colorectal cancer in patients younger than 50 years of age the same disease as in older patients? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;19(1):192–194.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.028.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: Издательский центр МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024:276.
4. Argiles G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T. et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(10):1291–1305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
5. Müller M.F., Ibrahim A.E., Arends M.J. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016; 469(2):125–134. DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3.
6. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., de Reynies A., Schlicker A., Soneson C. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat. Med.* 2015;21(11):1350–1356. DOI: 10.1038/nm.3967.
7. Källberg J., Harrison A., March V., Berzina S., Nemazany I., Kepp O. et al. Intratumor heterogeneity and cell secretome promote chemotherapy resistance and progression of colorectal cancer. *Cell Death Dis.* 2023;14(5):306. DOI: 10.1038/s41419-023-05806-z.
8. Deng J., Tian A.L., Pan H., Sauvat A., Leduc M., Liu P. et al. Everolimus and plicamycin specifically target chemoresistant colorectal cancer cells of the CMS4 subtype. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):978. DOI: 10.1038/s41419-021-04270-x.
9. Peters N.A., Constantinides A., Ubink I., van Kuik J., Bloemendaal H.J., van Dodewaard J.M. et al. Consensus molecular subtype 4 (CMS4)-targeted therapy in primary colon cancer: a proof-of-concept study. *Front. Oncol.* 2022;12:969855. DOI: 10.3389/fonc.2022.969855.
10. Chen C., Huang S., Chen C.L., Su S.B., Fang D.D. Isoliquiritigenin inhibits ovarian cancer metastasis by reversing epithelial-to-mesenchymal transition. *Molecules.* 2019;24(20):3725. DOI: 10.3390/molecules24203725.
11. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. *Архив патологии.* 2015;77(1):75–83. DOI: 10.17116/patol201577175-.
12. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype.

- notype. *Nat. Rev. Cancer*. 2007;(6):415–428. DOI: 10.1038/nrc2131.
13. Xu J., Lamouille S., Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009;19(2):156–172. DOI: 10.1038/cr.2009.5.
 14. Gheldof A., Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013;116:317–336. DOI: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00014-5.
 15. Tian Q., Xue Y., Zheng W., Sun R., Ji W., Wang X. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α induces migration and invasion through Notch signaling. *Int. J. Oncol.* 2015;47(2):728–738. DOI: 10.3892/ijo.2015.3056.
 16. Zhang B., Zhao R., Wang Q., Zhang Y.J., Yang L., Yuan Z.J. et al. An EMT-related gene signature to predict the prognosis of triple-negative breast cancer. *Adv. Ther.* 2023;40(10):4339–4357. DOI: 10.1007/s12325-023-02577-z.
 17. Jonckheere S., Adams J., De Groote D., Campbell K., Berx G., Goossens S. et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) as a therapeutic target. *Cells Tissues Organs*. 2022;211(2):157–182. DOI: 10.1159/000512218.
 18. Beck F., Stringer E.J. The role of Cdx genes in the gut and in axial development. *Biochem. Soc. Trans.* 2010;38(2):353–357. DOI: 10.1042/BST0380353.
 19. Young T., Rowland J.E., van de Ven C., Bialecka M., Novoa A., Carapuco M. et al. CDX and HOX genes differentially regulate posterior axial growth in mammalian embryos. *Dev. Cell*. 2009;17(4):516–526. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.08.010.
 20. Werling R.W., Yaziji H., Bacchi C.E., Gown A.M. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003;27(3):303–310. DOI: 10.1097/00000478-200303000-00003.
 21. Tomasello G., Barni S., Turati L., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R. et al. Association of CDX2 expression with survival in early colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Colorectal Cancer*. 2018;17(2):97–103. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.02.001.
 22. Baba Y., Nosho K., Shima K., Freed E., Irahara N., Philips J. et al. Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(14):4665–4673. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0401.
 23. Karamitopoulou E., Zlobec I., Panayiotides I., Patsouris E.S., Peros G., Rallis G. et al. Systematic analysis of proteins from different signaling pathways in the tumor center and the invasive front of colorectal cancer. *Hum. Pathol.* 2011;42(12):1888–1896. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.020.
 24. Nallanthighal S., Heiserman J.P., Cheon D.J. Collagen type XI alpha 1 (COL11A1): a novel biomarker and a key player in cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):935. DOI: 10.3390/cancers13050935.
 25. Wu Y.H., Chou C.Y. Collagen XI alpha 1 chain, a novel therapeutic target for cancer treatment. *Front. Oncol.* 2022;12:925165. DOI: 10.3389/fonc.2022.925165.
 26. Bae J.M., Lee T.H., Cho N.Y., Kim T.Y., Kang G.H. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(5):1457–1467. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1457.
 27. Aasebo K., Dragomir A., Sundstrom M., Mezheyeuski A., Edqvist P.H., Eide G.E. et al. CDX2: a prognostic marker in metastatic colorectal cancer defining a better BRAF mutated and a worse KRAS mutated subgroup. *Front. Oncol.* 2020;10:8. DOI: 10.3389/fonc.2020.00008.
 28. Shigematsu Y., Inamura K., Mise Y., Saiura A., Rehnberg E., Yamamoto N. et al. CDX2 expression is concordant between primary colorectal cancer lesions and corresponding liver metastases independent of chemotherapy: a single-center retrospective study in Japan. *Oncotarget*. 2018;9(24):17056–17065. DOI: 10.18632/oncotarget.24708.
 29. Ziranu P., Pretta A., Pozzari M., Maccioni A., Badiali M., Fanni D. et al. CDX2 expression correlates with clinical outcomes in MSI-H metastatic colorectal cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Sci. Rep.* 2023;13(1):4397. DOI: 10.1038/s41598-023-31538-3.
 30. Dalerba P., Sahoo D., Paik S., Guo X., Yothers G., Song N. et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(3):211–222. DOI: 10.1056/NEJMoa1506597.
 31. Caramel J., Ligier M., Puisieux A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer. *Cancer Res.* 2018;78(1):30–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2476.
 32. Zhang P., Sun Y., Ma L. ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance. *Cell Cycle*. 2015;14(4):481–487. DOI: 10.1080/15384101.2015.1006048.
 33. Cho H.J., Oh N., Park J.H., Kim K.S., Kim H.K., Lee E. et al. ZEB1 collaborates with ELK3 to repress E-cadherin expression in triple-negative breast cancer cells. *Mol. Cancer Res.* 2019;17(11):2257–2266. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0380.
 34. Guo Y., Lu X., Chen Y., Clark G., Trent J., Cuatrecasas M. et al. Opposing roles of ZEB1 in the cytoplasm and nucleus control cytoskeletal assembly and YAP1 activity. *Cell Rep.* 2022;41(1):111452. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111452.
 35. Fernandez-De-Los-Reyes I., Gomez-Dorransoro M., Monreal-Santesteban I., Fernandez-Fernandez A., Fraga M., Azcue P. et al. ZEB1 hypermethylation is associated with better prognosis in patients with colon cancer. *Clin. Epigenetics*. 2023;15(1):193. DOI: 10.1186/s13148-023-01605-7.
 36. Noman M.Z., Janji B., Abdou A., Hasmim M., Terry S., Tan T.Z. et al. The immune checkpoint ligand PD-L1 is up-regulated in EMT-activated human breast cancer cells by a mechanism involving ZEB-1 and miR-200. *Oncimmunology*. 2017;6(1):e1263412. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1263412.
 37. Zhang X., Zhang Z., Zhang Q., Zhang Q., Sun P., Xiang R. et al. ZEB1 confers chemotherapeutic resistance to breast cancer by activating ATM. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):57. DOI: 10.1038/s41419-017-0087-3.
 38. Wu Z., Zhang L., Xu S., Lin Y., Yin W., Lu J. et al. Predictive and prognostic value of ZEB1 protein expression in breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Cell Int.* 2019;19:78. DOI: 10.1186/s12935-019-0793-2.
 39. Chen H., Lu W., Huang C., Ding K., Xia D., Wu Y. et al. Prognostic significance of ZEB1 and ZEB2 in digestive cancers: a cohort-based analysis and secondary analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):31435–31448. DOI: 10.18632/oncotarget.15634.

40. Chen B., Chen B., Zhu Z., Ye W., Zeng J., Liu G. et al. Prognostic value of ZEB-1 in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):635. DOI: 10.1186/s12885-019-5830-y.
41. Chen D., Yu W., Aitken L., Gunn-Moore F. Willin/FRMD6: a multi-functional neuronal protein associated with Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10(11):3024. DOI: 10.3390/cells10113024.
42. Haldrup J., Strand S.H., Cieza-Borrella C., Jakobsson M.E., Riedel M., Norgaard M. et al. FRMD6 has tumor suppressor functions in prostate cancer. *Oncogene*. 2021;40(4):763–776. DOI: 10.1038/s41388-020-01548-w.
43. Wang T., Guo H., Zhang L., Yu M., Li Q., Zhang J. et al. FERM domain-containing protein FRMD6 activates the mTOR signaling pathway and promotes lung cancer progression. *Front. Med.* 2023;17(4):714–728. DOI: 10.1007/s11684-022-0959-5.
44. Angus L., Moleirinho S., Herron L., Sinha A., Zhang X., Nestrata M. et al. Willin/FRMD6 expression activates the Hippo signaling pathway kinases in mammals and antagonizes oncogenic YAP. *Oncogene*. 2012;31(2):238–250. DOI: 10.1038/onc.2011.224.
45. Ma S., Meng Z., Chen R., Guan K.L. The Hippo pathway: biology and pathophysiology. *Annu. Rev. Biochem.* 2019;88:577–604. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111829.
46. Mokhtari R.B., Ashayeri N., Baghaie L., Sambhi M., Satari K., Baluch N. et al. The Hippo pathway effectors YAP/TAZ-TEAD oncoproteins as emerging therapeutic targets in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3468. DOI: 10.3390/cancers15133468.
47. Akrida I., Bravou V., Papadaki H. The deadly cross-talk between Hippo pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in cancer. *Mol. Biol. Rep.* 2022;49(10):10065–10076. DOI: 10.1007/s11033-022-07590-z.
48. Guan C., Chang Z., Gu X., Liu R. MTA2 promotes HCC progression through repressing FRMD6, a key upstream component of Hippo signaling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;515(1):112–118. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.025.
49. Haldrup J., Strand S.H., Cieza-Borrella C., Jakobsson M.E., Riedel M., Norgaard M. et al. FRMD6 has tumor suppressor functions in prostate cancer. *Oncogene*. 2021;40(4):763–776. DOI: 10.1038/s41388-020-01548-w.
50. Von Koskull A., Hagstrom J., Haglund C., Kaprio T., Bockelman C. et al. High-tissue FRMD6 expression predicts better outcomes among colorectal cancer patients. *Biomarkers*. 2024;29(3):127–133. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2321916.
51. Wang T., Guo H., Zhang L., Yu M., Li Q., Zhang J. et al. FERM domain-containing protein FRMD6 activates the mTOR signaling pathway and promotes lung cancer progression. *Front. Med.* 2023;17(4):714–728. DOI: 10.1007/s11684-022-0959-5.
52. Schmuck K., Ullmer C., Engels P., Lübbert H. Cloning and functional characterization of the human 5-HT2B serotonin receptor. *FEBS Lett.* 1994;342(1):85–90. DOI: 10.1016/0014-5793(94)80590-3.
53. Jia J., Wang M., Xing S., Huang Z., Jiang Y. Crosstalk between enteric serotonergic neurons and colorectal cancer stem cells to initiate colorectal tumorigenesis. *Front. Oncol.* 2022;12:1054590. DOI: 10.3389/fonc.2022.1054590.
54. Yu H., Qu T., Yang J., Dai Q. Serotonin acts through YAP to promote cell proliferation: mechanism and implication in colorectal cancer progression. *Cell Commun. Signal.* 2023;21(1):75. DOI: 10.1186/s12964-023-01096-2.
55. Li T., Wei L., Zhang X., Fu B., Zhou Y., Yang M. et al. Serotonin receptor HTR2B facilitates colorectal cancer metastasis via CREB1-ZEB1 axis mediated epithelial-mesenchymal transition. *Mol. Cancer Res.* 2024;22(6):538–554. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0513.
56. Liu P., Yin Y.L., Wang T., Hou L., Wang X.X., Wang M. et al. Ligand-induced activation of ERK1/2 signaling by constitutively active Gs-coupled 5-HT receptors. *Acta Pharmacol. Sin.* 2019;40(9):1157–1167. DOI: 10.1038/s41401-018-0204-6.
57. Xu M., Wang S., Wang Y., Wu H., Frank J.A., Zhang Z. et al. Role of p38γ MAPK in regulation of EMT and cancer stem cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018;1864(11):3605–3617. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.024.
58. Tu R.H., Wu S.Z., Huang Z.N., Zhong Q., Ye Y.H., Zheng C.H. et al. Neurotransmitter receptor HTR2B regulates lipid metabolism to inhibit ferroptosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 2023;83(23):3868–3885. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1012.
59. Soll C., Jang J.H., Riener M.O., Moritz W., Wild P.J., Graf R. et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2010;51(4):1244–1254. DOI: 10.1002/hep.23441.
60. Henriksen R., Dizeyi N., Abrahamsson P.A. Expression of serotonin receptors 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2B and 5-HT4 in ovary and in ovarian tumours. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1361–1366.
61. Jacobs J.J., Kieboom K., Marino S., DePinho R.A., van Lohuizen M. The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. *Nature*. 1999;397(6715):164–168. DOI: 10.1038/16476.
62. Xu J., Li L., Shi P., Cui H., Yang L. The crucial roles of Bmi-1 in cancer: implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(15):8231. DOI: 10.3390/ijms23158231.
63. Gray F., Cho H.J., Shukla S., He S., Harris A., Boytsov B. et al. BMI1 regulates PRC1 architecture and activity through homo- and hetero-oligomerization. *Nat. Commun.* 2016;7:13343. DOI: 10.1038/ncomms13343.
64. Li H., Song F., Chen X., Li Y., Fan J., Wu X. et al. Bmi-1 regulates epithelial-to-mesenchymal transition to promote migration and invasion of breast cancer cells. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(6):3057–3064.
65. Jiang Z.Y., Ma X.M., Luan X.H., Liuyang Z.Y., Hong Y.Y., Dai Y. et al. BMI-1 activates hepatic stellate cells to promote the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *World J. Gastroenterol.* 2023;29(23):3606–3621. DOI: 10.3748/wjg.v29.i23.3606.
66. Paranjape A.N., Balaji S.A., Mandal T., Krushik E.V., Nagaraj P., Mukherjee G. et al. BMI1 regulates self-renewal and epithelial to mesenchymal transition in breast cancer cells through Nanog. *BMC Cancer*. 2014;14:785. DOI: 10.1186/1471-2407-14-785.
67. Wang M.C., Li C.L., Cui J., Jiao M., Wu T., Jing L.I. et al.

- BMI-1, a promising therapeutic target for human cancer. *Oncol. Lett.* 2015;10(2):583–588. DOI: 10.3892/ol.2015.3361.
68. Pourjafar M., Samadi P., Karami M., Najafi R. Assessment of clinicopathological and prognostic relevance of BMI-1 in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2021;68(6):1313–1322. DOI: 10.1002/bab.2053.
 69. Masiakowski P., Carroll R.D. A novel family of cell surface receptors with tyrosine kinase-like domain. *J. Biol. Chem.* 1992;267(36):26181–26190.
 70. Borchering N., Kusner D., Liu G.H., Zhang W. ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology. *Protein Cell.* 2014;5(7):496–502. DOI: 10.1007/s13238-014-0059-7.
 71. Neihsel A., Kaur M., Ma N., Havard P., Shenoy A.K. et al. Wnt pathway modulators in cancer therapeutics: An update on completed and ongoing clinical trials. *Int. J. Cancer.* 2022;150(5):727–740. DOI: 10.1002/ijc.33811.
 72. Cetin M., Odabas G., Douglas L.R., Duriez P.J., Balcik-Ercin P., Yalim-Camci I. et al. ROR1 expression and its functional significance in hepatocellular carcinoma cells. *Cells.* 2019;8(3):210. DOI: 10.3390/cells8030210.
 73. Zhou J.K., Zheng Y.Z., Liu X.S., Gou Q., Ma R., Guo C.L. et al. ROR1 expression as a biomarker for predicting prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(20):32864–32872. DOI: 10.18632/oncotarget.15860.
 74. Zhang S., Cui B., Lai H., Liu G., Ghia E.M., Widhopf G.F. 2nd et al. Ovarian cancer stem cells express ROR1, which can be targeted for anti-cancer-stem-cell therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(48):17266–17271. DOI: 10.1073/pnas.1419599111.
 75. Saleh R.R., Antrás J.F., Peinado P., Pérez-Segura P., Pandiella A., Amir E. et al. Prognostic value of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor (ROR) family in cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2019;77:11–19. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.05.006.
 76. Kamrani A., Mehdizadeh A., Ahmadi M., Aghebbati-Maleki L., Yousefi M. Therapeutic approaches for targeting receptor tyrosine kinase-like orphan receptor-1 in cancer cells. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2019;23(5):447–456. DOI: 10.1080/14728222.2019.1602608.
 77. Zhao Y., Zhang D., Guo Y., Lu B., Zhao Z.J., Xu X. et al. Tyrosine kinase ROR1 as a target for anti-cancer therapies. *Front. Oncol.* 2021 28;11:680834. DOI: 10.3389/fonc.2021.680834.
 78. Lin H., Cheng J., Mu W., Zhou J., Zhu L. et al. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front. Immunol.* 2021;12:744823. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744823.
 79. Meng S., Li M., Qin L., Lv J., Wu D., Zheng D. et al. The onco-embryonic antigen ROR1 is a target of chimeric antigen T cells for colorectal cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2023;121:110402. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110402.
 80. O'Connor E.S., Greenblatt D.Y., LoConte N.K., Gangnon R.E., Liou J.I., Heise C.P. et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(25):3381–3388. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3426.
 81. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K. et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018;16(4):359–369. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0021.
 82. Liu Z., Lu T., Li J., Wang L., Xu K., Dang Q. et al. Clinical significance and inflammatory landscape of a novel recurrence-associated immune signature in Stage II/III colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2021;12:702594. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702594.
 83. Chen K., Collins G., Wang H., Toh J.W.T. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Curr. Oncol.* 2021;28(6):5356–5383. DOI: 10.3390/curroncol28060447.
 84. Pagès F., Mlecnik B., Marliot F., Bindea G., Ou F.S., Bifulco C. et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018;391(10135):2128–2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
 85. Malla M., Loree J.M., Kasi P.M., Parikh A.R. Using circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(24):2846–2857. DOI: 10.1200/JCO.21.02615.

Информация об авторах

Вторушин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, wtorusin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Тарасов Михаил Николаевич – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, mih.n.tarasov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3878-2290>

Пряженикова Анна Владиславовна – студентка, лечебный факультет, 6-й курс, СибГМУ, г. Томск, pryazhenikova2001@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-1711-5281>

Вторушин Константин Сергеевич – студент, лечебный факультет, 4-й курс, СибГМУ, г. Томск, konstantinvtorushin.doctor@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0000-4085-3612>

Наумов Сергей Сергеевич – ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, serg.nau2011@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3868-2310>

Крахмаль Надежда Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск krakhmal@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

(✉) **Наумов Сергей Сергеевич**, serg.nau2011@gmail.com

Поступила в редакцию 15.05.2025;
одобрена после рецензирования 01.07.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616.12-008.46-036.12-039.3:001.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-132-142>

Термины, применяющиеся для характеристики течения хронической сердечной недостаточности: все ли точки над *i* расставлены?

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Беспалова И.Д.¹, Калюжина Е.В.¹, Черногорюк Г.Э.¹,
Терентьева Н.Н.³, Гарганеева Н.П.¹, Сибирева О.Ф.¹, Усов В.Ю.⁴, Тимофеева К.С.¹,
Смирнова И.Н.^{1,5}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии Томского национального исследовательского
медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, Сургут, пр. Ленина, 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. акад. Е.Н. Мешалкина
Россия, 630007, г. Новосибирск, Красный пр., 11

⁵ Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии (НИИКиФ), филиал
Федерального научно-клинического центра медицинской реабилитации и курортологии (ФНКЦ МРиК)
Россия, 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1

РЕЗЮМЕ

Естественное течение практически любой хронической патологии, если исключить ее латентные формы, характеризуется цикличностью со сменой периодов обострения и ремиссии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не является исключением, периоды стабильного (иногда кажущегося) течения сменяются эпизодами нарастания клинической симптоматики, приводящими к снижению качества жизни и повышению риска преждевременной смерти. В свою очередь, у пациента с декомпенсированной сердечной недостаточностью возможны различные траектории изменений клинической выраженности ХСН: разрешение симптомов (в том числе ремиссия), персистирование сердечной недостаточности и, к сожалению, дальнейшее ухудшение. Характеристика течения ХСН должна стать неотъемлемой частью клинического диагноза, основанного на соответствующей классификации. Последняя может быть эффективным инструментом клинической практики только в случае, если предусмотренные в ней термины имеют однозначное значение и четко очерченные границы их корректного применения. Авторы лекции рассмотрели основные термины, применяющиеся для характеристики течения ХСН. Несмотря на практически перманентную дискуссию по проблеме демаркации понятий и неоднократные попытки сформулировать согласованные позиции, эксперты авторитетных кардиологических сообществ в Старом и Новом Свете не могут прийти к полному консенсусу, и определения терминов, используемых для описания течения ХСН, в ряде рекомендаций отличаются.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, классификация, ухудшение, обострение, декомпенсация, разрешение симптомов и признаков, ремиссия, персистирование, сердечная недостаточность, требующая госпитализации

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н., Гарганеева Н.П., Сибирева О.Ф., Усов В.Ю., Тимофеева К.С., Смирнова И.Н. Термины, применяющиеся для характеристики течения хронической сердечной недостаточности: все ли точки над і расставлены? *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):132–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-132-142>.

Terms used to characterize the course of chronic heart failure: are all the points on the board?

Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Bepalova I.D.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Chernogoryuk G.E.¹, Terentyeva N.N.³, Garganeeva N.P.¹, Sibireva O.F.¹, Usov V.Yu.⁴, Timofeeva K.S.¹, Smirnova I.N.^{1,5}

¹ *Siberian State Medical University*

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² *Cardiology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center (Tomsk NRMС), Russian Academy of Sciences (RAS)*

111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

³ *Surgut State University*

1 Lenin Ave., 628412 Surgut, Russian Federation

⁴ *E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation*

11 Krasny Av., 630007 Novosibirsk, Russian Federation

⁵ *Tomsk Scientific Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Branch of the Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency (TSRIBP)*

1 Rosa Luxemburg St., 634009 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The natural course of almost any chronic pathology, if its latent forms are excluded, is cyclic with alternating periods of exacerbation and remission. Chronic heart failure (CHF) is no exception – periods of stable (sometimes seeming stable) course are followed by episodes of worsening of clinical symptoms, leading to a decrease in quality of life and an increased risk of premature death. In turn, in a patient with decompensated heart failure, various changes in the clinical severity of CHF are possible: resolution of symptoms (including remission), persistence of heart failure, and, unfortunately, further worsening. The characteristic of CHF course should become an integral part of the clinical diagnosis based on the appropriate classification. The latter can be an effective instrument in clinical practice only if the terms it provides have an unambiguous meaning and clearly delineated boundaries of their correct usage. The authors of the lecture reviewed the main terms used to characterize the course of CHF. Unfortunately, despite the almost permanent discussion of the problem of concept demarcation and repeated attempts to formulate agreed positions, experts from reputable cardiological communities in the Old and New Worlds cannot reach consensus and the definitions of terms used to describe the CHF course differ in a number of guidelines.

Keywords: chronic heart failure, classification, worsening, exacerbation, decompensation, resolution of symptoms and signs, remission, persistence, hospitalized heart failure

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

Source of financing. The authors declare no funding for the study.

For citation: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bepalova I.D., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Terentyeva N.N., Garganeeva N.P., Sibireva O.F., Usov V.Yu., Timofeeva K.S., Smirnova I.N. Terms used to characterize the course of chronic heart failure: are all the points on the board? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):132–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-132-142>.

ВВЕДЕНИЕ

Развернутый клинический диагноз, как известно, используется для решения широкого круга важнейших задач, начиная с исчерпывающего описания заболевания(ий) у конкретного больного и обоснования выбора методов персонифицированного лечения/профилактики и реабилитации, заканчивая содействием экспертизе трудоспособности и годности к военной службе, а также профессиональному отбору и врачебному контролю в спорте [1–3]. Не случайно говорят: «Его Величество Диагноз» [4]. При этом в соответствии с п. 5 ст. 70 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (редакция от 28.12.2024 с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.03.2025) основанное на результатах всестороннего обследования медицинское заключение о состоянии здоровья пациента, об имеющихся у него заболеваниях (травмах) или о причине смерти выражается в терминах, предусмотренных действующими классификациями [5].

Чем менее примитивной будет используемая классификация, тем более совершенным окажется диагноз и больше важных для клинической практики сведений он станет содержать [6]. Полностью сохраняют свою актуальность мысли, отраженные в 1993 г. Е.И. Чазовым в передовой статье журнала «Терапевтический архив» [7]. В ней говорится о том, что высокая потребность в детальной группировке диктуется не теоретическими выкладками и амбициями тех или иных ученых или отдельных клинических школ и даже не желанием объединить больных по характеру и степени патологических изменений, а стремлением построить наиболее эффективную дифференцированную терапию и определить прогноз заболевания. Гарантировать успех эффективного выполнения обозначенных Е.И. Чазовым ключевых функций клинического диагноза, являющегося продуктом классификационной процедуры, может только логическая строгость принимаемых за основу классификационных признаков, с одной стороны, и применение терминов, имеющих однозначное значение и четко очерченные границы их корректного применения – с другой [8–10].

Многие, вероятно, помнят аксиому «Логика не бывает странной: она либо есть, либо нет», прозвучавшую в художественном фильме «Олигарх» (режиссер П.С. Лунгин, 2002), и хорошая научная классификация, заведомо удовлетворительная в выполнении заданных функций, не мыслится без соблюдения правил, которые формируются в логике [11]. Тем не менее в клинических классификациях

часто отходят от идеала, предначертанного теорией, в частности от соблюдения строгих правил деления, когда, например, избранный вначале в качестве основания отдельный признак (или совокупность признаков) в ходе деления подменяется другим классификационным критерием. При определении первых двух стадий хронической сердечной недостаточности (ХСН) Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко предлагали опираться на наличие и выраженность нарушений гемодинамики, а при обосновании третьей стадии – на выявленные тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней [12]. С этим приходится мириться, так как, формулируя диагноз, врач преследует определенные цели (одна из важнейших – обоснование выбора методов персонифицированного лечения, профилактики и реабилитации) и, исходя из практической целесообразности, выбор и изменение основания классификации диктуется как раз этими целями.

Понятно, что далеко не всё, что используется в обыденной жизни, соответствует требованиям высокой теории и отвечает стандартам безупречной логики [11]. В повседневной жизни вполне приемлемо деление обуви на мужскую, женскую и резиновую (детскую), так как, несмотря на то, что с точки зрения логики такая классификация никуда не годится (нарушены правила: «деление должно вестись только по одному основанию» и «члены деления должны взаимно исключать друг друга»), она способна тем не менее удовлетворительно служить практическим целям в магазине обуви [11]. Однако, допуская в клинической классификации некоторое отступление от соблюдения правил логической операции, когда вместо строгого деления фактически применяют простую группировку, примеров которому великое множество, нельзя терпеть нарушения здравого смысла. Следует исходить из того, что диагноз является обоснованием для выбора лечебной тактики, и не допускать в клинической классификации обратной ситуации, когда врачебный произвол, связанный с положительным или отрицательным решением о госпитализации, назначением, продолжением или прекращением какой-либо терапии и т.п., учитывается в качестве основания для определения типа (формы), стадии и фазы заболевания или синдрома.

Последнее положение, казалось бы, не нуждается в специальной аргументации, однако в клинических классификациях при определении основания деления часто все ставится «с ног на голову» и при обосновании диагноза начинают опираться не только на важные характеристики заболевания, но и на в значительной степени субъективные критерии. Например, отказ (может быть ошибочный) от кардиоверсии

доктора, убедившего в этом пациента, может позволить обосновать в диагнозе перманентную (в России обозначают как постоянную) форму фибрилляции предсердий [13–15], продолжающаяся антиинфекционная химиотерапия – активный инфекционный эндокардит [16, 17], а решение о госпитализации в экстренном порядке пациента с ХСН и внутривенном введении ему петлевых диуретиков – острую декомпенсированную сердечную недостаточность (ОДСН) [18]. Приведем один пример противоположной ситуации, когда порой достойное лучшего применения упорство в повторном восстановлении синусового ритма «превращает» перманентную фибрилляцию предсердий в длительно персистирующую [19]. Из-за отсутствия четкой демаркации понятий, пожалуй, наиболее остро вопрос терминологии встает при классификации ХСН, так как определения терминов, используемых для описания данного синдрома, в ряде рекомендаций отличаются [20, 21].

Целью настоящей лекции является обсуждение терминов, применяющихся для характеристики течения хронической сердечной недостаточности.

ОБОСТРЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Естественное течение практически любой хронической патологии, если исключить ее латентные формы, характеризуется цикличностью со сменой периодов обострения и ремиссии. ХСН не является исключением, периоды стабильного (иногда кажущегося) течения сменяются эпизодами нарастания клинической симптоматики, приводящими к снижению качества жизни и повышению риска преждевременной смерти [21–23].

Несмотря на то, что описание фазы синдрома в клиническом диагнозе отечественными классификациями ХСН прошлого века – начала нового не предусматривалось, такая идея, как говорится, витала в воздухе. Так, Б.А. Сидоренко во время дискуссии за круглым столом «Вопросы классификация хронической сердечной недостаточности», проводимой в 1993 г. в Кардиологическом научном центре в рамках научной сессии Российской академии медицинских наук, сделал предложение, которое в стенограмме зафиксировано следующим образом: «...в классификации надо тоже как-то предусмотреть возможность временного обострения, утяжеления недостаточности»¹. Это предложение, справедли-

вость которого никто не оспаривал, очень логично, поскольку вызванное прогрессированием основного заболевания и (или) так называемыми непосредственными причинами декомпенсации (в частности, инфекции, анемия, аритмия, нестабильность артериального давления) обострение ХСН требует активизации этиотропных, патогенетических и симптоматических лечебных воздействий. Однако, к счастью, оптимальная медикаментозная терапия часто способна обеспечить достижение компенсации сердечной деятельности, которая обосновывает деэскалацию лечения.

Обсуждаемая идея и до настоящего времени продолжает витать в воздухе, так как классификацией ХСН экспертов Российского кардиологического общества 2023 г. термин «обострение» не предусмотрен, и в примерах формулировки диагноза не используется: «Основной²: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (перенесенный³ инфаркт миокарда в 2019 г.). Осложнения: ХСНунФВ 1 стадия. 2 ФК. Легочная гипертензия 1 ФК ВОЗ». (ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения). В версии 2024 г., представленной в клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность», исключили описание риска развития сердечной недостаточности и заменили термин «предсердечная недостаточность» на «предстадия сердечной недостаточности» [18].

Обострение ХСН в диагностическом заключении, по-видимому, можно описать с помощью равнозначного термина «декомпенсация», пример применения которого представлен С.А. Бойцовым в передовой статье «Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет» в журнале «Терапевтический архив» [26]: «ИБС. ПИКС (I25.2)³; ХСН IV ФК, декомпенсация (I50.0)» (ПИКС – постинфарктный кардиосклероз). Как справедливо подчеркивает автор, такой диагноз хорошо объясняет причину госпитализации или обращения пациента в поликлинику, с одной стороны, и то, что декомпенсация сердечной деятельности будет оплачиваться как предмет диагностики и лечения, – с другой. Тем не менее классификацией ХСН экспертов Российского кардиологического общества 2023 г. [18] термин

¹ Вопросы классификации хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 1993;65(9):7–18.

² Правильное название рубрики диагноза – «Основное заболевание» [24].

³ Термин «перенесенный в прошлом инфаркт миокарда» (I25.2) предусмотрен экспертами Всемирной организации здравоохранения только для описания случаев инфаркта миокарда, выявленного случайно, ретроспективно и не имеющего на момент выявления и наблюдения пациента никаких клинических проявлений, и его следует отличать от термина «постинфарктный кардиосклероз» (I25.8) [25].

«декомпенсация» не предусмотрен и в примерах формулировки диагноза не используется.

Эксперты Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в 2023 г. объявили о достижении консенсуса по ключевым вопросам (определение понятия, классификация, патогенез, эпидемиология и исходы, лечение и профилактика) обострения (ухудшения) ХСН [27]. В соответствии с последним ухудшение ХСН можно определить как нарастание симптомов и признаков ранее диагностированного синдрома, требующего усиления лечения, чаще всего диуретической терапии. К сожалению, авторы консенсуса воздержались от описания четких критериев нарастания симптомов и признаков, в частности выраженности застойных явлений, а также снижения толерантности к физической нагрузке. Признайте, масштаб обострения может быть различным. Что полагают авторы, говоря о нарастании клинической выраженности ХСН, приходится только догадываться: в пределах одного функционального класса (ФК), на один ФК выше или появление симптомов ХСН в покое? Ведь выраженность связанных с гиперволемией симптомов даже в пределах IV ФК может существенно различаться, начиная с сетования на пастозность тыла стоп, заканчивая жалобами на массивную генерализованную отечность подкожно-жировой клетчатки. К этому следует добавить то, что нарастание выраженности симптомов и признаков ХСН описывается без какой-либо привязки к временным рамкам (темпу прогрессирования сердечной недостаточности): больной чувствует себя хуже, чем день, неделю, месяц или год назад? Впрочем, симптомы и признаки декомпенсации в любом случае требуют оптимизации медикаментозной терапии ХСН, направленной на достижение эулемии [27–30].

Эксперты Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов убеждены, что вместо исчерпывающего, не оставляющего вопросов, описания характеристик ХСН, позволяющего очертить границы корректного применения термина «worsening of chronic heart failure»¹, достаточно указать на необходимость в этой ситуации усиления терапии (эссенциальный компонент определения понятия) [27]. Учитывая декларируемую в цитируемом документе значительную вариативность как в маршрутизации пациентов (начиная от безусловной необходимости в экстренной госпитализации в стационар, заканчивая признанием возможности терапии в амбулаторных условиях или в отделении неотложной помощи), так и в выборе оптимального

способа введения диуретиков, представляющих собой краеугольный камень терапии пациента с декомпенсированной ХСН (либо внутривенное введение, либо усиленная терапия диуретиками для перорального применения), можно сказать, что эссенциальный компонент определения понятия также описан очень широкими мазками.

Под обсуждаемое определение не попадают пациенты с впервые выявленной ХСН [27]. Это исключение логично, так как любое обострение предполагает развитие декомпенсации у пациента с ранее установленным диагнозом ХСН. Сложнее понять причину, по которой исключаются также эпизоды ухудшения течения ХСН, связанные с сопутствующими факторами (включая коморбидные заболевания), а также несоблюдением рекомендаций по терапии. Известно, что непосредственной причиной декомпенсации ХСН вне зависимости от нозологической формы, лежащей в основе поражения сердечно-сосудистой системы, могут быть различные состояния: инфекция, системная артериальная гипертензия, беременность, анемия, нарушения сердечного ритма, несоблюдение режима лечения или нарушения диеты [23, 31]. Но в любом случае, как говорится, обострение – есть обострение и не как иначе! Идентификация такой непосредственной причины ХСН имеет исключительно большое значение, поскольку ее своевременная диагностика и адекватная коррекция нередко позволяют сохранить жизнь пациенту. Некоторые из отмеченных выше состояний сами по себе обычно не ведут к сердечной недостаточности, и их развитие у лиц с заболеванием сердечно-сосудистой системы, приводящее к декомпенсации, можно образно назвать феноменом «последней капли», способствующим клинической манифестации систолической и (или) диастолической дисфункции сердца [31–34].

Наконец, эксперты Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов вводят еще одно исключение – под определение «worsening of chronic heart failure» не попадают случаи обострения, которые не требуют внесения изменений в лечение сердечной недостаточности [27]. В очередной раз можно отметить допущение врачебного произвола, отношение к которому мы высказали выше. Получается, что в клинической ситуации с нарастанием симптомов и признаков ХСН диагностическое заключение будет подгоняться под положительное или отрицательное решение доктора о необходимости коррекции терапии сердечной недостаточности. Тогда как для нас является аксиомой то, что врач в такой ситуации не может бездейство-

¹ Лучшим вариантом перевода на русский язык, на наш взгляд, является «обострение сердечной недостаточности».

вать и должен внести изменения в лечение в надежде хотя бы на клиническое улучшение состояния пациента.

РЕМИССИЯ И ПЕРСИСТИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В рекомендациях по лечению сердечной недостаточности 2022 г. Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Американского общества сердечной недостаточности [35] максимально приближенно к реальной клинической практике и подробно описаны основные траектории клинически выраженной сердечной недостаточности. При этом помимо ухудшения симптомов и признаков синдрома американские эксперты выделили варианты с разрешением симптомов (в том числе с ремиссией) и персистированием сердечной недостаточности. Как следует из названия терминов, у пациента с разрешением симптомов и признаков ХСН констатируется отсутствие клинических проявлений синдрома [35]. Авторы справедливо указали, что полная ликвидация структурных и функциональных кардиальных нарушений, обозначенная как ремиссия, наблюдается крайне редко. Соответственно, термин «персистирующая сердечная недостаточность» предлагается использовать для обозначения клинической ситуации с сохранением симптомов и признаков синдрома и (или) лимита функциональной активности.

Такой подход заслуживает высокой оценки и того, чтобы рассмотреть возможность включения описания траектории течения в российскую классификацию ХСН. Полагаем, что актуальную выраженность сердечной недостаточности следует рассматривать в контексте проводимого лечения и оценки ее эффективности [36]. Совершенно очевидно, что из двух пациентов с одинаковой выраженностью симптомов вероятность улучшения клинического статуса гораздо выше у того, кто до этого по какой-то причине не получал в полном объеме оптимальную медикаментозную терапию или помощи специалистов по имплантационной аритмологии и кардиохирургии, чем у леченного больного [37].

ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ОДСН)

Течение декомпенсации ХСН может быть различным: от постепенного в большинстве случаев развития клинической картины в течение нескольких недель до стремительного начала с прогрессированием симптомов и признаков в течение нескольких часов [38]. В последнем случае, когда быстрое на-

растание тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности становится причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСН, рекомендуется использовать термин ОДСН [18, 39].

ОДСН предлагается рассматривать в качестве наиболее распространенной (50–70%) формы (клинического варианта) острой сердечной недостаточности, которую следует отличать от отека легких, кардиогенного шока и острой недостаточности правого желудочка [18, 39]. Такой подход противоречит положению, закрепленному в утвержденном в установленном порядке отраслевом стандарте (ОСТ 91500.11.0002-2002 «Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Протокол ведения больных. Сердечная недостаточность (I50)»), в соответствии с которым «понятия «сердечная недостаточность» и «хроническая сердечная недостаточность» по существу являются синонимами, поскольку, говоря об острой сердечной недостаточности, принято указывать ее конкретную форму – острый (кардиогенный) отек легких или кардиогенный шок». Не можем не согласиться с мнением А. Xanthopoulos и соавт. [40], в соответствии с которым ОДСН не стоит рассматривать как форму острой сердечной недостаточности.

Так как термин ОДСН предлагают применять для описания ситуации, когда у пациента наблюдаются маловыраженные симптомы острой сердечной недостаточности, не соответствующие критериям кардиогенного шока, отека легких или гипертонического криза [41], возникает вопрос о критериях, свидетельствующих о переходе стабильной ХСН в ОДСН [38]. Сторонники взгляда на ОДСН как на отдельный фенотип синдрома острой сердечной недостаточности полагают, что декомпенсация ХСН является частью этого синдрома только в случае развития клинической картины, представляющей непосредственную угрозу жизни, и необходимости экстренной госпитализации пациента [38]. С учетом выраженности клинических проявлений так называемых классических форм острой сердечной недостаточности, неудивительно, что о том, как диагностировать отек легких или кардиогенный шок, обосновывающих необходимость срочной госпитализации [23], знает любой прилежный студент старших курсов медуниверситета, но какие конкретно клинические проявления скрываются за фразой «маловыраженные симптомы острой сердечной недостаточности, не соответствующие критериям кардиогенного шока, отека легких» понять сложно.

Где проходит граница между прогрессирующей ХСН и ОДСН? Является ли переход пациента

из II в III, из III в IV ФК доказательством развития ОДСН? Российские эксперты справедливо поднимают эти вопросы, которые также неизбежно будет задавать интернист приемного покоя практически на каждом дежурстве, принимая решение о маршрутизации пациентов с декомпенсацией [38]. Авторы согласованной позиции честно отмечают отсутствие однозначных ответов на поставленные вопросы и подчеркивают необходимость максимально точно определить критерии развития ОДСН (пригодные для дифференциальной диагностики клинические симптомы и признаки застоя и (или) гипоперфузии, а также лабораторные и инструментальные маркеры декомпенсации).

Принимая во внимание то, что термин ОДСН не всегда четко отражает сроки развития данного состояния [42], невозможно не согласиться с мнением С.Н. Терещенко и соавт. [20] и В.Ю. Мареева и соавт. [38] о неопределенной границе между ХСН, обострением ХСН (прогрессирующей ХСН) и ОДСН. На каком основании врачу приемного покоя, к которому обратился пациент с симптомами и признаками декомпенсации ХСН, принимать решение о госпитализации или амбулаторном ведении больного? Очевидно, что значительная часть пациентов с декомпенсацией ХСН подлежит лечению в амбулаторных условиях [38, 43], направленному на достижение и поддержание эуволемии за счет применения диуретиков на фоне комбинированной терапии нейрорегуляторными модуляторами и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [44–47].

Каковы критерии жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной госпитализации, если речь не идет об отеке легких или кардиогенном шоке, которые в диагностическом заключении не могут подменяться термином ОДСН? Ответ на данный вопрос мы искали в материалах регистров ОДСН, как в крупных, включающих свыше десяти тысяч пациентов, так и более скромных [48–53]. При этом, несмотря на то, что при описании дизайна неизменно подчеркивается необходимость экстренной госпитализации в связи с интенсивностью симптомов и признаков сердечной недостаточности, нередко протоколом обсуждаемых регистров допускалось включение данных о пациентах (клинических случаях) с сердечной недостаточностью, выраженность которой при госпитализации (непосредственно перед госпитализацией) соответствовала III ФК (до трети случаев) и даже II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. Может быть, многие не сомневаются в том, что все без исключения пациенты с ХСН IV ФК требуют незамедлительной госпитализации. Но это как надо постараться, чтобы внушить себе

мысль о том, что сердечная недостаточность, выраженность которой соответствует II–III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (напомним, у пациентов симптомы в покое отсутствуют), сама по себе является показанием для госпитализации в экстренном порядке.

Так как не имеющая понятных для всех оснований потребность в экстренной госпитализации фактически является единственным «большим» критерием распознавания ОДСН, предпринимаются попытки заменить термин ОДСН как одной из форм острой сердечной недостаточности на «сердечная недостаточность, требующая госпитализации». Однако введение данного термина встречает обоснованные возражения ведущих кардиологов не только по причине обсуждаемого выше отсутствия четких показаний для госпитализации, но и зависимости последней от клинической практики и возможностей медицинских учреждений различных регионов [20, 54]. Решение о госпитализации пациента с сердечной недостаточностью зависит от индивидуальных особенностей пациента, врача, больницы и условий страхования. А практика госпитализации в разных регионах очевидно различается и постепенно меняется, оказание медицинской помощи в последнее время все чаще стало осуществляться в альтернативных местах (амбулаторно или в отделениях неотложной помощи) [54, 55].

Эти же аргументы могут использоваться если не против применения самого термина ОДСН, то по меньшей мере против использования обстоятельства места в качестве эссенциального критерия для ее распознавания [55]. Решение о госпитализации должно быть производным от клинического диагноза, основанном на оценке важных характеристик синдрома сердечной недостаточности. Повторимся, положительное или отрицательное решение о госпитализации, назначении, продолжении или прекращении какой-либо терапии само по себе не должно учитываться в качестве основания для определения типа (формы), стадии и фазы заболевания или синдрома. Сердечная недостаточность принципиально не станет другой, а обострение останется обострением, даже если врачу удастся справиться с декомпенсацией в амбулаторных условиях или если для этого будет достаточно оптимизации терапии диуретиками без применения препаратов для внутривенного введения [27].

В любом случае, после начала терапии ОДСН пациенты должны пройти обследование, чтобы определить траекторию течения декомпенсации (улучшилось ли их состояние, стало еще хуже или декомпенсация персистирует), от которой зависит

терапевтическая тактика и прогноз [36, 42]. С учетом отсутствия единых показаний к госпитализации и (или) оказанию неотложной помощи, а также четких временных критериев, позволяющих дифференцировать сценарии со стремительным и постепенным прогрессированием ХСН, авторы так называемого универсального определения и классификации сердечной недостаточности обоснованно предпочитают для обозначения ситуации с нарастанием симптомов и (или) признаков сердечной недостаточности применять термин «декомпенсированная сердечная недостаточность» (без определения «острая») вне зависимости от темпа эскалации клинических проявлений синдрома [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характеристика течения ХСН должна стать неотъемлемой частью клинического диагноза, основанного на соответствующей классификации. Последняя может быть эффективным инструментом клинической практики только в случае, если предусмотренные в ней термины имеют однозначное значение и четко очерченные границы их корректного применения. К сожалению, несмотря на практически перманентную дискуссию по проблеме демаркации понятий и неоднократные попытки сформулировать согласованные позиции, эксперты авторитетных кардиологических сообществ в Старом и Новом Свете не могут прийти к полному консенсусу, и определения терминов, используемых для описания течения ХСН, в ряде рекомендаций отличаются.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лифшиц А.М., Ахмеджанов М.Ю. Проблема диагноза в настоящее время. *Терапевтический архив*. 1980;52(9):91–97.
2. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Останко В.Л., Терентьева Н.Н. и др. Корректная формулировка диагноза у пациента с хронической сердечной недостаточностью: реальность или несбыточная мечта? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):128–136. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-128-136.
3. Ветшев П.С., Ветшев Ф.П., Орлов Ю.Н. Диагноз: значение в клинической практике, виды, современные правила оформления. *Эндоскопическая хирургия*. 2024;30(1):5–11. DOI: 10.17116/endoskop2024300115.
4. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В. Его Величество Диагноз: диалог терапевта и патологоанатома. *Основы основ* (выпуск 1). М., 2020:99.
5. Клевно В.А., Зайратьянц О.В., Забозлаев Ф.Г., Кактурский Л.В., Какорина Е.П., Лысенко О.В. и др. Правила формулировки судебно-медицинского и патологоанатомического диагнозов, выбора и кодирования причин смерти по МКБ-10: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024:656.
6. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н. и др. Проект новой классификации хронической сердечной недостаточности Российского кардиологического общества: есть ли очевидные преимущества перед действующими? *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):144–155. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-144-155.
7. Чазов Е.И. Спорные вопросы в проблеме хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 1993;65(9):4–7.
8. Галявич А.С., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):13–18. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5584.
9. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н. и др. Диастолическая сердечная недостаточность: границы применения термина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):113–120. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-113-120.
10. Волкова Н.И., Волков А.В. Медицинский диагноз и его сущность. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):16–23. DOI: 10.21886/2219-8075-2023-14-3-16-23.
11. Ивин А.А. Логика: учебник и практикум для вузов. М.: Издательство Юрайт, 2020:387.
12. Василенко В.Х. Недостаточность кровообращения. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 2-е изд.; под ред. А.Н. Бакулева. М.: Советская энциклопедия, 1960;14: 543–604.
13. Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L., Benjamin E.J., Chyou J.Y., Cronin E.M. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2024;83(1):109–279. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
14. Van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., Casado-Arroyo R., Caso V., Crijns H.J.G.M. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2024;45(36):3314–3414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176.
15. Tzeis S., Gerstenfeld E.P., Kalman J., Saad E.B., Shamloo A.S., Andrade J.G. et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2024;21(9):e31–e149. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.03.017.
16. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., Тюрин В.П., Бойцов С.А., Голухова Е.З. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233.
17. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S., Bonaros N., Bri-da M., Burri H. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur. Heart J.* 2023;44(39):3948–4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193.
18. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П. и др. Хроническая сердеч-

- ная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
19. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
20. Терещенко С.Н., Насонова С.Н., Жиров И.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(4):11–16.
21. Ларина В.Н., Кокорин В.А., Ларин В.Г., Лунев В.И., Суворова Н.А., Скиба И.К. и др. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5581. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5581
22. Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1047–1051. DOI: 10.26442/00403660.2022.09.201839.
23. Fonseca C., Baptista R., Franco F., Moura B., Pimenta J., Moraes Sarmento P. et al. Worsening heart failure: progress, pitfalls, and perspectives. *Heart Fail. Rev.* 2025;30(4):715–734. DOI: 10.1007/s10741-025-10497-z.
24. Зайратьянц О.В., Васильева Е.Ю., Михалева Л.М., Оленев А.С., Черкасов С.Н., Черняев А.Л. и др. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. КЛАСС IX. Болезни системы кровообращения. М., 2019:66.
25. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С., Алякин Б.Г., Алехин М.Н. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6110.
26. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317.
27. Metra M., Tomasoni D., Adamo M., Bayes-Genis A., Filippatos G., Abdelhamid M. et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2023;25(6):776–791. DOI: 10.1002/ejhf.2874.
28. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф. и др. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):129–146. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-129-146.
29. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К. и др. Резистентность к диуретикам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: механизмы, профилактика и преодоление. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):152–167. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-152-167.
30. Mocan D., Jipa R., Jipa D.A., Lala R.I., Rasinar F.C., Groza I. et al. Unveiling the Systemic Impact of Congestion in Heart Failure: A Narrative Review of Multisystem Pathophysiology and Clinical Implications. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2025;12(4):124. DOI: 10.3390/jcdd12040124.
31. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018:376.
32. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив*. 2002;74(12):15–18.
33. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Изд-во ТПУ, 2007:212.
34. Levene J., Voigt A., Thoma F., Mulukutla S., Bhonsale A., Kancharla K. et al. Patient outcomes by ventricular systolic and diastolic function. *J. Am. Heart Assoc.* 2024;13(4):e033211. DOI: 10.1161/JAHA.123.033211.
35. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
36. Hollenberg S.M., Stevenson L.W., Ahmad T., Bozkurt B., Butler J., Davis L.L. et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Clinical Assessment, Management, and Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure Focused Update: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2024;84(13):1241–1267. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.06.002.
37. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. 3-е изд., испр. М.: Миклош, 2004:352.
38. Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., Верткин А.Л., Глезер М.Г., Лопатин Ю.М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(5):321–336.
39. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
40. Xanthopoulos A., Butler J., Parissis J., Polyzogopoulou E., Skoularigis J., Triposkiadis F. Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities. *Heart Fail. Rev.* 2020;25(6): 907–916. DOI: 10.1007/s10741-019-09894-y.
41. Чазов Е.И., Терещенко С.Н., Голицын С.П. Неотложная кардиология. М.: Эксмо, 2011:224.
42. Lala A., Hamo C.E., Bozkurt B., Fiuzat M., Blumer V., Bukhoff D. et al. Standardized Definitions for Evaluation of Acute Decompensated Heart Failure Therapies: HF-ARC Expert Panel Paper. *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):1–15. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.09.030.
43. Bahar J., Rahman A., Wong G.W.Y., Sankaranarayanan R., Ahmed F.Z., Taylor R. et al. Outpatient treatment of decompensated heart failure: a narrative review of clinical practice guidelines and patient outcomes. *Heart Fail. Rev.* 2024;29(1):1–15. DOI: 10.1007/s10741-023-10497-z.

- pensated heart failure: A systematic review and study level meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2025;12(2):761–769. DOI: 10.1002/ehf2.14841.
44. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л. и др. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Терапевтический архив.* 2004;76(9):62–65.
 45. Haghighat L., DeJong C., Teerlink J.R. New and future heart failure drugs. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2024;3(12):1389–1407. DOI: 10.1038/s44161-024-00576-z.
 46. Lima I.G.C.V., Nunes J.T., Godoy L.C., McDonald M., Bocchi E.A. Novel Therapies to Reduce Rehospitalization Risk in Worsening Heart Failure: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JACC Adv.* 2024;4(1):101451. DOI: 10.1016/j.jacadv.2024.101451.
 47. Bertaina M., Galluzzo A., Carbonaro C., Marzulli A., Calcagnile C., Sbarra P. et al. SGLT2 inhibitors across the acute cardiac care spectrum: insights and perspectives. *Future Cardiol.* 2025;21(7):515–525. DOI: 10.1080/14796678.2025.2503666.
 48. Adams K.F. Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L., Le Jemtel T.H., Costanzo M.R., Abraham W.T. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005;149(2):209–216. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
 49. Ling H.S., Chung B.K., Chua P.F., Gan K.X., Ho W.L., Ong E.Y.L. et al. Acute decompensated heart failure in a non cardiology tertiary referral centre, Sarawak General Hospital (SGH-HF). *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):511. DOI: 10.1186/s12872-020-01793-7.
 50. Ide T., Kaku H., Matsushima S., Tohyama T., Enzan N., Funakoshi K. et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure from the large-scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF). *Circ. J.* 2021;85(9):1438–1450. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0947.
 51. Tigabe M., Fentahun A., Getawa S., Gelaye K.A., Gebreyohannes E.A. Clinical characteristics and in-hospital outcome of acute heart failure patients admitted to the Medical Ward of University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021;17:581–590. DOI: 10.2147/VHRM.S322493.
 52. Harikrishnan S., Bahl A., Roy A., Mishra A., Prajapati J., Manjunath C.N. et al. Clinical profile and 90 day outcomes of 10 851 heart failure patients across India: National Heart Failure Registry. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):3898–3908. DOI: 10.1002/ehf2.14096.
 53. Georges G., Fudim M., Burkhoff D., Leon M.B., G  n  reux P. Patient Selection and End Point Definitions for Decongestion Studies in Acute Decompensated Heart Failure: Part 1. *J. Soc. Cardiovasc. Angiogr. Interv.* 2023;2(6 Part B):101060. DOI: 10.1016/j.jscv.2023.101060.
 54. Butler J., Braunwald E., Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *JAMA.* 2014;312(8):789–790. DOI: 10.1001/jama.2014.6643.
 55. Halaseh R., Sun G.K., Bhatt A.S., Chang A.J., Svetlichnaya J., Adatya S. et al. Outpatient worsening heart failure: innovative decongestion strategies and health equity implications. *Heart Fail. Rev.* 2025;30(5):831–841. DOI: 10.1007/s10741-025-10509-y.
 56. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H., Abdelhamid C.M., Adamopoulos S., Albert N. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. DOI: 10.1002/ehf.2115.

Информация об авторах

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Черногорюк Георгий Эдинович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Терентьева Надежда Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней СурГУ, г. Сургут, nadiater@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0462-3526>

Гарганеева Наталья Петровна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, garganeeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

Сибирева Ольга Филипповна – д-р мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, sibireva.of@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5651-8875>

Усов Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, научно-исследовательский отдел лучевой и инструментальной диагностики, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ussov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Тимофеева Ксения Сергеевна – ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, timofeevaks@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6096-0579>

Смирнова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск; зав. лабораторией планирования и разработок медицинских технологий, Томский НИИКиФ ФНКЦ МРиК, г. Томск, irin-smirnova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9010-2419>

(✉) **Калюжин Вадим Витальевич**, kalyuzhinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2025;
одобрена после рецензирования 20.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616.89-008-02:616.89-008.441.44
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-143-152>

Конституционально-биологические предикторы риска суицидального поведения при психических расстройствах

Корнетов А.Н., Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Иванова С.А.

*Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Профилактика суицидального поведения является чрезвычайно важным вопросом современной психиатрии и имеет высокую социальную значимость в связи с большой распространенностью данного феномена. Несмотря на наличие ряда психометрических шкал для оценки суицидального риска, их применение может быть ограничено, поскольку в силу психического состояния пациентов далеко не всегда удастся провести оценку риска самоубийства.

Таким образом, поиск потенциальных структурных и периферических биомаркеров риска суицидального поведения является актуальным направлением в психиатрии. Имеющиеся исследования, как правило, ограничены поисками одного или нескольких маркеров или факторов и не учитывают целостности человеческого организма со свойственными ей комплементарностью как патогенных, так и саногенных факторов, включая социально-средовые, компенсаторными механизмами, порогом адаптации, обратимой и необратимой декомпенсацией.

На сегодняшний день не существует единой точки зрения, полностью объясняющей генез суицидального поведения, а потенциальные биологические факторы сильно различаются в зависимости от используемых методов. На основе данных, собранных в ходе недавних исследований, изучающих разнообразные биологические маркеры, связанные с суицидом, можно подтвердить, что суицидальное поведение у лиц с психическими расстройствами является сложным, многофакторным и полигенным психическим состоянием.

Ключевые слова: суицидальный риск, суицид, парасуициды, предикторы, факторы риска, психические расстройства

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

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 25-15-00344 «Конституционально-биологические предикторы риска суицидального поведения у больных шизофренией».

Для цитирования: Корнетов А.Н., Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Иванова С.А. Конституционально-биологические предикторы риска суицидального поведения при психических расстройствах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-143-152>.

Constitutional and biological predictors of the risk of suicidal behavior in mental disorders

Kornetov A.N., Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Ivanova S.A.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (RAS)
4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The prevention of suicidal behavior is an extremely important issue in modern psychiatry and is of high social importance due to high prevalence of this phenomenon. Despite the availability of a number of psychometric scales for assessing suicide risk, their use may be limited, since due to the mental state of patients, it is not always possible to assess the risk of suicide.

Thus, the search for potential structural and peripheral biomarkers of a suicidal behavior risk is a pressing issue in psychiatry. Existing studies are usually limited to searching for one or several markers or factors and do not take into account the integrity of the human body with its inherent complementarity of both pathogenic and sanogenic factors, including social and environmental, compensatory mechanisms, adaptation threshold, and reversible and irreversible decompensation.

To date, there is no single point of view that fully explains the genesis of suicidal behavior, and the potential biological factors vary greatly depending on the methods used. Based on data collected from recent studies examining a variety of biological markers associated with suicide, it can be confirmed that suicidal behavior in individuals with mental disorders is a complex, multifactorial, and polygenic mental state.

Keywords: suicidal risk, suicide, parasuicide, predictors, risk factors, mental disorders

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 25-15-00344 «Constitutional and biological predictors of the risk of suicidal behavior in patients with schizophrenia».

For citation: Kornetov A.N., Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Ivanova S.A. Constitutional and biological predictors of the risk of suicidal behavior in mental disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-143-152>.

ВВЕДЕНИЕ

Суицидальное поведение по-прежнему представляет собой одну из наиболее значимых проблем в клинической психиатрии, что обусловлено, в том числе, высокой распространенностью данного явления среди ее пациентов [1, 2]. Согласно многочисленным исследованиям, около 90% лиц, совершивших когда-либо суицидальную попытку, имели психические расстройства [2]. Риск суицида в 20 раз выше у пациентов с депрессивным и биполярным расстройством, в 10–13 раз выше у больных шизофренией по сравнению с общей популяцией [2, 3].

Суицидальное поведение представляет собой сложный и многофакторный процесс, охватывающий различные формы и проявления психической деятельности, направленные на лишение себя жизни. Изучение суицидальных фенотипов внутри психопатологии имеет решающее значение для выяс-

нения природы факторов риска, прогнозирования и предотвращения случаев самоубийств.

Ранее были предложены факторы суицидального риска у пациентов с психическими расстройствами, которые включали наличие предыдущих суицидальных попыток, ранний возраст манифестации заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, выраженный бред и галлюцинации, тяжелый нейрочувствительный дефицит, степень понимания пациентом своего заболевания и т.д. [4–7]. Тем не менее прогноз суицидального поведения на их основе остается ненадежным, поскольку демографические факторы не являются универсальными, а клинические – подвержены изменениям, зависящим как от течения самого патологического процесса, так и проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

В связи с этим перспективным направлением для поиска предикторов риска суицидального поведения является изучение конституционально-морфологического типа (морфологического фенотипа, морфофено-

типа, конституционального типа) пациентов, который представляет собой структурный биомаркер реактивности, не подверженный значительным изменениям у взрослых. Наиболее полно подобные исследования проводились на модели шизофрении, на основе результатов которых Н.А. Корнетовым [8–10] сформулирована антропологическая парадигма, показавшая роль конституции в течении и исходе болезни, открыв возможности для прогнозирования патокинеза.

Считается, что патогенез многих психических расстройств берет свое начало задолго до появления основных симптомов, в критические периоды развития головного мозга [11]. Неблагоприятные условия во время пренатального развития могут приводить к изменению структур мозга, отвечающих за восприятие и эмоциональную регуляцию. Кроме того, аномалии развития нервной системы, включая дисфункции нейромедиаторных систем (дофаминергическая, серотонинергическая, глутаматергическая и др.), были связаны как с риском развития многих психических расстройств, так и суицидальным поведением [11, 12]. Предполагается некоторый вклад периферических биомаркеров, характеризующих процессы нейропластичности мозга, повреждений нейрональных структур и нервной ткани, нейротоксичности, иммуновоспаления, распада моноаминов и катехоламинов, а также носительства определенных полиморфизмов генов, кодирующих эти биомаркеры, в генез суицидального поведения [13, 14]. Таким образом, игнорирование биологических механизмов развития суицидального поведения у пациентов с психическими расстройствами может приводить к снижению качества данного прогноза.

В связи с вышеизложенным мы провели обобщение и систематизацию данных о конституционально-биологических факторах, участвующих в генезе суицидального поведения у лиц с психическими расстройствами. Представляемые данные в будущем лягут в основу разработки предиктивных моделей суицидального риска, что в перспективе будет способствовать снижению бремени самоубийств среди пациентов.

К конституционально-биологическим предикторам риска суицидального поведения мы отнесли конституционально-морфологические, структурно-функциональные, генетические и молекулярные.

РОЛЬ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Теории о типах телосложения, предложенные Е. Kretschmer [15] и W.H. Sheldon [16], являются историческими концепциями, в которых была принята попытка соотнести соматотипы и психиче-

ские расстройства. Соответственно, Е. Kretschmer выделял четыре конституционально-морфологических типа людей: 1) астенический тип, который имеет худое телосложение и более склонен к развитию шизофрении; 2) пикнический тип, который имеет округлое телосложение и, вероятно, более склонен к маниакально-депрессивным заболеваниям; 3) атлетический тип, более склонен к эпилепсии; и 4) диспластический тип, который не может быть классифицирован ни как один из трех других типов [15].

У W.H. Sheldon были схожие критерии, он классифицировал людей как эктоморфных (соответствующих астеническому типу), эндоморфных (соответствующих пикническому типу) и мезоморфных (соответствующих атлетическому типу). W.H. Sheldon также утверждал, что существует более глубокая, генетически обусловленная связь между соматотипом и особенностями личности [16]. Однако данные классификации основывались только на наблюдательных исследованиях еще в начале двадцатого века.

Позднее концепция антропометрии и роли конституции в формировании и течении психических расстройств была продолжена отечественными авторами [8, 17, 18]. Накопленный исследовательский и теоретический опыт доказал целесообразность выделения основных конституционально-морфологических типов при клиническом анализе соматических и психических заболеваний [8]. Применительно к роли антропометрических характеристик суицидентов было установлено, что астенический конституционально-морфологический тип ассоциирован с неблагоприятной клинической динамикой шизофрении и суицидальными действиями [17].

В пользу конституционально-морфологической predisпозиции суицидального поведения при шизофрении свидетельствует также преобладание астенического типа телосложения у пациентов с выраженной ипохондрической симптоматикой [18]. В исследовании А.А. Заливина [19] установлена роль конституциональных особенностей суицидентов с психическими расстройствами в формировании постсуицидального периода.

Анализ распределения соматической половой дифференциации суицидентов по когортам постсуицидального периода показал, что для суицидально-фиксированного постсуицида было характерно диспластическое телосложение, для остальных когорт – в первую очередь нормостенический тип телосложения, во вторую очередь в критическом – гиперстенический, в манипулятивном – гиперстенический и астенический типы.

Также в данном контексте проведен ряд исследований отдельных антропометрических показателей.

Е. Laakso и соавт. [20] в качестве фактора риска суицидального поведения рассматривали наличие избыточного веса. Авторы обнаружили, что девушки с суицидальными попытками чаще имели избыточный вес, аффективные, тревожные и расстройства пищевого поведения. Аналогичный вывод сделали M.Z. Zhang и соавт. [21] – избыточный вес и ожирение коррелировали с повышенным риском суицидальных мыслей (для избыточного веса отношение шансов (OR) = 1,10; 95%-й доверительный интервал (95% CI) 1,01–1,20; для ожирения: OR = 1,17; 95% CI: 1,01–1,35) и попыток самоубийства (для избыточного веса: OR = 1,12; 95% CI = 1,02–1,23; для ожирения: OR = 1,12; 95% CI: 1,00–1,25). Анализ подгрупп показал, что ассоциации между избыточным весом/ожирением и попытками самоубийства были значимыми только для девушек.

В исследовании с включением более старшей возрастной группы с поправкой на коварианты обнаружено, что с большей вероятностью имели суицидальные мысли молодые люди (19–44 лет) с избыточным весом и ожирением (OR = 1,18, $p < 0,01$), взрослые среднего возраста (45–64 лет) с недостаточным весом и худобой (OR = 1,32, $p < 0,05$) и пожилые люди (65 лет и старше) с ожирением (OR = 1,19, $p < 0,05$) по сравнению с лицами соответствующего возраста с нормальным весом [22].

Результаты этого исследования показывают, что связь между весом тела и суицидальными мыслями различается в зависимости от возрастной группы. Увеличение индекса округлости тела (The body roundness index, BRI), предложенного D.M. Thomas и соавт. [23], приводило к увеличению вероятности возникновения суицидальных мыслей, у лиц с наибольшим BRI суицидальные мысли наблюдались в 1,52 раза чаще, независимо от социально-демографических показателей [24].

В аналитическом обзоре J. Zhang и соавт. [25] указывают на наличие обратной зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и риском завершённого суицида независимо от региона проживания и пола участников исследования. В целом среди мужчин высокий ИМТ был связан с низким риском суицидального поведения, тогда как у женщин высокий ИМТ был связан с повышенным риском незавершённых суицидальных попыток.

Таким образом, расхождение полученных результатов исследований отдельных антропометрических показателей указывает на необходимость комплексного подхода в поиске структурных биомаркеров суицидального поведения, тем более что вес тела в течение жизни у многих людей подвержен изменениям, как в сторону увеличения, так и уменьшения.

Использование интегративных показателей типа телосложения, основанных на измерениях скелета (конституционально-морфологический тип и соматическая половая дифференциация), – более перспективный и надежный инструмент в оценке риска суицидального поведения, поскольку показатели являются относительно устойчивыми в онтогенезе и наследственно обусловленными.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Изучение нейрофизиологических изменений, лежащих в основе суицидального поведения, имеет некоторые ограничения из-за трудностей в анализе структур и функционирования головного мозга. Тем не менее такие исследования широко представлены в литературе. Большинство нейровизуализационных исследований делают акцент у суицидентов на такую структуру головного мозга, как фронтальная/префронтальная кора. Данный отдел вовлечен в реакцию на стресс, исполнительные (управляющие) функции, психомоторные навыки [26].

Исследования префронтальной коры у пациентов с суицидальными попытками показали изменения в паттернах активации, что приводит к социальной дезадаптации, нарушению принятия решений, связанных с вознаграждением [3, 27]. Также исследования структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) наглядно показывают снижение объема (толщины) серого вещества в вентромедиальной префронтальной коре у пациентов с суицидальными попытками по сравнению с нормой [3, 28, 29], что подтверждает роль дисфункции префронтальной коры в генезе суицидального поведения. Кроме того, мультимодальные исследования нейровизуализации, объединяющие структурные и функциональные методы визуализации (МРТ и позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ), показали значительно меньший объем серого вещества в мозжечке, правой орбитофронтальной коре и гиппокампе у молодых пациентов с биполярным аффективным расстройством с попытками суицида по сравнению с аналогичными пациентами без суицидальных попыток; также в крючковидной, вентральной и правой мозжечковой областях наблюдалось снижение целостности белого вещества, снижение функциональной связности между миндалевидным телом, правой ростральной префронтальной и левой вентральной префронтальной областями [30].

Нарушения функционирования нейронных сетей, отвечающих за поведение и контролирование эмоций, могут быть связаны с изменениями в таламокор-

тикальных путях, что потенциально может увеличивать риск суицидальности у пациентов [31]. Анализ паттернов мозговой активности с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) указывает на наличие ассоциаций между выраженностью суицидальных намерений и снижением функционального состояния коры головного мозга у пациентов с депрессией [32, 33].

Схожие результаты получены в одном из наших исследований на пациентах с аффективными расстройствами, где были обнаружены более низкие показатели спектральной мощности альфа- и тета-активности, а также выраженная межполушарная асимметрия с преобладанием правой гемисферы при наличии суицидальных попыток в анамнезе пациентов [34]. Повышенный риск суицида у пациентов с депрессией может быть ассоциирован с относительно низкой средней (0,5–5 Гц) когерентностью в лобных и затылочных отведениях ЭЭГ, а также со снижением амплитуды перестроек средней когерентности (0,5–45 Гц) в префронтальной коре в ответ на эмоциональную нагрузку [35, 36]. Эти данные также указывают на снижение ресурсов головного мозга у суицидентов и согласуются с результатами исследований вызванных потенциалов [37, 38].

В отношении больных шизофренией, у которых также относительно высок риск суицидального поведения, ранее нами обнаружены более низкие показатели фоновой бета-активности и слабая реакция активации (эффект Бергера) при наличии суицидальных попыток в анамнезе [39]. Данные параметры были значимыми факторами в модели прогнозирования суицидальных попыток у больных шизофренией. Более низкие значения амплитуды и увеличенная латентность вызванных потенциалов также наблюдались у пациентов с шизофренией и суицидальными попытками [40].

Таким образом, результаты рассмотренных выше исследований сходятся во мнении, что у пациентов с высоким риском суицидального поведения наблюдается сниженная активность мозговых структур. Это может быть причиной снижения приспособительных реакций на стресс. Тем не менее выявленные структурные и функциональные особенности суицидентов не претендуют на роль скрининга и лишь дополняют оценку суицидального риска у пациентов, проводимую клиницистом.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА

Рассмотренные выше конституционально-морфологические и структурно-функциональные факторы определяются генотипом, а применительно к биологическим основам суицидального поведения

в настоящее время нарастает количество исследований роли генетических факторов. Они показывают, что суицидальное поведение детерминировано как генетически, так и наследственно, наследуемость суицидального поведения составляет около 43% [41]. Кроме того, результаты генетических исследований показывают высокую сочетанность между психическими расстройствами и суицидальным поведением [42–44].

На сегодняшний день идентифицировано более 2 500 генов, ассоциированных с суицидальным поведением, из которых 40 связаны с клеточным циклом и репарацией ДНК [45]. В крупном исследовании европейской популяции было обнаружено два значимых локуса, включающих шесть однонуклеотидных полиморфизмов (rs34399104, rs35518298, rs34053895, rs66828456, rs35502061 и rs35256367), связанных с риском суицида [42]. По результатам другого исследования, включающего 122 935 участников, было обнаружено еще три полиморфизма повышенного суицидального риска (rs62535711, rs598046, rs7989250) [43]. Предполагается роль и других полиморфизмов в генезе суицидального поведения при психических расстройствах, например rs4809706, rs4810824 и rs6019297 [44].

Также установлены ассоциации генов, участвующих в различных сигнальных путях, с суицидальным поведением у пациентов [46–48]. Обнаружено 20%-е превышение уровня мРНК CD68 в префронтальной и передней поясной коре у лиц с завершенным суицидом, что, в свою очередь, объясняет увеличение церебральных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β (IL- 1β) [49]. Потенциальную роль в генезе суицидального поведения также связывают с изменениями экспрессии генов биосинтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и аденозинтрифосфата (АТФ) [50]. Кроме того, обнаружена повышенная активность ДНК-зависимой АТФазы у суицидентов, а изменения в экспрессии полиаминов (участвующих в иммунитете, окислительном стрессе, пролиферации клеток/апоптозе) и их метаболических ферментов предполагают их потенциальную роль в суицидальном поведении пациентов [51]. Изменения экспрессии генов катехол-О-метилтрансферазы (COMT), нейротрофического фактора роста (BDNF), моноаминоксидазы А (MAOA), серотонин (5-HTTLPR, HTR2A) и адренергической (ADRA2A, ADRA2B) систем связывают с повышенным риском суицидов у пациентов с психическими расстройствами [52].

Современные данные подтверждают наследуемость и генетическую предрасположенность суицидального риска. Вместе с тем накопленные данные

позволяют предположить полигенный характер суицидального поведения. Таким образом, наследуемое совершение суицидальных попыток может быть вызвано накоплением соответствующих генов, как пример плейотропного взаимодействия и (или) эпистаза. Соответственно, базовые причины суицида могут быть заблаговременно диагностированы с целью дальнейшего превентивного лечения.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА

Попытки поиска периферических биомаркеров, позволяющих прогнозировать суицидальное поведение, длительное время проводились путем оценки нарушений обмена серотонина [53–55]. Установлена ассоциация низкого уровня активности серотонина с суицидами в общей популяции [53]. Известно одно раннее исследование, показавшее значительно более низкую концентрацию метаболита серотонина – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в спинномозговой жидкости у лиц, страдающих большой депрессией и совершивших самоубийство [55].

Очевидно, что патофизиологические изменения суицидального поведения не ограничиваются функционированием моноаминергического метаболизма. Используя высокопроизводительные технологии, в частности профилирование экспрессии генов на основе микроматриц, удалось выделить молекулярные пути, которые ранее не подозревались в вовлеченности в суицидальное поведение: ГАМК-ергическая, глутаматергическая и полиаминовая нейротрансмиссия [56].

Роль воспаления в суицидальном поведении была предложена еще в 1993 г., когда повышенные концентрации IL-2 были обнаружены у лиц, совершавших суицидальные попытки [57], а позднее это было доказано и в других исследованиях, подтвердивших наличие связей между дисбалансом иммунной системы и патофизиологией суицидов [58, 59]. Некоторые авторы указывают на потенциальную роль IL-6 в генезе суицидального поведения [59–61]. Наличие рецепторов к IL-6 на клетках головного мозга подтверждает его влияние на нейроны, тем самым обуславливая агрессивное/беспомощное поведение, регулируя моноаминергические нейротрансмиттеры и их метаболиты в ЦНС, в дополнение к синаптической передаче и регуляции нейропластичности [59, 60]. Кроме того, исследования показали, что у пациентов с суицидальными попытками наблюдаются повышенные концентрации фактора некроза опухоли- α , трансформирующего фактора роста- β 1, фактора роста эндотелия сосудов, кинуреновой кислоты,

IL-1 β и IL-6, а также более низкие уровни интерферона- γ , IL-2 и IL-4 [61].

Суицидальное поведение, по-видимому, связано также с нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [62–67]. Повышенные уровни кортизола активируют микроглию и вызывают нейровоспаление, нарушая функции BDNF, а затем вызывают нейротоксичность, что приводит к гибели нейронов [62]. У лиц, пытавшихся совершить самоубийство, были обнаружены более высокие уровни кортизола в слюне, спинномозговой жидкости и плазме, чем у здоровых добровольцев [63, 64]. У пациентов с депрессией и попытками суицида наблюдались повышенные уровни кортикотропин-рилизинг гормона в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, переднем мозге и голубом пятне [65]. Также у пациентов в состоянии гипотиреоза значительно чаще встречаются суицидальные попытки [66, 67]. Существует предположение, что низкий уровень тиреотропного гормона может быть связан с предрасположенностью к депрессии и суицидальному поведению [67].

Некоторые исследования показывают, что уровень холестерина может быть потенциальным маркером депрессии и суицидального риска [68]. Метаанализ первичных профилактических испытаний статинов (препаратов, снижающих уровень холестерина) показал, что они снижают риск смертности от сердечно-сосудистых событий, но при этом увеличивают риск суицидов [69]. С одной стороны, исследования показывают, что у пациентов с высоким риском суицидального поведения общий уровень холестерина был ниже, чем в группе контроля [68, 69]. С другой стороны, Y. Molero и соавт. [70] не обнаружили каких-либо значимых связей между уровнем холестерина и суицидальным поведением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не существует единой точки зрения, полностью объясняющей генез суицидального поведения, а потенциальные биологические факторы его формирования по данным разных исследований значительно различаются в зависимости от используемых методов и подходов. Имеющиеся разработки, как правило, ограничены поисками одного или нескольких маркеров или факторов и не учитывают целостности человеческого организма со свойственными ей комплементарностью как патогенных, так и саногенных факторов, включая социально-средовые, компенсаторными механизмами, порогом адаптации, обратимой и необратимой декомпенсацией.

На основе данных, собранных в ходе недавних исследований, изучающих разнообразные биологические маркеры, связанные с суицидом, можно подтвердить, что суицидальное поведение у лиц с психическими расстройствами является сложным, многофакторным и полигенным психическим состоянием, а следовательно, актуальной областью исследований.

Понимание генеза суицидального поведения представляет собой основу для его профилактики. Дальнейшее совершенствование молекулярно-генетических методов, технологий нейровизуализации и функционирования головного мозга необходимо для раскрытия нейронных сетей и их молекулярной и биохимической связи с риском развития суицидального поведения у пациентов с целью разработки на их основе новых патогенетически обоснованных предиктивных моделей суицидальных тенденций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Носова Е.С., Жуков И.В., Радупов С.П. Психические расстройства и суицидальное поведение: результаты анализа медицинской документации. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021;2:54–63. DOI: 10.26617/1810-3111-2021-2(111)-54-63.
- Sutar R., Kumar A., Yadav V. Suicide and prevalence of mental disorders: A systematic review and meta-analysis of world data on case-control psychological autopsy studies. *Psychiatry Res*. 2023;329:115492. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115492.
- Schmaal L., van Harmelen A.L., Chatzi V., Lippard E.T.C., Toenders Y.J., Averill L.A. et al. Imaging suicidal thoughts and behaviors: a comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(2):408–427. DOI: 10.1038/s41380-019-0587-x.
- Baldessarini R.J. Epidemiology of suicide: recent developments. *Epidemiol. Psychiatr. Sci*. 2019;29:e71. DOI: 10.1017/S2045796019000672.
- Руженков В.А., Руженкова В.В., Боева А.В. Концепции суицидального поведения. *Суицидология*. 2012;4:52–59.
- Зотов П.Б., Спадерова Н.Н., Рейхерт Л.И., Гарагашева Е.П., Бухна А.Г., Приленский Б.Ю. Суицидальные попытки в Тюмени в 2012–2020 гг.: опыт организации системы выявления и учета. *Российский психиатрический журнал*. 2021;5:14–20. DOI: 10.47877/1560-957X-2021-10502.
- Borges G., Bagge C.L., Cherpitel C.J., Conner K.R., Orozco R., Rossow I. A meta-analysis of acute use of alcohol and the risk of suicide attempt. *Psychol. Med*. 2017;47(5):949–957. DOI: 10.1017/S0033291716002841.
- Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;7(1):7–31. DOI: 10.20538/1682-0363-2008-1-7-31.
- Корнетова Е.Г., Корнетов Н.А. Клинико-антропометрическое исследование шизофрении с преобладанием негативной симптоматики на всем протяжении болезни. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2007;9:252.
- Корнетов Н.А. Интегративная антропология как вероятное общее направление в комплексе наук о человеке для возрождения университетской формы и духа образовательной среды в России и в новых независимых государствах. *Вестник Томского государственного университета*. 2004;283:196–204.
- Westacott L.J., Wilkinson L.S. Complement dependent synaptic reorganisation during critical periods of brain development and risk for psychiatric disorder. *Front. Neurosci*. 2022;16:840266. DOI: 10.3389/fnins.2022.840266.
- Teleanu R.I., Niculescu A.G., Roza E., Vladăncu O., Grumezescu A.M., Teleanu D.M. Neurotransmitters-key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(11):5954. DOI: 10.3390/ijms23115954.
- Wisłowska-Stanek A., Kołowska K., Maciejak P. Neurobiological basis of increased risk for suicidal behaviour. *Cells*. 2021;10(10):2519. DOI: 10.3390/cells10102519.
- Abou Chahla M.N., Khalil M.I., Comai S., Brundin L., Erhardt S., Guillemin G.J. Biological factors underpinning suicidal behaviour: an update. *Brain Sci*. 2023;13(3):505. DOI: 10.3390/brainsci13030505.
- Kretschmer E. Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten. Berlin: Springer-Verlag, 1921.
- Sheldon W.H. The varieties of human physique: an introduction to constitutional psychology. New York: Harper & Brothers, 1940.
- Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Психометрическая оценка симптомов и клиническая динамика шизофрении в зависимости от конституционно-морфологического типа больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(2):58–64. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-58-64.
- Микилев Ф.Ф., Семке А.В., Корнетова Е.Г. Клинико-конституциональные аспекты ипохондрии при расстройствах шизофренического спектра. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013;5:44–47.
- Заливин А.А. Клиника, динамика суицидального поведения и реабилитация лиц с пограничными психическими расстройствами в постсуицидальном периоде. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013;2:15–18.
- Laakso E., Hakko H., Räsänen P., Riala K. STUDY-70 Workgroup. Suicidality and unhealthy weight control behaviors among female underaged psychiatric inpatients. *Compr. Psychiatry*. 2013;54(2):117–122. DOI: 10.1016/j.comppsy.2012.06.012.
- Zhang M.Z., Tang R., Rao W.M., Wang M.H., Liu M.W., Yu H.J. et al. Body mass index and the risk of suicidal ideation and suicide attempt among youth in 45 low-and middle-income countries. *J. Affect Disord*. 2022;298(Pt A):357–363. DOI: 10.1016/j.jad.2021.11.018.
- Yong C.E., Kim Y.B., Lyu J. Body mass index, subjective body shape, and suicidal ideation among community-dwelling Korean adults. *Arch. Public. Health*. 2021;79(1):96. DOI: 10.1186/s13690-021-00627-y.

23. Thomas D.M., Bredlau C., Bosy-Westphal A., Mueller M., Shen W., Gallagher D. et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2264–2271. DOI: 10.1002/oby.20408.
24. Luo P., Alruwaili O.M., Zhou H., Lian Y. Association between body roundness index and suicidal ideation in U.S. adults: A cross-sectional study. *Prev. Med. Rep.* 2025;51:103018. DOI: 10.1016/j.pmedr.2025.103018.
25. Zhang J., Yan F., Li Y., McKeown R.E. Body mass index and suicidal behaviors: a critical review of epidemiological evidence. *J. Affect Disord.* 2013;148(2-3):147–160. DOI: 10.1016/j.jad.2012.05.048.
26. Salas-Magaña M., Tovilla-Zárate C.A., González-Castro T.B., Juárez-Rojop I.E., López-Narváez M.L., Rodríguez-Pérez J.M. et al. Decrease in brain-derived neurotrophic factor at plasma level but not in serum concentrations in suicide behavior: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2017;7(6):e00706. DOI: 10.1002/brb3.706.
27. Sudol K., Mann J.J. Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017;19(6):31. DOI: 10.1007/s11920-017-0781-y.
28. Ding Y., Lawrence N., Olié E., Cyprien F., le Bars E., Bonafé A. et al. Prefrontal cortex markers of suicidal vulnerability in mood disorders: a model-based structural neuroimaging study with a translational perspective. *Transl. Psychiatry.* 2015;5(2):e516. DOI: 10.1038/tp.2015.1.
29. Orsolini L., Latini R., Pompili M., Serafini G., Volpe U., Vellante F. et al. Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry Investig.* 2020;17(3):207–221. DOI: 10.30773/pi.2019.0171.
30. Johnston J., Wang F., Liu J., Blond B.N., Wallace A., Liu J. et al. Multimodal neuroimaging of frontolimbic structure and function associated with suicide attempts in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2017;174(7):667–675. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15050652.
31. Bankwitz A., Rüesch A., Adank A., Hörmann C., Villar de Araujo T., Schoretsanitis G. et al. EEG source functional connectivity in patients after a recent suicide attempt. *Clin. Neurophysiol.* 2023;154:60–69. DOI: 10.1016/j.clinph.2023.06.025.
32. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Олейчик И.В. ЭЭГ-корреляты суицидальных намерений у больных депрессией, болевших и не болевших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;11:92–95. DOI: 10.17116/jnevro202312311292.
33. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Олейчик И.В. Корреляции ЭЭГ с клиническими оценками у больных депрессией с суицидальными попытками в анамнезе. *Доктор.Ру*. 2022;8:78–81. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-8-78-81.
34. Галкин С.А., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Электроэнцефалографические особенности суицидального риска при аффективных расстройствах. *Психическое здоровье*. 2020;10:3–8. DOI: 10.25557/2074-014X.2020.10.3-8.
35. Лапин И.А., Рогачева Т.А. Возможности когерентного анализа ЭЭГ для оценки суицидального риска при депрессиях. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;2:30–38.
36. Лапин И.А. Нейрофизиологические маркеры суицидального риска при депрессиях. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;2:29–40.
37. Yoon S.H., Shim S.H., Kim J.S. Corrigendum: Electrophysiological changes between patients with suicidal ideation and suicide attempts: An event-related potential study. *Front. Psychiatry.* 2022;13:969450. DOI: 10.3389/fpsy.2022.969450.
38. Jandi M., Steyer J., Kaschka W.P. Suicide risk markers in major depressive disorder: a study of electrodermal activity and event-related potentials. *J. Affect. Dis.* 2010;123:138–149.
39. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Азаренко Н.Н., Ошкина Т.А., Корнетов А.Н., Бохан Н.А. Электроэнцефалографические различия у больных параноидной шизофренией с наличием или отсутствием суицидальных попыток в анамнезе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(5):113–119. DOI: 10.17116/jnevro2024124051113.
40. Li S., Lu C., Liu N., Li Y., Wang X., Li S. et al. Association between auditory P300 event-related potential and suicidal thoughts and behaviors in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2024;274:352–359. DOI: 10.1016/j.schres.2024.10.015.
41. McGuffin P., Perroud N., Uher R., Butler A., Aitchison K.J., Craig I. et al. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur. Psychiatry.* 2010;25(5):275–277. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.12.012.
42. Docherty A.R., Shabalin A.A., DiBlasi E., Monson E., Mullins N., Adkins D.E. et al. Genome-Wide Association Study of Suicide Death and Polygenic Prediction of Clinical Antecedents. *Am. J. Psychiatry.* 2020;177(10):917–927. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19101025.
43. Strawbridge R.J., Ward J., Ferguson A., Graham N., Shaw R.J., Cullen B. et al. Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine*. 2019;41:517–525. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.005.
44. Erlangsen A., Appadurai V., Wang Y., Turecki G., Mors O., Werge T. et al. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol. Psychiatry.* 2020;25(10):2410–2421. DOI: 10.1038/s41380-018-0218-y.
45. Abou Chahla M.N., Khalil M.I., Comai S., Brundin L., Erhardt S., Guillemin G.J. Biological factors underpinning suicidal behaviour: an update. *Brain Sci.* 2023;13(3):505. DOI: 10.3390/brainsci13030505.
46. Reichman R.D., Gaynor S.C., Monson E.T., Gaine M.E., Parsons M.G., Zandi P.P. et al. Targeted sequencing of the LRRTM gene family in suicide attempters with bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2020;183(2):128–139. DOI: 10.1002/ajmg.b.32767.
47. Gaine M.E., Seifuddin F., Sabunciyan S., Lee R.S., Benke K.S., Monson E.T. et al. Differentially methylated regions in bipolar disorder and suicide. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2019;180(7):496–507. DOI: 10.1002/ajmg.b.32754.
48. Zhao Y., Wang L., Wu Y., Lu Z., Zhang S. Genome-wide

- study of key genes and scoring system as potential noninvasive biomarkers for detection of suicide behavior in major depression disorder. *Bioengineered*. 2020;11(1):1189–1196. DOI: 10.1080/21655979.2020.1831349.
49. Zhang L., Verwer R., Zhao J., Huitinga I., Lucassen P.J., Swaab D.F. Changes in glial gene expression in the prefrontal cortex in relation to major depressive disorder, suicide and psychotic features. *J. Affect Disord*. 2021;295:893–903. DOI: 10.1016/j.jad.2021.08.098.
 50. Pantazatos S.P., Huang Y.Y., Rosoklija G.B., Dwork A.J., Arango V., Mann J.J. Whole-transcriptome brain expression and exon-usage profiling in major depression and suicide: evidence for altered glial, endothelial and ATPase activity. *Mol. Psychiatry*. 2017;22(5):760–773. DOI: 10.1038/mp.2016.130.
 51. Furczyk K., Schutová B., Michel T.M., Thome J., Büttner A. The neurobiology of suicide – A Review of post-mortem studies. *J. Mol. Psychiatry*. 2013;1(1):2. DOI: 10.1186/2049-9256-1-2.
 52. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). *Суицидология*. 2021;1:3–22. DOI: 10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22.
 53. Menon V., Kattimani S. Suicide and serotonin: making sense of evidence. *Indian J. Psychol. Med*. 2015;37(3):377–378. DOI: 10.4103/0253-7176.162910.
 54. Underwood M.D., Kassir S.A., Bakalian M.J., Galfalvy H., Dwork A.J., Mann J.J. et al. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. *Transl. Psychiatry*. 2018;8(1):279. DOI: 10.1038/s41398-018-0309-1.
 55. Mann J.J., Arango V., Underwood M.D. Serotonin and suicidal behavior. *Ann. NY Acad. Sci*. 1990;600:476–484. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb16903.x.
 56. Turecki G. Epigenetics and suicidal behavior research pathways. *Am. J. Prev. Med*. 2014;47(3 Suppl. 2):S144–151. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.06.011.
 57. Nässberger L., Träskman-Bendz L. Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88(1):48–52. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03412.x.
 58. Bokor J., Sutori S., Torok D., Gal Z., Eszlari N., Gyorik D. et al. Inflamed mind: multiple genetic variants of il6 influence suicide risk phenotypes in interaction with early and recent adversities in a linkage disequilibrium-based clumping analysis. *Front. Psychiatry*. 2021;12:746206. DOI: 10.3389/fpsy.2021.746206.
 59. Bramness J.G., Pandey S., Moe J.S., Toft H., Lien L., Walby F.A. et al. Levels of IL-6 are associated with lifetime attempted suicide in alcohol use disorder patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2023;19:2141–2148. DOI: 10.2147/NDT.S413101.
 60. Garcia-Oscos F., Salgado H., Hall S., Thomas F., Farmer G.E., Bermeo J. et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol. Psychiatry*. 2012;71(7):574–582. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.11.018.
 61. Pandey G.N., Rizavi H.S., Bhaumik R., Zhang H. Chemokines gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide victims and normal control subjects. *Brain Behav. Immun*. 2021;94:266–273. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.033.
 62. O'Connor D.B., Ferguson E., Green J.A., O'Carroll R.E., O'Connor R.C. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:370–379. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.011.
 63. Turecki G. Epigenetics and suicidal behavior research pathways. *Am. J. Prev. Med*. 2014;47(3 Suppl. 2):S144–151. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.06.011.
 64. Jokinen J., Boström A.E., Dadfar A., Ciuculete D.M., Chatzitofis A., Åsberg M. et al. Epigenetic changes in the CRH gene are related to severity of suicide attempt and a general psychiatric risk score in adolescents. *EBioMedicine*. 2018;27:123–133. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.018.
 65. Guo L., Qi Y.J., Tan H., Dai D., Balesar R., Sluiter A. et al. Different oxytocin and corticotropin-releasing hormone system changes in bipolar disorder and major depressive disorder patients. *EBioMedicine*. 2022;84:104266. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104266.
 66. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Лобачева О.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Бохан Н.А. Влияние уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси на суицидальный риск у пациентов с шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):45–51. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-1-45-51.
 67. Toloza F., Mao Y., Menon L., George G., Borikar M., Thumma S. et al. Association of Thyroid Function with Suicidal Behavior: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):714. DOI: 10.3390/medicina57070714.
 68. Kim Y.K., Myint A.M. Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. *J. Affect Disord*. 2004;81(2):161–166. DOI: 10.1016/S0165-0327(03)00166-6.
 69. Knowles E., Curran J.E., Meikle P.J., Huynh K., Mathias S.R., Göring H.H.H. et al. Disentangling the genetic overlap between cholesterol and suicide risk. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(13):2556–2563. DOI: 10.1038/s41386-018-0162-1.
 70. Molero Y., Cipriani A., Larsson H., Lichtenstein P., D'Onofrio B.M., Fazel S. Associations between statin use and suicidality, depression, anxiety, and seizures: a Swedish total-population cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(11):982–990. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30311-4.

Информация об авторах

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

Галкин Станислав Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аддитивных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, s01091994@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, руководитель отделения эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Меднова Ирина Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, irinka145@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ivanovaniipz@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

(✉) **Корнетов Александр Николаевич**, alkornetov@gmail.com

Поступила в редакцию 24.06.2025;
одобрена после рецензирования 20.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616.8-008.6-02:612.1:616.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-153-163>

Нейротрофический фактор мозга: значение в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы

Ласукова Т.В., Загулова Д.В., Колобовникова Ю.В., Носарев А.В., Мартюшева Э.В., Петрова И.В., Степовая Е.А., Акбашева О.Е.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В лекции проведен анализ литературных данных о роли нейротрофического фактора мозга (BDNF) в развитии и функционировании сердечно-сосудистой системы и его участии в патогенезе сердца и сосудов. Информация структурирована в соответствии с многофункциональными свойствами и эффектами BDNF, позволяющими рассматривать нейротрофический фактор мозга в качестве терапевтической мишени для ослабления миокардиальной дисфункции и восстановления деятельности сердца при ишемии/реперфузии.

Приведены данные о способности нейрокина оказывать кардиопротекторное действие посредством активации ангиогенеза и неоваскуляризации ишемизированной ткани миокарда путем повышения жизнеспособности эндотелиоцитов. Известно, что вегетативный тонус является важнейшим показателем состояния сердечно-сосудистой системы. Вопрос о характере влияния нейротрофического фактора мозга на активность симпатических и парасимпатических нейронов остается открытым. Однако в настоящее время преобладает мнение о том, что BDNF регулирует частоту сердечных сокращений, усиливая парасимпатическую активность стволовых структур головного мозга. На основании экспериментальных и клинических сведений рассматриваются перспективы применения аналогов нейрокина в кардиологической практике.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга, сердце, сосуды, ангиогенез, кардиопротекция, вегетативная регуляция сердца

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Ласукова Т.В., Загулова Д.В., Колобовникова Ю.В., Носарев А.В., Мартюшева Э.В., Петрова И.В., Степовая Е.А., Акбашева О.Е. Нейротрофический фактор мозга: значение в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):153–163. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-153-163>.

Brain-derived neurotrophic factor: significance in the physiology and pathology of the cardiovascular system

Lasukova T.V., Zagulova D.V., Kolobovnikova Yu.V., Nosarev A.V., Martyusheva E.V., Petrova I.V., Stepovaya E.A., Akbasheva O.E.

¹ Siberian State Medical University
² Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The lecture provides an analysis of literature data on the role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the development and functioning of the cardiovascular system and its involvement in the heart and blood vessels pathogenesis. The information is structured according to the multifunctional properties and effects of BDNF allowing the

✉ Ласукова Татьяна Викторовна, tlasukova@mail.ru

brain-derived neurotrophic factor to be considered as a therapeutic target for attenuating myocardial dysfunction and restoring cardiac function during ischemia/reperfusion.

The lecture contains data on the ability of neurotrophin to exert a cardioprotective effect by activating angiogenesis and neovascularization of ischemic myocardial tissue via increasing endothelial cell viability. It is known that vegetative tone is the most important indicator of the state of the cardiovascular system. The nature of brain-derived neurotrophic factor affecting the activity of sympathetic and parasympathetic neurons is yet to be determined. However, the current prevailing view is that BDNF regulates heart rate by enhancing parasympathetic activity of the brainstem structures. Based on experimental and clinical data, the prospects for the use of neurotrophin analogues in cardiology practice are considered.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, heart, blood vessels, angiogenesis, cardioprotection, autonomic regulation of heart

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Lasukova T.V., Zagulova D.V., Kolobovnikova Yu.V., Nosarev A.V., Martyusheva E.V., Petrova I.V., Stepovaya E.A., Akbasheva O.E. Brain-derived neurotrophic factor: significance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):153–163. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-153-163>.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым представителем семейства нейротрофинов/нейрокинов является нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [1, 2]. В научной литературе широко представлены сведения о нейропротекторных эффектах BDNF, включающих позитивное влияние на рост, развитие и регенерацию нервной системы. Накоплено множество данных о том, что BDNF, помимо регуляции нейропластичности, участвует в патогенезе многих иммунных, воспалительных и метаболических реакций организма [3–5]. Нейротрофин действует через рецепторы тирозинкиназы, связанные с тропомиозином (тип TrkB), которые синтезируются также и в ненейрональных тканях [3–5], включая сердце и сосуды [6].

Интерес к исследованию роли нейротрофического фактора мозга в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы связан с участием BDNF в нервной регуляции функции сердца [7–10]. Известно, что рецепторы к BDNF типа TrkB локализуются в нейронах гипоталамуса и ствола мозга, где расположены центры контроля сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Нейрокин влияет и на развитие и метаболизм симпатической нервной системы, действуя как трофический фактор, регулятор роста сердечных нервов и разветвлений их аксонов [13]. Соответственно, изменение активности симпатического звена регуляции сердечной деятельности может быть связано с дисфункцией механизмов сигнализации BDNF [6]. Существуют доказательства того, что BDNF регулирует частоту сердечных сокращений, усиливая парасимпатическую активность стволовых структур головного мозга [14].

Во многих случаях нарушения/изменение синтеза BDNF связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как высокое артериальное давление, аритмии, инфаркт миокарда (ИМ) и атерогенез [6]. Анализ научных данных последних лет показал, что BDNF играет фундаментальную роль в оценке риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку более низкие концентрации BDNF часто связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15].

Материал лекции фокусируется на анализе данных о роли BDNF в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, позволяющих рассматривать нейротрофический фактор мозга в качестве перспективной терапевтической мишени для ослабления миокардиальной дисфункции и восстановления деятельности сердца.

РОЛЬ ОСИ BDNF/TRKB В ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Нейротрофический фактор мозга принимает непосредственное участие в процессах формирования и развития сердечно-сосудистой системы в пренатальном периоде [1, 16]. В первую очередь, речь идет о влиянии BDNF на ангиогенез: в эндотелии коронарных артерий происходит усиленная экспрессия рецепторов BDNF/TrkB [1], способствуя развитию капилляров в ткани сердца в позднем периоде беременности [17–19]. Во время эмбриогенеза нейротрофин принимает участие в формировании стенки коронарных сосудов посредством прямого ангиогенного воздействия на эндотелиальные клетки, экспрессирующие киназу рецептора тропомиозина В (TrkB)

[1]. Дефицит BDNF приводит к апоптозу эндотелиоцитов, отсутствию значительной доли интрамиокардиальных кровеносных сосудов, кровоизлиянию в стенки желудочков, дефектам межпредсердной перегородки, снижению сократимости сердца и ранней постнатальной смерти у мышей [20–23].

Подтверждением ключевой роли нейротрофина в физиологии сердца являются оригинальные эксперименты большой группы китайских ученых [24]. Исследования проводили на кардиомиоцитах развивающегося сердца мышей, у которых подавлялась экспрессия BDNF под контролем промотора тяжелой цепи миозина 6 (MYH6). Установлено, что удаление BDNF из кардиомиоцитов не влияет на рост и развитие сердца. Однако в дальнейшем у молодых животных наблюдался целый ряд патологических изменений: гибель кардиомиоцитов, дегенерация миокарда, тромбоз ушка левого предсердия, снижение сердечной функции, усиление воспаления и генерации активных форм кислорода, а также метаболические нарушения [24].

Кроме того, подавление экспрессии BDNF на стадии развития кардиомиоцитов приводило к ослаблению регенеративных процессов после ИМ в сердцах взрослых животных. Авторы резюмируют, что синтезируемый в кардиомиоцитах BDNF незаменим для поддержания структурной и функциональной целостности сердечной мышцы взрослых особей и регенерации после инфаркта миокарда [24].

В период эмбриогенеза BDNF стимулирует развитие холинергического фенотипа автономных нейронов ствола мозга, способствует повышению их жизнеспособности [14]. Показано участие BDNF в нейрогенезе сенсорных и симпатических нейронов [25, 26].

У взрослых млекопитающих BDNF принимает участие в автономной регуляции деятельности сердца, оказывает выраженное ангиогенное и ангиопротекторное действие [1, 22, 23]. Результаты М. Cefis и соавт. позволяют рассматривать эндотелиальный BDNF как полноценный и зависимый от оксида азота фактор, вырабатываемый эндотелием и оказывающий аутокринное действие на состояние стенки сосуда [27]. Исследованиями B.L. Wang и соавт. установлено, что у крыс с регулярной физической нагрузкой наблюдался повышенный ангиогенез миокарда и улучшенная функция сердца, которые ослаблялись под воздействием блокатора BDNF K252a [28].

Эксперименты с микрокриноэксекцией BDNF в субфорикулярный орган крыс позволили установить значительное снижение артериального давления без существенного эффекта на частоту сердечных сокращений [7]. Эти наблюдения позволяют предполо-

жить, что субфорикулярный орган является местом в ЦНС, где циркулирующий BDNF может влиять на состояние сердечно-сосудистой системы [7]. Однако продемонстрировано непосредственное участие BDNF в регуляции артериального давления [29] на уровне катехоламинергической сигнализации между нейронами ядра одиночного тракта и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса (ПВЯ).

Авторами отмечалось снижение чувствительности нейронов ПВЯ к ингибирующему гипотензивному β -адренергическому входу от ядра одиночного тракта. Этот факт они объясняют BDNF-опосредованным снижением экспрессии β_1 -адренергических рецепторов в ПВЯ, что и приводит к повышению артериального давления [29]. Немаловажными представляются результаты исследований N. Feng и соавт. о роли BDNF в циркуляции ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах [23]. Установлено, что регуляция сокращения/расслабления миокарда посредством Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II происходит с участием этого нейрокина и рецепторов TrkB [23].

В экспериментах на мышцах с нокаутом TrkB отмечалось нарушение инотропных процессов в сердце [23]. Авторы полагают, что сигнальный путь BDNF/TrkB включает ранее не выявленный механизм, с помощью которого периферическая нервная система напрямую и постоянно влияет на функцию миокарда параллельно с β -адренергическим контролем. На культуре нейронов гиппокампа также наблюдалось увеличение внутриклеточной концентрации кальция при активации комплекса BDNF–TrkB с участием сигнального пути PLC γ /IP3 [30]. Такое повышение уровня кальция способствует активации миозина II, который способствует перемещению цитоплазматического белка Drp1 (Dynamin-Related Protein 1) из цитоплазмы в митохондрии, тем самым ускоряя деление митохондрий и синтез АТФ [30].

Показано, что при связывании BDNF со своим рецептором TrkB в мозге происходит активация киназ PI3K и Akt [31]. Киназа Akt впоследствии активирует mTOR (mechanistic target of rapamycin), ключевой регулятор клеточного роста и метаболизма. Последний стимулирует трансляцию мРНК, кодирующих переносчик глюкозы GLUT3 и переносчик монокарбонилатов 2, тем самым усиливая поглощение глюкозы и лактата клетками [31]. Основываясь на этих результатах, авторы полагают, что аналогичный механизм может существовать и в кардиомиоцитах, где комплекс BDNF–TrkB, активируя нижестоящие сигнальные пути, способствует делению митохондрий и выработке АТФ, тем самым улучшая энергоснабжение кардиомиоцитов и оказывая защитное воздействие на сердце [30].

Таким образом, есть все основания считать, что нейрокин BDNF во многом определяет процессы развития и функционирования сердца и сосудистой системы. Ключевыми эффектами этой регуляции являются: ангиогенное и ангиопротекторное действие, улучшение энергоснабжения кардиомиоцитов, участие в поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, что в конечном итоге способствует повышению сократительной способности сердца.

Основные аспекты многофункциональной активности BDNF в условиях патологии сердечно-сосудистой системе представлены в следующих разделах.

РОЛЬ BDNF В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что BDNF играет важную роль не только в физиологии, но при патологии сердечно-сосудистой системы [2, 30]. Известно, что комплекс BDNF/TrkB экспрессируется в сердечно-сосудистой системе и тесно связан с развитием и исходом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, кардиомиопатию, гипертонию и метаболические заболевания [32]. В связи с этим значительные усилия исследователей концентрируются на изучении вклада BDNF в патогенез заболеваний сердца и возможности применения аналогов нейрокина в кардиологической практике [2, 30].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Эндотелиальная дисфункция считается инициирующим фактором формирования атеросклеротических поражений и связана со всеми стадиями атеросклероза. Сосудистый эндотелий покрывает люминальную поверхность кровеносных сосудов и обеспечивает физический барьер, который контролирует движение плазменных белков и циркулирующих клеток через кровеносный сосуд. Дисфункция эндотелиального барьера приводит к утечке липопротеинов и экстравазации моноцитов в стенки сосудов, тем самым ускоряя атеросклероз [33]. Активные формы кислорода играют решающую роль в патогенезе ИБС и нестабильности бляшек [34].

Исследованиями J. Eijiri и соавт. показано, что макрофаги, гладкомышечные клетки и фибробласты являются основными источниками BDNF в атеросклеротических бляшках у людей [34]. При этом BDNF может привести к нестабильности этих образований из-за его способности вызывать окислительный стресс и образование супероксидных радикалов [34–36] путем активации системы оксидазы НАДФН в коронарных сосудах [34]. Повышенный уровень

BDNF в коронарных сосудах связывают также с активацией тромбоцитов и воспалительной реакцией [2, 37]. Отсюда следует, что повышение уровня нейротрофина в этих условиях только усугубляет данную патологию.

Однако другими авторами было обнаружено, что концентрация BDNF в плазме обратно пропорциональна уровням триглицеридов, ЛПНП-холестерина и фибриногена [2, 38]. Интересно, что уровень BDNF в плазме был идентифицирован как независимый предиктор коронарной и общей смертности [2]. Более того, концентрации BDNF в сыворотке пациентов с ИБС также были связаны с воспалительными биомаркерами (такими как растворимый Р-селектин, тромбоцитарный прокоагулянтный воспалительный маркер) [37]. Экспериментальные работы ряда авторов доказывают, что у мышей с отсутствием BDNF отмечается нарушение выживаемости эндотелиоцитов коронарных артерий и капилляров, тогда как сверхэкспрессия BDNF в тканях сердца способствует увеличению плотности капилляров [19]. Есть сообщения о том, что уровень BDNF снижается в крови у пациентов с острым коронарным синдромом [2, 39].

Наконец, по данным H. Jiang и соавт., активация TrkB-рецепторов может стимулировать синтез сосудистого эндотелиального кадгерина и восстанавливать целостность эндотелиального барьера в условиях атерогенеза при ИБС [20].

Таким образом, большинство авторов сходится во мнении в пользу защитной роли BDNF при ишемической болезни сердца, а повышенный уровень BDNF в сыворотке крови связывают с более низким риском развития ИБС и смертности [36, 38, 40, 41].

ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ, ИНФАРКТ МИОКАРДА

Известно, что главными проявлениями ишемии/реперфузии миокарда являются: некроз и апоптоз кардиомиоцитов; реперфузионная сократительная дисфункция сердца; аритмии; дисфункция эндотелия коронарных артерий, которая приводит к феномену неполного восстановления коронарной перфузии [42, 43]. Показано, что сигнальные пути, связанные с BDNF, играют важную роль в механизмах кардиопротекции при развитии инфаркта миокарда или гипоксии, сопровождающейся реоксигенацией [44].

По данным P. Hang и соавт., BDNF заметно ингибирует апоптоз кардиомиоцитов за счет повышения экспрессии и активности Bcl-2 и снижения экспрессии и активности каспазы-3 в ишемизированном миокарде [45]. В другом исследовании P. Hang и соавт. также задокументировали, что BDNF оказывает кардиопротекторный эффект, снижая проапоптотиче-

скую роль miRNA-195 в кардиомиоцитах крыс после ишемии/реоксигенации миокарда [46].

Исследования последних лет показали, что экспрессия рецепторов TrkB в клетках миокарда снижается после ишемии сердца и происходит связывание BDNF с другим субтипом НТ-рецепторов – p75NTR [30]. Показано, что в условиях гипоксии BDNF активирует p75NTR и преобразует его в рецептор TrkB, тем самым способствуя пролиферации клеток миокарда. Реактивация p75NTR после гипоксии усиливает активность BDNF. Таким образом, повышение экспрессии BDNF в условиях гипоксии может быть достигнуто за счет активации p75NTR [30]. Авторы заключают, что BDNF защищает сердце, вероятно, посредством подавления апоптоза, снижая экспрессию каспазы-3 и расщепленной каспазы-9 [30].

Антиапоптотный эффект нейротрофического фактора был подтвержден другими китайскими учеными в экспериментах на модели коронароокклюзии левой коронарной артерии у крыс [47]. Авторам удалось путем повышения экспрессии деацетилазы сиртуина 1 (Sirt1) стимулировать синтез BDNF, что в конечном итоге способствовало повышению инотропной функции сердца и снижению апоптоза кардиомиоцитов [47].

Установлено, что BDNF способствует неоваскуляризации ишемической ткани посредством рекрутирования эндотелиоцитов [48]. У мышей с отсутствием BDNF фиксировалась высокая летальность в постнатальном онтогенезе из-за нарушенной адгезии эндотелиоцитов, сопровождающейся многочисленными кровоизлияниями в кардиомиоцитах [3], что указывает на участие BDNF в ангиогенных процессах [21]. Проангиогенная роль BDNF, по мнению некоторых авторов, реализуется двумя путями: а) локальная активация рецептора тропомиозинкиназы B, экспрессируемого на эндотелиоцитах; б) вовлечение клеток костномозгового происхождения, которые способствуют неоваскуляризации [1, 21, 48].

Таким образом, BDNF активирует факторы, стимулирующие выживаемость и ангиогенез кардиомиоцитов после ИМ [21, 22]. На моделях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что BDNF запускает противоишемические защитные механизмы миокарда через сигнальные пути, включающие фактор роста эндотелия сосудов [21, 49], протеинкиназу B (Akt) [50] или каналы транзитного рецепторного потенциала (TRPC) [42, 51] и активацию макрофагов [19, 52].

Исследования показали, что экзогенная доставка BDNF в ишемическое сердце улучшает ангиогенез и сократительную функцию левого желудочка [22]. Установлено, что экспрессия BDNF в миокар-

де снижалась на модели сердечной недостаточности у мышей и у людей с сердечной недостаточностью [53]. Согласно данным этих исследователей, у мышей с нокаутированными рецепторами TrkB наблюдается сниженная адаптивная реакция сердца на физическую нагрузку с ослабленной активацией сетей факторов транскрипции, контролирующих биогенез/метаболизм митохондрий, включая коактиватор 1-альфа гамма-рецептора PGC-1 α [53].

В ответ на патологический стресс (трансаортальное пережатие, ТАП) у мышей с нокаутированным геном *cTrkB* имеет место прогрессирование сердечной недостаточности. У мышей с нокаутированным геном *cTrkB* этими учеными обнаружено и снижение уровня PGC-1 α , одного из ключевых регуляторов биогенеза митохондрий в поперечнополосатых мышцах [53]. Соответственно, на фоне физических нагрузок или стресса (ТАП) у экспериментальных животных с нокаутированным геном *cTrkB* происходит значительное снижение процессов энергообеспечения сердца. Наконец, этим исследователям удалось выяснить, что BDNF вызывает повышение уровня PGC-1 α и биоэнергетики посредством нового сигнального пути – плейотропного фактора транскрипции Yin Yang 1 [53].

Исследования других авторов служат подтверждением того, что BDNF играет важнейшую роль в регулировании клеточной энергетики в ишемизированном сердце [53, 54]. Результаты исследований другого коллектива ученых также позволяют утверждать, что нейротрофический фактор способен улучшать состояние ишемизированного миокарда посредством ослабления митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов и повышения таким образом продукции АТФ [54]. В качестве экспериментальной модели нарушения функции митохондрий *in vitro* P.Z. Hang и соавт. применяли специфический блокатор дыхательного комплекса этих органелл ротенон (Rot).

Авторы обнаружили, что миметик нейротрофического фактора 7,8-дигидроксифлавонон (7,8-ДГФ) дозозависимо устраняет Rot-индуцированную гибель клеток [54]. Так, на фоне 7,8-ДГФ снижалось высвобождение лактатдегидрогеназы, митохондриальных активных форм кислорода, восстанавливался митохондриальный мембранный потенциал [54]. Одним из возможных молекулярных механизмов реализации митопротекторного эффекта 7,8-ДГФ, по мнению авторов, является сигнальный путь с участием белка кардиомиоцитов p-STAT3 [54]. В экспериментах этого же коллектива китайских ученых было продемонстрировано митопротекторное действие аналогов нейротрофического фактора: 7,8-ДГФ и

7,8,3'-тригидроксифлавонон (THF) на другой модели митохондриальной дисфункции [55]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что BDNF играет важнейшую роль в регулировании клеточной энергетики в ишемизированном сердце [53–55].

Исследователи из Италии выполняли эксперименты по влиянию ишемии на кардиомиоциты мышей дикого типа, нокаутированных по гену β_3 -адренорецепторов и нокаутированных по гену *BDNF*. Оказалось, что в сердцах мышей дикого типа уровень BDNF резко снижается спустя 4 нед после ИМ, когда возникала дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и нарушение ангиогенеза. Применение агониста TrkB-рецепторов LM22A-4 нокаутированным по гену *BDNF* животным ослабляло развитие дисфункции ЛЖ и нарушение ангиогенеза [56]. Авторы установили, что агонист β_3 -адренорецепторов BRL-37344 увеличивает содержание BDNF в кардиомиоцитах.

Таким образом, применение агонистов TrkB-рецепторов может ослабить ишемическую дисфункцию ЛЖ посредством восполнения содержания BDNF в миокарде, а стимуляция β_3 -адренорецепторов сердца служит одним из способов предотвращения хронической постинфарктной недостаточности, основанном на повышении уровня BDNF [56].

Наконец, имеются единичные сообщения, свидетельствующие об антиаритмическом эффекте нейротрофина [57, 58]. Авторами было обнаружено значительное снижение средней ежемесячной продолжительности эпизодов фибрилляции предсердий после введения низкой дозы BDNF более чем в 6 раз [58]. В работе F. Rahman и соавт. отмечается наличие корреляции низких концентраций BDNF с факторами риска мерцательной аритмии [57].

Таким образом, существенный объем доказательств предполагает защитную и позитивную роль BDNF при ишемии-реперфузии сердца и (или) ИМ, тем не менее до сих пор все еще нельзя объяснить противоположную активность нейрокина на некоторых экспериментальных моделях [51].

РОЛЬ BDNF В СИМПАТИЧЕСКОЙ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Ростральный вентролатеральный продолговатый мозг (РВПМ) является важной интегративной областью в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС), включает симпато-возбуждающие нейроны, которые играют важную роль в регуляции активности симпатических нервов [59]. Симпато-возбуждающие нейроны в РВПМ тонически контролируют активность симпатических нейронов, посылая воз-

буждающие сигналы преганглионарным симпатическим нейронам в интермедиолатеральном клеточном столбе в спинном мозге [59].

Было показано, что BDNF экспрессируется в ряде нейронных групп в пределах этого пути, что предполагает его роль в сердечно-сосудистой регуляции [60]. Нейротрофический фактор участвует в развитии и функционировании артериальной барорецепторной системы [61], а инъекция в РВПМ повышает артериальное давление [60]. BDNF и его рецепторы TrkB локализуются в нейронах гипоталамуса и ствола мозга, где расположены вегетативные центры BDNF – необычный нейротрофин, который действует не только как классический нейротрофический фактор, способствующий выживанию и дифференцировке нейронов, но и как нейротрансмиттер [60]. В качестве возможного объяснения синаптической передачи, зависящей от BDNF как ключевого компонента регуляции ЧСС, предложено две линии доказательств:

1) физические упражнения и прерывистое голодание, которые увеличивают экспрессию BDNF во многих регионах мозга [14, 62], могут снижать ЧСС в состоянии покоя за счет увеличения парасимпатической активности [14, 63];

2) BDNF вызывает экспрессию холинацетилтрансферазы и увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина (АХ) в развивающихся автономных нейронах в культуре [14]. Преганглионарные холинергические кардиоингибиторные вагальные нейроны ствола мозга посылают свои аксоны через блуждающий нерв к сердцу, где они высвобождают АХ на клетки сердечных ганглиев и тем самым снижают ЧСС [14]. Вагальные преганглионарные нейроны ствола мозга экспрессируют высокоаффинный рецептор TrkB [14] и продуцируют BDNF [14].

Исследование R. Wan с соавт. продемонстрировало, что интрацеребровентрикулярное введение BDNF мышам с гаплонедостаточностью (BDNF+/-) усиливает активность парасимпатических ядер NA (nucleus ambiguus), снижая ЧСС. В совокупности эти результаты указывают на то, что сигнализация BDNF необходима для нормальной кардиоингибиторной парасимпатической регуляции сердца в состоянии покоя [14].

Исследования бимодальных неонатальных симпатических нейронов, которые поддерживают двойной нейротрансмиттерный статус (адренергический и холинергический) в совместной культуре с кардиомиоцитами [64], показали, что BDNF, действуя через паннейротрофиновый рецептор p75NTR, вызывает быстрое переключение передачи в сторону высво-

бождения AX [64, 65], что приводит к замедлению спонтанного сокращения кардиомиоцитов [14]. Симпатические нейроны экспрессируют TrkA и TrkB, которые не активируются BDNF и экспрессируют p75NTR, но не BDNF-специфический TrkB [66]. По-видимому, в симпатических нейронах BDNF действует как агонист p75NTR [66].

Следует отметить, что BDNF, вероятно, влияет на нейроны, которые обеспечивают глутаматергический или ГАМК-ергический вход в ЦНС. Действительно, BDNF усиливает высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний нейронов гиппокампа и зрительной коры [14], а также изменяет активность в ГАМКергических синапсах [14]. Эти результаты указывают на новый фон и потенциальную роль измененной сигнализации BDNF при расстройствах, связанных с нарушением регуляции автономной функции. В соответствии с этим было показано, что мыши-мутанты Хантингтина демонстрируют повышенную ЧСС, связанную со значительным снижением уровней BDNF в стволе мозга [14]. Повышенный уровень BDNF был обнаружен у пациентов с болезнью Шагаса, явление, приписываемое как воспалительным процессам, так и сердечной автономной дисфункции [67].

Группой исследователей оценивалось влияние нейротрофического фактора головного мозга на вегетативный тонус сердца с использованием показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) [68]. Проводили сравнительный анализ параметров BCP и уровня сывороточного BDNF у пациентов с диагностированным генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и здоровых испытуемых. Авторы отмечали значительное снижение вариабельности сердечного ритма у этих пациентов по сравнению с контрольной группой. Значительно более высокие уровни BDNF в плазме крови были отмечены у здоровых людей по сравнению с пациентами с ГТР на начальном этапе исследования [68]. После фармакологической коррекции пароксетином отмечалось увеличение BCP и BDNF [68].

Согласно результатам наших исследований, проведенных на 28 здоровых добровольцах в возрасте от 20 до 22 лет, показатели BCP также демонстрируют тесную взаимосвязь с уровнем нейротрофического фактора мозга в плазме крови. Была установлена статистически достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в крови испытуемых с абсолютной мощностью параметров VLF. Данный факт может служить доказательством церебральных эрготропных влияний нейротрофина на нижележащие уровни вегетативной регуляции и указывать на взаимосвязь содержания BDNF в плазме крови с пси-

хоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга.

Содержание НТ в тканях, иннервируемых симпатической нервной системой, изменяется с возрастом и эти изменения связаны с измененной симпатической функцией при сердечных заболеваниях [66]. Существуют доказательства того, что фактор роста нервов NGF (nerve growth factor) и BDNF оказывают функционально антагонистическое действие на рост симпатических нейронов; было показано, что BDNF ингибирует рост симпатических нервов через p75NTR [69] и необходим для нормальной запрограммированной гибели клеток и регуляции количества нейронов во время развития [70]. BDNF также способствует локальной дегенерации аксонов и подавляет стимулируемую NGF *in vitro* сигнализацию TrkA [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейротрофины были исследованы с точки зрения их эффектов на развитие и функционирование нервной системы и долгое время изучались исключительно в области нейронауки. В лекции мы сосредоточились на описании важности наиболее изученного представителя этого класса нейрокинов – BDNF в поддержании сердечно-сосудистого фенотипа и гомеостаза. Речь идет о многофункциональных свойствах BDNF и потенциальных эффектах BDNF, лежащих в основе состояний устойчивости/недостаточности сердца.

В дополнение к его важной роли в нейробиологии появляется все больше доказательств того, что BDNF также участвует в развитии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Известно, что BDNF способствует кардиопротекции посредством активации ангиогенеза и неоваскуляризации ишемической ткани путем привлечения эндотелиоцитов и регулирования их выживания. Исследования показали, что BDNF и его рецепторы экспрессируются в различных тканях, включая сердце, эндотелий, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудов и атеросклеротические коронарные артерии [6, 53, 71–73].

По данным R. Samal и соавт., BDNF-опосредованный эффект не ограничивается только нейронами или эндотелиоцитами, но может также оказывать регуляторное воздействие на сердечные клетки-предшественники, способствовать восстановлению сердца и ослаблять миокардиальную дисфункцию [16]. За последнее десятилетие клеточная терапия стала потенциальной альтернативой в этом отношении. Данные показывают, что подмножество недифференцированных прогениторных клеток находится во взрослом сердце и способно стимулировать регенерацию поврежденного миокарда, тем самым предла-

гая новые возможности для эндогенных механизмов восстановления сердца [16]. Кроме того, циркулирующий BDNF также был выявлен как новый потенциальный биомаркер как для диагностики, так и для прогнозирования ССЗ [32].

Поэтому необходимы дальнейшие исследования нейротрофинов с целью создания новых эффективных терапевтических стратегий для терапии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kermani P., Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2007;(4):140–143. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.03.002.
2. Taşçı İ., Kabul H.K., Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2012;12(8):684–688. DOI: 10.5152/akd.2012.221.
3. Niitsu T., Oda Y., Idemoto K., Ota K., Liu J., Sasaki T. et al. Association between serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor and inattention in adult patients with attention deficits/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2021; 296:113674. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113674.
4. Heermann S., Mätlik K., Hinz U., Fey J., Arumae U., Kriegstein K. Glia cell line-derived neurotrophic factor mediates survival of murine sympathetic precursors. *J. Neurosci. Res.* 2013;91(6):780–785. DOI: 10.1002/jnr.2318.
5. Xie Y., Zhao W., Zuo Z. Glial cell-derived neurotrophic factor decrease may mediate learning, memory and behavior impairments in rats after neonatal surgery. *Brain Res. Bull.* 2022;178:9–16. DOI:10.1016/j.brainresbull.2021.10.020.
6. Pius-Sadowska E., Machaliński B. BDNF – A key player in cardiovascular system. *J. Molecular and Cellular Cardiology.* 2017;110:54–60. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.007.
7. Black E.A.E., Smith P.M., McIsaac W., Ferguson A.V. Brain-derived neurotrophic factor acts at neurons of the subfornical organ to influence cardiovascular function. *Physiol. Rep.* 2018;6(10):e13704. DOI: 10.14814/phy2.13704.
8. Caporali A., Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol. Rev.* 2009;89(1):279–308. DOI: 10.1152/physrev.00007.2008.
9. Ieda M., Fukuda K., Hisaka Y., Kimura K., Kawaguchi H., Fujita J. et al. Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J. Clin. Invest.* 2004;113(6):876–884. DOI: 10.1172/JCI19480.
10. Ieda M., Kanazawa H., Ieda Y., Kimura K., Matsumura K., Tomita Y. et al. Nerve growth factor is critical for cardiac sensory innervation and rescues neuropathy in diabetic hearts. *Circulation.* 2006;114(22):2351–2363. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627588.
11. Clark C.G., Hasser E.M., Kunze D.L., Katz D.M., Kline D.D. Endogenous brain-derived neurotrophic factor in the nucleus tractus solitarius tonically regulates synaptic and autonomic function. *J. Neurosci.* 2011;31(34):12318–12329. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0746-11.2011.
12. Zhang L., Fang Y., Lian Y., Chen Y., Wu T., Zheng Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates learning deficits in a rat model of Alzheimer's disease induced by $\text{A}\beta$ 1-42. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122415. DOI: 10.1371/journal.pone.0122415.
13. Mias C., Coatrieux C., Denis C., Genet G., Seguelas M.H., Laplace N. et al. Cardiac fibroblasts regulate sympathetic nerve sprouting and neurocardiac synapse stability. *PLoS One.* 2013;(11):e79068. DOI: 10.1371/journal.pone.0079068.
14. Wan R., Weigand L.A., Bateman R., Griffioen K., Mendelowitz D., Mattson M.P. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J. Neurochem.* 2014;(4):573–580. DOI: 10.1111/jnc.12656.
15. Fioranelli M., Garo M.L., Rocchia M.G., Prizbelek B., Sconci F.R. Brain-Heart Axis: Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiovascular Disease-A Review of Systematic Reviews. *Life (Basel).* 2023;13(12):2252. DOI: 10.3390/life13122252.
16. Samal R., Ameling S., Dhople V., Sappa P.K., Wenzel K., Völker U. et al. Brain derived neurotrophic factor contributes to the cardiogenic potential of adult resident progenitor cells in failing murine heart. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120360. DOI: 10.1371/journal.pone.0120360.
17. Fulgenzi G., Tomassoni-Ardori F.L., Babini J., Becker C., Barrick S. et al. BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J. Cell. Biol.* 2015;210(6):1003–1012.
18. Anastasia K., Deinhardt S., Wang L., Martin D., Nichol K. Trkb signaling in pericytes is required for cardiac microvessel stabilization. *PLoS One.* 2014;9(1):e87406.
19. Hong J.H., Park H.M., Byun K.H., Lee B.H., Kang W.C., Jeong G.B. BDNF expression of macrophages and angiogenesis after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2014;176(3):1405–1408. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.019.
20. Jiang H., Huang S., Li X., Li X., Zhang Y., Chen Z.Y. Tyrosine kinase receptor B protects against coronary artery disease and promotes adult vasculature integrity by regulating Ets1-mediated VE-cadherin expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;(3):580–588. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304405.
21. Halade G.V., Ma Y., Ramirez T.A., Zhang J., Dai Q., Hensler J.G. et al. Reduced BDNF attenuates inflammation and angiogenesis to improve survival and cardiac function following myocardial infarction in mice. *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013;305(12):H1830–842. DOI: 10.1152/ajpheart.00224.2013
22. Okada S., Yokoyama M., Toko H., Tateno K., Moriya J., Shimizu I. et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(8):1902–1909. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
23. Feng N., Huke S., Zhu G., Tocchetti C.G., Shi S., Aiba T. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112(6):1880–1885. DOI: 10.1073/pnas.1417949112.
24. Li L., Guo H., Lai B., Liang C., Chen H., Chen Y. et al. Ablation of cardiomyocyte-derived BDNF during development

- causes myocardial degeneration and heart failure in the adult mouse heart. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:967463. DOI: 10.3389/fcvm.2022.967463.
25. Hildreth V., Anderson R.H., Henderson D.J. Autonomic innervation of the developing heart: origins and function. *Clin. Anat.* 2009;22(1):36–46.
 26. Jahed A., Kawaja M.D. The influences of p75 neurotrophin receptor and brain-derived neurotrophic factor in the sympathetic innervation of target tissues during murine postnatal development. *Auton. Neurosci.* 2005;118(1-2):32–42.
 27. Cefis M., Quirié A., Pernet N., Marie C., Garnier P., Prigent-Tessier A. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vascul. Pharmacol.* 2020;128–129:106674. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106674.
 28. Wang B.L., Jin H., Han X.Q., Xia Y., Liu N.F. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise-induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(5):2867–2880. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3841.
 29. Thorsdottir D., Cruickshank N.C., Einwag Z., Hennig G.W., Erdos B. BDNF downregulates β -adrenergic receptor-mediated hypotensive mechanisms in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019;317(6):H1258–H1271. DOI: 10.1152/ajpheart.00478.2019.
 30. Lei M., Liu Q., Nie J., Huang R., Mei Y., Pan D. et al. Impact and mechanisms of action of BDNF on neurological disorders, cancer, and cardiovascular diseases. *CNS Neurosci. Ther.* 2024;30(12):e70138. DOI: 10.1111/cns.70138.
 31. Soman K.S., Swain M., Dagda R.K. BDNF-TrkB signaling in mitochondria: implications for neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.* 2025;62(2):1756–1769. DOI: 10.1007/s12035-024-04357-4.
 32. Hang P.Z., Zhu H., Li P.F., Liu J., Ge F.Q., Zhao J. et al. The emerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(1):70. DOI: 10.3390/life11010070.
 33. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;10(10):803–815. DOI: 10.1038/nri2171.
 34. Ejiri J., Inoue N., Kobayashi S., Shiraki R., Otsui K., Honjo T. et al. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(14):2114–2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903
 35. Hooten N.N., Ejiogu N., Zonderman A.B., Evans M.K. Protective Effects of BDNF against C-reactive protein-induced inflammation in women. *Mediators Inflamm.* 2015;(2015):516783. DOI: 10.1155/2015/516783.
 36. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W., Beiser A.S., Yang Q., Chen T.C. et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(3):e001544. DOI: 10.1161/JAHA.114.001544.
 37. Lorgis L., Amoureux S., de Maistre E., Sicard P., Bejot Y., Zeller M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010;24(4):525–530. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00790.x
 38. Sustar A., Perkovic M.N., Erjavec G.N., Strac D.S., Pivac N. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J. Med. Res.* 2019;150(1):43–49. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1566_17.
 39. Wu H.B., Shao K., Wang Y.C., Wang X.C., Liu H.L., Xie Y.T. et al. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial infarction for predicting acute heart failure. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020;75(1):99–106. DOI: 10.3233/CH-190738.
 40. Williams M.S., Ngongang C.K., Ouyang P., Betoudji F., Harter C., Wang N.Y. et al. Gender differences in platelet brain derived neurotrophic factor in patients with cardiovascular disease and depression. *J. Psychiatr. Res.* 2016;78:72–77. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.013.
 41. Kadowaki S., Shishido T., Honda Y., Narumi T., Otaki Y., Kinoshita D. et al. Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels*. 2016;31(4):535–544. DOI: 10.1007/s00380-015-0628-6.
 42. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Ischemia/reperfusion. *Compr. Physiol.* 2016;7(1):113–170. DOI: 10.1002/cphy.c160006.
 43. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* 2008;88(2):581–609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007.
 44. Zhao R., Wang X., Wang H., Yu T., Wang Q., Yang X. et al. Inhibition of long noncoding RNA BDNF-AS rescues cell death and apoptosis in hypoxia/reoxygenation damaged murine cardiomyocyte. *Biochimie*. 2017;138:43–49. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.03.018.
 45. Hang P., Zhao J., Cai B., Tian S., Huang W., Guo J. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents. *Int. J. Biol. Sci.* 2015;11(5):536–545. DOI: 10.7150/ijbs.10754.
 46. Hang P., Sun C., Guo J., Zhao J., Du Z. BDNF-mediated down-regulation of microRNA-195 inhibits ischemic cardiac apoptosis in rats. *Int. J. Biol. Sci.* 2016;12(8):979–989. DOI: 10.7150/ijbs.15071.
 47. Lin B., Zhao H., Li L., Zhang Z., Jiang N., Yang X. et al. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF- κ B p65/microRNA-155/BDNF signaling cascade. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(10):14482–14498. DOI: 10.18632/aging.103640.
 48. Kermani P., Rafii D., Jin D.K., Whitlock P., Schaffer W., Chiang A. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB⁺ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J. Clin. Invest.* 2005;115(3):653–663. DOI: 10.1172/JCI22655.
 49. Nakamura K., Martin K.C., Jackson J.K., Beppu K., Woo C.W., Thiele C.J. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1 α in neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 2006;66(8):4249–4255. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2789.
 50. Katare R.G., Kakinuma Y., Arikawa M., Yamasaki F., Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;46(3):405–412. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.10.027.

51. Coull J.A., Beggs S., Boudreau D., Boivin D., Tsuda M., Inoue K. et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438(7070):1017–1021. DOI: 10.1038/nature04223.
52. Yang H., Feng G.D., Liang Z., Vitale A., Jiao X.Y., Ju G. et al. *In vitro* beneficial activation of microglial cells by mechanically-injured astrocytes enhances the synthesis and secretion of BDNF through p38MAPK. *Neurochem. Int.* 2012;61(2):175–186. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.04.020.
53. Yang X., Zhang M., Xie B., Peng Z., Manning J.R., Zimmerman R. et al. Myocardial brain-derived neurotrophic factor regulates cardiac bioenergetics through the transcription factor Yin Yang 1. *Cardiovasc. Res.* 2023;119(2):571–586. DOI: 10.1093/cvr/cvac096.
54. Hang P.Z., Ge F.Q., Zhang M.R., Li Q.H., Yu H.Q., Song Y.C. et al. BDNF mimetic 7,8-dihydroxyflavone rescues rotenone-induced cytotoxicity in cardiomyocytes by ameliorating mitochondrial dysfunction. *Free Radic. Biol. Med.* 2023;198:83–91. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.006.
55. Zhang M.R., Zuo B.Y., Song Y.C., Guo D.D., Li Q.L., Lyu J.X. et al. BDNF mimetics recover palmitic acid-induced injury in cardiomyocytes by ameliorating Akt-dependent mitochondrial impairments. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2024;486:116951. DOI: 10.1016/j.taap.2024.116951.
56. Cannavo A., Jun S., Rengo G., Marzano F., Agrimi J., Liccardo D. et al. β 3AR-dependent brain-derived neurotrophic factor (BDNF) generation limits chronic postischemic heart failure. *Circ. Res.* 2023;132(7):867–881. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321583.
57. Rahman F., Himali J.J., Yin X., Beiser A.S., Ellinor P.T., Lubitz S.A. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and risk of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2017;183:69–73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.07.027.
58. Fioranelli M., Spadafora L., Bernardi M., Rocca M.G., Del Buono M.G., Cacioli G. et al. Impact of low-dose Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) on atrial fibrillation recurrence. *Minerva Cardiol. Angiol.* 2023;71(6):673–680. DOI: 10.23736/S2724-5683.23.06324-X.
59. Arslan D., Ünal Çevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri.* 2022;34(3):155–165. DOI: 10.14744/agri.2021.43078.
60. Wang H., Zhou X.F. Injection of brain-derived neurotrophic factor in the rostral ventrolateral medulla increases arterial blood pressure in anesthetized rats. *Neuroscience*. 2002;112(4):967–975. DOI: 10.1016/S0306-4522(02)00085-4.
61. Kadoya M., Koyama H., Kanzaki A., Kurajoh M., Hatayama M., Shiraishi J. et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor and reverse dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2014;9(8):e105977. DOI: 10.1371/journal.pone.0105977.
62. Wu S.Y., Wang T.F., Yu L., Jen C.J., Chuang J.I., Wu F.S. et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav. Immun.* 2011;25(1):135–146. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.09.006.
63. Buchheit M., Chivot A., Parouty J., Mercier D., Al Hadad H., Laursen P.B. et al. Monitoring endurance running performance using cardiac parasympathetic function. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;108(6):1153–1167. DOI: 10.1007/s00421-009-1317-x.
64. Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity. *Organogenesis*. 2013;9(3):176–193. DOI: 10.4161/org.24892.
65. Felder E., Dechant G. Neurotrophic factors acutely alter the sorting of the vesicular acetylcholine transporter and the vesicular monoamine transporter 2 in bimodal sympathetic neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007;34(1):1–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2006.09.005.
66. Luther J.A., Birren S.J. Neurotrophins and target interactions in the development and regulation of sympathetic neuron electrical and synaptic properties. *Auton. Neurosci.* 2009;151(1):46–60. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.08.009.
67. Lima M.M., Nunes M.C., Nascimento B., Costa H.S., Sousa L.A., Teixeira A.L. et al. Improvement of the functional capacity is associated with BDNF and autonomic modulation in Chagas disease. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(5):2363–2366. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.055.
68. Dutt R., Shankar N., Srivastava S., Yadav A., Ahmed R.S. Cardiac autonomic tone, plasma BDNF levels and paroxetine response in newly diagnosed patients of generalised anxiety disorder. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020;24(2):135–142. DOI: 10.1080/13651501.2020.1723642.
69. Kreusser M.M., Buss S.J., Krebs J., Kinscherf R., Metz J., Katus H.A. et al. Differential expression of cardiac neurotrophic factors and sympathetic nerve ending abnormalities within the failing heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008;44(2):380–387. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.019.
70. Davies A.M. Extracellular signals regulating sympathetic neuron survival and target innervation during development. *Auton. Neurosci.* 2009;151(1):39–45. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.07.011.
71. Montone R.A., Camilli M., Del Buono M.G., Russo M., Rinaldi R., Canonico F. et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with acute coronary syndrome. *Trans Res.* 2021; 231:39–54. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.11.006.
72. Казаков С.Д., Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Зайцев А.А., Иванова С.А., Алифиров В.М. Оценка уровня сывороточного BDNF при комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(3):38–45. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-38-45

Вклад авторов

Ласукова Т.В., Загулова Д.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных. Колобовникова Ю.В. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Петрова И.В. – анализ и интерпретация данных. Носарев А.В. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных. Мартюшева Э.В. – оформление и отправка рукописи.

Информация об авторах

Ласукова Татьяна Викторовна – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, tlasukova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>
+79618874299

Загулова Диана В. – д-р мед. наук, зав. лабораторией экспериментальной физиологии, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, zagulova.d@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7269-5468>

Колобовникова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, декан медико-биологического факультета, СибГМУ, г. Томск, kolobovnikova.julia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Носарев Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, avnosarev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

Мартюшева Эрна Владимировна – аспирант, кафедра нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, totumacheva.erna@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0007-8323-5401>

Петрова Ирина Викторовна – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, ivpetrova57@yandex.ru, <http://orcid.org/00000001-9034-4226>

Степовая Елена Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, Томск, stepovaya.ea@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9339-6304>

Акбашева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, Томск, akbasheva.oe@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

(✉) **Ласукова Татьяна Викторовна**, tlasukova@mail.ru

Поступила в редакцию 23.04.2025;
одобрена после рецензирования 13.05.2025;
принята к публикации 29.05.2025

УДК 616-06-053.9-07:004.89

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-164-171>

Искусственный интеллект в диагностике и прогнозе полиморбидности у пожилых

Мартыненко А.В.

ООО «Многофункциональный медицинский центр» M-clinic
Узбекистан, 100142, г. Ташкент, ул. Тантана, 1

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность искусственного интеллекта в диагностике и прогнозировании полиморбидности у пожилых людей старше 65 лет на основе актуальной литературы.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор 153 исследований за период с 1 января 2020 г. по 1 марта 2025 г. по стандартам PRISMA 2020. Использован фреймворк PICOS: популяция – пожилые с полиморбидностью (два и более хронических заболевания), вмешательство – инструменты искусственного интеллекта (машинное обучение, глубокое обучение), исходы – точность диагностики и прогностическая эффективность. Поиск выполнен в PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Данные синтезированы нарративно и количественно с помощью метаанализа в программном обеспечении R v. 4.3.2. Преимущество метода – способность выявлять скрытые закономерности по сравнению с клиническими шкалами.

Результаты. Искусственный интеллект показал высокую точность в диагностике деменции ($AUC = 0,833$), инсульта ($AUC = 0,91$), сердечно-сосудистых заболеваний ($AUC = 0,986–0,991$) и остеопороза ($AUC = 0,972$). Прогностическая эффективность составила $AUC \approx 0,87$ (95%-й доверительный интервал: $0,83–0,91$) для смертности и госпитализаций. Однако при полиморбидности точность ниже ($AUC = 0,787–0,93$), что связано с гетерогенностью данных и сложностью взаимодействия патологий.

Заключение. Искусственный интеллект улучшает диагностику и прогноз в гериатрии, особенно для отдельных заболеваний, но требует стандартизации данных и динамических моделей для полиморбидности. Цифровой эйджизм и качество данных остаются вызовами для внедрения.

Ключевые слова: искусственный интеллект, полиморбидность, пожилые люди, диагностика, прогнозирование, машинное обучение, глубокое обучение, гериатрия

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Мартыненко А.В. Искусственный интеллект в диагностике и прогнозе полиморбидности у пожилых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):164–171. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-164-171>.

Artificial intelligence in the diagnosis and prognosis of multimorbidity in the elderly

Martynenko A.V.

Multifunctional Medical Center M-clinic LLC
1 Tantana St., 100142 Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effectiveness of artificial intelligence in diagnosing and predicting multimorbidity in people over 65 years based on current literature data.

✉ Мартыненко Александр Владимирович, docalex120@gmail.com

Materials and methods. A systematic review of 153 studies from January 1, 2020 to March 1, 2025 was conducted following PRISMA 2020 guidelines. The PICO model was applied: population – elderly people with multimorbidity (two or more chronic conditions), intervention – artificial intelligence tools (machine learning, deep learning), outcomes – diagnostic accuracy and prognostic performance. Keyword searches were performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. Data were synthesized narratively and quantitatively via meta-analysis using the R software version 4.3.2. The method excels in detecting hidden patterns compared to clinical scales.

Results. Artificial intelligence demonstrated high diagnostic accuracy for dementia (AUC = 0.833), stroke (AUC = 0.91), cardiovascular diseases (AUC = 0.986–0.991), and osteoporosis (AUC = 0.972). Prognostic performance reached AUC $\approx$ 0.87 (95% confidence interval: 0.83–0.91) for mortality and hospitalizations. However, for multimorbidity, accuracy was lower (AUC = 0.787–0.93) due to data heterogeneity and the complexity of disease interactions.

Conclusion. Artificial intelligence enhances diagnostic and prognostic capabilities in geriatrics, particularly for individual conditions, but requires data standardization and dynamic models for multimorbidity. Challenges, such as digital ageism and data quality, still hinder its implementation.

Keywords: artificial intelligence, multimorbidity, the elderly, diagnosis, prognosis, machine learning, deep learning, geriatrics

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The author declares no funding for the study.

For citation: Martynenko A.V. Artificial intelligence in the diagnosis and prognosis of multimorbidity in the Elderly. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):164–171. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-164-171>.

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения представляет собой одну из наиболее актуальных глобальных проблем, особенно в регионах, где доля лиц старше 65 лет быстро увеличивается. Согласно данным Организации Объединенных Наций, к 2050 г. число людей в возрасте 65 лет и старше достигнет 1,5 млрд, что существенно усилит нагрузку на системы здравоохранения по всему миру [1]. Полиморбидность, определяемая как сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного человека, затрагивает 60–80% пожилых людей и создает значительные трудности для своевременной диагностики и лечения [2]. Традиционные подходы, такие как клинические оценочные шкалы, часто недостаточно точны из-за сложности учета взаимодействий между патологиями и индивидуальными особенностями пациентов, что подчеркивает острую необходимость в разработке инновационных решений для улучшения ухода за этой группой населения [3].

Искусственный интеллект (ИИ), включающий методы машинного обучения и нейронные сети, стал революционным инструментом в здравоохранении, демонстрируя выдающиеся результаты в анализе больших и сложных наборов данных [4]. Международные исследования показывают, что ИИ способен повышать точность диагностики и прогнозирования

осложнений при хронических заболеваниях, превосходя традиционные методы на 15–20% в различных областях применения [5].

В гериатрической практике ИИ открывает возможности для управления полиморбидностью благодаря способности выявлять скрытые закономерности в данных пациентов, таких как электронные медицинские записи или показатели носимых устройств, что позволяет разрабатывать персонализированные стратегии лечения [6]. Например, модели на основе ИИ доказали свою эффективность в улучшении прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у пожилых людей на основе данных из различных клинических источников [7]. Однако использование ИИ для управления полиморбидностью у пожилых остается недостаточно изученным, особенно в регионах с ограниченной технологической инфраструктурой [8].

Настоящий обзор обусловлен необходимостью обобщения современных данных о роли ИИ в диагностике и прогнозировании полиморбидности у пожилых, что приобретает все большую значимость в условиях нарастающих потребностей здравоохранения [9]. Хотя отдельные примеры применения ИИ, такие как мониторинг состояния здоровья и оценка рисков, уже задокументированы, комплексные исследования их эффективности и масштабируемости остаются редкостью [10].

Целью данного систематического обзора является оценка эффективности и возможностей применения искусственного интеллекта в диагностике и прогнозировании полиморбидности у пожилых людей (≥ 65 лет) на основе актуальных данных литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор проведен в соответствии со стандартами PRISMA 2020 для анализа роли искусственного интеллекта в диагностике и прогнозировании полиморбидности (≥ 2 хронических заболеваний) у пожилых людей. Включена литература с 1 января 2020 г. по 1 марта 2025 г., фокусирующаяся на методах ИИ (машинное обучение, глубокое обучение и др.) [11, 12].

Критерии включения по фреймворку PICOS:

- популяция: пожилые (≥ 65 лет, elderly/older adults/geriatric) или исследования с релевантными состояниями (полиморбидность);
- вмешательство: инструменты ИИ для диагностики или прогноза полиморбидности;
- исход: точность диагностики (чувствительность, специфичность, AUC), прогностическая эффективность (смертность, госпитализация);
- дизайн: оригинальные исследования, систематические обзоры, рандомизированные контролируемые испытания (РКИ); исключены нерецензируемые источники;
- период: 2020–2025 гг., язык – английский (или с аннотацией на английском).

Исключены исследования до 2020 г. без фокуса на пожилых, ИИ или полиморбидности.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar с использованием ключевых слов и MeSH-терминов: artificial intelligence, machine learning, deep learning, multimorbidity, comorbidity, elderly, older adults, geriatric, diagnosis, prognosis. Пример запроса для PubMed: (“artificial intelligence”[MeSH Terms] OR “machine learning” OR “deep learning”) AND (“multimorbidity”[MeSH Terms] OR “comorbidity”) AND (“aged”[MeSH Terms] OR “elderly” OR “older adults”) AND (“diagnosis” OR “prognosis”) AND (“2020/01/01”[Date – Publication]: “2025/03/01”[Date – Publication]). Поиск выполнен в марте 2025 г., охватывая период с 1 января 2020 г. по 1 марта 2025 г.

Изначально идентифицировано 199 записей: 194 из основных баз (PubMed, Scopus, Web of Science) и пять дополнительных из Google Scholar и списков литературы релевантных статей. После удаления двух дубликатов (например, М.М. Alsaleh и соавт., 2023 [13]) осталось 197 записей. На этапе скрининга заголовков и аннотаций исключено 44 исследования: 20 не соответствовали популяции (например, Н. Kim и соавт., 2021 [14] – не про пожилых), 10 – временному диапазону, восемь – фокусу на ИИ, шесть были нерецензируемыми. Полнотекстовый анализ 153 оставшихся записей подтвердил их соответствие критериям включения. Процесс отбора представлен в диаграмме потока PRISMA (рис.).

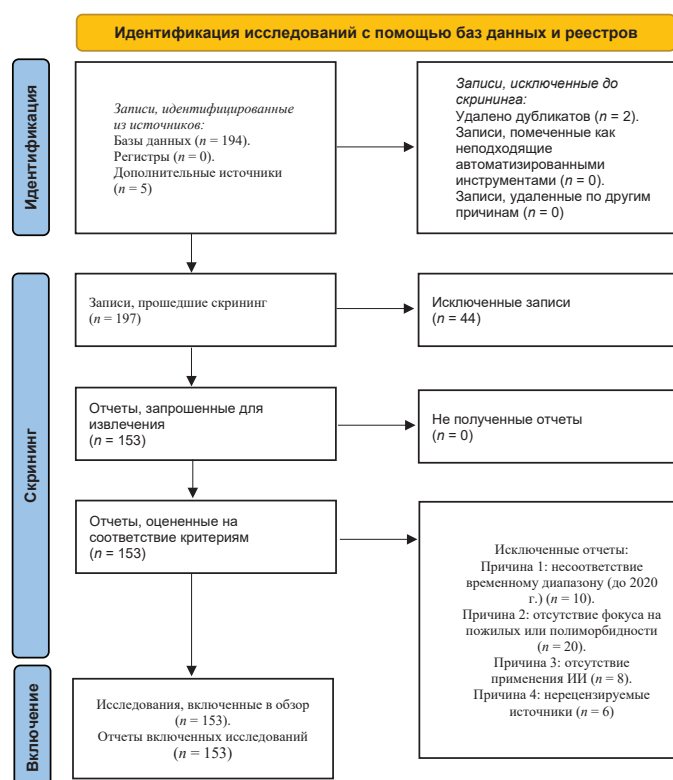


Рисунок. Диаграмма потока PRISMA

Извлечены: авторы, год публикации, дизайн исследования, возраст участников, методы ИИ (например, Random Forest), исходы (AUC, HR/OR), ограничения. Данные собирались вручную. Риск смещения оценивался с использованием инструментов ROBINS-I, RoB 2 и AMSTAR 2 (смещение отбора, конфундирование, отчетность). Большинство исследований показали низкий или умеренный риск.

Данные синтезированы нарративно (диагностика, прогноз, полиморбидность) и количественно (мета-анализ для подгруппы исследований с ≥ 3 схожими метриками, выполнен в R v. 4.3.2 с пакетом meta; гетерогенность оценивалась через I^2 и τ^2). Оценка по GRADE выявила высокую достоверность для диагностики деменции и умеренную для прогноза смертности в соответствующих подгруппах.

Для диагностики применялись бивариатные модели и HSROC; для прогноза – отношение шансов/отношение риска (OR/HR) с 95%-м доверительным интервалом (95% CI), где доступно. Использовалось программное обеспечение R v. 4.3.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение ИИ в диагностике и прогнозировании полиморбидности у пожилых людей (≥ 65 лет) представляет собой перспективное направление современной гериатрии, однако сопровождается рядом вызовов, обусловленных сложностью мультиморбидных состояний. В рамках настоящего систематического обзора, выполненного в соответствии со стандартами PRISMA 2020, проанализировано 153 исследования, которые были опубликованы в период с 1 января 2020 г. по 1 марта 2025 г.

Основное внимание уделено оценке точности диагностических моделей ИИ, их прогностической эффективности и применимости в условиях полиморбидности – наличия двух и более хронических заболеваний. Количественный синтез данных проведен с использованием метаанализа в программном обеспечении R (v. 4.3.2), что позволило агрегировать ключевые метрики, такие как AUC (площадь под ROC-кривой), чувствительность, специфичность и, где доступно, коэффициенты риска (HR/OR). Оценка риска смещения большинства включенных исследований по инструментам ROBINS-I, RoB 2 и AMSTAR 2 показала низкий или умеренный уровень, что подтверждает достоверность представленных результатов.

ИИ демонстрирует высокую эффективность в диагностике отдельных заболеваний у пожилых пациентов, что подчеркивает его потенциал как инструмента скрининга и раннего выявления патологий. Например, исследование S.P. Obuchi и соавт. применило алгоритмы машинного обучения (ML) для анализа

походки с целью диагностики когнитивных нарушений, включая деменцию [15]. Используя данные с датчиков движения, авторы сообщили среднюю точность классификации 80,2% с чувствительностью 96,1% и специфичностью 64,3% и AUC = 0,833 на основе 30 тестовых наборов данных.

Оценка по GRADE показала высокую достоверность этих данных благодаря строгому дизайну исследования и низкому риску смещения, связанного с отбором участников, хотя доверительные интервалы для метрик не были предоставлены. Аналогичный подход был реализован в работе Y. Wang и соавт., где ИИ на основе глубоких нейронных сетей (EfficientNet, Xception, VGG, ResNet) анализировал изображения лица для выявления острого ишемического инсульта [16]. Модель, обученная на 185 пациентах с инсультом и 551 контроле с использованием перекрестной проверки, достигла AUC = 0,91, точности 86% (95% CI: 83,5–88,5%), чувствительности 76% и специфичности 89% при пороге вероятности 0,40. На независимом тестовом наборе (38 инсультов, 50 контролей) AUC составил 0,82, а точность – 73% (95% CI: 64,2–81,8%). Это делает модель ценным инструментом для экстренной диагностики в условиях ограниченного доступа к магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), особенно учитывая ее способность подтверждать диагноз при противоречивых результатах визуализации. Низкий риск смещения, оцененный по RoB 2, обусловлен строгим соответствием возрасту и полу в выборке и использованием перекрестной проверки для предотвращения переобучения.

В области кардиологии ИИ проявил себя как высокоточный метод. Y. Wang и соавт. использовали глубокое обучение для анализа изображений сердечно-сосудистой системы, полученных с помощью МРТ, включая проекции SAX cine и 4CH cine для скрининга [17]. Модель скрининга достигла AUC = 0,986 (95% CI: 0,984–0,988), чувствительности 97,3% (95% CI: 96,8–97,8%) при специфичности 90% на первичном наборе данных ($n = 7\,900$) для выявления аномалий, охватывающих 11 типов сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь, часто встречающиеся у пожилых.

На внешнем тестовом наборе ($n = 1\,819$) AUC составил 0,990 (95% CI: 0,986–0,992). Диагностическая модель, использующая SAX cine, 4CH cine и SAX LGE, достигла среднего взвешенного AUC = 0,991 для классификации этих заболеваний ($n = 6\,650$). Высокая эффективность подкреплена строгой трехкратной перекрестной проверкой и обобщаемостью на внешние данные, хотя потенциальные различия

в протоколах MPT между центрами могли повлиять на результаты, что соответствует умеренному риску смещения по ROBINS-I.

Y. Yang и соавт. применили анализ значений КТ грудной клетки для скрининга остеопении и остеопороза, достигнув AUC = 0,831 для остеопении и AUC = 0,972 для остеопороза в нормальной группе [18]. Метод основан на оценке плотности грудных позвонков и первого поясничного позвонка, где с увеличением значений КТ на 10 HU риск остеопении снижался на 32–44%, а остеопороза – на 61–80%. Этот подход особенно полезен для пожилых с полиморбидностью, так как позволяет выявлять скрытые патологии без дополнительных обследований. Доверительные интервалы для AUC в статье не указаны, а объединенная диагностическая эффективность всех грудных позвонков была выше, чем одного позвонка, хотя конкретное значение не приведено.

Однако при диагностике полиморбидности эффективность моделей может снижаться. Н. Chen и соавт. исследовали когнитивные нарушения при церебральных микрососудистых заболеваниях (ЦМЗ) с учетом сосудистых факторов риска, таких как гипертония (81,5%) и диабет (21,9%), используя модель на основе параметров окуло-походки (точность анти-саккад, скорость шага, скорость взмаха) [19]. В больничной когорте ($n = 194$) скорректированная модель достигла AUC = 0,787 после учета возраста и образования, а в популяционной когорте с ранним ЦМЗ – AUC = 0,810. Эти значения ниже, чем для некоторых изолированных состояний, что связано с вариабельностью факторов, таких как возраст и образование, хотя доверительные интервалы для AUC не указаны. Ограничения исследования не включают явного упоминания социальных факторов, но подчеркивается влияние демографических характеристик.

Y. Wang и соавт. в своем библиометрическом анализе отмечают, что исследования ИИ в гериатрической помощи сосредоточены на мониторинге и лечении заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и легкие когнитивные нарушения, а также на повседневном уходе и реабилитации пожилых [20]. Нарративный синтез подтверждает эффективность ИИ в решении задач, связанных с отдельными патологиями, однако подчеркивает такие ограничения, как стоимость, безопасность в домашней среде и цифровое неравенство, что может усложнять применение ИИ в более комплексных сценариях, включая полиморбидность.

Прогнозирование клинических исходов у пожилых с помощью ИИ включает оценку смертности. С. Guo и соавт. разработали модель машинного обучения (ансамблевую) для предсказания 28-дневной смертности у пожилых пациентов с колоректальным

раком в реанимации, достигнув AUC = 0,86 в обучающей когорте (eICU, $n = 693$), AUC = 0,73 в проверочной когорте (MIMIC-IV, $n = 181$) и AUC = 0,1 в когорте Union ($n = 95$) [21]. Прогностическая ценность модели подкреплена анализом ключевых признаков (вазопрессоры, альбумин, азот мочевины), хотя доверительные интервалы для AUC не указаны. Ограниченный размер выборки, особенно в когорте Union, может влиять на обобщаемость результатов.

Y. Song и соавт. исследовали предсказание послеоперационного делирия у пожилых пациентов с переломами бедра, используя модели машинного обучения и логистическую регрессию [22]. Лучшая модель (случайный лес) достигла AUC = 0,81, а логистическая регрессия – AUC = 0,77 (95% CI: 0,696–0,845) в обучающей выборке ($n = 557$) и 0,71 (95% CI: 0,593–0,827) в проверочной ($n = 240$). Эти данные подтверждают способность моделей выявлять осложнения, связанные с полиморбидностью (почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких) у пожилых, хотя CI для моделей ML не указаны.

В контексте повторных госпитализаций R. Loutati и соавт. разработали мультимодальную модель, предсказывающую 30-дневные ремиссии (16,65% из 19 569 случаев), достигнув AUC = 0,93 с моделью TabNet (чувствительность 86,7%, специфичность 88,9%) [23]. Случайный лес показал AUC = 0,89, градиентный бустинг – 0,87, без указания CI. Ключевые факторы – число госпитализаций, сердечная недостаточность (45,3%) и хроническая болезнь почек (47,9%), что подчеркивает сложность прогнозирования у пожилых. Социальные отчеты ограничены ($n = 4 721$), но учтены через NLP-оценку. Метаанализ трех исследований (С. Guo и соавт., Y. Song и соавт., R. Loutati и соавт.) показал обобщенный AUC $\approx 0,87$ (95% CI: 0,83–0,91, $I^2 \approx 70\%$, $\tau^2 \approx 0,04$), указывая на высокую гетерогенность из-за различий в популяциях и исходах [21–23].

Для хронических заболеваний ИИ демонстрирует прогностический потенциал. А.Т. Ayers и соавт. применили ИИ для предсказания осложнений диабета (ретинопатия, нефропатия) с высокой точностью [24]. R.D. Sriram и соавт. использовали носимые устройства для мониторинга диабета, улучшив контроль гликемии [25]. J. Yang и соавт. достигли AUC = 0,972 для диагностики остеопороза (vs. норма) на КТ грудной клетки, что косвенно поддерживает профилактику переломов у пожилых, хотя риск переломов напрямую не предсказывался [26]. G. Voltan и соавт. разработали инструмент для выявления остеопороза в первичной помощи, но валидация моделей на больших когортах с учетом полиморбидности остается общим вызовом [27].

Во-первых, применение ИИ в условиях полиморбидности сталкивается с ограничениями, включая гетерогенность данных, влияющую на точность моделей. R.J. Woodman и соавт. в обзоре ML-алгоритмов отмечают, что различия в данных из EMR и устройств IoT создают вызовы, такие как недостаточная проверка и прозрачность, что может снижать эффективность ИИ в гериатрии [28]. Например, в работе R. Loutati и соавт. неполные данные о социальных факторах (доступны для 24% когорты) ограничивали анализ, хотя их влияние учтено через NLP-оценку. Y. Wang и соавт. подчеркивают необходимость стандартизации данных и алгоритмов для повышения качества ИИ-применений, что особенно важно при высокой гетерогенности в исследованиях полиморбидности [29].

Во-вторых, этические вызовы, такие как цифровой эйджизм, ограничивают доступность ИИ для пожилых. C.H. Chu и соавт. и Y. Aranda Rubio и соавт. отмечают, что низкая цифровая грамотность и ограниченный доступ к технологиям (особенно в сельских регионах) исключают часть пациентов из преимуществ ИИ [30, 31]. Это подтверждается E. Burnazović и соавт., где использование ИИ в гериатрии во время пандемии было ограничено техническими барьерами [32]. T. Skuban-Eiseler и соавт. добавляют, что непрозрачность алгоритмов может нарушать автономию пациентов, повышая риск смещения в принятии решений (оценка по AMSTAR 2 – умеренная) [33].

В-третьих, динамика взаимодействия заболеваний при полиморбидности недостаточно учитывается в текущих моделях. M.M. Alsaleh и соавт. отмечают, что большинство исследований (19 из 22) опираются на статические ретроспективные данные. Это может ограничивать их применимость к динамическим процессам полиморбидности [34]. Например, в работе H. Chen и соавт. анализ окуло-походки при ЦМЗ проводился на основе одномоментных данных, без учета временных изменений, хотя модель достигла умеренной точности (AUC 0,787–0,810) для скрининга когнитивных нарушений.

ИИ улучшает диагностику и прогноз в гериатрии, особенно для изолированных патологий. Точность для деменции (AUC 0,833) и инсульта (AUC 0,91) подтверждает его роль в скрининге и раннем вмешательстве [15, 16]. В телемедицине, как предполагается в работе E. Burnazović и соавт., ИИ может ускорять процессы диагностики, что важно для пожилых с полиморбидностью, но конкретные данные ограничены [32]. Для комплексных состояний AUC варьируется: 0,787–0,810 для церебральной вегето-сосудистой дистонии и 0,87–0,93 для повторных госпитализаций, что указывает на необходимость оптимизации моделей [19, 23].

Перспективы включают разработку стандартов данных и потенциал персонализированного ухода, хотя интеграция носимых устройств и конкретные подходы требуют дальнейшего подтверждения [25, 29, 35, 36]. Валидация моделей в условиях полиморбидности остается приоритетом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение искусственного интеллекта в гериатрии демонстрирует значительный прогресс, особенно в диагностике и прогнозировании заболеваний у пожилых людей. Наш систематический обзор, охватывающий 153 исследования с 2020 по 2025 г., подчеркивает потенциал ИИ как инструмента скрининга и раннего вмешательства. Высокая точность моделей в выявлении изолированных патологий, таких как острый ишемический инсульт или сердечно-сосудистые заболевания, позволяет использовать ИИ для экстренной диагностики и оптимизации ресурсов, особенно в условиях ограниченного доступа к традиционным методам визуализации [16, 17]. Это безусловно важно для своевременного начала лечения, что может снижать смертность и улучшать качество жизни пациентов старше 65 лет. Однако при переходе к полиморбидности – ключевой характеристике пожилого возраста – эффективность ИИ снижается, что связано с гетерогенностью данных и сложностью межпатологических взаимодействий [19].

Гетерогенность данных, обусловленная различиями в источниках (например, электронные медицинские записи против носимых электронных устройств), а также недостаточным учетом социальных факторов, ограничивает создание универсальных моделей [28, 23]. Кроме того, большинство исследований опираются на статические данные, что затрудняет отражение динамики полиморбидности [34]. Например, анализ окуло-походки при церебральных микрососудистых заболеваниях показал умеренную точность, но не учел прогрессию состояния, что снижает его прогностическую ценность [19]. Прогноз смертности и повторных госпитализаций также демонстрирует потенциал ИИ, однако высокая гетерогенность результатов ($R^2 \approx 70\%$) указывает на необходимость адаптации моделей к конкретным популяциям и исходам [21–23]. Для хронических состояний, таких как диабет и остеопороз, ИИ открывает возможности для профилактики осложнений, хотя требует валидации в условиях множественных сопутствующих патологий [24, 26].

Этические и практические вызовы играют ключевую роль в ограничении внедрения ИИ. Цифровой эйджизм, связанный с низкой цифровой грамотностью и доступом к технологиям, особенно в сельских

регионах, исключает часть пожилых пациентов из преимуществ ИИ [30, 31]. В Узбекистане и странах СНГ, где медицинская инфраструктура часто ограничена, ИИ может оптимизировать скрининг в первичной помощи, выявляя риски полиморбидности на ранних стадиях, но требует адаптации к местным условиям, включая обучение персонала и интеграцию с существующими системами. Непрозрачность алгоритмов, как отмечено в работе Т. Skuban-Eiseler и соавт., может подрывать доверие врачей и пациентов, что подчеркивает важность разработки объяснимых моделей [33].

Перспективы развития ИИ в гериатрии связаны с преодолением этих барьеров. Стандартизация данных и алгоритмов способна уменьшить гетерогенность и повысить точность [29]. Интеграция носимых устройств обещает улучшить мониторинг, а телемедицина, как показано в работе Е. Burnazovic и соавт., может ускорить диагностику у пожилых с полиморбидностью за счет удаленного анализа данных (например, походки или гликемии), что особенно актуально в периоды кризисов, таких как пандемия COVID-19 [32]. Разработка динамических моделей, учитывающих временные тренды и взаимодействия заболеваний, станет ключом к управлению полиморбидностью, обеспечивая персонализированный подход к пожилым пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий систематический обзор подтверждает, что ИИ значительно усиливает возможности диагностики и прогнозирования в гериатрии, особенно для отдельных заболеваний, таких как деменция, инсульт, сердечно-сосудистые патологии и остеопороз. Его роль в скрининге и раннем вмешательстве делает ИИ ценным инструментом в условиях ограниченных ресурсов. Однако при полиморбидности точность моделей снижается из-за гетерогенности данных, статичности подходов и недостаточного учета динамики патологий.

Прогностический потенциал ИИ для оценки смертности и госпитализаций очевиден, но требует оптимизации для комплексных состояний. Внедрение ИИ в клиническую практику, включая Узбекистан и другие страны СНГ, обещает улучшить раннюю диагностику полиморбидности в первичной помощи, но сталкивается с этическими вызовами (цифровой эйджизм, непрозрачность) и техническими барьерами (стандартизация данных). Будущие исследования должны сосредоточиться на создании динамических моделей, интеграции носимых устройств и повышении доступности технологий, чтобы обеспечить эффективное управление полиморбидностью у пожилых.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2020 Highlights. New York: UN; 2020:45.
2. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., Almirall J., Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann. Fam. Med.* 2012;10(2):142–151. DOI: 10.1370/afm.1337.
3. Abadir P., Chellappa R. Artificial intelligence in geriatrics: riding the inevitable tide of promise, challenges, and considerations. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2024;79(2):glad279. DOI: 10.1093/gerona/glad279.
4. Topol E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat. Med.* 2019;25(1):44–56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7.
5. Liu X., Faes L., Kale A.U., Wagner S.K., Fu D.J., Bruynseels A. et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit. Health.* 2019;1(6):e271–e297. DOI: 10.1016/S2589-7500(19)30123-2.
6. Rajkomar A., Oren E., Chen K., Dai A.M., Hajaj N., Hardt M. et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. *NPJ Digit. Med.* 2018;1:18. DOI: 10.1038/s41746-018-0029-1.
7. Weng S.F., Reys J., Kai J., Garibaldi J.M., Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One.* 2017;12(4):e0174944. DOI: 10.1371/journal.pone.0174944.
8. Ma B., Yang J., Wong F.K.Y., Wong A.K.C., Ma T., Meng J. et al. Artificial intelligence in elderly healthcare: a scoping review. *Ageing Res. Rev.* 2023;83:101808. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101808.
9. Ho A. Are we ready for artificial intelligence health monitoring in elder care? *BMC Geriatr.* 2020;20(1):358. DOI: 10.1186/s12877-020-01764-9.
10. Velazquez-Diaz D., Arco J.E., Ortiz A., Pérez-Cabezas V., Lucena-Anton D., Moral-Munoz J.A. et al. Use of artificial intelligence in the identification and diagnosis of frailty syndrome in older adults: scoping review. *J. Med. Internet Res.* 2023;25:e47346. DOI: 10.2196/47346.
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
12. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
13. Alsaleh M.M., Allery F., Choi J.W., Hama T., McQuillin A., Wu H. et al. Prediction of disease comorbidity using explainable artificial intelligence and machine learning techniques: A systematic review. *Int. J. Med. Inform.* 2023;175:105088. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2023.105088.
14. Kim H., Kim E., Lee I., Bae B., Park M., Nam H. Artificial Intelligence in Drug Discovery: A Comprehensive Review of Data-driven and Machine Learning Approaches. *Biotechnol. Bioprocess Eng.* 2020;25(6):895–930. DOI: 10.1007/s12257-020-0049-y.

15. Obuchi S.P., Kojima M., Suzuki H., Garbalosa J.C., Imamura K., Ihara K. et al. Artificial intelligence detection of cognitive impairment in older adults during walking. *Alzheimers Dement. (Amst.)*. 2024;16(3):e70012. DOI: 10.1002/dad2.70012.
16. Wang Y., Ye Y., Shi S., Mao K., Zheng H., Chen X. et al. Pre-diagnosis recognition of acute ischemic stroke by artificial intelligence from facial images. *Aging Cell*. 2024;23(8):e14196. DOI: 10.1111/acer.14196.
17. Wang Y.J., Yang K., Wen Y., Wang P., Hu Y., Lai Y. et al. Screening and diagnosis of cardiovascular disease using artificial intelligence-enabled cardiac magnetic resonance imaging. *Nat. Med.* 2024;30(5):1471–1480. DOI: 10.1038/s41591-024-02971-2.
18. Yang J., Liao M., Wang Y., Chen L., He L., Ji Y. et al. Opportunistic osteoporosis screening using chest CT with artificial intelligence. *Osteoporos. Int.* 2022;33(12):2547–2561. DOI: 10.1007/s00198-022-06491-y.
19. Chen H., Du H., Yi F., Wang T., Yang S., Pan Y. et al. Artificial intelligence-assisted oculo-gait measurements for cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Alzheimers Dement.* 2024;20(12):8516–8526. DOI: 10.1002/alz.14288.
20. Wang J., Liang Y., Cao S., Cai P., Fan Y. Application of Artificial Intelligence in Geriatric Care: Bibliometric Analysis. *J. Med. Internet Res.* 2023;25:e46014. DOI: 10.2196/46014.
21. Guo C., Pan J., Tian S., Gao Y. Using machine learning algorithms to predict 28-day mortality in critically ill elderly patients with colorectal cancer. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(11):3000605231198725. DOI: 10.1177/03000605231198725.
22. Song Y., Zhang D., Wang Q., Liu Y., Chen K., Sun J. et al. Prediction models for postoperative delirium in elderly patients with machine-learning algorithms and SHapley Additive exPlanations. *Transl. Psychiatry*. 2024;14(1):57. DOI: 10.1038/s41398-024-02762-w.
23. Loutati R., Ben-Yehuda A., Rosenberg S., Rottenberg Y. Multimodal machine learning for prediction of 30-day readmission risk in elderly population. *Am. J. Med.* 2024;137(7):617–628. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.04.002.
24. Ayers A.T., Ho C.N., Kerr D., Cichosz S.L., Mathioudakis N., Wang M. et al. Artificial intelligence to diagnose complications of diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2025;19(1):246–264. DOI: 10.1177/19322968241287773.
25. Sriram R.D., Reddy S.S.K. Artificial intelligence and digital tools: future of diabetes care. *Clin. Geriatr. Med.* 2020;36(3):513–525. DOI: 10.1016/j.cger.2020.04.009.
26. Yang J., Liao M., Wang Y., Chen L., He L., Ji Y. et al. Opportunistic osteoporosis screening using chest CT with artificial intelligence. *Osteoporos. Int.* 2022;33(12):2547–2561. DOI: 10.1007/s00198-022-06491-y.
27. Voltan G., Di Giovannantonio G., Carretta G., Vianello S., Contessa C., Veronese N. et al. A novel case-finding strategy based on artificial intelligence for the systematic identification and management of individuals with osteoporosis or at varying risk of fragility fracture. *Arch. Osteoporos.* 2024;19(1):45. DOI: 10.1007/s11657-024-01403-5.
28. Woodman R.J., Mangoni A.A. A comprehensive review of machine learning algorithms and their application in geriatric medicine: present and future. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023;35(11):2363–2397. DOI: 10.1007/s40520-023-02552-2.
29. Wang Y., Li N., Chen L., Wu M., Meng S., Dai Z. et al. Guidelines, Consensus Statements, and Standards for the Use of Artificial Intelligence in Medicine: Systematic Review. *J. Med. Internet Res.* 2023;25:e46089. DOI: 10.2196/46089.
30. Chu C.H., Nyrop R., Leslie K., Shi J., Bianchi A., Lyn A. et al. Digital ageism: challenges and opportunities in artificial intelligence for older adults. *Gerontologist*. 2022;62(7):947–955. DOI: 10.1093/geront/gnab167.
31. Aranda Rubio Y., Baztán Cortés J.J., Canillas Del Rey F. Is artificial intelligence ageist? *Eur. Geriatr. Med.* 2024;15(6):1957–1960. DOI: 10.1007/s41999-024-01070-2.
32. Burnazovic E., Yee A., Levy J., Gore G., Abbasgholizadeh Rahimi S. Application of Artificial intelligence in COVID-19-related geriatric care: A scoping review. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2024;116:105129. DOI: 10.1016/j.archger.2023.105129.
33. Skuban-Eiseler T., Orzechowski M., Denking M., Kocar T.D., Leinert C., Steger F. Artificial intelligence-based clinical decision support systems in geriatrics: an ethical analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2023;24(9):1271–1276.e4. DOI: 10.1016/j.jamda.2023.06.008.
34. Alsaleh M.M., Allery F., Choi J.W., Hama T., McQuillin A., Wu H. et al. Prediction of disease comorbidity using explainable artificial intelligence and machine learning techniques: A systematic review. *Int. J. Med. Inform.* 2023;175:105088. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2023.105088.
35. Tang A., Ho R., Yu R., Huynh T., Luong S., Tam W. et al. Editorial: Can artificial intelligence help us overcome challenges in geriatrics? *Geriatr. Nurs.* 2023;52:A1–A2. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2023.06.007.
36. Padhan S., Mohapatra A., Ramasamy S.K., Agrawal S. Artificial intelligence (AI) and robotics in elderly healthcare: enabling independence and quality of life. *Cureus*. 2023;15(8):e42905. DOI: 10.7759/cureus.42905.

Информация об авторе

Мартыненко Александр Владимирович – канд. мед. наук, врач-терапевт, гериатр, ООО «Многофункциональный медицинский центр» М-clinic, г. Ташкент, docalex120@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5068-9753>

(✉) **Мартыненко Александр Владимирович**, docalex120@gmail.com

Поступила в редакцию 31.03.2025;
одобрена после рецензирования 10.04.2025;
принята к публикации 29.05.2025

УДК 616.441-008.64:616.345-006.6-008.9-08
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-172-183>

Дисфункция щитовидной железы как ключевое звено в проблеме лечения колоректального рака в сочетании с метаболическим синдромом: обзорная статья

Муравьев С.Ю., Тарабрин Е.А., Сидорова В.А., Разумовский В.С., Фабрика А.П.,
Эбрахимнежад М., Николаев А.М., Тарасова И.А., Яйлаханян А.К., Коносевиц Д.О.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ

Взаимоотягощающая роль желез внутренней секреции и метаболических нарушений в процессе канцерогенеза общеизвестна, но современная онкологическая практика ее недооценивает. Изучение проявлений дисфункции щитовидной железы, ее влияния на канцерогенез у больных с метаболическим синдромом и возможности коррекции должно стать важным направлением в улучшении результатов лечения больных в терапии колоректального рака (ККР).

Целью нашего обзора стало освещение вопроса дисфункции щитовидной железы как ключевого звена в концепции колоректального канцерогенеза при метаболическом синдроме и возможных путей его решения. Актуальные данные исследований демонстрируют связь между гипотиреозом и метаболическим синдромом, указывая на возможность их взаимного усиления, что ухудшает состояние пациентов. Метаболический синдром не только способствует развитию и прогрессированию рака, но и влияет на исход лечения.

В клинической практике дисбаланс тиреоидных гормонов встречается при разных видах рака и расценивается как отягощающий фактор. Существующие положения о влиянии тиреоидных гормонов на опухоль противоречивы, и, хотя гипотиреоз, вероятно, способствует раковому прогрессу, механизмы этого влияния остаются неясными и требуют дальнейших исследований. Несмотря на противоречивость данных о влиянии тиреоидных гормонов на развитие ККР, их роль в состоянии пациента не должна недооцениваться. Поэтому важно интегрировать стратегии контроля гормонального фона и коррекции его изменений в стандартные протоколы лечения колоректального рака. Тем более, что в некоторых публикациях приводится влияние заместительной терапии левотироксином на снижение риска развития ККР. Исследование взаимодействий между метаболическим синдромом и раковым процессом через призму дисфункции щитовидной железы, возможно, поможет в разработке новых стратегий борьбы с ККР и улучшении результатов лечения.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы, колоректальный рак, канцерогенез, тиреоидные гормоны, гипертиреоз, гипотиреоз, метаболический синдром

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Муравьев С.Ю., Тарабрин Е.А., Сидорова В.А., Разумовский В.С., Фабрика А.П., Эбрахимнежад М., Николаев А.М., Тарасова И.А., Яйлаханян А.К., Коносевиц Д.О. Дисфункция щитовидной железы как ключевое звено в проблеме лечения колоректального рака в сочетании с метаболическим синдромом: обзорная статья. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):172–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-172-183>.

Thyroid dysfunction as a key link in the concept of mutual aggravation of colorectal cancer and metabolic syndrome: review

Muraviev S.Yu., Tarabin E.A., Sidorova V.A., Razumovsky V.S., Fabrika A.P., Ebrahimnezhad M., Nikolaev A.M., Tarasova I.A., Yaylakhanyan A.K., Konosevich D.O.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
8-2 Trubetskaya Str., 119992 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The mutually aggravating role of endocrine glands and metabolic disorders in the process of carcinogenesis is well known, but it is underestimated in modern oncological practice. The study of the manifestations of thyroid dysfunction, its effect on carcinogenesis in patients with metabolic syndrome and the possibility of improvement should become an important direction in refining patient outcomes in colorectal cancer (CRC).

The aim of our review was to study the issue of thyroid dysfunction as a key link in the concept of colorectal carcinogenesis in metabolic syndrome. Current research data demonstrate a link between hypothyroidism and metabolic syndrome, suggesting that they mutually exacerbate each other, thereby worsening the condition of patients. Metabolic syndrome not only contributes to the development and progression of cancer, but also affects patient outcomes.

In clinical practice, an imbalance of thyroid hormones occurs in various types of cancer and is regarded as a confounding factor. Existing data regarding the influence of thyroid hormones on tumors are inconsistent. While hypothyroidism appears to play a role in promoting cancer progression, the underlying mechanisms of this association remain poorly understood and necessitate further research. Despite conflicting evidence regarding the impact of thyroid hormones on colorectal cancer development, their significance in influencing a patient's overall condition should not be overlooked. Therefore, it is important to integrate strategies for controlling the endocrine profile and correcting its changes into standard cancer treatment protocols. Moreover, some publications report the effect of levothyroxine replacement therapy on reducing the risk of developing CRC. Investigating the interplay between metabolic syndrome and cancer, particularly through the lens of thyroid dysfunction, may contribute to the development of novel approaches to colorectal cancer management and improve patient outcomes.

Keywords: thyroid dysfunction, cancer, carcinogenesis, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, metabolic syndrome

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Muraviev S.Yu., Tarabin E.A., Sidorova V.A., Razumovsky V.S., Fabrika A.P., Ebrahimnezhad M., Nikolaev A.M., Tarasova I.A., Yaylakhanyan A.K., Konosevich D.O. Thyroid dysfunction as a key link in the concept of mutual aggravation of colorectal cancer and metabolic syndrome: review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):172–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-172-183>.

ВВЕДЕНИЕ

Современная онкологическая практика недооценивает взаимоотношения роль желез внутренней секреции и метаболических нарушений в процессе канцерогенеза. Непопулярность эндокринного аспекта в лечении онкологических пациентов в значительной степени объясняется предвзятым мнением, что при раковой интоксикации и опухолевом росте он не играет патогенетической роли. В то же время сам опухолевый рост перестраивает обмен веществ с исключением или извращением гормональной активности желез внутренней секреции, а особенно щитовидную железу. В работе J.J. Díez

и соавт. из 506 749 пациентов у 23 570 (4,7%) был диагностирован гипотиреоз; общая частота злокачественных новообразований в когорте обследованных больных с гипотиреозом составила 13,8%, что значительно выше, чем у больных без гипотиреоза [1].

Отсутствие внимания научной и врачебной общестественности к состоянию желез внутренней секреции у пациентов с колоректальным раком (КРР) оставляет неизученным одно из важнейших звеньев патогенеза, что неминуемо приводит к неполноценному взгляду на клиническую ситуацию, а далее к неполному или неэффективному лечению. В связи с этим мы считаем, что у пациента с опухолевой активностью необходимо обязательно учитывать роль

эндокринных органов и искать возможности коррекции дестабилизации их деятельности.

Дисфункция щитовидной железы, в особенности гипотиреоз, тесно связана с метаболическим синдромом (МС), который охватывает ряд нарушений, таких как резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию, центральное ожирение и гипертонию [2]. Пациенты с гипотиреозом часто имеют характерные клинические проявления – избыточный вес или ожирение. Известно, что оба эти состояния связаны с наличием воспаления, развитием метаболического и гормонального дисбаланса, которые могут способствовать возникновению и росту различных злокачественных опухолей [2]. Учитывая данные ассоциации, выявление гипотиреоза представляет собой важный элемент ранней диагностики в онкологии, который создает возможности для активного мониторинга и при необходимости скрининга на наличие рака колоректальной зоны.

Мы полагаем, что реализация данной стратегии позволит не только своевременно обнаруживать КРР на как можно более ранних стадиях, но и существенно повысить эффективность лечения, а также улучшить прогноз и выживаемость для таких пациентов, что крайне важно в современных условиях борьбы с раком.

Целью нашего исследования явилось изучение дисфункции щитовидной железы как ключевого звена в концепции канцерогенеза при МС у больных КРР и возможных путей ее коррекции. Ввиду того, что нет единого мнения о течении гормонального дисбаланса при разных стадиях и виде рака, хотя любое явление в организме развивается по заложенному механизму, мы поставили задачу провести анализ данных литературы, основанных на мнении специалистов и исследователей по определению роли щитовидной железы в колоректальном канцерогенезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор литературы был проведен в соответствии с руководящими принципами «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA).

Чтобы идентифицировать литературу, мы провели поиск с использованием ключевых слов, которые при поиске в названии и аннотации, обязательно варьировались, комбинировались и включали: thyroid dysfunction, colorectal cancer, carcinogenesis, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, metabolic syndrome в PubMed и Semantic Scholar с 1990 по 2024 г.

Результаты поиска получились неожиданными и неоднозначными, поскольку это может представлять

определенную научную ценность, мы решили отразить их характеристику.

На первом этапе, по данным PubMed, в результате поиска в общей сложности было найдено 17 публикаций. Из них с учетом терминологии итог получился различным. Наиболее популярным сочетанием оказалось (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid dysfunction): на него обнаружено семь ссылок. Следующий по частоте встречаемости была комбинация (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) – по ней найдено пять ссылок. Затем в порядке убывания встречаемости отмечались ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid dysfunction) – две ссылки, (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid hormones), ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid hormones) и (metabolic syndrome) AND (carcinogenesis) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) – по одной ссылке.

В другой популярной системе поиска научных публикаций Semantic Scholar были обнаружены впечатляющие результаты, поскольку в общей сложности система показала 12 570 ссылок на те же параметры поиска. Так, например, по сочетанию (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid hormones) выявлено 5 210 ссылок. Запрос (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid dysfunction) оказался вторым по частоте встречаемости, поскольку на него было зарегистрировано 3 630 публикаций. По комбинации ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid hormones) выявлено 1 600 ссылок, а по ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid dysfunction) – 718 статей. Такие сочетания, как (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) и (metabolic syndrome) AND (carcinogenesis) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) были отмечены в 1 220 и 192 ссылках соответственно.

На втором этапе все статьи, полученные в результате поиска, были проведены через платформу Rayyan, которая позволила нам значительно упростить отбор необходимых публикаций и исключить повторяющиеся исследования.

Три независимых автора прочитали все тезисы и применили критерии включения и исключения, которые были взяты из критериев Оксфордского центра. Два рецензента полностью прочитали выбранные цитаты, при этом основания для исключения были указаны в Covidence. Обсуждение или участие третьего рецензента использовалось для урегулирования разногласий между рецензентами. Дублирующиеся записи были автоматически удалены из всех загрузки.

женных извлеченных ссылок в Covidence. Названия и тезисы были оценены двумя отдельными рецензентами, которые удалили работы, не соответствующие требованиям для включения.

Отобранные таким способом публикации были классифицированы в соответствии с уровнем доказательности от I до V степени и рекомендациями от A до D по доказательной медицине. После этого авторы подробно рассмотрели выбранные исследования, чтобы сделать выводы, представленные в нашем обзоре.

Таким образом, на 07.04.2025 нами выделено 42 публикации, связанных с дисфункцией щитовидной железы в контексте КРР в сочетании с МС.

Кроме того, в качестве надежного клинического эксперта широкого профиля мы также использовали The Jadad scale, которая, иногда известна как Jadad scoring, и представляет собой процедуру оценки методологического качества клинического испытания по объективным критериям. Она составляет систему присвоения разным испытаниям баллов от нуля до пяти и призвана к лучшему выражению методологического качества каждого отдельного исследования. Это наиболее широко используемая подобная оценка в мире. Неопубликованные материалы, тезисы докладов конгресса и материалы слушаний не рассматривались. Рецензии также были исключены.

Результаты поиска были проверены двумя действующими авторами по отдельности. Как количественные, так и качественные данные были извлечены из исследований, включенных в обзор, двумя независимыми рецензентами с использованием AGREED II. При необходимости инструменты извлечения данных модифицировались с учетом различий каждого включенного исследования, заключения подробно описаны в нашем обзоре. Любые разногласия, возникшие между рецензентами, разрешались путем обсуждения или с дополнительным третьим рецензентом. При необходимости с авторами статей связывались для запроса недостающих или дополнительных данных.

В результате мы отобрали обзорные статьи от оригинальных. Нами было получено в общей сложности 42 статьи, подходящие к анализу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гормоны щитовидной железы (тиреоглобулин, ТТГ) являются ключевыми регуляторами основных клеточных реакций, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и метаболизм. Тетрайодтиронин (Т4), основной гормон, синтезируемый в щитовидной железе, катализируется до трийодтиронина (Т3) специфическими йодтирониндейодиназами. Трийодтиронин действует как основной

метаболический агент посредством образования комплексов между Т3 и ядерными рецепторами гормонов щитовидной железы альфа (TR α) и бета (TR β). Этот комплекс Т3-рецептор внутри ядра клетки связывается с элементами ответа гормонов щитовидной железы на определенных генах, регулируя их транскрипцию. Заболевания, связанные с избытком ТТГ (гипертиреоз) и недостатком ТТГ (гипотиреоз), широко распространены и проявляются отчетливыми клиническими симптомами [3].

Гипотиреоз – одно из наиболее распространенных эндокринных расстройств. Даже субклинический гипотиреоз (СКГ) является широко распространенным и бессимптомным состоянием, из-за чего, к сожалению, часто остается незамеченным не только пациентами, но и врачами. Субклинический гипотиреоз характеризуется высоким уровнем сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальным уровнем свободных ТГ [4]. Поперечные исследования дополнительно выявили связь между гипотиреозом (или СКГ) и компонентами МС [5, 6]. По данным S.S. Alsulami и соавт., высокий нормальный уровень ТТГ связан с более высокой частотой возникновения МС [7]. Предыдущие исследования также показали, что более высокая концентрация ТТГ связана с повышенной частотой возникновения МС, особенно у женщин. Данные S.S. Alsulami и соавт. утверждают о значительном влиянии возраста на тяжесть СКГ [7]. Половина участников с заметно повышенным ТТГ были в возрасте старше 50 лет.

Дислипидемия является наиболее часто наблюдаемым метаболическим заболеванием, связанным с гипотиреозом. Пациенты с дислипидемией составляют от 1,4 до 13,3% всех пациентов с гипотиреозом [8]. А. Shinkov [6] провел поперечное исследование 2 153 эутиреоидных субъектов и обнаружил, что в пределах нормы распространенность МС увеличивалась с повышением уровня ТТГ, в основном проявляясь как увеличение дислипидемии.

Таким образом, МС был более распространен в группе с самым высоким уровнем ТТГ (34,9%), чем в группе с самым низким уровнем (27%) ($p < 0,001$), как и низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (32% против 25%, $p < 0,001$) и гипертриглицеридемия (26,8% против 20,4%, $p = 0,015$). Более того, лечение гипотиреоза, по-видимому, улучшает липидный обмен веществ. Согласно некоторым рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), замена Т4 оказывает положительное влияние на дислипидемию, улучшая уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности [9, 10].

Большинство исследований говорит о том, что чем больше компонентов МС у пациента, тем выше риск развития рака [11–12]. При этом МС также увеличивает смертность от рака до 2,4 раза [11]. Отдельные компоненты МС, по-видимому, вносят различный вклад в канцерогенез. Конкретные механизмы, представляющие интерес для этиологии рака, включают роль инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), гипергликемию, повышенные ТГ и низкий уровень липопротеинов высокой плотности [13].

Кроме того, повышенный уровень инсулина может стимулировать экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и способствовать пролиферации эндотелиальных клеток сосудов при раке [11]. Эти изменения в составе и фенотипе иммунных клеток в жировой ткани с ожирением способствуют гормональным и метаболическим изменениям, которые вместе с воспалением составляют идеальную среду для развития опухоли. Такое многоэтапное вовлечение метаболических нарушений в канцерогенный процесс может совместно объяснять более высокий риск тяжелых форм рака среди лиц с МС [11].

Поскольку информации о прямом влиянии МС на канцерогенез и выживаемость пациентов имеется недостаточно, стоит обратить внимание на состояния, тесно связанные с МС, а именно на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). В исследовании Z. Liu и соавт. включили 352 911 человек (37,2% с НАЖБП), среди которых у 23 345 развился рак. По сравнению с не-НАЖБП, НАЖБП была достоверно связана с 10 из 24 исследованных видов рака, включая рак тела матки (коэффициент риска [HR] = 2,36; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,99–2,80), желчного пузыря (2,20; 1,14–4,23), печени (1,81; 1,43–2,28), почек (1,77; 1,49–2,11), щитовидной железы (1,69; 1,20–2,38), пищевода (1,48; 1,25–1,76), поджелудочной железы (1,31; 1,10–1,56), мочевого пузыря (1,26; 1,11–1,43), молочной железы (1,19; 1,11–1,27), а также КРП и рак ануса (1,14; 1,06–1,23) [14]. Ассоциации НАЖБП с раком печени, пищевода, поджелудочной железы, прямой кишки, ануса и мочевого пузыря, а также злокачественной меланомой были усилены у мужчин, а ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких были увеличены у женщин [14].

Важно отметить, что гормоны щитовидной железы взаимодействуют с гомеостазом липидов печени посредством множества путей, включая стимуляцию доставки свободных жирных кислот в печень для ретирификации в триглицериды и усиление β -окисления жирных кислот, тем самым влияя на накопление жира в печени [15].

В своем исследовании А. Vapo и соавт. показали, что СКГ связан с риском НАЖБП [16]. Работа Y. Tao и соавт. была направлена на оценку связи НАЖБП с изменениями функции щитовидной железы в пределах эутиреоидного диапазона [17]. Более высокие уровни ТТГ при эутиреозе были обнаружены у субъектов с НАЖБП, но также они могут быть связаны со слабым повышением сывороточной аланинаминотрансферазы в контексте МС и инсулинорезистентности. Крупное популяционное исследование van den E.H. Berg и соавт. среди строго эутиреоидных лиц продемонстрировало, что НАЖБП ассоциируется с более высоким уровнем FT3 и более низким уровнем FT4 [18]. В совокупности полученные результаты согласуются с возможностью того, что более высокие уровни FT3 в пределах эутиреоза могут способствовать накоплению жира в печени, вероятно, в контексте центрального ожирения [18].

Уровни ТТГ связаны с индексом массы тела (ИМТ) и часто выше у людей с ожирением, чем у людей с нормальным весом того же возраста, пола и веса. В исследовании B. Biondi показано, что генетически обусловленный высокий ИМТ значительно повышает уровень ТТГ в сыворотке; в результате повышение ИМТ может стать причиной повышения FT3 [19]. Более того, данные, полученные от людей и мышинной модели, свидетельствуют о том, что ожирение вызывает накопление жира в щитовидной железе. В работе L. Zhong и соавт. упомянуто исследование на мышах с ожирением, которое показывает, что ожирение может влиять на способность щитовидной железы вырабатывать гормоны и вызывать СКГ [20].

Как известно, ТГ и их производные выполняют многочисленные функции во многих тканях, в том числе активацию и ремоделирование жировой ткани. Недавно появились доказательства того, что некоторые метаболиты ТГ, ранее считавшиеся неактивными продуктами метаболизма гормонов щитовидной железы, обладают биологической активностью, как например 3,5-T2 [21]. Этот метаболит проявляет некоторые эффекты ТГ в течение одного часа после введения, и митохондрии считаются прямой мишенью 3,5-T2. Кроме того, исследования *in vivo* показывают, что 3,5-T2 оказывает метаболически благоприятное воздействие на жировую ткань [21].

J. Gómez-Izquierdo и соавт. пришли к выводу, что СКГ связан с повышенным риском заболеваемости раком, а также смертностью, связанной с ним [22]. Исследование F. Gagliardi и соавт. показало, что у пациентов с СКГ канцерогенез возникает значительно чаще, чем у людей с эутиреоидным состоянием [23]. Также сообщается, что при КРП задействованы

два дополнительных ядерных рецептора с антагонистическими эффектами, о которых уже упоминалось ранее: TR α 1 и TR β 1. Влияние ТГ на TR α 1 приводит к стимуляции β -катенина, вызывающего пролиферацию клеток в толстой кишке. И наоборот, TR β 1 блокирует клеточную пролиферацию при активации гормонами щитовидной железы. В частности, ТГ могут регулировать баланс между пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток КРР, стимулируя дифференцировку и снижая рост, действуя таким образом как противораковый агент [24].

Таким образом, отсутствие экспрессии TR β 1 связано со злокачественной трансформацией рака толстой кишки [25]. Помимо всего прочего было показано, что ТГ способствуют истощению стволовых клеток в опухолевом очаге. Исследование, представленное в работе А. L'Heureux и соавт., демонстрирует потенциальный механизм обратной связи, наблюдаемой у пациентов с гипертиреозом; в их ксенотрансплантатах и моделях *in vitro* стволовые клетки КРР, обработанные ТЗ, имели существенно сниженную способность к самообновлению, отмечались снижение накопления ядерного β -катенина, повышенная чувствительность к лечению, особенно когда дейодиназа 3-го типа (D3) была подавлена [26]. Внутриклеточный ТЗ может обладать противоопухолевыми свойствами, поскольку он индуцирует дифференцировку стволовых клеток КРР [26].

Если говорить о Т4, то его негеномное действие путем связывания с интегрином α V β 3 способствует накоплению ядерного β -катенина. И Т4 дозозависимым образом влияет на жизнеспособность клеток в клеточных линиях КРР. Таким образом, может существовать потенциальный механизм, при котором низкий уровень FT4 при первичном гипотиреозе может защищать от рака за счет снижения взаимодействия с интегрином [26]. Авторы также отметили, что TR β 1 может играть роль опухолевого супрессора в прогрессировании злокачественных новообразований. И наоборот, сверхэкспрессия рецептора TR α 1, по-видимому, связана с ускоренным появлением и прогрессированием опухоли [26].

G. Schiera и соавт. предполагают, что гипотиреоз коррелирует с повышенным риском КРР и гепатоцеллюлярной карциномы [24]. F. Gagliardi и соавт. отмечают, что рак может определять начало синдрома низкого ТЗ и что снижение периферической трансформации Т4 в ТЗ, происходящей под действием дейодиназы 2 типа (D2), может быть решающим событием. На примере пациентов с метастатическим КРР потеря мышечной массы, происходящая при кахексии, и последующее снижение дейодирования, а также повреждение печени, вызванное распростра-

нением опухоли, с последующим нарушением дейодирования, опосредованного дейодиназой 1-го типа (D1), могут рассматриваться как последовательные патологические механизмы. Основываясь на выявленной корреляции между изменением периферического дейодирования и неблагоприятными клиническими исходами, авторы сделали вывод, что соотношение FT3/FT4 может служить прогностическим показателем для оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическим КРР. Корреляция между синдромом низкого уровня ТЗ и неблагоприятным клиническим исходом была установлена и для пациентов с гематологическими опухолями, опухолями легких и головного мозга [24].

Помимо важнейшего биологического значения ТГ в обмене веществ и росте, существуют доказательства того, что они могут влиять на клинический исход рака, а также на индивидуальную продолжительность жизни человека [27]. Многочисленные исследования *in vitro*, *in vivo* и популяционные исследования свидетельствуют о стимулирующем раке действии трийодтиронина и тироксина. Для опухоли они представлены в качестве медиаторов роста, пролиферации и ее прогрессирования. Данная гипотеза была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, показывающими, что гипотиреоз подавляет рост опухоли, тогда как гипертиреоз оказывает противоположный эффект [27, 28]. Кроме того, гипертиреоз также связан с ухудшением прогноза развития рака [29].

Сообщалось, что высокие уровни ТТГ в сыворотке улучшают результаты лечения рака головы и шеи, глиомы и рака молочной железы, но эти уровни связаны с плохими результатами при раке почек [30]. Это несоответствие указывает на различия в онкогенезе между разными типами рака. Гипотиреоз, по-видимому, также связан с плохим прогнозом для пациентов с раком эндометрия (РЭ). Многоцентровое исследование, проведенное V. Seebacher и соавт. [13] в 2013 г., было первым, в котором изучалось влияние ТТГ на прогнозы пациентов с РЭ. Было показано, что повышенный уровень ТТГ независимо коррелирован с плохой выживаемостью, связанной с заболеванием, в одномерном и многомерном анализе выживаемости ($p = 0,01$ и $0,03$ соответственно).

Таким образом, измерения сывороточного ТТГ можно использовать в качестве независимого прогностического параметра для выживаемости пациентов с РЭ для определения рецидива во время последующего наблюдения за РЭ. Однако в этой статье [13] не было обнаружено никаких связей между повышенными предтерапевтическими уровнями ТТГ в сыворотке и поздней стадией опухоли FIGO,

высокими гистологическими степенями, неблагоприятными гистологическими подтипами, пожилым возрастом пациентов или факторами образа жизни, такими как ожирение, гипертония или сахарный диабет. На основании этого открытия ТТГ может быть связан с системными процессами, которые взаимодействуют с канцерогенезом (например, гормональный дисбаланс или воспаление), а не с локальной неопластической трансформацией. Однако конкретный механизм, посредством которого уровень ТТГ в сыворотке влияет на РЭ, остается неизвестным.

В последние десятилетия ведется активное изучение вопроса о том, каким же образом гормоны щитовидной железы оказывают стимулирующий опухоль эффект [3, 31]. Тиреоглобулин опосредует свое воздействие на раковую клетку через несколько негеномных путей, включая активацию мембранного рецептора для ТГ интегрин $\alpha\beta 3$ [27, 32]. Было показано, что этот рецептор содержит два различных сайта связывания гормонов, S1 и S2, каждый из которых запускает уникальные сигнальные каскады. Только Т3 в физиологических концентрациях может связываться с S1, запуская фосфорилирование и активацию пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), который потенцирует пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Второй сайт, S2, связывает Т4 и обладает более низким сродством к Т3, запускает онкогенную внеклеточную сигнал-регулируемую киназу 1/2 (ERK1/2), способствуя аналогичному побочному эффекту, одновременно стимулируя ангиогенез и экспрессию фактора роста фибробластов 2, а также компонентов, которые необходимы для быстрого онкогенеза [3, 26, 33]. Связывание интегрин $\alpha\beta 3$ стимулирует пролиферативное действие гормонов на раковые клетки, а также на клетки кровеносных сосудов [3, 32, 34].

Эта способность может иметь значение не только при КРР, но и при других типах рака, поскольку злокачественные клетки экспрессируют большее количество интегрин $\alpha\beta 3$ по сравнению с нормальными клетками [24]. Также сообщено о влиянии ТГ на экспрессию гена P-gp, будь то геномная или негеномная, которая повышает вероятность того, что ТГ у онкологического пациента может способствовать химиорезистентности опухолевых клеток. Эта возможность еще не была изучена в клетках КРР, но было показано, что интегрин $\alpha\beta 3$, который является носителем рецептора клеточной поверхности для Т4, вносит важный вклад в резистентность к доксорубину при метастатическом РМЖ [35]. Также сообщается о потенциальных механизмах, лежащих в основе связи между ТГ и КРР. Поскольку КРР может быть гормонозависимым раком, прогрессирование

опухоли обратно пропорционально связано с экспрессией рецептора эстрогена бета (ER β) [36].

Р.А. Konstantinopoulos и соавт. сообщили о значительно более низкой экспрессии ER β в клетках рака толстой кишки по сравнению с нормальным эпителием толстой кишки [37]. Снижение экспрессии ER β при КРР может быть связано с потерей дифференциации и поздними стадиями рака [37]. Более того, сообщается, что потенциал прогрессирования КРР подавляется экспрессией ER β [28]. Было показано, что эстроген увеличивает экспрессию ER β [37]. Нижестоящие геномные защитные эффекты эстрогена приводят к транскрипции генов, связанной с ангиогенезом и клеточной адгезией. Кроме того, сообщается, что ER β вызывает апоптоз посредством различных механизмов, включая усиление сигнализации p53 в клетках рака толстой кишки LoVo и усиление фрагментации ДНК в клетках рака толстой кишки COLO205 [28].

Дисбаланс гормонов щитовидной железы является возможным фактором, влияющим на развитие КРР, возникающий в результате таких заболеваний, как СКГ, болезнь Хашимото и болезнь Грейвса – Базедова, и их лечения. В 2010 г. G. Rennert и соавт. опубликовали исследование «терапия риска развития КРР» [38]. Дальнейшие исследования соответствовали этим результатам и показали, что высокие концентрации ТГ (но в пределах допустимого диапазона) снижают риск развития КРР. Несмотря на эти многообещающие первоначальные результаты, на сегодняшний день доступно только 11 работ, анализирующих этот вопрос как на молекулярном, так и на эпидемиологическом уровне. Исследования на людях, включенные в этот анализ, показывают последовательные и многообещающие результаты [39].

Говоря о влиянии ТГ на КРР при длительном приеме в рамках заместительной гормональной терапии (ЗГТ), G. Rennert и соавт. в исследовании «случай – контроль», в котором приняли участие 2 566 пар, показали, что использование левотироксина связано со статистически значимым снижением относительного риска КРР (HR = 0,59; 95% ДИ 0,43–0,82; $p = 0,001$) [38]. В соответствии с общеизвестным фактом, что гипотиреоз гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин, исследование показало, что левотироксин женщины принимали чаще, чем мужчины в контрольной группе (8,2 против 2,0% соответственно, $p < 0,0001$). После анализа подгрупп исследование показало снижение риска развития КРР у женщин в постменопаузе, принимающих левотироксин (отношение шансов (ОШ) = 0,53; 95% ДИ 0,37–0,74, $p < 0,001$). В полностью скорректированной модели для женщин в постменопаузе прием левотироксина

был связан со значительным снижением риска развития КРР (ОШ = 0,60; 95% ДИ 0,4–0,81; $p = 0,001$) [38].

Исследование В. Boursi и соавт., проведенное на большой популяции Великобритании, включало 20 990 пациентов с КРР и 82 054 подобранных контрольных пациента. Анализ связи между временем начала заместительной терапии и риском развития КРР показал, что защитный эффект увеличивается с увеличением продолжительности терапии. Более того, пациенты с клиническим или субклиническим гипотиреозом без ЗГТ в анамнезе имели более высокий риск развития КРР по сравнению с пациентами без какой-либо дисфункции щитовидной железы (ОШ = 1,16; 95% ДИ 1,08–1,24, $p < 0,001$) [29].

В метаанализе Y.C. Jang и соавт. среди женщин с диагнозом КРР у нынешних пользователей ЗГТ был сниженный риск смертности по сравнению с женщинами, ранее не принимавшими ТГ, тогда как риск не изменился у пациентов, применявших ЗГТ ранее. Это позволяет предположить, что связь между использованием ЗГТ и выживаемостью может быть сложной и зависеть от времени применения гормонов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль гормонов щитовидной железы в канцерогенезе сегодня не рассматривается или расценивается как неоднозначное явление. Вследствие низкой изученности нет единого мнения о ее дисфункции и течении патологии при разных стадиях и виде рака. До сих пор сохраняется вопрос о влиянии ТГ на рак канцерогенез, при этом механизмы различны. Вместе с тем уже имеются данные о влиянии гормонов щитовидной железы на клинический исход рака [30]. Гормональные и метаболические изменения при ожирении в совокупности с состоянием устойчивого хронического слабо выраженного воспаления создают идеальную среду для канцерогенеза.

Большинство исследований говорит о том, что чем больше компонентов МС у пациента, тем выше риск развития рака [11, 12]. При этом МС также увеличивает смертность от рака до 2,4 раза [11]. Так, J.H. Park и соавт. наблюдали за 9 890 917 взрослыми в течение 7 лет и обнаружили, что риск рака щитовидной железы был выше в группе с МС, чем в группе без МС (HR = 1,15; 95% ДИ 1,13–1,17).

Это когортное исследование показало, что у пациентов с МС, как правило, были более крупные опухоли, наблюдались более инвазивные характеристики, включая большее количество метастазов в лимфатические узлы и более позднюю стадию AJCC. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. и низкий уровень липопротеинов высокой плотности

были факторами риска более крупной опухоли и метастазов в лимфатические узлы. Индекс массы тела использовался в качестве основного показателя в большинстве исследований. Но распределение жира в организме и нарушенная функция жировой ткани, а не общая масса жира могли бы лучше предсказать резистентность к инсулину и связанные с этим осложнения на индивидуальном уровне.

НАЖБП представляет собой печеночное проявление МС [25]. Ассоциации НАЖБП с раком печени, пищевода, поджелудочной железы, прямой кишки, ануса и мочевого пузыря, а также злокачественной меланомой были усилены у мужчин, а ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких были увеличены у женщин. Интересно, что ассоциации НАЖБП с риском рака печени, почек и щитовидной железы оставались значимыми после дальнейшей корректировки по окружности талии или ИМТ и количеству компонентов МС на основе основных моделей. Таким образом, НАЖБП ассоциируется с повышенным риском ряда видов рака, но эффект существенно различается в зависимости от локализации. Мы полагаем, что НАЖБП заслуживает более высокого приоритета в текущей схеме профилактики рака [14].

Ассоциации метаболической дисфункции с риском РМЖ и КРР наблюдались независимо от ИМТ, с повышенным риском у лиц с метаболически нездоровым нормальным весом или избыточным весом/ожирением по сравнению с метаболически здоровым нормальным весом. Таким образом, метаболическая дисфункция является ключевым фактором риска рака, связанного с ожирением, независимо от статуса ожирения.

Недавно появились доказательства того, что некоторые метаболиты ТГ, ранее считавшиеся неактивными продуктами метаболизма гормонов щитовидной железы, обладают биологической активностью, например 3,5-Т2 [21]. Этот метаболит проявляет некоторые эффекты ТГ в течение одного часа после введения, и митохондрии считаются прямой мишенью 3,5-Т2. Кроме того, исследования *in vivo* показывают, что 3,5-Т2 оказывает метаболически благоприятное воздействие на жировую ткань [21], что, безусловно, может играть значимую роль в развитии стратегий терапии не только изолированного МС, но и при его сочетании с КРР и дисфункцией щитовидной железы.

G. Schiera и соавт. предполагают, что ТГ могут контролировать баланс между пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток КРР, индуцируя дифференцировку и снижая рост, действуя таким образом как противораковый агент [24]. Однако установлено, что генетически прогнозируемый гипертиреоз,

гипотиреоз, ТТГ и FT4 не были связаны с риском КРР, а при обратном анализе не было выявлено влияния КРР на функцию щитовидной железы [42].

ТГ опосредуют свое воздействие на раковую клетку через несколько негеномных путей, включая активацию мембранного рецептора для ТГ интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$. Связывание последнего способствует пролиферации раковых клеток [3]. И вместе с тем злокачественные клетки экспрессируют большее количество интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ по сравнению с нормальными клетками [24]. Самое главное, что образуется цепь взаимодействия, которая реализуется при различных типах рака, в том числе и при КРР [26].

Возможность экспрессии гена P-gr под влиянием ТГ еще не была изучена в клетках КРР, но было показано, что интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$, который является носителем рецептора клеточной поверхности для Т4, вносит важный вклад в резистентность к доксорубину при метастатическом РМЖ [34], что открывает новые направления для глубинного изучения роли ТГ не только в колоректальном, но и канцерогенезе в целом.

Имеются и доказательства о положительном влиянии ЗГТ ТГ на исход КРР: G. Rennert и соавт. установили, что долгосрочное использование левотироксина связано со снижением риска КРР [38]. B. Bouris и соавт. в своем исследовании продемонстрировали более низкий риск КРР среди пользователей ЗГТ и более высокий риск среди пациентов с гипертиреозом или гипотиреозом, которые не применяли ЗГТ [29]. Защитная связь ТГ увеличивалась с увеличением продолжительности лечения и кумулятивной дозы и была выше у пациентов, перенесших колэктомию, и более выраженной среди женщин. Результаты работы Y.C. Jang и соавт. также показывают, что текущее использование ЗГТ было связано со значительным снижением риска смертности от КРР и смертности от всех причин у женщин с КРР. Данные выводы подтверждают нашу уверенность в том, что у больных с КРР необходимо уделять особое внимание гормональному статусу по ТГ.

Следовательно, стратегии борьбы с КРР при наличии сопутствующих МС и дисфункции щитовидной железы необходимо придерживаться на протяжении всего пути лечения. Тем самым мы считаем, что в дополнении к таргетной, химиотерапии и лучевой терапии необходимо добавить некоторые меры, направленные на снижение веса и нормализации ИМТ, и самое главное – коррекцию уровня ТГ, что в конечном итоге, по нашему мнению, существенно снизит риск развития тяжелых форм КРР и смертности.

Избегая оценки эндокринных нарушений, их наблюдение и анализ, возможно, мы недооцениваем со-

стояние пациента, упуская возможность назначения грамотной комплексной терапии, тем самым лишая пациентов на излечение, тормозим развитие онкологии и поддерживаем имеющиеся научные результаты.

Основным ограничивающим фактором настоящего обзора является объем включенных исследований. Это связано с ограниченным количеством серий, доступных в литературе. Данное обстоятельство не позволяет сделать четкие и окончательные выводы о взаимовлиянии ТГ, МС и КРР, однако тенденция все же прослеживается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доступные к настоящему времени клинические и экспериментальные данные дают противоречивые результаты о способности ТГ влиять на возникновение и прогрессирование КРР при наличии сопутствующего МС. Судя по результатам некоторых исследований, раковые клетки чувствительны к изменениям уровня гормонов щитовидной железы как в момент мутагенеза и появления опухоли. Однако недостаточность информации, с одной стороны, и сложные и разнонаправленные связи между ТГ, МС и КРР – с другой, пока не позволяют сделать однозначные выводы о ТГ как активаторах или супрессорах опухолей колоректальной зоны. Мы предполагаем, что противоречивость данных связана со сложными взаимодействиями гормонов щитовидной железы и рецепторов к ним в нормальных и неопластических тканях при наличии МС.

Говоря об изолированном влиянии компонентов МС на КРР, большинство исследований свидетельствуют об их сложном влиянии не только на различные виды рака, но и на канцерогенез в целом. Метаболический синдром может не только способствовать возникновению, развитию и прогрессированию КРР и других видов рака, но и оказывать влияние на исходы после лечения, что подчеркивает его важность и роль в концепции колоректального канцерогенеза при имеющейся дисфункции щитовидной железы.

Мы ставим перед собой задачи расшифровать и изучить первопричинность патогенетического взаимодействия КРР, МС и дисфункции щитовидной железы. Это злокачественная триада, разорвав которую, мы приблизимся к новым горизонтам и стратегиям борьбы с раком. Нам видится, что включение обоснованной коррекции уровня гормонов щитовидной железы с помощью гормонозаместительной терапии препаратами тироксина и борьбы с компонентами МС у больных КРР может способствовать улучшению качества ранней диагностики рака и результатов лечения посредством увеличения продолжительности жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Díez J.J., Cabrera L., Iglesias P., Benavent M., Argüello G., López G., Parralejo A. et al. Prevalence of cancer in patients with hypothyroidism: analysis using big data tools. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.)*. 2023;70 Suppl. 3:50–58. DOI: 10.1016/j.endien.2023.08.004.
2. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y. et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
3. Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of pre-clinical and clinical studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
4. Verma D.P., Chaudhary S.C., Singh A., Sawlani K.K., Gupta K.K., Usman K. et al. Hypothyroidism in metabolic syndrome. *Ann. Afr. Med.* 2024;23(4):717–722. DOI: 10.4103/aam.aam_25_24.
5. Alwan H., Ribero V.A., Efthimiou O., Del Giovane C., Rodondi N., Duntas L. A systematic review and meta-analysis investigating the relationship between metabolic syndrome and the incidence of thyroid diseases. *Endocrine*. 2024;84(2):320–327. DOI: 10.1007/s12020-023-03503-7.
6. Shinkov A., Borissova A.M., Kovatcheva R., Atanassova I., Vlahov J., Dakovska L. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014;58(9):926–932. DOI: 10.1590/0004-2730000003538.
7. Alsulami S.S., Baig M., Albeladi A.H., Alyoubi S.B., Alsulbaie S.A., Albeladi S.A. et al. Correlation between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: a retrospective study. *Saudi J. Med. Med. Sci.* 2023;11(3):250–256. DOI: 10.4103/sjmmms.sjmmms_225_22.
8. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(5):421–425. DOI: 10.1089/105072502760043512.
9. Kek P.C., Ho S.C., Khoo D.H. Subclinical thyroid disease. *Singapore Med. J.* 2003;4(11):595–600.
10. Razvi S., Ingoe L., Keeka G., Oates C., McMillan C., Weaver J.U. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1715–1723. DOI: 10.1210/jc.2006-1869.
11. Scherübl H. Metabolisches syndrom und krebsrisiko [Metabolic syndrome and cancer risk]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2022;147(16):1068–1077. DOI: 10.1055/a-1868-9164.
12. Park J.H., Choi M., Kim J.H., Kim J., Han K., Kim B et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Thyroid*. 2020;30(10):1496–1504. DOI: 10.1089/thy.2019.0699.
13. Seebacher V., Hofstetter G., Polterauer S., Reinhaller A., Grimm C., Schwameis R. et al. Does thyroid-stimulating hormone influence the prognosis of patients with endometrial cancer? A multicentre trial. *Br. J. Cancer*. 2013;109(1):215–218. DOI: 10.1038/bjc.2013.282.
14. Liu Z., Lin C., Suo C., Zhao R., Jin L., Zhang T. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022;127:154955. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154955.
15. Van Tienhoven-Wind L.J., Dullaart R.P. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients*. 2015;7(2):1352–1377. DOI: 10.3390/nu7021352.
16. Bano A., Chaker L., Plompen E.P., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H. et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(8):3204–3211. DOI: 10.1210/jc.2016-1300.
17. Tao Y., Gu H., Wu J., Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr. Res.* 2015;40(2):74–78. DOI: 10.3109/07435800.2014.952014.
18. Van den Berg E.H., van Tienhoven-Wind L.J., Amini M., Schreuder T.C., Faber K.N., Blokzijl H. et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism*. 2017;67:62–71. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.002.
19. Biondi B. Subclinical hypothyroidism in patients with obesity and metabolic syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;16(1):87. DOI: 10.3390/nu16010087.
20. Zhong L., Liu S., Yang Y., Xie T., Liu J., Zhao H. et al. Metabolic syndrome and risk of subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1399236. DOI: 10.3389/fendo.2024.1399236.
21. Petit G., Cioffi F., Magnacca N., de Lange P., Senese R., Lanni A. Adipose tissue remodeling in obesity: an overview of the actions of thyroid hormones and their derivatives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):572. DOI: 10.3390/ph16040572.
22. Gómez-Izquierdo J., Filion K.B., Boivin J.F., Azoulay L., Pollak M., Yu O.H.Y. Subclinical hypothyroidism and the risk of cancer incidence and cancer mortality: a systematic review. *BMC Endocr. Disord.* 2020;20(1):83. DOI: 10.1186/s12902-020-00566-9.
23. Gagliardi F., Baldini E., Lori E., Cardarelli S., Pironi D., Lauro A. et al. Insights on the Association between thyroid diseases and colorectal cancer. *J. Clin. Med.* 2023;12(6):2234. DOI: 10.3390/jcm12062234.
24. Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I. Involvement of thyroid hormones in brain development and cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2693. DOI: 10.3390/cancers13112693.
25. Moon S.Y., Son M., Cho J.H., Kim H.I., Han J.M., Bae J.C. et al. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and thyroid cancer. *Thyroid*. 2025;35(1):79–86. DOI: 10.1089/thy.2024.0522.
26. L'Heureux A., Wieland D.R., Weng C.H., Chen Y.H., Lin C.H., Lin T.H. et al. Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in taiwan. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3755.
27. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V. et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020;19(11):e13260. DOI: 10.1111/acer.13260.

28. Williams C., DiLeo A., Niv Y., Gustafsson J.Å. Estrogen receptor beta as target for colorectal cancer prevention. *Cancer Lett.* 2016;372(1):48–56. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.12.009.
29. Boursi B., Haynes K., Mamtani R., Yang Y.X. Thyroid dysfunction, thyroid hormone replacement and colorectal cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107(6):djv084. DOI: 10.1093/jnci/djv084.
30. Wang Y., Zhou R., Wang J. Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer. *Aging Dis.* 2019;10(1):190–196. DOI: 10.14336/AD.2018.0224.
31. Deligiorgi M.V., Trafalis D.T. The clinical relevance of hypothyroidism in patients with solid non-thyroid cancer: a tantalizing conundrum. *J. Clin. Med.* 2022;11(12):3417. DOI: 10.3390/jcm11123417.
32. Schmohl K.A., Han Y., Tutter M., Schwenk N., Sarker R.S.J., Steiger K. et al. Integrin $\alpha\beta 3$ -dependent thyroid hormone effects on tumour proliferation and vascularization. *Endocr. Relat. Cancer.* 2020;27(12):685–697. DOI: 10.1530/erc-20-0353.
33. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:937099. DOI: 10.3389/fendo.2022.937099.
34. Schmohl K.A., Mueller A.M., Dohmann M., Spellerberg R., Urnauer S., Schwenk N. et al. Integrin $\alpha\beta 3$ -mediated effects of thyroid hormones on mesenchymal stem cells in tumor angiogenesis. *Thyroid.* 2019;29(12):1843–1857. DOI: 10.1089/thy.2019.0413.
35. Herbergs A., Lin H.-Y., Mousa S.A., Davis P.J. (Thyroid) hormonal regulation of breast cancer cells. *Front. Endocrinol.* 2023;13:1109555. DOI: 10.3389/fendo.2022.1109555.
36. Kennelly R., Kavanagh D.O., Hogan A.M., Winter D.C. Oestrogen and the colon: potential mechanisms for cancer prevention. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):385–391. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70100-1.
37. Konstantinopoulos P.A., Kominea A., VANDOROS G., Sykiotis G.P., Andricopoulos P., Varakis I. et al. Oestrogen receptor beta (ERbeta) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour's dedifferentiation. *Eur. J. Cancer.* 2003;39(9):1251–1258. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00239-9.
38. Rennert G., Rennert H.S., Pinchev M. et al. A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010;102(8):568–572. DOI: 10.1093/jnci/djq042.
39. Rostkowska O., Spychalski P., Dobrzycka M., Wilczyński M., Kachiński A.J., Obolńczyk Ł. et al. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review. *Endokrynol. Pol.* 2019;70(2):190–197. DOI: 10.5603/EP.a2019.0007.
40. Davis P.J., Ashur-Fabian O., Incerpi S., Mousa S.A. Editorial: non-genomic actions of thyroid hormones in cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:847. DOI: 10.3389/fendo.2019.00847.
41. Revilla G., Cedó L., Tondo M., Moral A., Pérez J.I., Corcoy R. et al. LDL, HDL and endocrine-related cancer: From pathogenic mechanisms to therapies. *Semin. Cancer Biol.* 2021;73:134–157. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.11.012.
42. Du Q., Zheng Z., Wang Y., Yang L., Zhou Z. Genetically predicted thyroid function and risk of colorectal cancer: a bidirectional Mendelian randomization study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023;149(15):14015–14024. DOI: 10.1007/s00432-023-05233-9.

Вклад авторов

Муравьев С.Ю. – концепция, дизайн и руководство исследованием, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации. Тарабрин Е.А., Тарасова И.А. – анализ и обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Сидорова В.А. – анализ и статистическая обработка данных, написание текста статьи. Разумовский В.С., Эбрахимнежад М., Яйлахян А.К., Коносевиц Д.О. – написание текста статьи, редактирование рукописи. Фабрика А.П. – анализ и статистическая обработка данных. Николаев А.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Муравьев Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, muravev_s_yu@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1493-0351>

Тарабрин Евгений Александрович – д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

Сидорова Валерия Андреевна – студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, sidorova_v_al@student.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-2677>

Разумовский Вадим Сергеевич – ассистент, кафедра госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, razumovskiy_v_s@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7802-4588>

Фабрика Андрей Павлович – ассистент, кафедра госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, fabrika_a_p@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8177-1170>

Эбрахимнежад Мехршад – студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, mehrshad.ebrahimnejad@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-4959-8970>

Николаев Андрей Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, nikolaev_a_m@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3718-9957>

Тарасова Ирина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, tarasova_i_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9344-7351>

Яйлахянян Айказ Каренович – студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, uaylakhanyanak@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2699-0073>

Коносевиц Дарья Олеговна – студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kono03.dar@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3964-6519>

✉ **Муравьев Сергей Юрьевич**, muravev_s_yu@staff.sechenov.ru

Поступила в редакцию 28.12.2024;
одобрена после рецензирования 13.05.2025;
принята к публикации 29.05.2025

УДК 616-006.6:579.254.4

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-184-193>

Галектин-1 и -3: внутриклеточные пути сигнальной трансдукции в канцерогенезе (лекция)

Серебрякова В.А., Головина Е.Л., Мелешко М.В., Ваизова О.Е.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Лекция разработана на основе анализа данных экспериментальных работ и обзорных статей, представленных в базе данных PubMed. Лекция состоит из пяти частей, обобщающих данные литературы о галектине-1 и -3 с позиции их модулирующего действия в процессах сигнальной трансдукции. Рассмотрены возможные механизмы участия галектина-1 и -3 в пролиферации, апоптозе, ангиогенезе, миграции и адгезии опухолевых клеток. Данные, представленные в лекции, позволяют обозначить внутриклеточные молекулы-посредники, качественные или количественные изменения которых способны доказать действие соединений-кандидатов ингибиторов галектинов-1 и -3 как потенциальных противоопухолевых средств.

Ключевые слова: галектин-1, галектин-3, пролиферация, апоптоз, ангиогенез, миграция, адгезия, канцерогенез

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Серебрякова В.А., Головина Е.Л., Мелешко М.В., Ваизова О.Е. Галектин-1 и -3: внутриклеточные пути сигнальной трансдукции в канцерогенезе (лекция). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):184–193. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-184-193>.

Galectin-1 and -3: intracellular pathways of signal transduction in carcinogenesis (lecture)

Serebryakova V.A., Golovina E.L., Meleshko M.V., Vaizova O.E.

Siberian State Medical University (SibSMU)

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The lecture was created following the analysis of experimental data and review articles presented in the PubMed database. The lecture consists of five parts summarizing the literature data on galectin-1 and -3 in terms of their modulating effect in signal transduction processes. Possible mechanisms of galectin-1 and -3 involvement in proliferation, apoptosis, angiogenesis, migration, and adhesion of tumor cells are considered. The lecture data make it possible to identify intracellular signaling molecules, whose qualitative or quantitative changes can prove the effect of candidate compounds of galectin-1 and -3 inhibitors as potential antitumor agents.

Keywords: galectin-1, galectin-3, proliferation, apoptosis, angiogenesis, migration, adhesion, carcinogenesis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Serebryakova V.A., Golovina E.L., Meleshko M.V., Vaizova O.E. Galectin-1 and -3: intracellular pathways of signal transduction in carcinogenesis (lecture). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):184–193. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-184-193..>

ВВЕДЕНИЕ

Высокая токсичность неселективных противоопухолевых средств обосновывает необходимость разработки противоопухолевых препаратов таргетного действия. Участие галектина-1 и -3 в регуляции основных этапов онкогенеза и успешные результаты зарубежных исследований по разработке соединений ингибиторов позволяют рассматривать галектины как потенциальные мишени действия новых противоопухолевых средств. Сложность молекулярных механизмов регуляции опухолевой прогрессии и модулирующее действие галектинов на различные сигнальные пути обосновывают необходимость определения внутриклеточных мишеней, изменение активности которых позволит подтвердить специфическое действие потенциального соединения ингибитора.

Цель: проанализировать и систематизировать данные об участии галектина-1 и -3 в основных этапах онкогенеза и определить возможные внутриклеточные молекулы-индикаторы, подтверждающие ингибирующее действие соединений кандидатов как потенциальных противоопухолевых средств.

ГАЛЕКТИНЫ – МОДУЛЯТОРЫ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ

Галектины – семейство β -галактозид-связывающих белков с высококонсервативным доменом распознавания углеводов (CRD), присутствующих в цитозоле, ядре клетки, во внеклеточном пространстве [1–3]. В зависимости от количества и организации CRD-домена галектины делят на три группы:

- прототипные галектины (галектин-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15) – содержат один CRD, способный к димеризации;
- галектины с tandemным повтором (галектин-4, -6, -8, -9, -12) – содержат два гомологичных CRD, соединенных линкерной аминокислотной последовательностью;
- химерный тип (галектин-3) – содержит один CRD, связанный с коллагеноподобным N-концевым сайтом и способный к олигомеризации в пентамер [2–7].

Галектины, локализованные внутри клеток, взаимодействуют с цитоплазматическими и ядерными белками (β -catenin, hnRNPA2B1, gemin4, NUP98, importin- α , Alix, LAMP 1 и 2, N-CAM) путем белок-белковых, независимых от углеводов, взаимодействий [2, 8, 9]. Внеклеточно галектины связываются с гликоконъюгатами клеточной поверхности и внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, витронектин, эластин), содержащими дисахарид *N*-ацетил-лактозамин ($\text{Gal}\beta(1-4)\text{GlcNAc}$; LacNAc), образуя структуру галектин-гликан, называемую молекулярной решеткой или кластером [2, 8, 10–12]. Связывание гликопротеинов галектином позволяет продлить пребывание рецепторов на поверхности клетки и тем самым модулировать силу или продолжительность сигнальной трансдукции [2, 9, 10, 12].

Одним из вариантов атипичного гликозилирования гликопротеинов мембран, характерным для злокачественной трансформации клеток, является множественное разветвление *N*-гликанов – добавление β 1,6-связанного *N*-ацетилглюкозамина (β 1,6-GlcNAc) к α 1,6-связанной маннозе [12–18]. Ремоделирование гликанов поверхности клеток является результатом генетических и эпигенетических изменений ферментов, регулирующих структуру гликома – гликозилтрансфераз аппарата Гольджи, наиболее изученной из которых является β 1,6-*N*-ацетилглюкозаминтрансфераза V (Mgat5) [19]. Присутствие большого количества *N*-гликановых фрагментов в структуре гликопротеиновых рецепторов – рецепторов факторов роста (FGFR, EGFR, VEGFR, TGF- β R и др.) [17], молекулах клеточной адгезии (интегрин- α 1 β 1, - α 3 β 1, - α 4 β 7, - α 6 β 1, - α M β 1) [16, 20], муцинах эпителиальных клеток (MUC1, MUC4) [2] делает их предпочтительными лигандами для связывания галектинами [2, 16, 17, 20].

Способность галектинов связываться с большим количеством гликопротеинов на поверхности клеток и во внеклеточном матриксе обуславливает их биологическую роль в агрегации [2], ангиогенезе [1, 2, 8, 20], миграции [1, 8], адгезии [2, 17, 18, 21], регуляции роста [18, 21], апоптоза [2] и метастазировании [2, 20, 21] опухолевых клеток.

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗЕ

Участие галектинов в стимуляции пролиферации и подавлении апоптоза опухолевых клеток обусловлено способностью взаимодействовать с белками Ras и тем самым модулировать силу и продолжительность сигналов, регулирующих рост, пролиферацию и дифференцировку [2, 22, 23]. В опухолевых клетках белки H-Ras, K-Ras и N-Ras постоянно активны, что способствует их непрерывной пролиферации. Взаимодействие между галектинами-1 и -3 и активированным H-Ras (H-Ras-GTP) играет важную роль в стабилизации комплекса H-Ras-GTP на уровне мембраны, что необходимо для пролиферации и миграции клеток [3–5, 9]. Активные GTP-связывающие формы белков Ras индуцируют различные эффекторные молекулы – Raf-1, фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и Ral-стимулятор диссоциации гуаниновых нуклеотидов (Ral-GDS) [11, 22].

Галектин-1 смещает исходное и стимулированное эпидермальным фактором роста (epidermal growth factor, EGF) устойчивое состояние Ras-GTP/Ras-GDP в сторону Ras-GTP. Комплекс галектин-1-Ras-GTP активирует Raf-1, оказывая аллостерическое влияние на Ras-GTP и снижая влияние Ras-GAP (GTPase activating factor, активирующий ГТФ-азу белок) на гидролиз GTP белком Ras [5, 22]. Галектин-1 стабилизирует H-Ras и K-Ras в GTP-связанном состоянии. Установлено, что сродство H-Ras-GTP к галектину-1 выше, чем у K-Ras-GTP, и с H-Ras связывается больше молекул галектина-1, чем с K-Ras [22]. Галектин-3 преимущественно связывается с K-Ras-GTP, нежели с K-Ras-GDP и H-Ras. Образование комплекса K-Ras/галектин-3 усиливает и пролонгирует стимулированную EGF активность не только Ras-GTP, Raf-1, но и PI3-K [2, 14, 24].

Результатом взаимодействия галектина-3 и белка K-Ras является активация нисходящих сигнальных путей PI3K/Akt, PLC/PKC, Raf/MEK/ERK, RalGDS/Ral и TIAM1/Ras, что способствует пролиферации, миграции, инвазии опухолевых клеток [5]. Известно, что ингибитор Ras – фарнезилтиосалициловая кислота и ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы/ERK – UO126 подавляют опосредованную галектином-3 устойчивость к апоптозу [23]. С применением методов молекулярного докинга и исследований *in vitro* установлено, что индуцированное экспериментальным соединением LLS30 нарушение взаимодействия галектин-1/Ras сопровождается подавлением сигнального пути Ras/ERK, угнетением пролиферации и индукцией апоптоза клеток злокачественных опухолей оболочек периферических

нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) [25].

В исследовании С. Fischer и соавт. (2005) показано, что галектин-1 подавляет интегрин-зависимый рост клеток линий гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2), карциномы молочной железы (T-47D) и аденокарциномы яичников (OV-90) в результате ингибирования сигнального каскада Ras-MEK-ERK и последующей индукции транскрипции генов *p21* и *p27*. Ингибирование циклин-зависимой киназы 2 белками *p27* и *p21* приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁ и подавлению роста клеток. Авторы доказали, что антипролиферативный эффект галектина-1 требует функционального взаимодействия галектина-1 с $\alpha 5$ субъединицей рецептора фибронектина – интегрина $\alpha 5 \beta 1$ [26]. Подавление экспрессии галектина-3 в клетках линии рака предстательной железы (PC-3) приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₁, повышению уровня ядерного белка *p21* и гипофосфорилированию белка ретинобластомы (*pRb*, retinoblastoma protein) без изменения уровня циклинов (*D1* и *E*), циклин-зависимых киназ (*CDK2* и *CDK4*) и белка *p27* [27].

Одним из важнейших этапов канцерогенеза является активация теломеразы. Гиперэкспрессия гена галектина-1 (*LGALS1*) ассоциирована с высокой экспрессией мРНК теломеразы (*hTERT*) в опухолевых клетках у пациентов с множественной миеломой [11]. Подавление экспрессии галектина-3 снижает экспрессию гена обратной транскрипции теломеразы *hTERT* в опухолевых клетках у больных раком желудка [4].

Ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток играет канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин. В отсутствие активирующего сигнала низкая концентрация β -катенина в ядре и цитоплазме поддерживается при помощи белкового комплекса деструкции, включающего белки Axin, APC и протеинкиназу GSK-3 β . В составе комплекса β -катенин подвергается фосфорилированию и последующей деградации. Активация канонического сигнального пути Wnt, обусловленная образованием тройного комплекса Wnt-лиганд/рецептор Frizzled/корепрецептор LRP5/6, приводит к транслокации на мембрану белков Dvl, Axin и GSK-3 β , разрушению комплекса деструкции и подавлению фосфорилирования β -катенина. Стабилизированный β -катенин транслоцируется в ядро, связывается с факторами транскрипции семейства TCF/Lef и активирует специфические гены-мишени (*c-Myc*, *CyclinD1*, *COX-2*, *MMP7*, *ITF-2*), регулирующие пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток [28, 29]. Галектин-3 активирует сигнальный

каскад PI3K-Akt-GSK-3 β , что приводит к накоплению β -катенина в ядре [30]. Подавление экспрессии гена галектина-3 снижает экспрессию белка β -катенина в клетках линии серозного эпителиального рака яичников (SEOC) [31], экспрессию целевого гена β -катенина – *CyclinD1* и пролиферацию опухолевых клеток протоковой аденокарциномы поджелудочной железы человека [32].

Участие галектина-1 в регуляции пролиферации клеток опосредовано его взаимодействием с рецептором нейропилина (NRP-1) [33]. Продemonстрировано, что рекомбинантный галектин-1 человека усиливает пролиферацию, метастазирование клеток линии аденокарциномы желудка (GC AGS) за счет активации сигнального пути NRP-1/c-JUN/Wee1 и повышает устойчивость к цисплатину [34]. Ядерная киназа Wee1 относится к семейству циклин-зависимых протеинкиназ и является ключевым регулятором клеточного цикла. Связываясь с конечными участками фосфорилирования, она инактивирует *cyclin B*, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G₂ в ответ на повреждение ДНК. Ингибитор NRP-1 – EG00229 – подавляет пролиферацию и метастазирование, индуцированные галектином-1 в клетках линии GC AGS, и восстанавливает чувствительность клеток к цисплатину [34]. Установлено, что связывание галектина-3 с Т-антигеном на мушине MUC1 активирует сигнальный путь MAPK и PI3K/Akt, что сопровождается активацией пролиферации и подвижности клеток [35].

Высокий уровень экспрессии галектина-1 в клетках линии HepG2 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, индуцируя экспрессию фактора транскрипции SNAIL1 и активируя сигнальный путь Wnt/PI3K/AKT с последующей репрессией E-кадгерина [21]. Фактор SNAIL1 индуцирует транскрипцию гена *MDR1*, вызывая лекарственную устойчивость, и посттранскрипционно подавляет экспрессию белка p53, препятствуя апоптозу клеток множественной миеломы [3, 11]. У больных раком желудка гиперэкспрессия в опухолевой ткани галектина-1 сопровождается увеличением экспрессии мутантного белка p53, неспособного проявлять антионкогенные свойства [36].

Исследования влияния галектина-3 на апоптоз показывают, что он проявляет как проапоптотическую, так и антиапоптотическую активность. Определяющими факторами являются тип клеток, природа стимула и локализация галектина-3 [37, 38]. Установлено, что галектин-3 повышает устойчивость злокачественных уротелиальных клеток человека (J82) к индуцированному TRAIL (TNF alpha related apoptosis inducing ligand) апоптозу за счет увеличения активно-

сти протеинкиназы Akt в сигнальном пути PI3K/Akt. Активация сигнального каскада PI3K/Akt приводит к образованию фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, который связывается с доменом гомологии плекстрина киназы Ser/Thr Akt. Последующие прикрепление Akt к клеточной мембране и активация фосфорилирует специфические белки мишени – Bad, прокаспазу-9, GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase 3), транскрипционный фактор FKHR1 (FKHR-like protein 1 – член семейства транскрипционных факторов Forkhead), способствуя тем самым выживанию клеток и блокируя апоптоз [39].

Известно, что галектин-3 содержит антиапоптотический мотив Asp-Trp-Gly-Arg (NWGR), который сохраняется в гомологичном домене Bcl-2 и имеет решающее значение для антиапоптотической функции галектина-3 [2, 4, 8, 23, 38, 39]. Антиапоптотические эффекты Bcl-2 реализуются за счет стабилизации митохондриального мембранного потенциала и подавления высвобождения из митохондрий белка-индуктора апоптоза – цитохрома C [39]. Подавление экспрессии гена галектина-3 повышает экспрессию каспазы-3 и индуцирует апоптоз клеток линии плоскоклеточной карциномы полости рта (OSCC) [40]. Галектин-3 способен подавлять апоптотические сигналы, связываясь с Fas/CD95 [4]. Экспрессия мРНК галектина-3 в лейкозных В-клетках связана с экспрессией маркеров пролиферации (Ki-67 и PCNA) и антиапоптотического белка Bcl-2 [38]. Участие галектина-3 в регуляции апоптоза клеток также связывают со способностью взаимодействовать с аннексином VII, ионами Ca²⁺ и фосфолипид-связывающим белком, опосредующим транслокацию галектина-3 к перинуклеарной мембране митохондрий для контроля целостности мембраны и высвобождения цитохрома C [2].

Проапоптотическое действие характерно для фосфорилированной формы галектина-3. Установлено, что в клетках карциномы молочной железы человека (BT549) фосфорилированный галектин-3 способствует индуцированному TRAIL апоптозу путем активации проапоптотического белка Bad с последующим высвобождением цитохрома C [37]. Показано, что изомеризация пролина-46 в N-концевом участке галектина-3 усиливает апоптоз Т-клеток путем активации каскада ROS/ERK [41].

Внеклеточный галектин-1 способен запускать апоптоз Т-лимфоцитов как по рецепторному, так и по митохондриальному пути [25, 42]. Установлено, что ключевую роль в индуцированном галектином-1 апоптозе Т-клеток линии Jurkat играет сигнальный путь JNK/c-Jun/AP-1. Проапоптотическое действие галектина-1 связывают со снижением экспрессии ан-

тиапоптотического белка Bcl-2 и, напротив, индукцией проапоптотического белка Bad [43].

Секретируемый опухолевыми клетками галектин-1 вызывает апоптоз Т-клеток путем взаимодействия углевод-распознающего домена с остатками галактозы, связанными с LacNAc, в структуре рецептора CD45 [25]. В исследовании F.R. Zetterberg и соавт. (2024) показано, что ингибитор галектина-1 GB1908 подавляет вызванный галектином-1 апоптоз в Т-клетках линии Jurkat [44].

Индукцированная галектином-1 гибель клеток сопровождается экстернализацией фосфатидилсерина, конденсацией хроматина, фрагментацией ДНК и образованием пузырьков на мембране. Показано, что апоптоз Т-клеток линии Jurkat, индуцированный галектином-1, связан с быстрой транслокацией из митохондрий в ядро апоптотической эндонуклеазы G, способной избирательно расщеплять двойные цепи ДНК по поли-G-последовательностям. Вступление Т-лимфоцитов в апоптоз происходит до потери потенциала митохондриальной мембраны и не сопровождается высвобождением цитохрома C, транслокацией AIF и активацией каспаз. Интересно, что внутриклеточный галектин-3 ингибирует гибель Т-клеток линии Jurkat, вызванную галектином-1. Внутриклеточная экспрессия галектина-3 стабилизирует мембраны митохондрий, препятствует вызванной галектином-1 потере потенциала митохондриальной мембраны и деградации антиапоптотического белка Bcl-2 [45]. Оценка влияния рекомбинантного галектина-3 на реализацию апоптоза *in vitro*, напротив, показала наличие дозозависимого проапоптотического действия на опухолевые клетки линии Jurkat и CD4⁺Т-лимфоциты, ассоциированного с увеличением числа клеток с деполяризованной митохондриальной мембраной [46, 47].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В АНГИОГЕНЕЗЕ

Одним из этапов инвазии и метастазирования опухолевых клеток является ангиогенез [2]. В процессе ангиогенеза опухолевые клетки секретируют фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) [48]. Центральная роль VEGF в аномальном ангиогенезе обусловлена активацией тирозинкиназ рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках – VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR/Flk-1) и VEGFR3 (Flt-4) [13]. У пациентов с колоректальным раком увеличение числа десквамированных эндотелиоцитов в крови коррелирует с повышением концентрации галектина-1, -3 и фактора роста эндотелия сосудов [49].

Активация эндотелиоцитов факторами роста приводит к повышенной экспрессии галектина-1 и перемещению белка на поверхность эндотелиальных клеток [48]. Галектины-1 и -3, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют аномальный ангиогенез посредством зависимых и независимых от VEGF механизмов. Взаимодействие рекомбинантного человеческого галектина-1 с эндотелиальными клетками меланомы мыши (B16-F10) *in vitro* способствует передаче сигналов H-Ras в каскаде Raf/митоген-активируемая протеинкиназа/ERK, что стимулирует пролиферацию и миграцию [4, 48].

Распознавая сложные N-гликаны в составе VEGFR2 на эндотелиальных клетках, галектин-1 запускает VEGF-подобную сигнальную передачу, включая фосфорилирование VEGFR2, ERK1/2 и Akt [4, 5, 11, 13]. Участие галектина-1 в стимуляции ангиогенеза глиомы связывают с активацией трансмембранной киназы и (или) рибонуклеазы эндоплазматического ретикула, регулирующей экспрессию белка ORP150 (белок, регулируемый кислородом, 150-кДа) [8]. Белок ORP150 ускоряет внутриклеточный транспорт белка VEGF от эндоплазматического ретикула к аппарату Гольджи для последующей секреции [50].

Галектин-1 также взаимодействует с нейропилином-1 (NRP-1), который служит ко-рецептором VEGFR в эндотелиальных клетках и необходим для ангиогенеза опухоли [5]. В сосудах, локализованных в опухолях, чувствительных к блокаторам VEGF (анти-VEGF), регистрируется высокий уровень $\alpha 2$ -6-связанной сиаловой кислоты, препятствующей связыванию галектина-1. Опухоли, устойчивые к анти-VEGF, выделяют повышенное количество галектина-1. Прерывание $\beta 1$ -6GlcNAc-ветвления в эндотелиальных клетках или подавление экспрессии галектина-1 преобразует рефрактерные опухоли в чувствительные к анти-VEGF. Устранение $\alpha 2$ -6-связанной сиаловой кислоты повышает устойчивость к анти-VEGF. Нарушение взаимодействия галектина-1 с N-гликаном способствует ремоделированию сосудов, притоку иммунных клеток и подавлению роста опухоли [13]. Участие галектина-3 в опухолевом ангиогенезе опосредовано взаимодействием его углевод-распознающего домена с N-гликанами на VEGFR2 и интегрине- $\alpha v \beta 3$. Образование кластеров, активирующих FAK-опосредованные сигнальные пути, регулирует экспрессию VEGF, миграцию эндотелиальных клеток и приводит к усилению ангиогенной реакции на васкулоэндотелиальный фактор роста типа A (VEGF-A) [2, 4, 14, 20, 51].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В МИГРАЦИИ КЛЕТОК

В основе подвижности клеток лежит динамическое ремоделирование актинового цитоскелета и фокальных адгезий. При взаимодействии с внеклеточным матриксом рецепторы интегрин группированы в плоскости мембраны, активируют Src и вовлекают паксиллин, талин и винкулин в формирование комплексов, фиксирующих микрофиламенты. Тирозинкиназы рецепторов цитокинов совместно с интегринами активируют общие онкогенные сигнальные посредники – протеинкиназу Cγ, PI3K, Rac/Cdc42 и адапторные белки Grb7, Grb2 и p130cas. Клетки с низкой активностью киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase, FAK) не способны перемещать связанный с интегринами фибронектин вдоль актиновых филаментов, необходимых для формирования зрелых фибриллярных адгезий [52].

Установлено, что экспрессия эндогенного галектина-1 в клетках линии злокачественной атроцитомы человека (U343MG-A, U87MG, U87MG-10) коррелирует с миграционной способностью клеток и инвазивностью [53]. Галектин-1 действует как основной фактор, индуцирующий эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование посредством снижения уровня экспрессии E-кадгерина, активации сигнального пути Hedgehog, транскрипции NF-κB с последующим повышением экспрессии генов, обуславливающих инвазию и миграцию опухолевых клеток – *MMP1*, *S100A7* и *ankyrin-3* [4, 54]. Снижение экспрессии галектина-1 с помощью миРНК сопровождается уменьшением количества интегрин-β1 на мембранах клеток злокачественной атроцитомы человека (U87, Hs683) в точках клеточной адгезии, накоплением интегрин-β1 внутри клеток с параллельным увеличением перинуклеарной локализации протеинкиназы Cε и виментина, обуславливающих рециркуляцию интегрин [8, 55].

Роль галектина-1 в инвазии опухолевых клеток также связывают с повышением уровня матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и реорганизацией актинового цитоскелета путем активации Cdc42, малой ГТФазы семейства Rho, с последующим увеличением количества и длины филоподий на опухолевых клетках [4]. I. Camby и соавт. (2002) продемонстрировали повышение подвижности клеток злокачественной атроцитомы (U87, U373) под действием рекомбинантного галектина-1. Авторы связали усиление миграционных способностей неопластических астроцитов с изменениями в организации актинового цитоскелета и увеличением экспрессии малой ГТФазы RhoA [56].

После взаимодействия интегрин клеток глиобластомы с внеклеточным матриксом RhoA привлекает актин. Затем образуются более стабильные комплексы фокальной адгезии, которые соединяют ламеллиподии с ламеллами. Активность Rho A снижается, Rac1 – повышается. Фокальные комплексы либо обуславливают миграцию, либо созревают с образованием фокальных адгезий, усиливающих клеточную адгезию и препятствующих подвижности клеток. При этом активность Rho A повышается, Rac1 – снижается. Таким образом, переключение между активацией RhoA и Rac1 определяет способность клетки отделиться и мигрировать или зафиксироваться и прикрепиться к внеклеточному матриксу [57].

Участие галектина-3 в регуляции инвазии и подвижности обусловлено ослаблением контактов между молекулами клеточной адгезии и N-гликозилированными белками внеклеточного матрикса – ламинином и фибронектином [4]. Галектин-3 стимулирует секрецию эндотелиальными клетками микрососудов легких человека (HLMVECs) интерлейкина-6 (IL-6) и колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF). Цитокины способствуют метастазированию аутокринно или паракринно, усиливая экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками (интегрин-α_vβ₃, E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1) и их миграцию [20, 58]. Галектин-3 активирует FAK и Rac1, которые принимают участие в реорганизации актинового скелета и формировании ламеллоподий путем N-гликозилирования интегрин-α₃β₁ [20]. В эксперименте A. Lagana и соавт. (2006) показано, что индуцированное галектином-3 последовательное повышение активности киназы фокальной адгезии и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) привлекает конформационно-активный интегрин-α₅β₁ к фибриллярным адгезиям и увеличивает скорость оборота F-актина в клетках карциномы молочной железы [52].

Одной из основных молекул, регулирующих реакцию клеток на гипоксию является гетеродимерный фактор транскрипции HIF-1. Альфа-субъединица HIF-1 в условиях гипоксии стабильна, при нормоксии – разрушается. После активации и стабилизации фактор HIF-1 перемещается в ядро и индуцирует транскрипцию генов-мишеней с последующей стимуляцией ангиогенеза. Установлено, что активация HIF-1 сопровождается повышением экспрессии галектина-3. Взаимодействие комплекса галектин-3-интегрин-α₃β₁ со структурным компонентом перицитов микрососудов протеогликаном NG2 стимулирует подвижность эндотелиальных клеток и морфогенез [8].

РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1 И -3 В АДГЕЗИИ КЛЕТОК

Галектины описывают как матричные молекулы, регулирующие адгезию клеток к внеклеточному матриксу путем взаимодействия с *N*-ацетиллактозаминовыми последовательностями *N*-гликанов интегринов и муцинов [2, 8, 52]. Интегрины α ($\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha\beta6$) образуют аномальный репертуар клеточной поверхности из-за высокого сродства их поли-*N*-ацетиллактозамина (LacNAc) к галектину-3. На поверхности клетки интегрины и пентамер галектин-3 образуют кластеры, регулирующие адгезию к внеклеточному матриксу и миграцию опухолевых клеток [59]. Взаимодействие галектинов с разветвленными *N*-гликанами на интегрингах сопровождается обновлением и созреванием фибронектина, фибрилlogenезом фибронектина и ремоделированием микрофиламентов актина [60]. Взаимодействие галектина-3 с модифицированными $\beta1,6$ *N*-ацетилглюкозаминилтрансферазой V (Mgat5) *N*-гликанами в структуре $\alpha5\beta1$ -интегринга способствует его активации и формированию фокальных контактов, тем самым регулирует фибрилlogenез внеклеточного матрикса и миграцию клеток карциномы молочной железы мышей [52]. Подавление активности Mgat5 в опухолевых клетках снижает количество разветвленных *N*-гликанов, количество межклеточных контактов и миграцию клеток [60].

Муцины (mucins, MUC) – высокогликозилированные высокомолекулярные белки, синтезируемые преимущественно эпителиальными клетками. Различают два подсемейства муцинов: секретируемые (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8 и MUC19) и мембраносвязанные (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11-13, MUC15-17, MUC20, MUC21 и MUC22). Секретируемые выполняют защитную функцию, мембраносвязанные принимают участие в клеточной адгезии, межклеточных рецепторных взаимодействиях, сигнальной трансдукции, росте и пролиферации эпителиальных клеток.

Одним из наиболее изученных муцинов является трансмембранный муцин I типа (MUC1), физиологически экспрессируемый на апикальной поверхности клеток секреторного эпителия. MUC1 рассматривают в качестве наиболее значимой мишени галектина-3 [2]. Важное значение для взаимодействия галектина-3 и MUC1 играет образование водородных связей между галектином-3 и Т-антигеном (CD176; антиген Томсена–Фриденрайха (TF)) – структурным компонентом MUC1, связанным с белковым каркасом [2, 4]. В нормальных эпителиальных клетках Т-антиген подвергается гликозилированию и сиа-

рованию, в опухолевых клетках – экспрессируется в открытой форме.

Также опухолевые клетки характеризуются аномальным гликозилированием и сверхэкспрессией aberrантного муцина MUC1, содержащего укороченные избыточно сиазированные О-гликаны и разветвленные *N*-гликаны. Взаимодействие между MUC1 с немодифицированным Т-антигеном и галектином-3 приводит к кластеризации MUC1 на поверхности опухолевых клеток и обнажению более мелких молекул адгезии – Е-кадгерина. Последующая агрегация клеток препятствует апоптозу – одному из основных механизмов удаления раковых клеток из кровотока, обусловленному неспособностью клеток к адгезии [2]. Образование комплекса галектин-3-MUC4 сопровождается кластеризацией муцина и обнажением скрытых молекул адгезии, в частности интегринов, что способствует прикреплению опухолевых клеток к эндотелиальным [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействуя с атипичными *N*-гликанами в структуре рецепторов, регулирующих пролиферацию, апоптоз, адгезию, ангиогенез и метастазирование, галектин-1 и -3 способствуют онкогенезу. Рецепторопосредованное поддержание опухолетрансформированных клеток позволяет позиционировать галектин-1 и -3 как мишени для соединений, обладающих противоопухолевым действием. Сложность такого подхода связана с полирецепторным взаимодействием и участием различных сигнальных каскадов в реализации ключевых процессов опухолевой прогрессии. Только комплексная оценка функции рецептора, инициирующего соответствующий этап онкогенеза, и регулируемых им сигнальных белков-посредников позволит установить или опровергнуть наличие ингибирующего действия потенциального соединения с противоопухолевым действием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Guda M.R., Tsung A.J., Asuthkar S., Velpula K.K. Galectin-1 activates carbonic anhydrase IX and modulates glioma metabolism. *Cell Death Dis.* 2022;13(6):574. DOI: 10.1038/s41419-022-05024-z.
2. Radziejewska I. Galectin-3 and epithelial MUC1 mucin-interactions supporting cancer development. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2680. DOI: 10.3390/cancers15102680.
3. Yaylim I., Aru M., Farooqi A.A., Hakan M.T., Buttari B., Arese M. et al. Regulation of Nrf2/Keap1 signaling pathway in cancer drug resistance by galectin-1: cellular and molecular implications. *Cancer Drug Resist.* 2024;7:8. DOI: 10.20517/cdr.2023.79.
4. Girotti M.R., Salatino M., Dalotto-Moreno T., Rabinovich G.A. Sweetening the hallmarks of cancer: galectins as multi-

- functional mediators of tumor progression. *J. Exp. Med.* 2020;217(2):e20182041. DOI: 10.1084/jem.20182041.
5. Ko F.C.F., Yan S., Lee K.W., Lam S.K., Ho J.C.M. Chimera and tandem-repeat type galectins: the new targets for cancer immunotherapy. *Biomolecules*. 2023;13(6):902. DOI: 10.3390/biom13060902.
 6. Kapetanakis N.I., Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. *Front. Immunol.* 2023;14:1145268. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1145268.
 7. Bogut A., Stojanovic B., Jovanovic M., Dimitrijevic Stojanovic M., Gajovic N., Stojanovic B.S. et al. Galectin-1 in pancreatic ductal adenocarcinoma: bridging tumor biology, immune evasion, and therapeutic opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(21):15500. DOI: 10.3390/ijms242115500.
 8. Le Mercier M., Fortin S., Mathieu V., Kiss R., Lefranc F. Galectins and gliomas. *Brain Pathol.* 2010;20(1):17–27. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00270.x.
 9. Nehmé R., St-Pierre Y. Targeting intracellular galectins for cancer treatment. *Front. Immunol.* 2023;14:1269391. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1269391.
 10. Stanley P. Galectin-1 pulls the strings on VEGFR2. *Cell*. 2014;156(4):625–626. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.059.
 11. Storti P., Marchica V., Giuliani N. Role of galectins in multiple myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2740. DOI: 10.3390/ijms18122740.
 12. Lin Y., Lubman D.M. The role of *N*-glycosylation in cancer. *Acta Pharm. Sin. B.* 2024;14(3):1098–1110. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.10.014.
 13. Croci D.O., Cerliani J.P., Dalotto-Moreno T., Méndez-Huergo S.P., Mascanfroni I.D., Dergan-Dylon S. et al. Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell*. 2014;156:744–758. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.043.
 14. Cardoso A.C., Andrade L.N., Bustos S.O., Chammas R. Galectin-3 determines tumor cell adaptive strategies in stressed tumor microenvironments. *Front. Oncol.* 2016;6:127. DOI: 10.3389/fonc.2016.00127.
 15. Hassinen A., Khoder-Agha F., Khosrowabadi E., Mennerich D., Harrus D., Noel M. et al. A Golgi-associated redox switch regulates catalytic activation and cooperative functioning of ST6Gal-I with B4GalT-I. *Redox Biol.* 2019;24:101182. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101182.
 16. Marhuenda E., Fabre C., Zhang C., Martin-Fernandez M., Isk ratsch T., Saleh A. et al. Glioma stem cells invasive phenotype at optimal stiffness is driven by MGAT5 dependent mechanosensing. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):139. DOI: 10.1186/s13046-021-01925-7.
 17. Lin Y., Lubman D.M. The role of *N*-glycosylation in cancer. *Acta Pharm. Sin. B.* 2024;14(3):1098–1110. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.10.014.
 18. De-Souza-Ferreira M., Ferreira É.E., de-Freitas-Junior J.C.M. Aberrant *N*-glycosylation in cancer: MGAT5 and β 1,6-GlcNAc branched *N*-glycans as critical regulators of tumor development and progression. *Cell. Oncol. (Dordr.)*. 2023;46(3):481–501. DOI: 10.1007/s13402-023-00770-4.
 19. Liu Y., Bineva-Todd G., Meek R.W., Mazo L., Piniello B., Moroz O. A bioorthogonal precision tool for human *N*-acetylglucosaminyltransferase V. *J. Am. Chem. Soc.* 2024;146(39):26707–26718. DOI: 10.1021/jacs.4c05955.
 20. Funasaka T., Raz A., Nangia-Makker P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis. *Glycobiology*. 2014;24(10):886–891. DOI: 10.1093/glycob/cwu086.
 21. Carabias P., Espelt M.V., Bacigalupo M.L., Rojas P., Sarrias L., Rubin A. et al. Galectin-1 confers resistance to doxorubicin in hepatocellular carcinoma cells through modulation of P-glycoprotein expression. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):79. DOI: 10.1038/s41419-022-04520-6.
 22. Elad-Sfadia G., Haklai R., Ballan E., Gabius H.J., Kloog Y. Galectin-1 augments Ras activation and diverts Ras signals to Raf-1 at the expense of phosphoinositide 3-kinase. *J. Biol. Chem.* 2002;277(40):37169–37175. DOI: 10.1074/jbc.M205698200.
 23. Shalom-Feuerstein R., Cooks T., Raz A., Kloog Y. Galectin-3 regulates a molecular switch from N-Ras to K-Ras usage in human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 2005;65(16):7292–7300. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0775.
 24. Elad-Sfadia G., Haklai R., Balan E., Kloog Y. Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity. *J. Biol. Chem.* 2004;279(33):34922–34930. DOI: 10.1074/jbc.M312697200.
 25. Wang H.C., Xia R., Chang W.H., Hsu S.W., Wu C.T., Chen C.H. et al. Improving cancer immunotherapy in prostate cancer by modulating T cell function through targeting the galectin-1. *Front. Immunol.* 2024;15:1372956. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1372956.
 26. Fischer C., Sanchez-Ruderisch H., Welzel M., Wiedenmann B., Sakai T., André S. et al. Galectin-1 interacts with the $\alpha 5 \beta 1$ fibronectin receptor to restrict carcinoma cell growth via induction of p21 and p27. *J. Biol. Chem.* 2005;280(44):37266–37277. DOI: 10.1074/jbc.M411580200.
 27. Wang Y., Nangia-Makker P., Tait L., Balan V., Hogan V., Pienta K.J. et al. Regulation of prostate cancer progression by galectin-3. *Am. J. Pathol.* 2009;174(4):1515–1523. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080816.
 28. Yu F., Yu C., Li F., Zuo Y., Wang Y., Yao L. et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6(1):307. DOI: 10.1038/s41392-021-00701-5.
 29. Liu J., Xiao Q., Xiao J., Niu C., Li Y., Zhang X. et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7(1):1–23. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.
 30. Song M., Pan Q., Yang J., He J., Zeng J., Cheng S. et al. Galectin-3 favours tumour metastasis via the activation of β -catenin signalling in hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer*. 2020;123(10):1521–1534. DOI: 10.1038/s41416-020-1022-4.
 31. Liu Y., Xie L., Wang D., Li D., Xu G., Wang L. et al. Galectin-3 and β -catenin are associated with a poor prognosis in serous epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag. Res.* 2018;10:3963–3971. DOI: 10.2147/CMAR.S171146.
 32. Merlin J., Stechly L., de Beaucé S., Monte D., Leteurtre E., Van Seuning I. et al. Galectin-3 regulates MUC1 and EGFR cellular distribution and EGFR downstream pathways

- in pancreatic cancer cells. *Oncogene*. 2011;30:2514–2525. DOI:10.1038/onc.2010.631.
33. Wu M.H., Ying N.W., Hong T.M., Chiang W.F., Lin Y.T., Chen Y.L. Galectin-1 increases vascular permeability through the neuropilin-1/vascular endothelial growth factor receptor-1 complex. *Angiogenesis*. 2014;17:839–849. DOI: 10.1007/s10456-014-9431-8.28.
 34. Pan Z., Xu G., Zhang Y., Wu M., Yu J., He X. et al. Galectin-1 promotes gastric carcinoma progression and cisplatin resistance through the NRP-1/c-JUN/Wee1 pathway. *J. Gastric Cancer*. 2024;24(3):300–315. DOI: 10.5230/jgc.2024.24.e25.
 35. Mori Y., Yashiro M., Sawada T., Hirakawa K., Murata T., Nakada H. Binding of galectin-3, a β -galactoside-binding lectin, to MUC1 protein enhances phosphorylation of extracellular signal-regulated Kinase $\frac{1}{2}$ (ERK1/2) and Akt, promoting tumor cell malignancy. *J. Biol. Chem*. 2015;290:26125–26140. DOI: 10.1074/jbc.M115.651489.
 36. Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Васильева О.А., Пурлик И.Л., Новицкий В.В. и др. Галектин-1-опосредованная экспрессия белков-регуляторов клеточного цикла и ростовых факторов при раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):165–172. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-165-172.
 37. Mazurek N., Sun Y.J., Liu K.F., Gilcrease M.Z., Schober W., Nangia-Makker P. et al. Phosphorylated galectin-3 mediates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand signaling by regulating phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 in human breast carcinoma cells. *J. Biol. Chem*. 2007;282(29):21337–21348. DOI: 10.1074/jbc.M608810200.
 38. Woś J., Szymańska A., Lehman N., Chocholska S., Zarobkiewicz M., Pożarowski P. et al. Can galectin-3 be a novel biomarker in chronic lymphocytic leukemia? *Cells*. 2023;13(1):30. DOI: 10.3390/cells13010030.
 39. Oka N., Nakahara S., Takenaka Y., Fukumori T., Hogan V., Kanayama H.O. Galectin-3 inhibits tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by activating Akt in human bladder carcinoma cells. *Cancer Res*. 2005;65(17):7546–7553. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1197.
 40. Fang Z., Qiu F., Zhao J.F., Sun Q., Qiao B. et al. Role and mechanism of Galectin-3 gene in proliferation, invasion, and apoptosis of oral squamous cell carcinoma. *West China J. Stomat*. 2018;36(4):404409. DOI: 10.7518/hxkq.2018.04.011.
 41. Zhao Z., Wang M., Miller M.C., He Z., Xu X., Zhou Y. et al. Isomerization of proline-46 in the N-terminal tail of galectin-3 enhances T cell apoptosis via the ROS-ERK pathway. *Int. J. Biol. Macromol*. 2024;256(Pt 1):128304. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128304.
 42. Yu X., Qian J., Ding L., Yin S., Zhou L., Zheng S. Galectin-1: a traditionally immunosuppressive protein displays context-dependent capacities. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(7):6501. DOI: 10.3390/ijms24076501.
 43. Brandt B., Abou-Eladab E.F., Tiedge M., Walzel H. Role of the JNK/c-Jun/AP-1 signaling pathway in galectin-1-induced T-cell death. *Cell Death Dis*. 2010;1(2):e23. DOI: 10.1038/cddis.2010.1.
 44. Zetterberg F.R., Peterson K., Nilsson U.J., Andréasson Dahlgren K., Diehl C., Holyer I. et al. Discovery of the selective and orally available galectin-1 inhibitor GB1908 as a potential treatment for lung cancer. *J. Med. Chem*. 2024;67(11):9374–9388. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c00485.
 45. Hahn H.P., Pang M., He J., Hernandez J.D., Yang R.Y., Li L.Y. et al. Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death. *Cell Death Differ*. 2004;11(12):1277–1286. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401485.
 46. Васильева О.А., Новицкий В.В. Апоптоз опухолевых клеток линии Jurkat под действием галектина-3. *Российский иммунологический журнал*. 2015;91(2-2(18)):202–204.
 47. Васильева О.А., Исаева А.В., Рязанцева Н.В. Влияние галектина-3 на апоптоз активированных *in vitro* CD4⁺-лимфоцитов. *Вестник науки Сибири*. 2015;(15):347–351.
 48. Thijssen V.L., Barkan B., Shoji H., Aries I.M., Mathieu V., Deltour L. et al. Tumor cells secrete galectin-1 to enhance endothelial cell activity. *Cancer Res*. 2010;70(15):6216–6224. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4150.
 49. Курносенко А.В., Рейнгардт Г.В., Полетика В.С., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. Связь галектинов-1 и -3 с проангиогенными факторами и дисфункцией эндотелия при раке толстой кишки. *Казанский медицинский журнал*. 2024;(4):551–559. DOI: 10.17816/KMJ623114.
 50. Ozawa K., Kondo T., Hori O., Kitao Y., Stern D.M., Eisenmenger W. et al. Expression of the oxygen-regulated protein ORP150 accelerates wound healing by modulating intracellular VEGF transport. *J. Clin. Invest*. 2001;108(1):41–50. DOI: 10.1172/JCI11772.
 51. Markowska A.I., Liu F.T., Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J. Exp. Med*. 2010;207(9):1981–1993. DOI: 10.1084/jem.20090121.
 52. Lagana A., Goetz J.G., Cheung P., Raz A., Dennis J.W., Nabi I.R. Galectin binding to Mgat5-modified N-glycans regulates fibronectin matrix remodeling in tumor cells. *Mol. Cell Biol*. 2006;26(8):3181–3193. DOI: 10.1128/MCB.26.8.3181-3193.2006.
 53. Jung T.Y., Jung S., Ryu H.H., Jeong Y.I., Jin Y.H., Jin S.G. et al. Role of galectin-1 in migration and invasion of human glioblastoma multiforme cell lines. *J. Neurosurg*. 2008;109(2):273–284. DOI: 10.3171/JNS.2008.109.8.0273.
 54. Huang Y., Wang H.C., Zhao J., Wu M.H., Shih T.C. Immunosuppressive roles of galectin-1 in the tumor microenvironment. *Biomolecules*. 2021;11(10):1398. DOI: 10.3390/biom11101398.
 55. Fortin S., Le Mercier M., Camby I., Spiegl-Kreinecker S., Berger W., Lefranc F. et al. Galectin-1 is implicated in the protein kinase C epsilon/vimentin-controlled trafficking of integrin-beta1 in glioblastoma cells. *Brain Pathol*. 2010;20(1):39–49. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2008.00227.x.
 56. Camby I., Belot N., Lefranc F., Sadeghi N., de Launoit Y., Kaltner H. et al. Galectin-1 modulates human glioblastoma cell migration into the brain through modifications to the actin cytoskeleton and levels of expression of small GTPases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2002;61(7):585–596. DOI: 10.1093/jnen/61.7.585.
 57. Al-Koussa H., Atat O.E., Jaafar L., Tashjian H., El-Sibai M. The Role of Rho GTPases in motility and invasion of glioblas-

- toma cells. *Anal. Cell. Pathol. (Amst.)*. 2020;2020:9274016. DOI: 10.1155/2020/9274016.
58. Chen C., Duckworth C.A., Zhao Q., Pritchard D.M., Rhodes J.M., Yu L.G. Increased circulation of galectin-3 in cancer induces secretion of metastasis-promoting cytokines from blood vascular endothelium. *Clin. Cancer Res.* 2013;19(7):1693–704. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2940.
59. Macke A.J., Pachikov A.N., Divita T.E., Morris M.E., La-Grange C.A., Holzapfel M.S. et al. Targeting the ATF6-mediated ER stress response and autophagy blocks integrin-driven prostate cancer progression. *Mol. Cancer Res.* 2023;21(9):958–974. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0108.
60. Marhuenda E., Fabre C., Zhang C., Martin-Fernandez M., Iskratsch T., Saleh A. et al. Glioma stem cells invasive phenotype at optimal stiffness is driven by MGAT5 dependent mechanosensing. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):139. DOI: 10.1186/s13046-021-01925-7.

Информация об авторах

Серебрякова Валентина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, serebryakova-val@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7078-4988>.

Головина Евгения Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, golovina.el@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6132-9617>.

Мелешко Марина Владимировна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, meleshko.mv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8405-5655>.

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск, vaizova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4083-976X>.

(✉) **Серебрякова Валентина Александровна**, serebryakova-val@mail.ru

Поступила в редакцию 18.06.2025;
одобрена после рецензирования 28.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 577.112:577.29:004.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-194-203>

Возможности анализа белков в биоинформационной системе NCBI

Часовских Н.Ю.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – рассмотреть и обобщить информацию об особенностях хранения данных о белках, а также о возможностях их анализа с помощью инструментов NCBI (National Center for Biotechnology Information, Национальный центр биотехнологической информации).

В лекции обобщены данные по существующим хранилищам белковых последовательностей и структур, проанализированы возможности биоинформационных инструментов для исследования белков на платформе NCBI. Первичные базы данных содержат информацию о белках (записи), полученную при проведении экспериментальных исследований. Помимо этого представлены базы с дополнительной информацией, добавленной кураторами после аналитики. Биоинформационный анализ белковых последовательностей и структур с помощью представленных в лекции инструментов позволяет выявить особенности филогенетического развития, спрогнозировать функции и структуры. Таким образом, извлечение обширной информации и возможность ее анализа с помощью специализированных сервисов помогает пролить свет при исследовании *in silico* на необнаруженные экспериментально характеристики белков, получить новые знания, служащие основой для дальнейших теоретических и экспериментальных исследований.

Ключевые слова: биоинформатика, последовательность белков, домен, выравнивание, трехмерная структура, NCBI

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Часовских Н.Ю. Возможности анализа белков в биоинформационной системе NCBI. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):194–203. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-194-203>.

Protein analysis capabilities in the NCBI bioinformation system

Chasovskikh N.Yu.

Siberian State Medical University (SibSMU)

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russia

ABSTRACT

Aim. To review and summarize information about the features of protein data storage, as well as the possibilities for their analysis using NCBI tools.

The lecture summarizes data on existing repositories of protein sequences and structures, and analyzes the capabilities of bioinformatics tools for protein research on the NCBI platform (National Center for Biotechnology Information). The primary databases contain information about proteins (records) obtained through experimental

studies; in addition, databases with supplementary information added by curators after analysis are also presented. Furthermore, bioinformatic analysis of protein sequences and structures using the tools discussed in this lecture enables the identification of phylogenetic features, as well as the prediction of functions and structures. Thus, the extraction of extensive information and its analysis through specialized services facilitate insights into in silico research of experimentally undetected protein characteristics, providing new knowledge that forms the basis for further investigations.

Keywords: bioinformatics, protein sequence, domain, alignment, three-dimensional structure, NCBI

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of financing. The author states that there was no funding for the study.

For citation: Chasovskikh N.Yu. Protein analysis capabilities in the ncbi bioinformation system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):194–203. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-194-203>.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ белковых последовательностей и протеомов является одной из важных областей биоинформационных исследований как способ реализации решений большого спектра медико-биологических задач. Ведущие ресурсы и платформы биоинформатики включают в себя инструменты для проведения данных исследований. В настоящей статье рассмотрены важнейшие из них, предлагаемые системой NCBI (National Center for Biotechnology Information, Национальный центр биотехнологической информации).

NCBI – информационно-поисковая интегрирующая система, содержащая большое количество баз данных и инструментов для биоинформационного анализа, в том числе и для белков. Они включают данные по последовательностям белков, структурам белковых молекул, инструменты для их сравнения и визуализации, а также инструменты и базы данных для анализа белковых доменов. В целом имеющиеся возможности системы реализуются через большой набор баз данных и биоинформационных сервисов, в настоящее время NCBI обеспечивает поиск и извлечение большей части данных из 31 отдельного репозитория и баз знаний [1, 2].

Одна из ключевых особенностей NCBI – наличие поисковой системы, которая позволяет обращаться к записям не только данной платформы, но и других хранилищ [3]. Доступ к записям – последовательностям белков важен для проведения таких основополагающих операций биоинформатики, как выравнивание последовательностей (парное и множественное) [4, 5]. Парное выравнивание – процесс сопоставления одной последовательности с другой (путем выстраивания их друг под другом) таким образом, чтобы достичь максимального сходства, множественное выравнивание – сопоставление трех и более последовательностей. Основная цель выравнивания – нахождение идентичных участков в разных

последовательностях, подсчет оценки идентичности, что позволяет выявить гомологичные последовательности белков, отследить их эволюционные изменения, проанализировать функции на основе выявленного сходства [4, 6].

Анализ белковых последовательностей в контексте кластеров гомологов (ортологичных, родственных групп) важен для функционального и эволюционного анализа геномов. Чтобы извлечь максимальное количество информации из быстро накапливающихся записей последовательностей генома, все консервативные гены необходимо классифицировать по их гомологичным отношениям. Сравнение белков, закодированных в полных геномах определенных филогенетических линий, позволяет выявлять закономерности подобия последовательностей, выделять кластеры групп ортологов (Clusters of Orthologous Groups, COG). Каждый COG состоит из отдельных ортологичных белков (подобных белков в разных видах) или наборов паралогов (подобных белков внутри одного вида). Ортологи чаще всего выполняют одну и ту же функцию, что может обеспечить успешные функциональные прогнозы для недостаточно охарактеризованных геномов [7].

Поскольку идентификация функций белков использует данные о содержащихся доменах и мотивах, инструменты, позволяющие выявить их наличие, широко применяются в протеомике.

Работа с трехмерными структурами белков дает возможность изучать, моделировать молекулярные взаимодействия как для понимания механизмов происходящих в клетке процессов, так и для разработки лекарств. Инструменты для 3D-визуализации также описаны в данном сообщении.

Представленные в лекции примеры извлекаемых из биоинформационных репозиторий и инструментов данных рассмотрены для белков SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus

2, тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2).

В целом исследование и прогнозирование различных свойств белков требуют современных биоинформационных подходов и средств. Необходимо применять соответствующие конкретным исследовательским задачам базы данных и инструменты, ключевые характеристики которых описаны ниже.

БАЗЫ ДАННЫХ NCBI, СОДЕРЖАЩИЕ ИНФОРМАЦИЮ О БЕЛКАХ

Основные базы данных NCBI, содержащие информацию о белках, включают BioProject, Conserved Domain Database (CDD), HIV-1, Human Protein Interaction Database, Identical Protein Groups, Protein Clusters, Protein Database, Protein Family Models, Reference Sequence (RefSeq) [1, 2]. Ниже будут рассмотрены примеры характерного для них извлечения информации на данных о белках SARS-CoV-2.

База данных BioProject (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject>) является организационным базисом для доступа к информации об исследовательских проектах со ссылками на сведения, которые депонируются в архивах, поддерживаемых членами Международного консорциума по базам данных нуклеотидных последовательностей [8]. Помимо данных по геномике и транскриптомике, в этой базе имеются записи белков, протеомов. Информация в хранилище представлена в виде набора связанных данных, т. е. «проекта». В BioProject выделяют два типа проектов: первичные и «зонтичные». Первичные – это впервые размещаемые (используя портал представления NCBI) данные, которые могут быть зарегистрированы лицами, представившими их. «Зонтичные» проекты с организационной структурой более высокого уровня для более крупных инициатив, которые обеспечивают дополнительный уровень отслеживания данных, такие проекты создаются по запросу [9]. В настоящее время проекты, связанные с исследованиями SARS-CoV-2, представлены в следующем количестве: «зонтичные» – 177 и впервые размещаемые – 3 639 (из них данные о белках содержат 185 проектов).

CDD (The Conserved Domain Database, база данных консервативных доменов, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/cd>) является ресурсом для аннотации функциональных модулей (т. е. доменов) в белках, его коллекция содержит набор курируемых NCBI данных (в том числе 3D-структур) [10]. CDD содержит хорошо аннотированные модели множественных выравниваний последовательностей для консервативных доменов и полноразмерных белков. Множественные выравнивания представляют собой профили распо-

ложенных друг под другом последовательностей. При этом гомологичные (подобные) участки выровнены в столбцах поперек длины последовательностей (пример приведен ниже). Предполагается, что сопоставляемые участки белков должны иметь общее происхождение, аналогичные функции и одинаково размещаться в пространстве. Эти модели используются для идентификации доменов в белковых последовательностях. Коллекции моделей выравнивания доменов очень важны для исследования эволюции белков, а также для аннотирования геномных последовательностей [11]. Так, при поиске в данной базе доменов по запросу SARS-CoV-2 пользователю выдается 81 результат, который включает семейства различных белков соответствующего вида. Один из этих результатов – ORF8-Ig_SARS-CoV-2-like (рис. 1) демонстрирует подсемейство, которое включает белок домена иммуноглобулина (Ig) ORF8 (SARS-CoV-2) и родственные белки ORF8 сарбековируса.

Результаты множественного выравнивания доменов данных белков демонстрируют высокую степень подобия и родство (рис. 2).

CDD также включает курируемые NCBI домены, которые используют информацию о 3D-структуре для определения границ доменов и предоставления информации о возможной связанности последовательности белка со структурой и его функцией [12]. Курирование данных о доменах позволяет пользователям получить представление о закономерностях сохранения консервативных остатков и дивергенции в ходе эволюции в семействах белков, их связи с функциональными свойствами. Чтобы обогатить традиционные множественные выравнивания последовательностей (а это основа моделей предметной области), в хранилище включают дополнительные типы информации:

– о трехмерных структурах и основных консервативных мотивах. Кураторы извлекают множественные выравнивания белков из внешних ресурсов, приводя их в соответствие с данными о трехмерных структурах и их суперпозиции (наложении в пространстве). В результате пользователям представляются выровненные блоки, включающие все строки множественного выравнивания без пробелов, и невыровненные области между ними. Указанные блоки демонстрируют консервативные основы соответствующего семейства доменов, а 3D-структуры могут быть интерактивно визуализированы с помощью инструмента Cn3D [11]. Так, для рассмотренного выше семейства SARS-CoV-2 ORF8 immunoglobulin (Ig) можно изучить трехмерную структуру белков в Cn3D, для чего необходимо выбрать данную опцию;

Conserved Protein Domain Family
ORF8-Ig_SARS-CoV-2-like

cd21641: ORF8-Ig_SARS-CoV-2-like

SARS-CoV-2 ORF8 immunoglobulin (Ig) domain protein and related proteins
This subfamily includes the ORF8 immunoglobulin (Ig) domain protein of Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus 2 (SARS-CoV-2, also known as a 2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) and related Sarbecovirus ORF8 proteins. SARS-CoV-2 causes the disease called "coronavirus disease 2019" (COVID-19). SARS-CoV-2 ORF8 (also known as ns8 and accessory protein 8) is a fast-evolving protein in SARS-related CoVs, and a potential pathogenicity factor which evolves rapidly to counter the immune response and facilitate the transmission between hosts. A 382 nucleotide deletion in SARS-CoV-2 ORF8 was found to correlate with milder disease and a lower incidence of hypoxia. SARS-CoV-2 ORF8 interacts with a variety of host proteins, including many factors involved in ERAD. It disrupts IFN- γ signaling when exogenously overexpressed in cells, and downregulates MHC-I. It belongs to a family which includes Sarbecovirus ORF8 proteins classified as type II, such as bat coronavirus Rf1 ORF8, and those classified as type III, such as Bat SARS coronavirus HKU3-1 ORF8.

Links
Source: cd21640
Taxonomy: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
PubMed: 10 links
Protein: Representatives
Specific Protein
Related Protein
Related Structure
Architectures
Superfamily: cl40466

Conserved Features/Sites
Feature 1: homodimer interface [polypeptide binding site]
Evidence:
■ **Comment:** a disulfide-linked dimer interface
■ **Structure:** 7JX6: SARS-CoV-2 ORF8 protein forms a homodimer, contacts at 4A
■ **Structure:** 7JTL: SARS-CoV-2 ORF8/NS8 forms a homodimer, contacts at 4A
■ **Citation:** PMID 32869027

Рис. 1. Подсемейство, которое включает белок домена иммуноглобулина (Ig) ORF8 (SARS-CoV-2) и белки ORF8 сарбековруса: красным выделен раздел с данными (вкладками) о консервативных сайтах, найденных с помощью хранилища курируемых NCBI доменов (NCBI-curated domains)

Sequence Alignment

Format: Hypertext Row Display: All 4 rows Color Bits: 2.0 bit Type Selection: Top listed sequences

Feature 1	Sequence	Description
7JX6_A	1 QKSLQCTQHQPYYVDORCPHFYSKQYIRVGARSAPILELCVDEJGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINKQPKLGS	80 Severe acute re...
7JTL_A	4 QKSLQCTQHQPYYVDORCPHFYSKQYIRVGARSAPILELCVDEJGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINKQPKLGS	83 Severe acute re...
AVP78037	18 QKSLQCAQHQPYYVDORCPHFYSKQYIRVGARSAPILELCVDEJGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINKQPKLGS	97 Bat SARS-like (...)
QR63307	18 QKSLQCAQHQPYYVDORCPHFYSKQYIRVGARSAPILELCVDEJGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINKQPKLGS	97 Bat coronavirus...
YP_009724396	18 QKSLQCTQHQPYYVDORCPHFYSKQYIRVGARSAPILELCVDEJGSKSPIQYIDIGNYTVSCLPFTINKQPKLGS	97 Severe acute re...
7JX6_A	81 LVRCSFYEDFLEYHNVVYVLR	104 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
7JTL_A	84 LVRCSFYEDFLEYHNVVYVLR	107 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
AVP78037	98 LVRCSFYEDFLEYHNVVYVLR	121 Bat SARS-like coronavirus
QR63307	98 LVRCSFYEDFLEYHNVVYVLR	121 Bat coronavirus RaTG13
YP_009724396	98 LVRCSFYEDFLEYHNVVYVLR	121 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Рис. 2. Множественное выравнивание белков: представлены все остатки в каждой строке последовательности, при этом выровненные остатки отображаются прописными буквами, невыровненные – строчными. Горизонтальная шкала показывает количество остатков в общей последовательности. Цифры в начале и конце каждой строки последовательности указывают на диапазон элементов последовательности, которые были импортированы из полной записи последовательности белка

— о консервативных свойствах и (или) сайтах. Помимо множественного выравнивания белковых последовательностей, кураторы NCBI фиксируют, когда это возможно, расположение и свойства объектов в семействе доменов. При этом обычно описывают упоминаемые в литературе каталитические остатки, сайты связывания или мотивы. Также в базу добавляются функции, предположительно примени-

мые к анализируемому семейству доменов, если найдены доказательства связи этих функций с набором элементов выравнивания белков семейства [13]. В рассматриваемом примере консервативные функции (или) сайты аннотированы в домене, курируемом NCBI, поэтому они отмечаются в поле сводки вверху страницы, с отдельной вкладкой для каждой функции (см. рис. 1);

– о филогенетической организации. Основываясь на данных сравнения последовательностей, кураторы объединяют модели связанных доменов в филогенетическую иерархию семейств. Последняя представляет собой набор родственных доменов, которые имеют общего предка, единый набор консервативных остатков и общую функцию. Однако при этом они имеют некоторые отличия в особенностях филогении, специфических функциях и дополнительных наборах консервативных остатков. Иерархии помогают получить представление о том, как закономерности сохранения остатков и дивергенции в семействе белков связаны с их функциональными свойствами [12];

– о ссылках на ресурсы электронной литературы. NCBI-curated domains также предоставляет активные ссылки на цитаты с информацией (если она существует) о домене (доказательства биологической функции, данные по эволюции и классификации) в PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/cdd_help.shtml#Link_cdd_pubmed) и NCBI Bookshelf (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/cdd_help.shtml#Link_cdd_books).

CDD также содержит данные, импортированные из ряда внешних баз данных (Pfam, SMART, COG, PRK, TIGRFAM) [10]. Так, текущая версия CDD, v3.20, содержит 59 693 белковые и белковые доменные модели, полученные из Pfam (19 178 количество моделей), SMART (1009), коллекции COGs (4871), TIGRFAM_s (4488), коллекции белковых кластеров NCBI, NCBIfam (1125) и собственных результатов CDD по курированию данных (18 882) [10]. Хотя перечисленные внешние базы созданы для различных целей, рассматривают определенные подмножества пространства белков и различаются по размеру, в совокупности они позволяют осуществлять масштабный анализ доменов.

Наибольшую коллекцию множественных выравниваний для CDD представляет Pfam (<http://pfam.sanger.ac.uk/>), охватывая данные о распространенных белковых доменах и семействах, каждое из которых представлено множественным выравниванием последовательностей и скрытыми марковскими (вероятностными) моделями. Различные комбинации доменов обеспечивают разнообразие существующих белков, а идентификация доменов в белках позволяет получить представление об их функциях [14]. Так, для исследований возбудителя и механизма заболевания COVID-19, а также для определения вариантов лечения Pfam предоставляет полезную аннотацию для SARS-CoV-2, периодически обновляя модели, названия семейств и аннотации для этого вируса. К настоящему времени рассмотрены поч-

ти все генные продукты, кодируемые SARS-CoV-2. Orf10, небольшой белок, кодируемый на 3'-конце генома SARS-CoV-2, является единственным белком, который остается необозначенным Pfam [14].

Другой инструмент – SMART (<http://smart.embl-heidelberg.de/>). Помимо идентификации и аннотирования белковых доменов в исследуемых последовательностях, реализует функции сравнительного изучения сложных доменных архитектур в белках. Он содержит вручную курируемые модели для более чем 1300 доменов белков, семейства которых подробно аннотированы с точки зрения филогении, функциональных классов, 3D-структур и функционально важных остатков молекул [15].

COG (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/cog-project/>) – это ресурс классификации белков, также курируемый NCBI. Изначально проект был создан для обеспечения функциональной аннотации пространственных генов бактерий и архей, кластеризации их белковых продуктов по подобию последовательностей, отражающему их общее эволюционное происхождение. Включение в COG только генов из полностью секвенированных геномов позволяет точно идентифицировать ортологичные гены (или группы генов). COG предоставляет точную и актуальную аннотацию к наиболее распространенным семействам бактериальных и архейных белков, а также к малоизученным и неохарактеризованным белкам [16].

TIGRFAMs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/docs/tigrfams.html>) представляет собой коллекцию вручную курируемых семейств белков с фокусом на последовательности прокариот, рассчитанную в первую очередь на исследователей, работающих в данной области [17].

Protein Clusters (кластеры белков, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/proteinclusters>) – это коллекция родственных белковых кластеров NCBI, состоящих из белков референсных последовательностей базы RefSeq (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>), извлеченных из полных геномов, органелл и плазмид. Каждый кластер белков представлен списком идентификаторов белков и кодирующих их геномов. Protein Clusters на текущий момент ограничен данными архей, бактерий, растений, грибов, простейших и вирусов; включает в себя как курируемые, так и некурируемые (автоматически генерируемые) кластеры [18].

NCBI Virus (вирусы NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/>) является интегрированным ресурсом, обеспечивающим оптимизированный поиск и анализ курируемых коллекций последовательностей вирусов и больших наборов данных из

GenBank и других хранилищ NCBI. В базе присутствует информация о различных вирусах: гепатита В и С, Денге, энтеровируса А, гриппа; для SARS-CoV-2 выделен отдельный репозиторий (SARS-CoV-2 Data Hub). В настоящее время NCBI Virus включает данные о последовательностях записей GenBank, RefSeq. Информация в репозитории включает аннотированные библиографии опубликованных отчетов о белковых взаимодействиях со ссылками на соответствующие записи последовательностей [19].

Identical Protein Groups (идентичные группы белков, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ipg>) – коллекция консолидированных записей, описывающих белки, идентифицированные по аннотированным кодирующим регионам в базах данных GenBank и RefSeq, а также SwissProt и PDB. Этот ресурс позволяет исследователям получить более целенаправленные результаты поиска и быстро выявить интересующий белок. Обычно при поиске интересующего белка по базе Protein возникает сложность, связанная с большим количеством возвращаемых записей-результатов. Identical Protein Groups упрощает данный процесс, осуществляя поиск по группам записей, каждая из которых связана с одной уникальной последовательностью. Отдельная группа – это один результат, что позволяет формировать меньший набор найденных записей и быстрее идентифицировать интересующий белок [20].

Protein Database (база данных белков, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>) включает записи белковой последовательности из различных источников, в том числе GenPept, RefSeq, Swiss-Prot, PIR, PRF и PDB [20]. Обширное хранилище дает возможность обращаться к коллекциям последовательностей из разных источников (в том числе к результатам трансляции из аннотируемых кодирующих регионов баз данных GenBank, RefSeq и TPA, к записям из других белковых баз данных SwissProt, PIR, PRF, PDB). Protein Database является важным ресурсом для работы с белками, поскольку последовательности белков – основа, определяющая их структуру и функции. Анализ последовательностей позволяет установить гомологию, определить филогенетические отношения, охарактеризовать функции и осуществить моделирование структур, а обширная база данных облегчает эти задачи. Так, большое количество белков можно извлечь из Protein Database для различных исследований SARS-CoV-2, например, в настоящий момент в базе содержится 1461 последовательность только белка Mpro SARS-CoV-2.

Protein Family Models (модели семейства белков, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protfam>) содержит набор моделей, представляющих гомологичные белки

с общей функцией. База включает в себя консервативные доменные архитектуры (CDD), скрытые модели Маркова и BlastRules [21]. Семейства, основанные на скрытых моделях Маркова, создаются преобразованием множественного выравнивания последовательностей с известной функцией и являются вероятностными моделями для определения принадлежности конкретного белка семейству. BlastRules представляет собой тип доказательства функциональной классификации белков на основе инструмента BLAST (рассмотрен в следующем разделе). BlastRules коллекционирует «модели» белков с известной биологической функцией, а BLAST помогает найти подобные определенной модели белки [21]. В частности, для белков SARS-CoV-2 репозиторий идентифицирует 47 моделей, из них скрытых моделей Маркова – 17, консервативных доменных архитектур – 10.

Reference Sequence (RefSeq, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>) содержит полный, хорошо аннотированный набор последовательностей геномных ДНК, транскриптов (РНК) и белковых последовательностей NCBI, в связи с чем пользуется особой популярностью у исследователей. RefSeqs обеспечивает качественный информационный базис для различных исследований: аннотации генома, идентификации и характеристики генов, анализа мутаций и полиморфизма, исследований экспрессии и сравнительного анализа. К коллекции RefSeq можно получить доступ через базы данных нуклеотидов и протеинов [22, 23].

БИОИНФОРМАЦИОННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ NCBI ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЛКОВ

Basic Local Alignment Search Tool (BLAST, базовый инструмент поиска по локальному выравниванию, <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>) находит области локального сходства у биологических последовательностей. Программа сравнивает нуклеотидную или белковую последовательность запроса с последовательностями баз данных (базы для поиска, как и его параметры, может задавать пользователь) и вычисляет статистическую значимость совпадений [24]. Инструмент BLAST позволяет находить регионы локального подобия последовательностей, что используется для анализа функциональных и эволюционных отношений между ними.

BLAST был создан в 1990 г. на основе метода k-кортежей и с тех пор был внедрен в GenBank, претерпевая многочисленные обновления для повышения эффективности и точности. Метод k-кортежей [5, 25, 26] – это быстрый эвристический метод попарного выравнивания, который обычно используется в каче-

стве начального шага при большом объеме выборки. Показатель сходства S_{ij} между последовательностями i и j определяется как количество совпадений k -кортежей при наилучшем попарном выравнивании за вычетом фиксированного критерия штрафа за разрыв в последовательности. Для ДНК и РНК k обычно находится в диапазоне от 2 до 4, а для аминокислот k равно 1 или 2. Этот метод не гарантирует оптимального выравнивания, но является быстрым эвристическим методом и может быть использован для инициализации BLAST и выравнивания нескольких последовательностей. Программа BLAST сначала создает список слов из k -букв. Затем она выполняет поиск возможных совпадающих слов из k -букв в базе данных и оценивает их. Все слова, набравшие больше порогового значения, сохраняются, набравшие большее количество баллов, находятся в дереве поиска. Затем этот процесс распространяется на пары с высоким баллом (high-scoring pairs, HSP), которые также ищут похожие (а не только точно совпадающие) слова [27, 28]. Как базовый инструмент данный подход используется для обнаружения, идентификации или поиска похожих последовательностей в базе данных. Например, таким образом исследователями были обнаружены подобные коронавирусу последовательности у других организмов, таких как ящеры [29] и летучие мыши [30].

BLAST также использовался для обнаружения вируса SARS-CoV-2 в окружающей среде [31, 32], в том числе в сточных водах [33, 34]. В работе М. Parmar и соавт. [35] с помощью BLAST последовательности белка Mpro SARS-CoV-2 попарно сопоставлялись с другими последовательностями Mpro для определения возможной идентичности. Полученные результаты позволили оценить степень подобия Mpro SARS-CoV-2 с его ближайшими известными гомологами (SARS-CoV, MERS-CoV, Bat-CoV-RaTG13, HCoV-NK41, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-229E) для выявления консервативных сегментов. При данном анализе последовательностей удалось установить, что большинство (8/12) изменений остатков были обнаружены в доменах I и II Mpro β -цепей, где расположен ингибитор и (ИЛИ) каталитический участок; остальные (4/12) остатки были обнаружены в домене III [35]. В исследовании R. Naderi Beni и соавт. [36] для биоинформационного анализа структуры белка Mpro SARS-CoV-2 и его лигандов и ингибиторов также применялся BLAST, однако анализ осуществлялся по базе данных, содержащей 3D-структуры белков [36].

Помимо этого существуют специализированные варианты BLAST, предназначенные для решения более узких задач:

- SmartBLAST (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/smartblast/?LINK_LOC=BlastHomeLink) для поиска белков с высокой степенью подобия;

- IgBLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>) для поиска последовательностей иммуноглобулинов и рецепторов Т-клеток;

- CDART (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/lexington/lexington.cgi?cmd=rps>) для поиска последовательностей с подобными архитектурами консервативных доменов.

Инструмент Batch Entrez (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/batchentrez>) позволяет получать записи из многих баз данных NCBI, для чего необходимо загрузить файл с идентификаторами (индивидуальными номерами) последовательностей из соответствующих хранилищ. Результаты поиска – записи последовательностей, которые можно сохранить в файле для дальнейшей работы.

COBALT (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/cobalt/re_cobalt.cgi) вычисляет множественные выравнивания последовательностей белков, используя информацию о консервативных доменах и локальном подобии последовательностей (на базе инструментов вышеупомянутого семейства BLAST) [37].

Cn3D (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml>) представляет собой автономное приложение – визуализатор для просмотра трехмерных структур NCBI, которое необходимо устанавливать на свой компьютер. Cn3D одновременно отображает разные данные: структуру, последовательность, множественное выравнивание последовательностей, и предлагает возможности для редактирования выравнивания. Помимо этого NCBI обеспечивает интерактивную трехмерную визуализацию макромолекул с помощью iCn3D (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/icn3d/icn3d.html>), без инсталляции приложения. iCn3D позволяет визуализировать поверхности взаимодействий, сайты связывания, экспортировать модели для 3D-печати, выравнивать две структуры или две цепи, а также выравнивать (сопоставлять) последовательность белка со структурой [38].

Conserved Domain Search Service (CD Search, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi>) используется для поиска белков, идентифицируя консервативные домены, присутствующие в последовательности. Если CD Search находит специфичное совпадение, существует высокая степень наличия ассоциации между последовательностью запроса и соответствующим консервативным доменом. В свою очередь, это может служить основой для понимания принадлежности выявленной функции белку запроса [10].

E-Utilities (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25501/>) – инструменты, которые обеспечивают доступ к данным в системе NCBI за пределами обычного интерфейса веб-запросов. Они предоставляют способ автоматизации задач в программных приложениях. Каждая утилита выполняет специализированную задачу поиска и может быть использована при написании специально отформатированного URL. E-utilities используют фиксированный синтаксис URL, который преобразует стандартный набор входных параметров в значения, необходимые для программных компонентов NCBI для поиска и извлечения запрошенных данных (последовательности нуклеотидов и белков, записи генов, трехмерные молекулярные структуры и литература) [39].

Инструмент ProSplign (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sutils/static/prosplign/prosplign.html>) служит для выравнивания отдаленно родственных белков, обладающих небольшим сходством (используя данные о последовательностях геномных ДНК). Он основан на вариации алгоритма глобального выравнивания и, в частности, учитывает наличие интронов [2].

Рассмотренные инструменты, использующие методы и алгоритмы выравнивания последовательностей, широко применяются при анализе SARS-CoV-2, например для выявления мутаций и сравнения вирусных последовательностей у разных видов и организмов [40–42], для расшифровки механизмов передачи бессимптомной инфекции COVID-19 [43], для изучения влияния мутаций на диагностику и лечение данного заболевания [44], для идентификации и сопоставления вирусных последовательностей SARS-CoV-2 с другими коронавирусами животных, человека и родственными искусственными конструкциями [45, 46]. Приведенные данные демонстрируют, что выравнивание последовательности является незаменимым подходом для анализа и моделирования свойств белков [40–46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ последовательностей, эволюции, структуры и функций белков может быть более исчерпывающим и полным при использовании репозитория и биоинформационных инструментов платформы NCBI. Благодаря предоставляемой информации, в том числе как результатов аналитики кураторов, можно прояснить строение белков интереса, их доменный состав, консервативность и дивергенцию в процессе видообразования, исследовать структуру и функции для большого спектра задач протеомики и не только.

Извлекаемые данные о белках NCBI включают записи о последовательностях, коллекции консер-

вативных доменов и семейств белков, трехмерные структуры, информацию об исследовательских проектах и предназначены для решения разных задач. Объединяет их наличие перекрестных ссылок, обращение к внешним репозиториям, доступность для пользователей.

Инструменты NCBI призваны использовать алгоритмы биоинформатики для анализа данных о белках в представленных выше базах NCBI: для поиска подобных последовательностей белков, идентификации консервативных доменов, определения функций, структуры и визуализации информации.

Разнообразие сервисов позволяет применять исследователям достаточно широкий спектр подходов для анализа данных о белках. При этом постоянно совершенствующиеся версии инструментов, оптимизация алгоритмов, добавление новых разделов в хранилища данных делают их незаменимыми элементами процесса современных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wheeler D.L., Barrett T., Benson D.A., Bryant S.H., Canese K., Chetvernin V. et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2007;35:D5–D12. DOI: 10.1093/nar/gkl1031.
2. Sayers E.W., Beck J., Bolton E.E., Brister J.R., Chan J., Connor R. et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information in 2025. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D20–D29. DOI: 10.1093/nar/gkae979.
3. Schuler G.D., Epstein J.A., Ohkawa H., Kans J.A. Entrez: molecular biology database and retrieval system. *Methods Enzymol.* 1996;266:141–162. DOI: 10.1016/s0076-6879(96)66012-1.
4. Часовских Н.Ю. Биоинформатика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020:352. DOI: 10.33029/9704-5542-5-DIL-2020-1-352.
5. Mount D. Bioinformatics: sequence and genome analysis/ Cold Spring Harbor Laboratory Press: New York, 2004:692.
6. Polyanovsky V.O., Roytberg M.A., Tumanyan V.G. Comparative analysis of the quality of a global algorithm and a local algorithm for alignment of two sequences. *Algorithms Mol. Biol.* 2011;6(1):25. DOI: 10.1186/1748-7188-6-25.
7. Tatusov R.L., Koonin E.V., Lipman D.J. A genomic perspective on protein families. *Science.* 1997;278(5338):631–637. DOI: 10.1126/science.278.5338.631. PMID: 9381173.
8. Karsch-Mizrachi I., Arita M., Burdett T., Cochrane G., Nakamura Y., Pruitt K.D. et al. The international nucleotide sequence database collaboration (INSDC): enhancing global participation. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D62–D66. DOI: 10.1093/nar/gkae1058.
9. Barrett T., Clark K., Gevorgyan R., Gorelenkov V., Gribov E., Karsch-Mizrachi I. et al. BioProject and BioSample databases at NCBI: facilitating capture and organization of metadata. *Nucleic Acids Res.* 2012;40:D57–D63. DOI: 10.1093/nar/gkr1163.
10. Wang J., Chitsaz F., Derbyshire M.K., Gonzales N.R., Gwadz M., Lu S. et al. The conserved domain database in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2022;51(D1):D384–D388. DOI: 10.1093/nar/gkac1096.

11. Marchler-Bauer A., Panchenko A.R., Shoemaker B.A., Thiessen P.A., Geer L.Y., Bryant S.H. CDD: a database of conserved domain alignments with links to domain three-dimensional structure. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(1):281–283. DOI: 10.1093/nar/30.1.281.
12. Marchler-Bauer A., Anderson J.B., Derbyshire M.K., DeWeese-Scott C., Gonzales N.R., Gwadz M. et al. CDD: a conserved domain database for interactive domain family analysis. *Nucleic Acids Res.* 2007;35:D237–240. DOI: 10.1093/nar/gkl951.
13. Marchler-Bauer A., Anderson J.B., Chitsaz F., Derbyshire M.K., DeWeese-Scott C., Fong J.H. et al. CDD: specific functional annotation with the Conserved Domain Database. *Nucleic Acids Res.* 2009;37:D205–D210. DOI: 10.1093/nar/gkn845.
14. Mistry J., Chuguransky S., Williams L., Qureshi M., Salazar G.A., Sonnhammer E.L.L. et al. Pfam: The protein families database in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D412–D419. DOI: 10.1093/nar/gkaa913.
15. Letunic I., Khedkar S., Bork P. SMART: recent updates, new developments and status in 2020. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D458–D460. DOI: 10.1093/nar/gkaa937.
16. Galperin M.Y., Vera Alvarez R., Karamycheva S., Makarova K.S., Wolf Y.I., Landsman D. COG database update 2024. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D356–D363. DOI: 10.1093/nar/gkae983.
17. Haft D.H., Selengut J.D., Richter R.A., Harkins D., Basu M.K., Beck E. TIGRFAMs and Genome Properties in 2013. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:D387–D395. DOI: 10.1093/nar/gks1234.
18. Wheeler D.L., Barrett T., Benson D.A., Bryant S.H., Canese K., Chetvernin V. et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:D13–D21. DOI: 10.1093/nar/gkm1000.
19. Brister J.R., Ako-Adjei D., Bao Y., Blinkova O. NCBI viral genomes resource. *Nucleic Acids Res.* 2015;43:D571–D 577. DOI: 10.1093/nar/gku1207.
20. Entrez Sequences Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) 2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44864/>
21. Lu S., Wang J., Chitsaz F., Derbyshire M.K., Geer R.C., Gonzales N.R. et al. CDD/SPARCLE: the conserved domain database in 2020. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D265–D268. DOI: 10.1093/nar/gkz991.
22. Pruitt K., Brown G., Tatusova T., Maglott D. The Reference Sequence (RefSeq) Database. 2002 [Updated 2012]. In: McEntyre J., Ostell J., ed. The NCBI Handbook [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); Chapter 18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/>
23. Haft D.H., DiCuccio M., Badretdin A., Brover V., Chetvernin V., O'Neill K. et al. RefSeq: an update on prokaryotic genome annotation and curation. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D851–D860. DOI: 10.1093/nar/gkx1068.
24. Altschul S.F., Madden T.L., Schäffer A.A., Zhang J., Zhang Z., Miller W. et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.* 1997;25(17):3389–3402. DOI: 10.1093/nar/25.17.3389.
25. Wilbur W.J., Lipman D.J. Rapid similarity searches of nucleic acid and protein data banks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983;80(3):726–730. DOI: 10.1073/pnas.80.3.726.
26. Rich D.H. Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists. *Clin. Chem.* 2005;51:2219–2219. DOI: 10.1373/clinchem.2005.051946.
27. Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W., Lipman D.J. Basic local alignment search tool. *J. Mol. Biol.* 1990;215:403–410. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2.
28. Ye J., McGinnis S., Madden T.L. BLAST: improvements for better sequence analysis. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:W6–W9. DOI: 10.1093/nar/gkl164.
29. Xiao K., Zhai J., Feng Y., Zhou N., Zhang X., Zou J.-J. et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature.* 2020;583:286. DOI: 10.1038/s41586-020-2313-x.
30. Wang H., Pipes L., Nielsen R. Synonymous mutations and the molecular evolution of SARS-Cov-2 origins. *Virus Evol.* 2021;7(1):veaa098. DOI: 10.1093/ve/veaa098.
31. La Rosa G., Mancini P., Bonanno F.G., Veneri C., Iaconelli M., Bonadonna L. et al. SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. *Sci. Total Environ.* 2021;750:141711. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2020.141711.
32. Sah R., Rodriguez-Morales A. J., Jha R., Chu D.K., Gu H., Peiris M. et al. Complete genome sequence of a 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) strain isolated in Nepal. *Microbiol. Resour. Announc.* 2020;9:e00169–20. DOI: 10.1128/MRA.00169-20.
33. La Rosa G., Iaconelli M., Mancini P., Bonanno F.G., Veneri C., Bonadonna L. et al. First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy. *Sci. Total Environ.* 2020;736:139652. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2020.139652.
34. Westhaus S., Weber F.-A., Schiwy S., Linnemann V., Brinkmann M., Widera M. et al. Detection of SARS-CoV-2 in raw and treated wastewater in Germany - Suitability for COVID-19 surveillance and potential transmission risks. *Sci. Total Environ.* 2021;751:141750. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2020.141750.
35. Parmar M., Thumar R., Patel B., Athar M., Jha P.C., Patel D. Structural differences in 3C-like protease (Mpro) from SARS-CoV and SARS-CoV-2: molecular insights revealed by Molecular Dynamics Simulations. *Struct. Chem.* 2022:1–18. DOI: 10.1007/s11224-022-02089-6.
36. Naderi Beni R., Elyasi-Ebli P., Gharaghani S., Seyedarabi A. In silico studies of anti-oxidative and hot temperament-based phytochemicals as natural inhibitors of SARS-CoV-2 Mpro. *PLoS One.* 2023;18(11):e0295014. DOI: 10.1371/journal.pone.0295014.
37. Papadopoulos J.S., Agarwala R. COBALT: constraint-based alignment tool for multiple protein sequences. *Bioinformatics.* 2007;23(9):1073–1079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm076.
38. Wang J., Youkharibache P., Zhang D., Lanczycki C.J., Geer R.C., Madej T. et al. iCn3D, a web-based 3D viewer for sharing 1D/2D/3D representations of biomolecular structures. *Bioinformatics.* 2020;36(1):131–135. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz502.
39. Entrez Programming Utilities Help [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25501/>

40. Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. *Genomics*. 2020;112:3588–3596. DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.04.016.
41. Li T., Liu D., Yang Y., Guo J., Feng Y., Zhang X. et al. Phylogenetic supertree reveals detailed evolution of SARS-CoV-2. *Sci. Rep.* 2020;10:1–9. DOI: 10.1038/s41598-020-79484-8.
42. Bianchi M., Borsetti A., Ciccozzi M., Pascarella S. SARS-Cov-2 ORF3a: Mutability and function. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;170:820–826. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.142.
43. Wang R., Chen J., Hozumi Y., Yin C., Wei G.-W. Decoding asymptomatic COVID-19 infection and transmission. *J. Phys. Chem. Lett.* 2020;11:10007–10015. DOI: 10.1021/acs.jpclett.0c02765.
44. Wang R., Hozumi Y., Yin C., Wei G.-W. Decoding SARS-CoV-2 Transmission and Evolution and Ramifications for COVID-19 Diagnosis, Vaccine, and Medicine. *J. Chem. Inf. Model.* 2020;60:5853. DOI: 10.1021/acs.jcim.0c00501.
45. Dallavilla T., Bertelli M., Morresi A., Bushati V., Stuppia L., Beccari T. et al. Bioinformatic analysis indicates that SARS-CoV-2 is unrelated to known artificial coronaviruses. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2020;24:4558–4564. DOI: 10.26355/eu-rrev_202004_21041.
46. Trigueiro-Louro J., Correia V., Figueiredo-Nunes I., Gíria M., Rebelo-de-Andrade H. Unlocking COVID therapeutic targets: A structure-based rationale against SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV Spike. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:2117–2131. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.07.017.

Информация об авторе

Часовских Наталия Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, chasovskih.ny@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6077-0347>

(✉) **Часовских Наталия Юрьевна**, chasovskih.ny@ssmu.ru

Поступила в редакцию 07.05.2025;
одобрена после рецензирования 22.05.2025;
принята к публикации 29.05.2025

УДК 616.248-07-08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-204-212>

Современные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы (систематический обзор)

Юдина Е.О., Мелентьева А.П., Шевелев И.Ю., Огородова Л.М., Федорова О.С.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В настоящее время распространенность бронхиальной астмы (БА) во всем мире неуклонно растет. Данные официальной статистики свидетельствуют, что от 5 до 10% случаев в структуре тяжести данного заболевания составляет тяжелая БА и при ее лечении высокими дозами ингаляционными кортикостероидами (ИКС) сохраняются неконтролируемые симптомы у большинства людей, что значительно снижает качество их жизни. Это поддерживает актуальность поиска новых стратегий лечения тяжелой БА. Цель обзора заключалась в проведении анализа и обобщении опубликованных данных о современных подходах диагностики и лечения тяжелой БА.

Используя рекомендации «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов» (PRISMA), были обнаружены 3177 источников. Исключение публикаций, недоступных для просмотра, позволило оставить 578 источников, из которых теме исследования в той или иной степени соответствовали 120 работ. Из них отобраны 63 источника, содержащие необходимую информацию и соответствующие критериям отбора исследования. Из них 28 обзорных и 35 оригинальных исследований (рандомизированные контролируемые, когортные и исследования «случай – контроль»). Представлено описание фенотипов и эндотипов, а также характеристика современных биомаркеров тяжелой БА. Особое внимание уделяется новым подходам лечения тяжелой БА.

Проведенные исследования, систематизированные в данной статье, свидетельствуют о том, что подробное описание фенотипов и эндотипов БА может помочь выявить новые биомаркеры и терапевтические мишени, специфичные для каждого эндотипа. Глубокое знание фенотипа и эндотипа пациента может определить персонализированный подход к терапии тяжелой БА.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, фенотипы, эндотипы, биомаркеры

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда («Разработка технологий персонализированной неинвазивной диагностики для эндотипирования бронхиальной астмы с использованием высокопроизводительной хромато-масс-спектрометрии», договор от 29.05.2025, № 25-15-00576).

Для цитирования: Юдина Е.О., Мелентьева А.П., Шевелев И.Ю., Огородова Л.М., Федорова О.С. Современные методы диагностики и лечения бронхиальной астмы (систематический обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):204–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-204-212>.

Modern methods of diagnosis and treatment of severe bronchial asthma (systematic review)

Yudina E.O., Melenteva A.P., Shevelev I.Yu., Ogorodova L.M., Fedorova O.S.

Siberian State Medical University (SibSMU)

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

✉ Мелентьева Анастасия Павловна, anastasiamelenteva@gmail.com

ABSTRACT

Currently, the prevalence of bronchial asthma (BA) is steadily increasing worldwide. Official statistics show that severe BA accounts for 5–10% of cases in the severity profile of this disease, and when treated with high doses of corticosteroids, uncontrolled symptoms persist in most people, which significantly reduces their quality of life. This supports the relevance of finding new strategies for the treatment of severe BA. The aim of the review was to analyze and summarize published data on modern approaches to the diagnosis and treatment of severe BA.

Using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, 3,177 sources were found. Excluding publications that were unavailable for viewing allowed us to leave 578 sources, of which 120 papers were relevant to the study topic to some extent. Of these, 63 sources were selected that contained the information necessary for the study and met the selection criteria for the studies: 28 of them were review articles and 35 were original studies (randomized controlled, cohort, and case-control studies). The work presents a description of phenotypes and endotypes, as well as characteristics of modern biomarkers of severe BA.

Particular attention is paid to a new approach to the treatment of severe BA. The conducted studies, systematized in this article, indicate that a detailed description of asthma phenotypes and endotypes can help identify new biomarkers and therapeutic targets specific to each endotype. Profound knowledge of the patient's phenotype and endotype can determine a personalized approach to the treatment of severe BA.

Keywords: severe bronchial asthma, biological therapy, phenotype, endotype, biomarkers

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the Research Foundation Flanders (grant No. 25-15-00576).

For citation: Yudina E.O., Melenteva A.P., Shevelev I.Yu., Ogorodova L.M., Fedorova O.S. Modern methods of diagnosis and treatment of severe bronchial asthma (systematic review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):204–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-204-212>.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, механизмы которого связаны с влиянием многих факторов, включая генетическую предрасположенность, воздействие окружающей среды и регуляцию иммунной системы [1]. Распространенность БА резко выросла в конце XX в., и, несмотря на появление биологических препаратов, в 2019 г. Всемирная организация здравоохранения зафиксировала, что численность людей, болеющих БА, достигла 260 млн, а смертность – 450 тыс. в год [2]. Аллергическая БА связана с повышенной чувствительностью к аллергенам, и их повторное воздействие на дыхательные пути приводит к активации антиген-презентирующих клеток [3]. Развивающееся воспаление может характеризоваться T2- или неT2-типом иммунного ответа (эндотипом) [4], причем каждый из них способен привести к тяжелому неконтролируемому течению болезни. Однако неT2-эндотип чаще ассоциирован с неконтролируемым течением БА [5] и неэффективностью ступенчатой терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [6, 7]. Необходима разработка новых терапевтических стратегий тяжелой БА, основанных на современных научных данных о воспалении и биомаркерах.

Цель работы – представить современные данные об исследовании биомаркеров для повышения

эффективности таргетной терапии, основываясь на анализе научных публикаций, включающих рекомендации по использованию биомаркеров для диагностики фенотипов и эндотипов БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования были использованы публикации в научных журналах, в той или иной мере затрагивающие тему исследования. Поиск осуществлялся в Научной электронной библиотеке elibrary.ru. В расширенном поиске при использовании сочетания ключевых слов «severe bronchial asthma» было найдено 3177 источников. Ограничение по времени написания с 2015 г. по настоящее время и отклонение любых форм рукописей за исключением статей в научных журналах сузили область поиска до 2269 источников. Удаление публикаций, недоступных для просмотра, позволило оставить 578 источников. Также осуществлялся поиск в PubMed, где в расширенном поиске при использовании сочетания ключевых слов «severe bronchial asthma» было найдено 1 094 источника. Ключевыми словами для отбора статей являлись: биологическая терапия или таргетная терапия или биомаркеры астмы или биомаркеры астмы. Из них теме исследования в той или иной степени соответствовали 120 работ, из которых отобрано 63 источника, содержащих необходимую для исследования информацию и соответствующих кри-

териям отбора исследований. Из них 28 обзорных и 35 оригинальных исследований (рандомизированные контролируемые, когортные и исследования «случай–контроль»). Также имеются источники за 1998–2014 гг. (их менее 10%), обнаруженные в списках литературы найденных статей.

ФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клинические рекомендации по БА (2024) содержат раздел, посвященный характеристике клинических фенотипов. В частности, выделяют аллергическую (атопическую) и неаллергическую (в том числе «аспирин-чувствительную», в том числе профессиональную), а также астму с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и астму у пациентов с ожирением. Такой подход к диагностике широко используется в клинической практике при определении программы лечения у большинства пациентов [8].

Однако больные с тяжелыми симптомами БА нуждаются в персонализированном лечении с применением биологической и (или) таргетной терапии, когда требуется определение конкретной биомедицины и ее диагностика при помощи биомаркеров. В связи с этим в настоящее время предлагается классификация БА, основанная на информации о молекулярных и клеточных механизмах воспаления, что позволяет выделять эндотипы и воспалительные фенотипы болезни. Это достаточно новое направление для клинической науки, где происходит быстрое накопление данных, позволяющих более точно выбирать таргетный препарат и разрабатывать новые лекарства, но на многие вопросы все еще нет ответа [9, 10].

В настоящее время в соответствии с типом иммунного ответа различают два эндотипа БА – Т2- и неТ2. В основе Т2-эндотипа – доминирование CD4⁺ Т-клеточного ответа, обеспечивающего эозинофильное воспаление. Однако недавно получены доказательства о врожденных лимфоидных клетках типа 2 (ILC-2) как первичных регуляторах иммунного ответа 2-го типа. ILC-2 экспрессируют основной фактор транскрипции GATA 3, который, в свою очередь, регулирует выработку цитокинов 2-го типа. Таким образом, к биомаркерам Т2-эндотипа относят эозинофилию, высокий уровень интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в крови и мокроте, наличие ILC2 в крови и тканях дыхательных путей, высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) Е в крови, повышенный уровень фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO), хороший ответ на ингаляционный кортикостероид (ИКС) и биологическую терапию [11, 15].

НеТ2-эндотип не определен однозначно, это эндотип без признаков Т2-воспаления: отсутствует эозинофилия, чаще регистрируются тяжелые симптомы болезни и невосприимчивость к ИКС, а в иммунный ответ вовлечены ИЛ-6, ИЛ-1b, ИЛ-8 и ИЛ-17A [16, 17].

Наряду с эндотипами при БА выделяют четыре «воспалительных» фенотипа: эозинофильный (ЭА), нейтрофильный (НА), смешанный гранулоцитарный (СГА) и малогранулоцитарный (МА). Золотым стандартом диагностики фенотипов являются результаты исследования индуцированной мокроты больных [18].

В работе А. Plavsis и соавт. на основании исследования индуцированной мокроты у 80 пациентов, 17 из которых получали биологическую терапию, показано, что ЭА и СГА фенотипы встречаются чаще других [19]. В этой же работе представлены характеристики фенотипов на фоне биологической терапии и без нее. Так, пациенты с НА характеризуются наиболее высоким уровнем ИЛ-8 по сравнению с пациентами с ЭА, СГА и МА ($p = 0,002$; $p = 0,031$; $p = 0,021$ соответственно).

Больные с ЭА отличаются достоверно более высоким содержанием ИЛ-17А в крови по сравнению с другими ($p = 0,004$). На фоне биологической терапии у этих пациентов регистрируется более низкий уровень ИЛ-5 по сравнению больными без лечения ($p = 0,043$).

Пациенты со СГА после таргетной терапии характеризуются более низким количеством лимфоцитов и нейтрофилов, чем до лечения ($p = 0,003$). Напротив, показатели ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-8 после лечения имеют более высокий уровень, чем до него ($p = 0,012$; $p = 0,032$; $p = 0,038$ соответственно).

Отсутствие снижения некоторых показателей воспаления на фоне таргетной терапии при СГА в данном исследовании, согласно комментарию автора, свидетельствует о необходимости поиска другой биологической мишени у таких пациентов.

БИОМАРКЕРЫ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ

Использование биологических маркеров для выбора таргетных препаратов в зависимости от характера воспаления (фенотипа и (или) эндотипа БА) значительно расширило возможности достижения контроля над симптомами БА. Наряду с этим эффективность лечения тяжелой БА все еще остается терапевтической проблемой. Поэтому поиск биомедицины для лечения тяжелой БА является актуальной исследовательской и клинической задачей [11–15].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о возможном расширении перечня новых биомедицинских, а также биомаркеров уже известных биомедицинских. В частности, обсуждаются [11,

12, 20] эозинофилпероксидаза (ЭП) в дыхательных путях (мокроте) [12–21], эозинофильный катионный белок (ЭКБ), эозинофильный нейротоксин (ЭН) [11], конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), метаболиты мочи, микроРНК, кристаллы Шарко – Лейдена, дипептидилпептидаза, остеопонтин [11, 12, 21].

В целом анализ биомаркеров регулярно обновляется в публикациях. В данной статье остановимся на тех, которые справедливы для тяжелой БА.

1. Биомаркеры крови и (или) сыворотки.

1.1. Эозинофилия.

Эозинофилы играют ключевую роль в развитии БА Т2-типа [22–24]. В настоящее время определение количества эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера БА и при выборе таргетной терапии. Наиболее важными в контексте воспаления являются активированные эозинофилы, они высвобождают медиаторы, которые повреждают эпителий бронхов, вызывают гиперпродукцию слизи, отек и бронхоспазм, что приводит к частым обострениям у пациентов [25].

1.2. Эозинофильный нейротоксин и эозинофильный катионный белок.

В работе Т. Tsuda и соавт. опубликованы результаты исследования ЭН и ЭКБ. Показано, что их уровень повышается после активации эозинофилов цитокинами (включая ИЛ-5, ИЛ-1в и ИЛ-33), причем уровень ЭН в сыворотке крови у больных тяжелой БА достоверно более высокий [11, 12, 20, 26, 27]. Вероятно, определение уровня ЭН в сыворотке крови может помочь в оценке тяжести болезни [12].

1.3. Эозинофильная пероксидаза.

Эозинофилы обладают уникальным набором ферментов, которые позволяют им вырабатывать реактивные окислители, повреждающие респираторный тракт [13]. Одним из таких окислителей является ЭП, уровень которой оказался выше у пациентов с тяжелой БА, чем в группе контроля. Предлагается использовать ЭП в качестве биомаркера эозинофильного воспаления при тяжелой БА ЭА [14, 15, 28].

1.4. Периостин.

Периостин – матрикс-целлюлярный белок, который продуцируется эпителиоцитами и фибробластами в ответ на стимуляцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Ассоциация уровня периостина с эозинофильным воспалением дыхательных путей была показана в большом количестве исследований. Связь уровня периостина с показателями функции легких и характеристикой БА (степень тяжести, частота обострений) указывает на потенциальную применимость этого биомаркера для выявления больных тяжелой формой болезни [15, 28–33]. Однако имеются ограничения использования периостина в качестве про-

гностического биомаркера у детей, в связи с ростом костей и его высоким содержанием постоянно [34].

2. Биомаркеры мокроты.

Количество эозинофилов в мокроте отражает степень воспаления в дыхательных путях и, следовательно, является чувствительным и специфичным неинвазивным диагностическим биомаркером [35–38], который используется в качестве золотого стандарта диагностики фенотипов БА [39]. Эозинофильный «воспалительный» фенотип является наиболее распространенным. Он диагностируется при обнаружении 3% и более эозинофилов в мокроте.

Нормализация эозинофилов мокроты ассоциируется с лучшим контролем БА, снижением числа госпитализаций и обострений

4. Конденсат выдыхаемого воздуха.

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой неинвазивный метод исследования дыхательных путей. У взрослых больных БА концентрация ионов водорода в выдыхаемом воздухе, продуктов распада оксида азота, перекиси водорода и 8-изопростаноидов повышена и связана с более низкими показателями функции легких по сравнению со здоровыми людьми [40]. В последнее время растет интерес к проведению метаболомного анализа КВВ [41–51].

5. Биомаркеры мочи.

Состав метаболитов мочи значительно меняется в разные периоды БА. Результаты исследований указывают на увеличение содержания алканов, альдегидов и аминокислот в моче при обострении [41]. Наиболее изученным метаболитом является аминокислота бромтирозин, высокий уровень которой ассоциирован с ЭА БА. В работе А. Tiotiu и соавт. показано, что ее содержание снижается во время приема ГКС при тяжелой БА, в связи с чем автор предлагает использовать бромтирозин в качестве биомаркера ответа на лечение стероидами [42–44].

6. ОМИКСные технологии

На основании анализа транскриптома мокроты у больных БА выделяют три кластера, ассоциированных с транскриптомом (ТАС). ТАС1 ассоциирован с Т2-эндотипом и характеризуется эозинофилией, высоким уровнем ИЛ -13 и ILC2. ТАС2 и ТАС3 не связаны с Т2-эндотипом. ТАС2 отличается высоким уровнем INF γ , TNF α , а также повышенной экспрессией генов *NLRP3*, каспазы-1 и IL-1b в макрофагах мокроты у пациентов с БА. ТАС3 характеризуется повышенной экспрессией генов, связанных с малогранулоцитарным воспалением [45–49].

7. МикроРНК.

МикроРНК представляют собой короткие последовательности одноцепочечной РНК (19–24 нук-

клеотида), которые, комплементарно связываясь с 3'-нетранслируемым концом матричной РНК, могут препятствовать реализации функции того или иного гена. Недавние исследования показали, что miR-28-3p, -16-2-3p, -210-3p, -185, -125b, -338-3p и -125b являются маркерами тяжелой БА [50–52]. МикроРНК также могут быть использованы для прогнозирования ответа на таргетную терапию. Так, в исследовании J.A. Cañas и соавт. показано, что miR-1246, miR-5100 и miR-338-3p являются потенциальными биомаркерами для прогнозирования ответа на бенрализумаб [53]. В исследовании M. Gil-Martínez и соавт. [54], в котором изучалось изменение экспрессии микроРНК у пациентов с тяжелой БА в зависимости от терапии системными ГКС, были обнаружены значительные различия в экспрессии восьми микроРНК: hsa-miR-148b-3p, -221-5p, -618, -941, -769-5p, -144-3p, -144-5p и -451a (первые пять определялись в сыворотке крови, последние три – в легочной ткани). Профилирование микроРНК может быть использовано для поиска новых биомаркеров тяжелой БА и прогноза эффективности биологической терапии [51].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Стратегия современной терапии БА основана на достижении и поддержании контроля над симптомами болезни и снижении риска обострений. С этой целью используется ступенчатый подход, предполагающий возможность увеличения или уменьшения объема терапии у пациента. Для достижения контроля над тяжелыми симптомами БА в настоящее время используют генно-инженерные биологические препараты.

Согласно клиническим рекомендациям 2024 г., для лечения больных тяжелой БА применяют моноклональные антитела против цитокинов T2: омализумаб – моноклональное тело против IgE, меполизумаб и реслизумаб – против ИЛ-5, бенрализумаб – против рецептора к ИЛ-5, дупилумаб – против ИЛ-4Rα, а тезепелумаб – моноклональное тело против тимического стромального лимфопоэтина [55, 56].

Несмотря на очевидный клинический эффект у больных тяжелой БА, принимающих биологические препараты, остаются открытыми вопросы, касающиеся недостаточности биомаркеров для выбора и прогноза эффективности биологической терапии, изменчивости фенотипа в процессе естественного течения болезни. У части пациентов отсутствует ассоциация между клиническим эффектом и позитивной динамикой биомаркеров [8, 57–62].

Публикации последних лет содержат большое число исследований, посвященных анализу биомар-

керов и их пригодности для использования в процессе биологической терапии БА [8, 57–63].

Так, в ретроспективном исследовании M. Lampalo и соавт. сравнивали эффект от терапии омализумабом, реслизумабом, бенрализумабом, меполизумабом у больных тяжелой БА ($n = 74$). Пациенты наблюдались в течение 24 мес. Ответ на терапию оценивали с помощью теста контроля астмы (АСТ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), FeNO, количества эозинофилов и IgE в крови, числа обострений и потребности в ГКС. Результаты показали, что лечение как анти-IgE, так и анти-ИЛ-5-моноклональными антителами позволяет снизить частоту обострений, объем терапии ГКС и повысить показатели АСТ. При этом авторы указывают на недостаточность информации о динамике воспаления на фоне примененной терапии и связывают это с отсутствием прогностических биомаркеров индивидуального ответа на лечение [57].

N. Contreras и соавт. опубликовали результаты 18-месячного наблюдения взрослых больных тяжелой БА ($n = 67$) на фоне лечения омализумабом ($n = 20$) и меполизумабом ($n = 36$). Клинический эффект подтвержден повышением показателей АСТ и ОФВ1 после терапии, снижением количества эозинофилов в крови и частоты обострений. Методами протеомного и метаболомного анализа выявлена группа метаболитов (арахидоновая, олеиновая, пальмитолеиновая, молочная кислоты, пропионилкарнитин, билирубин, CCL11 и TNFSF10), продемонстрировавших изменения показателей в ответ на терапию только меполизумабом, причем в ассоциации с клиническим улучшением. Данные результаты указывают на различное влияние омализумаба и меполизумаба на метаболомную кинетику воспаления при тяжелой БА. Таким образом, исследование подтверждает необходимость поиска множества биомаркеров воспаления для биологической терапии БА [58].

R. Djukanović и соавт. провели одномоментное открытое исследование, где в течение 16 нед оценивали клиническую эффективность омализумаба у больных тяжелой БА ($n = 216$). При помощи омиксных технологии у больных исследовали 1408 показателей ряда эйкозаноидов и летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, белков в мокроте и моче. В результате применения ковариационных или квантильных регрессионных моделей авторы установили перечень биомаркеров летучих органических соединений и липидов крови, использование которых способно предсказать снижение частоты обострений более чем на 50% при лечении омализумабом ($p < 0,05$). Включение в регрессионную мо-

дель таких маркеров, как количество эозинофилов крови и мокроты, уровень FeNO в выдыхаемом воздухе и сывороточного IgE, не подтвердило их прогностическую ценность в данном исследовании [60].

Поиск биомаркеров для адекватного назначения терапии при тяжелой БА проводят, используя геномные технологии. Так, согласно результатам 12-месячного ретроспективного обсервационного когортного исследования, включающего больных тяжелой ЭА БА ($n = 72$), установлено, что после лечения меполизумабом и бенрализумабом снижались объем терапии ГКС, частота обострений и повысился уровень ОФВ1. Установлена ассоциация аллелей ZNF415 rs1054485-T, IL1RL1 rs1420101-T, FCER1B rs569108-AA с тяжелой БА.

При этом у носителей аллеля ZNF415 rs1054485-T по окончании лечения меполизумабом зарегистрировано снижение частоты обострений ($p = 0,042$), а у носителей аллеля IL1RL1 rs1420101-T – повышение уровня ОФВ1 ($p = 0,023$). Применение бенрализумаба привело к снижению числа обострений у пациентов – носителей аллелей ZNF415 rs1054485-T ($p = 0,073$) и FCER1B rs569108-AA ($p = 0,050$) [61].

Публикация S. Narada и соавт. посвящена исследованию динамики однонуклеотидных полиморфизмов при использовании бенрализумаба у больных тяжелой БА ($n = 72$). Результаты работы свидетельствуют, что после 12 мес лечения бенрализумабом у больных получена позитивная клиническая динамика: повысился уровень ОФВ1, снижались объем терапии ГКС и частота обострений, снизилась экспрессия ключевых генов, участвующих в воспалении неТ2 (IL-8, IL-17RA, CXCR1 и CXCR2). Важным выводом работы является то, что бенрализумаб влияет на Т2- и неТ2-эндотипы БА. Однако для подтверждения роли фармакогенетики для поиска прогностических биомаркеров тяжелой БА необходимы дальнейшие исследования в этой области [62].

Биологическая терапия широко используется при тяжелой БА в детской практике, хотя перечень препаратов для детей имеет возрастные ограничения. Согласно клиническим рекомендациям 2024 г., такие препараты, как омализумаб и меполизумаб, разрешены с 6 лет, дупилумаб – с 12 лет, реслизумаб и бенрализумаб – с 18 лет [8].

Учитывая дефицит исследований по изучению прогностических биомаркеров у детей, в настоящий момент оценка эффективности биологической терапии в детской когорте затруднена [8, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологическая терапия является дорогостоящей стратегией лечения, поэтому существует большой спрос на персонализированные подходы при назна-

чении таргетной терапии при БА. В связи с этим необходимы новые данные о прогностических биомаркерах и биомаркерах болезни, которые являются важной частью научного поиска в пульмонологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tan T., Yang F., Wang Z., Gao F., Sun L. Mediated Mendelian randomization analysis to determine the role of immune cells in regulating the effects of plasma metabolites on childhood asthma. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(30):e38957. DOI: 10.1097/MD.00000000000038957.
2. Kelly A., Lavender P. Epigenetic approaches to identifying asthma endotype. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024;16(2):130–141. DOI: 10.4168/aa.2024.16.2.130.
3. Komlósi Z.I., van de Veen W., Kovács N., Szűcs G., Sokolowska M., O'Mahony L. et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022;85:100995. DOI: 10.1016/j.mam.2021.100995.
4. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytokines of asthma. *Immunity*. 2019;50:975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
5. Rogers L., Jesenak M., Bjermer L., Hanania N.A., Seys S.F., Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir. Med.* 2023;218:107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414.
6. Jackson D.J., Heaney L.G., Humbert M., Kent B.D., Shavit A., Hiljemark L. et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403(10423):271–281. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02284-5.
7. Wenzel S.E. Severe Adult asthma: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021;203(7):809–821. DOI: 10.1164/rccm.202009-3631CI.
8. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.08.2024 № 37). М., 2024:60–65.
9. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K., Bakirtas A., Bjermer L., Custovic A. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835–1851. DOI: 10.1111/all.13806.
10. Levy M.L., Bacharier L.B., Bateman E., Boulet L.P., Brightling C., Buhl R. et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023;33(1):7. DOI: 10.1038/s41533-023-00330-1.
11. Malinovschi A., Rydell N., Fujisawa T., Borres M.P., Kim C.K. Clinical potential of eosinophil-derived neurotoxin in asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023;11(3):750–761. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.046.
12. Laidlaw T.M., Menzies-Gow A., Caveney S., Han J.K., Martin N., Israel E. et al. Tezepelumab efficacy in patients with severe, uncontrolled Asthma with comorbid nasal polyps in NAVIGATOR. *J. Asthma Allergy*. 2023;16:915–932. DOI: 10.2147/JAA.S413064.
13. Van Hulst G., Bureau F., Desmet C.J. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: endotypes or plasticity? *Int. J.*

- Mol. Sci.* 2021;22(18):10150. DOI: 10.3390/ijms221810150.
14. Ali M.M., Wolfe M.G., Mukherjee M., Radford K., Patel Z., White D. et al. A sputum bioassay for airway eosinophilia using an eosinophil peroxidase aptamer. *Sci. Rep.* 2022;12:22476. DOI: 10.1038/s41598-022-26949-7.
 15. Tang M., Charbit A.R., Johansson M.W., Jarjour N.N., Denlinger L.C., Raymond W.W. et al. National heart lung and blood institute severe Asthma Research Program Utility of eosinophil peroxidase as a biomarker of eosinophilic inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2024;154(3):580–591.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.03.023.
 16. Agache I., Eguiluz-Gracia I., Cojanu C., Laculiceanu A., Del Giacco S., Zemelka-Wiacek M. et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy.* 2021;76(11):3390–3407. DOI: 10.1111/all.15054.
 17. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S. et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Med. J.* 2022;135(10):1141–1155. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001990.
 18. Pérez de Llano L., Dacal Rivas D., Blanco Cid N., Martin Robles I. Phenotype-guided asthma therapy: an alternative approach to guidelines. *J. Asthma Allergy.* 2021;14:207–217. DOI: 10.2147/JAA.S266999.
 19. Plavsic A., Bonaci-Nikolic B., Milenkovic B., Miskovic R., Kusic N., Dimitrijevic M. et al. Asthma inflammatory phenotypes: how can we distinguish them? *J. Clin. Med.* 2024;13(2):526. DOI: 10.3390/jcm13020526.
 20. Yang D., Han Z., Oppenheim J.J. Alarmins and immunity. *Immunol. Rev.* 2017;280:41–56. DOI: 10.1111/imr.12577.
 21. Amat F., Labbé A. Biomarkers for severe allergic asthma in children: could they be useful to guide disease control and use of omalizumab? *Expert Rev. Respir. Med.* 2018;12(6):475–482. DOI: 10.1080/17476348.2018.1475233.
 22. Longo C., Blais L., Brownell M., Quail J.M., Sadatsafavi M., Forget A. et al. Association between asthma control trajectories in preschoolers and disease remission. *Eur. Respir. J.* 2021;57:2001897. DOI: 10.1183/13993003.01897-2020.
 23. Ogulur I., Pat Y., Ardicli O., Barletta E., Cevhertas L., Fernandez-Santamaria R. et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy.* 2021;76:3659–3686. DOI: 10.1111/all.15089.
 24. Tota M., Lacwik J., Laska J., Sędek Ł., Gomułka K. The role of eosinophil-derived neurotoxin and vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of eosinophilic asthma. *Cells.* 2023;12(9):1326. DOI: 10.3390/cells12091326.
 25. Janulaityte I., Januskevicius A., Kalinauskaitė-Zukauske V., Palacionyte J., Malakauskas K. Asthmatic eosinophils promote contractility and migration of airway smooth muscle cells and pulmonary fibroblasts *in vitro*. *Cells.* 2021;10(6):1389. DOI: 10.3390/cells10061389.
 26. Tsuda T., Maeda Y., Nishide M., Koyama S., Hayama Y., Nojima S. et al. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity. *Int. Immunol.* 2019;31:33–40. DOI: 10.1093/intimm/dxy061.
 27. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
 28. Xu L., Huang X., Chen Z., Yang M., Deng J. Eosinophil peroxidase promotes bronchial epithelial cells to secrete asthma-related factors and induces the early stage of airway remodeling. *Clin. Immunol.* 2024;263:110228. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110228.
 29. Tony S.R., Haque N., Siddique A.E., Khatun M., Rahman M., Islam Z. et al. Elevated serum periostin levels among arsenic-exposed individuals and their associations with the features of asthma. *Chemosphere.* 2022;298:134277. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.134277.
 30. Baldo D.C., Romaldini J.G., Pizzichini M.M.M., Cançado J.E.D., Dellavance A., Stirbulov R. Periostin as an important biomarker of inflammatory phenotype T2 in Brazilian asthma patients. *J. Bras Pneumol.* 2023;49(1):e20220040. DOI: 10.36416/18063756/e20220040.
 31. Takahashi K., Meguro K., Kawashima H., Kashiwakuma D., Kagami S.I., Ohta S. et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J. Asthma.* 2019;56(3):236–243. DOI: 10.1080/02770903.2018.1455855.
 32. Panettieri R.A. Jr., Sjöbring U., Péterffy A., Wessman P., Bowen K., Piper E. et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir. Med.* 2018;6(7):511–525. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X.
 33. Ono J., Takai M., Kamei A., Ohta S., Nair P., Izuhara K. et al. A novel assay for improved detection of sputum periostin in patients with asthma. *PloS One.* 2023;18(2):e0281356. DOI: 10.1371/journal.pone.0281356.
 34. Kumar K., Singh M., Mathew J.L., Vaidya P.C., Verma Attri S. Serum periostin level in children with bronchial asthma. *Indian. J. Pediatr.* 2023;90(5):438–442. DOI: 10.1007/s12098-022-04282-1.
 35. Макаревич А.Э. Клинические аспекты тяжелой бронхиальной астмы. *Лечебное дело.* 2023;3(86):7–23.
 36. Чулков В.С., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Использование в клинической практике метода индуцированной мокроты у пациентов с бронхиальной астмой. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(5–2):42–55. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.5.
 37. Gonem S., Berair R., Singapuri A., Hartley R., Laurençin M.F.M., Bacher G. et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: A single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2016;4:699–707. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30179-5.
 38. Nair P., O'Byrne P.M. The interleukin-13 paradox in asthma: Effective biology, ineffective biologicals. *Eur. Respir. J.* 2019;53(2):1802250. DOI: 10.1183/13993003.02250-2018.
 39. Hanania N.A., Noonan M., Corren J., Korenblat P., Zheng Y., Fischer S.K. et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: Pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax.* 2015;70:748–756. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2014-206719.
 40. Aldakheel F.M., Thomas P.S., Bourke J.E., Matheson M.C., Dharmage S.C., Lowe A.J. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath con-

- densate: a systematic review. *Allergy*. 2016;71(6):741–757. DOI: 10.1111/all.12865.
41. Van Veen I.H., Ten Brinke A., Sterk P.J., Sont J.K., Gauw S.A., Rabe K.F. et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.* 2008;32(2):344–349. DOI: 10.1183/09031936.00135907.
 42. Van Veen I.H., Ten Brinke A., Sterk P.J., Sont J.K., Gauw S.A., Rabe K.F. et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(11):1102–1108. DOI: 10.1164/rccm.201204-0587OC.
 43. Loureiro C.C., Duarte I.F., Gomes J., Carrola J., Barros A.S., Gil A.M. et al. Urinary metabolomic changes as a predictive biomarker of asthma exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(1):261–3.e1–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.004.
 44. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018;4:10. DOI: 10.1186/s40733-018-0047-4.
 45. Cowan D.C., Taylor D.R., Peterson L.E., Cowan J.O., Palmay R., Williamson A. et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(4):877–883.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.026.
 46. Chung K.F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24(1):4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
 47. Papi A., Saetta M., Fabbri L. Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? *Eur. Respir. J.* 2017;49(2):1700053. DOI: 10.1183/13993003.00053-2017.
 48. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G., Scott R.J., Gibson P.G. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(1):153–160, 160.e1–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.024.
 49. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
 50. Bartel D.P. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136:215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
 51. Kyaly M.A., Sanchez-Elsner T., He P., Sones C.L., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R.J. Circulating miRNAs-A potential tool to identify severe asthma risk? *Clin. Transl. Allergy*. 2021;11(4):e12040. DOI: 10.1002/cla2.12040.
 52. Atashbaste M., Mortaz E., Mahdavian S.A., Jamaati H., Allameh A. Expression levels of plasma exosomal miR-124, miR-125b, miR-133b, miR-130a and miR-125b-1-3p in severe asthma patients and normal individuals with emphasis on inflammatory factors. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021;17(1):51. DOI: 10.1186/s13223-021-00556-z.
 53. Cañas J.A., Valverde-Monge M., Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Gil-Martínez M., García-Latorre R. et al. Serum microRNAs as tool to predict early response to Benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J. Pers. Med.* 2021;11(2):76. DOI: 10.3390/jpm11020076.
 54. Gil-Martínez M., Lorente-Sorolla C., Rodrigo-Muñoz J.M., Lendínez M.Á., Núñez-Moreno G., de la Fuente L. et al. Analysis of differentially expressed microRNAs in serum and lung tissues from individuals with severe asthma treated with oral glucocorticoids. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1611. DOI: 10.3390/ijms24021611.
 55. Heffler E., Allegra A., Pioggia G., Picardi G., Musolino C., Gangemi S. MicroRNA profiling in asthma: potential biomarkers and therapeutic targets. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;57(6):642–650. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0231TR.
 56. Lacedonia D., Palladino G.P., Foschino-Barbaro M.P., Scioscia G., Carpagnano G.E. Expression profiling of miRNA-145 and miRNA-338 in serum and sputum of patients with COPD, asthma, and asthma-COPD overlap syndrome phenotype. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12:1811–1817. DOI: 10.2147/COPD.S130616.
 57. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of biologics in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199(4):433–445. DOI: 10.1164/rccm.201810-1944CI.
 58. Lampalo M., Štajduhar A., Rnjak D., Safić Stanić H., Popović-Grle S. Effectiveness of biological therapy in severe asthma: a retrospective real-world study. *Croat. Med. J.* 2025;66(1):3–12. DOI: 10.3325/cmj.2025.66.3.
 59. Contreras N., Escolar-Peña A., Delgado-Dolset M.I., Fernández P., Obeso D., Izquierdo E. et al. Multiomic integration analysis for monitoring severe asthma treated with mepolizumab or omalizumab. *Allergy*. 2025;80(7):1899–1911. DOI: 10.1111/all.16434.
 60. Djukanović R., Brinkman P., Kolmert J., Gomez C., Schofield J. et al. Biomarker Predictors of Clinical Efficacy of the Anti-IgE Biologic Omalizumab in Severe Asthma in Adults: Results of the SoMOSA Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024;210(3):288–297. DOI: 10.1164/rccm.202310-1730OC.
 61. Rojo-Tolosa S., Sánchez-Martínez J.A., Caballero-Vázquez A., Pineda-Lancheros L.E., González-Gutiérrez M.V., Pérez-Ramírez C. et al. Single nucleotide polymorphisms as biomarkers of mepolizumab and benralizumab treatment response in severe eosinophilic asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(15):8139. DOI: 10.3390/ijms25158139.
 62. Harada S., Sasano H., Ueda S., Sandhu Y., Abe S., Tanabe Y. et al. Skin surface lipid-RNA profile obtained from patients with severe asthma after benralizumab treatment. *J. Asthma Allergy*. 2024;17:1103–1113. DOI: 10.2147/JAA.S490832.
 63. Hillson K., Saglani S., Bush A. The new biologic drugs: which children with asthma should get what? *Pediatr. Pulmonol.* 2024;59(12):3057–3074. DOI: 10.1002/ppul.27218.

Информация об авторах

Юдина Екатерина Олеговна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, врач-педиатр, СибГМУ, г. Томск, yudina.eo@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1761-553X>

Мелентьева Анастасия Павловна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, anastasiaymelenteva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-5600-5760>

Шевелев Иван Юрьевич – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, shevelev.iy@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0001-3040-2647>

Огородова Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, edu@tomsk.gov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Федорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе и последипломной подготовке, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

(✉) **Мелентьева Анастасия Павловна**, anastasiymelenteva@gmail.com

Поступила в редакцию 17.07.2025;
одобрена после рецензирования 18.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616.62-003.7-036:616/618-008-03
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-213-219>

Особенности течения уролитиаза на фоне коморбидной патологии

Шиловская К.Ю., Леонова Д.И., Бощенко В.С., Лозовский М.С., Беспалова И.Д.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
 Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Мочекаменная болезнь является распространенным заболеванием мочевыделительной системы. Нередко заболевание приобретает рецидивирующий характер с быстрым ростом конкрементов, склонностью к образованию коралловидных и множественных камней, возникновением неотложных состояний и инвалидизации особенно у пациентов на фоне метаболических нарушений.

Представлен клинический случай пациента с длительным анамнезом рецидивирующей мочекаменной болезни, развившейся на фоне коморбидной патологии, ассоциированной с метаболическим синдромом, осложненными хронической болезнью почек. Анализ случая подчеркивает ключевую роль метаболических нарушений в прогрессировании нефролитиаза и почечной дисфункции. Описаны особенности хирургического лечения у коморбидного пациента с акцентом на соблюдение принципа «золотого часа» и минимизации рисков. Подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода, ранней метаболической коррекции и системной метафилактики для предотвращения рецидивов камнеобразования и снижения риска развития хронической болезни почек у данной категории пациентов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболический синдром, коморбидная патология, хроническая болезнь почек

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Шиловская К.Ю., Леонова Д.И., Бощенко В.С., Лозовский М.С., Беспалова И.Д. Особенности течения уролитиаза на фоне коморбидной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):213–219. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-213-219>.

Clinical features of urolithiasis in patients with comorbid conditions

Shilovskaya K.Yu., Leonova D.I., Boshchenko V.S., Lozovskiy M.S., Beshpalova I.D.

Siberian State Medical University (SibSMU)
 2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Urolithiasis is a common disorder of the urinary system. The disease often becomes recurrent, characterized by rapid calculus growth, a trend toward staghorn and multiple stone formation, emergency complications, and disability – particularly in patients with metabolic disorders.

✉ Шиловская Ксения Юрьевна, shilovskaya.ky@ssmu.ru

This article presents a clinical case of a patient with a long history of recurrent urolithiasis that developed against the background of comorbid pathology associated with metabolic syndrome and complicated by chronic kidney disease. The case analysis highlights the crucial role of metabolic disorders in the progression of nephrolithiasis and renal dysfunction. The paper describes specific features of surgical treatment in comorbid patients, emphasizing adherence to the “golden hour” principle and risk minimization. It underscores the necessity of a multidisciplinary approach, early metabolic correction, and systemic metaphylactic measures to prevent stone recurrence and reduce the risk of chronic kidney disease development in this patient category.

Keywords: urolithiasis, metabolic syndrome, comorbidity, chronic kidney disease

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Shilovskaya K.Yu., Leonova D.I., Boshchenko V.S., Lozovskiy M.S., Beshpalova I.D. Clinical features of urolithiasis in patients with comorbid conditions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):213–219. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-213-219>.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний мочевыделительной системы, затрагивающей около 10% населения мира [1]. В Российской Федерации заболеваемость МКБ достигает 5–7% с ежегодным приростом на 1–2%. Высокая распространенность заболевания в популяции трудоспособного возраста [2] позволяет рассматривать его не только как медицинскую, но и как социально-экономическую проблему. Нередко заболевание приобретает рецидивирующий характер с быстрым ростом конкрементов, склонностью к образованию коралловидных и множественных камней, возникновением неотложных состояний и инвалидизации, особенно у пациентов на фоне метаболических нарушений. При этом существующие способы удаления конкрементов не избавляют пациента от повторного уролитиаза [3].

В настоящее время большинство исследователей уверены в том, что МКБ следует рассматривать как ассоциированное с метаболическим синдромом (МС) заболевание с доказанным участием его компонентов в механизмах камнеобразования [4]. Компоненты МС (инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гиперурикемия и др.) определяют сегодня тяжелое течение ассоциированной с ним патологии, влияя на уровень инвалидизации и смертности, способствуя существенному снижению качества жизни населения [5, 6].

Особого внимания заслуживает роль мочекаменной болезни как независимого фактора риска хронической болезни почек (ХБП). Рецидивирующее камнеобразование, обструкция мочевых путей и хроническое воспаление приводят к повреждению почечной паренхимы, интерстициальному фибро-

зу и прогрессирующему снижению функции почек в сочетании с компонентами метаболического синдрома и другой ассоциированной патологией (атеросклероз, сахарный диабет (СД)), увеличивает риск развития ХБП.

На примере клинического наблюдения пациента с рецидивирующим течением МКБ на фоне ассоциированных с МС заболеваний показано сложное взаимодействие коморбидных состояний, характеризующееся взаимным отягощением, усугубляющим неблагоприятный исход.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 69 лет, 02.06.2025 госпитализирован в урологическое отделение для планового хирургического лечения с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Камни обеих почек. Коралловидный конкремент справа, К4.

Анамнез по мочекаменной болезни отягощен. Первый эпизод зафиксирован 30 лет назад с самостоятельным отхождением камня из правой почки. В последующие годы заболевание приобрело рецидивирующее течение с эпизодами камневыделения с обеих сторон до 2–3 раз в год. В 2017 г. выполнена перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) справа, достигнута 100%-я эффективность по критерию SFR (stone-free rate). Анализ состава камня выявил оксалат кальция (90%) и карбонат-апатит (10%). В 2019 г. при обследовании вновь был обнаружен камень в правой почке, но попытка его растворения в амбулаторных условиях в течение месяца с помощью препарата калия цитрат + натрия цитрат + лимонная кислота не дала результатов. Было рекомендовано хирургическое вмешательство, которое произведено при настоящей госпитализации.

Из анамнеза жизни известно, что пациент длительно наблюдается у терапевта по поводу хрони-

ческих заболеваний: ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения (функциональный класс I), постинфарктный кардиосклероз от 2016 г., состояние после стентирования передней нисходящей артерии в 2017 г. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, контролируемая АГ. Ожирение II степени. Дислипидемия. Гиперурикемия. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I степени с сохраненной фракцией выброса (63%). Сахарный диабет 2-го типа (гликированный гемоглобин – 9,25%). Нефропатия смешанного генеза. Хроническая болезнь почек С4 (скорость клубочковой фильтрации, СКФ – 25 мл/мин).

На постоянной основе принимает лекарственные препараты: дапаглифлозин 10 мг, инсулин детемир 12 × 12 ЕД, инсулин глутизин 8 × 10 × 8 ЕД, лозартан 50 мг, бисопролол 5 мг, аллопуринол 300 мг.

Объективно: помимо стандартного физикального обследования, проводилось расширенное измерение антропометрических параметров для оценки степени

ожирения и характера распределения жировой ткани. Рост 164 см, масса тела – 102 кг, расчет индекса массы тела – 37,9 кг/м², что соответствует ожирению II степени; окружность талии – 115 см, окружность бедер – 100 см, сагиттальный абдоминальный диаметр – 28 см характеризуют абдоминальное ожирение.

Результаты биохимического анализа крови от 26.05.2025: креатинин – 150,5 мкмоль/л (СКФ 25 мл/мин), глюкоза – 11,0 ммоль/л, мочевая кислота – 0,38 ммоль/л, триглицериды – 2,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 2,08 ммоль/л, кальций общий – 2,7 ммоль/л, магний – 0,56 ммоль/л.

Кислотность суточной мочи (pH) от 03.06.2025 составила 5,5; микроальбуминурия – 300 мг/сут. Бактериальной микрофлоры не найдено.

Результаты спиральной компьютерной томографии органов забрюшинного пространства от 14.02.2025: справа коралловидный конкремент, заполняющий ее форму. 39 × 35 × 20 мм, 460 НУ. Слева в верхней группе чашечек конкремент 5 × 7 мм, 300 НУ (рис. 1).

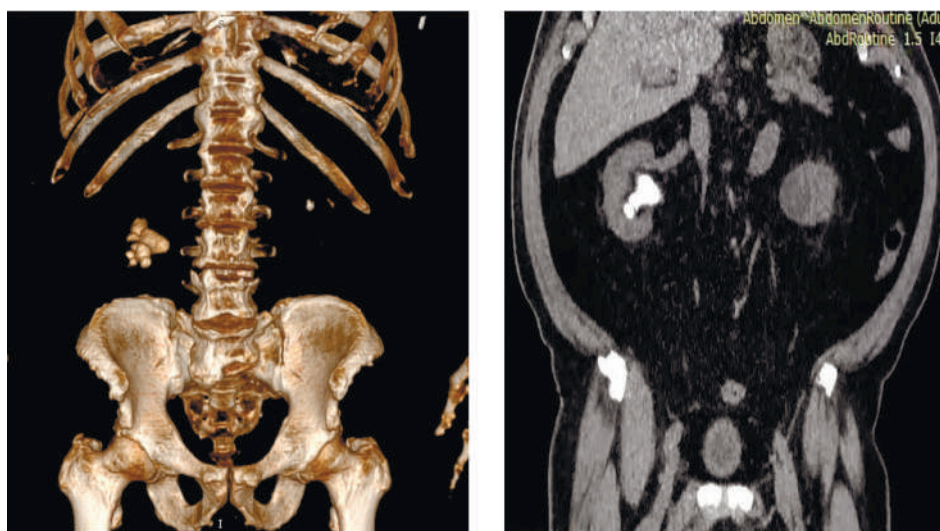


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография органов забрюшинного пространства от 14.02.2025: справа – коралловидный конкремент (39 × 35 × 20 мм, 460 НУ), заполняющий ее форму; слева в верхней группе чашечек – конкремент 5 × 7 мм, 300 НУ

По нефролитометрической шкале S.T.O.N.E. сложность случая оценивалась в 11 баллов (высокий уровень).

Для оценки кардиометаболического статуса пациенту проведена непрямая калориметрия с использованием оборудования COSMED (Италия). Определены следующие показатели в состоянии покоя: потребление кислорода (VO₂) – 354 мл/мин, выделение углекислого газа (VCO₂) – 266 мл/мин, дыхательный коэффициент (RQ) – 0,75 (VCO₂/VO₂), расход энергии в покое (REE) – 2405 ккал/сут. Полученные данные демонстрируют выраженное снижение аэробной способности, нарушение метаболи-

ческой гибкости и признаки гиперметаболического состояния, что характерно для ожирения и инсулинорезистентности и свидетельствует о выраженном снижении кардиореспираторной выносливости.

Пациенту выполнена ПНЛТ справа в положении на животе. Бужирование пункционного канала до 24 Ch (рис. 2).

Для дробления камня применялся комбинированный метод с использованием тулевого лазерного FiberLase U2 и электроимпульсного «Уролит 105М» литотрипторов, выполнена дезинтеграция коралловидного конкремента на отломки, фрагменты извлечены щипцами.

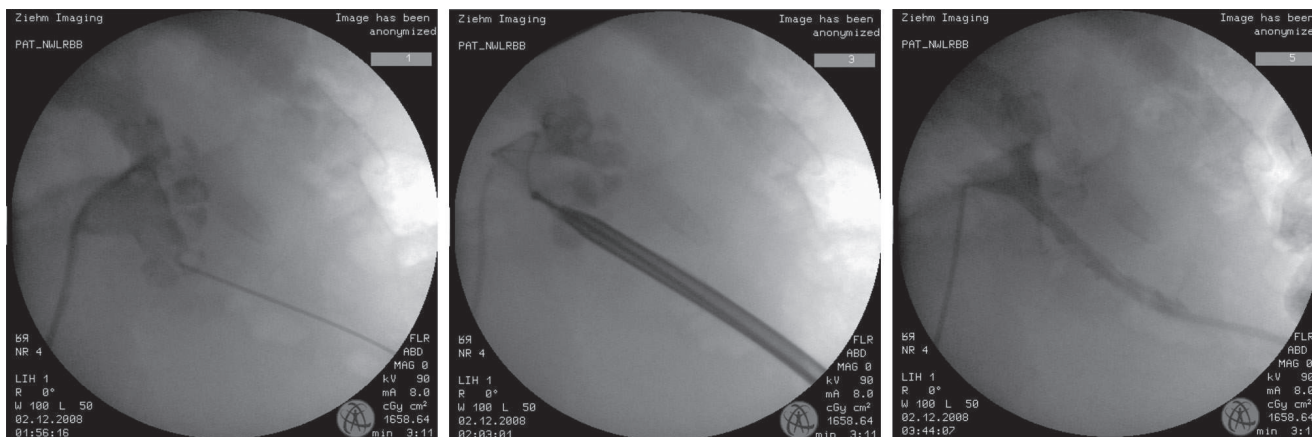


Рис. 2. Интраоперационная рентгенограмма (С-дуга) при ПНЛП справа

Во время ревизии верхней группы чашечек обнаружен остаточный фрагмент конкремента до 6 мм в диаметре. Полная визуализация и удаление оказались невозможными вследствие анатомических особенностей чашечно-лоханочной системы, ограниченной подвижности инструментов и высокого риска травматизации почечной паренхимы.

С учетом длительности операции более 2 ч, высокого операционного риска (ASA III), сниженной почечной функции и высокого риска инфекционных осложнений, принято решение о прекращении оперативного вмешательства с установкой нефростомического дренажа. В раннем послеоперационном периоде пациенту назначена пролонгированная антибиотикопрофилактика для предотвращения инфекционных осложнений. Послеоперационный период протекал без осложнений. Нефростомический дренаж удален на 2-е сут с восстановлением нормального пассажа мочи. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сут после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует классический пример тяжелой коморбидной патологии, где МКБ развивается на фоне развернутой клинической картины метаболического синдрома. У пациента выявлены все ключевые компоненты МС: абдоминальное ожирение, СД 2-го типа, АГ, дислипидемия, гиперурикемия. Это сочетание создало идеальные условия для формирования рецидивирующего нефролитиаза с развитием хронической болезни почек [3].

Ключевым аспектом данного наблюдения является выраженное взаимное отягощение коморбидных состояний. Особого внимания заслуживает системный характер поражения, проявившийся формированием кардиоренального синдрома 2-го типа

(сочетание ИБС, ХСН I степени и ХБП С4) и метаболических нарушений (СД 2-го типа, дислипидемия и гиперурикемия).

Согласно исследованию Quebec Cardiovascular Study, риск развития ИБС у мужчин с МС в 20 раз выше, чем в общей популяции. В основе патогенеза сердечно-сосудистых осложнений лежат макро- и микрососудистые повреждения. Макрососудистые изменения связаны с атеросклерозом, формирующимся под влиянием окисленных ЛПНП, которые запускают провоспалительную реакцию в сосудистой стенке с участием иммуннокомпетентных клеток и синтезируемых ими цитокинов. У пациентов с СД 2-го типа и дислипидемией усиливается образование свободных радикалов кислорода, что снижает синтез оксида азота и простагличина, способствуя вазоконстрикции и прогрессированию атеросклероза [7].

Кроме того, поражение почечных артерий при генерализованном атеросклерозе у пациентов с СД 2-го типа встречается чаще в возрасте старше 60 лет. Ретроспективные данные ангиографических исследований подтверждают распространенное поражение коронарных, брахиоцефальных, почечных и периферических артерий [8].

Единым звеном патогенеза МКБ и вышеперечисленной коморбидной патологии является воспаление и свободно-радикальное окисление, приводящее к повреждению почечных канальцев и формированию бляшек Рэндалла, которые служат основой для последующего отложения кристаллов, инициируя нефролитиаз [9].

Хроническая сердечная недостаточность, связанная с АГ, ИБС, и ХБП, сопряженная с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вначале носят компенсаторный характер, но в дальнейшем приводят к ремоделированию сердца и почек с развитием фиброза [10].

Особое внимание заслуживает быстрое формирование коралловидного камня, характерное для пациентов с заболеваниями, ассоциированными с МС [11]. Это связано с хроническим закислением мочи и нарушением метаболизма кальция [12]. Микроальбуминурия и снижение СКФ до 25 мл/мин указывают на значительное повреждение почечной паренхимы и подтверждает взаимосвязь МКБ и ХБП [13].

Согласно современным данным, риск развития МКБ у больных с МС повышается в 2–3 раза, при этом у 50–60% из них наблюдается рецидивирующее течение заболевания [14]. Особую тревогу вызывает тот факт, что сочетание этих патологий в 3 раза увеличивает риск развития ХБП по сравнению с изолированным течением МКБ [13]. Патогенез этого взаимодействия включает несколько ключевых аспектов. Центральное место в этом взаимодействии занимает инсулинорезистентность, приводящая к снижению экскреции цитрата и развитию гиперкальциурии вследствие нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза [12].

Важную роль в патогенезе играет гиперурикемия, которая не только способствует кристаллизации уратов, но и активирует тубулоинтерстициальное воспаление [15]. Повышенный уровень мочевой кислоты является значимым фактором развития и прогрессирования ХБП, что обусловлено формированием АГ на фоне эндотелиальной дисфункции и снижением продукции оксида азота. Отложение кристаллов мочевой кислоты в ишемизированных участках почечной ткани на фоне повышенного артериального давления приводит к повреждению почечной паренхимы [16]. При этом высокий уровень мочевой кислоты сам по себе может свидетельствовать о снижении почечной функции в связи с нарушением ее экскреции [17].

Абдоминальное ожирение как компонент МС самостоятельно способствует снижению почечной функции через комплекс механизмов. В условиях хронических гемодинамических и метаболических нарушений происходит повышенная продукция эндотелина-1, который вызывает выраженный спазм эфферентных артериол и повышение внутривисцерального давления. Одновременно, обладая свойствами фактора роста, эндотелин-1 стимулирует пролиферацию клеточных элементов почечной ткани, что приводит к развитию олигонефронии, гипертрофии сохранившихся нефронов и в конечном итоге способствует гломерулосклерозу и прогрессированию ХБП [18].

Дополнительным фактором риска является дислипидемия, изменяющая литогенные свойства мочи за счет развития гипероксалурии, гиперкальциурии и гиперфосфатурии на фоне гипоцитратурии. Эти изме-

нения существенно повышают риск камнеобразования и усугубляют повреждение почечной ткани [19]. Данные процессы объясняют, почему у пациентов с МС и МКБ снижение СКФ достигает 5–8 мл/мин/год, что в 4–5 раз превышает аналогичный показатель у больных без метаболических нарушений [20].

Известно также, что у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, нефролитиаз встречался в 1,5 раза чаще, а скорость падения СКФ может составлять 4 мл/мин/год [21]. У пациентов с МС значительно в 3–4 раза чаще формируются коралловидные конкременты, чем в общей популяции [12]. Отмечается быстрое прогрессирование почечной дисфункции: 5-летний риск терминальной ХБП составляет 15–20% против 3–5% у пациентов без МС [22]. Также характерно раннее появление микроальбуминурии, которая служит маркером как диабетической, так и урат-индуцированной нефропатии [23]. В исследовании GUBBIO отмечено, что увеличение ИМТ на 4 кг/м² увеличивает экскрецию альбумина в 1,83 раза у мужчин [18].

Особое внимание в представленном клиническом случае вызывает отсутствие последовательной метафилактики на протяжении 30-летнего анамнеза заболевания. У пациента имелись все показания для агрессивной метафилактики: рецидивирующий нефролитиаз, метаболический ацидоз (pH 5,5), сопутствующие метаболические нарушения [11, 14]. Несмотря на рецидивирующий характер нефролитиаза (2–3 эпизода в год) и выявленные метаболические нарушения пациент получал лишь эпизодическую терапию (Блемарен в течение 1 мес), что явно недостаточно для вторичной профилактики. Этот факт отражает системные проблемы в современной урологической практике.

По данным исследования Urologists' Attitudes on Metabolic Evaluation (NAME, 2021), только 38% урологов регулярно назначают метаболическое обследование после первого эпизода МКБ [24]. В 72% случаев ограничиваются анализом состава камня без оценки литогенных факторов мочи [24]. Метафилактика должна стать обязательным компонентом лечения всех пациентов с МКБ, особенно при наличии метаболических нарушений. Своевременное начало профилактических мероприятий – наиболее эффективный способ предотвращения тяжелых осложнений, включая терминальную ХБП.

Проведенное оперативное вмешательство в объеме ПНЛТ у данного пациента с коралловидным нефролитиазом и заболеваниями, ассоциированными с МС, продемонстрировало ряд важных клинических аспектов. У пациента имеется тяжелая коморбидная патология, что требовало минимизации интраопе-

рационных рисков [25, 26]. Ограничение времени активного вмешательства 2 ч было обоснованным решением, учитывая высокий операционный риск (ASA III) и сниженную почечную функцию (СКФ 25 мл/мин), установка нефростомического дренажа обеспечила адекватный отток мочи.

Важно отметить, что в современной урологии при ПНЛТ рекомендуется соблюдение правила «золотого часа» – достижение максимальной эффективности дробления конкремента в течение первого часа операции, что снижает риск осложнений и улучшает отдаленные результаты [25]. Отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, быстрое восстановление самостоятельного пассажа мочи и стабильные показатели почечной функции подтвердили правильность выбранной тактики, сочетающей достаточную радикальность вмешательства с безопасностью для пациента [27]. Однако наличие остаточного фрагмента указывает на необходимость дальнейшего наблюдения и возможного повторного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом, являются значимыми факторами риска рецидивирующего течения МКБ и прогрессирования ХБП. Данный клинический случай актуализирует важность своевременной диагностики метаболических расстройств и их коррекции для эффективной вторичной профилактики заболеваний ассоциированных с МС, включая МКБ, предотвращения терминальной почечной недостаточности и улучшения качества жизни.

Медицинское сопровождение пациентов с МКБ на фоне коморбидной патологии требует междисциплинарного подхода с участием урологов, терапевтов, нефрологов и эндокринологов и др. Своевременная коррекция метаболических нарушений и эффективная профилактика рецидивов камнеобразования могут существенно замедлить прогрессирование хронической болезни почек у этой категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Braun T., Bittner A., Guttman A., Reichert M.C., Schneider M.P., Gasser T. Epidemiology and risk factors of kidney stones in the world: an update of the global burden. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1048. DOI: 10.3390/jcm12031048.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2020:336.
3. Shen Z., Xie L., Luo D., Xie H., Chen H., Liu C. Incidence of metabolic syndrome in patients with unilateral or bilateral staghorn renal stones and its impact on percutaneous nephrolithotomy outcomes. *BMC Urol*. 2024;24(1):142. DOI: 10.1186/s12894-024-01526-4.
4. Thomas G., Sehgal A.R., Kashyap S.R., Srinivas T.R., Kirwan J.P., Navaneethan S.D. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011;6(10):2364–2373. DOI: 10.2215/CJN.02180311.
5. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Осихов И.А. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):5–15.
6. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(6):17–20.
7. Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Зелвеян П.А. Метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):106–110.
8. Амосова М.В., Гурова О.Ю. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа: только ли диабетическая нефропатия? *Клиническая нефрология*. 2017;4(4):72–76.
9. Просянкин М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Константинова О.В. и др. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;3(3):34–41.
10. Шутов А.М. Консилиум. *Нефрология/Кардиология/Онкология/Дерматовенерология*. 2015;1(131):20–24.
11. Wong Y.V., Cook P., Somani B.K. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int. J. Endocrinol*. 2015;2015:570674. DOI: 10.1155/2015/570674.
12. Cupisti A., Meola M., D'Alessandro C., Bernabini G., Pasquali E., Carpi A. et al. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed. Pharmacother*. 2007;61(1):86–90. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.09.012.
13. Rule A.D., Roger V.L., Melton L.J. 3rd, Bergstralh E.J., Li X., Peyser P.A. et al. Kidney stones associate with increased risk for chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;4(4):804–808. DOI: 10.2215/CJN.05811108.
14. Ferraro P.M., Taylor E.N., Eisner B.H., Gambaro G., Rimm E.B., Mukamal K.J. et al. Metabolic syndrome and the risk of recurrent nephrolithiasis: results from the Nurses' Health Study II. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2013;8(8):1330–1336. DOI: 10.2215/CJN.04510413.
15. Jung S.W., Kim S.M., Kim Y.G., Lee S.H., Moon J.Y. Uric acid and inflammation in kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2020;318(6):F1327–F1340. DOI: 10.1152/ajprenal.00272.2019.
16. Миронова О.Ю. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1426–1430. DOI: 10.2644/2/00403660.2022.12.201999.
17. Максудова А.Н., Халфина Т.Н., Альмухаметова А.И. На приеме пациент с гиперурикемией и хронической болезнью почек: особенности ведения в соответствии с российскими рекомендациями. *Терапия*. 2023;3(3):129–135. DOI: 10.18565/therapy.2023.3.129-135.

18. Садулаева И.А., Васюк Ю.А., Трофименко О.С., Ющук Е.Н., Иванова С.В., Шупенина Е.Ю. и др. Ожирение при метаболическом синдроме и почечная дисфункция. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):93–98. DOI: 10.17116/terarkh201688693-98.
19. Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Цой А.В., Тетенева А.В., Месько П.Е. и др. Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(4):123–130. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-123-130.
20. Keddis M.T., Rule A.D. Nephrolithiasis and loss of kidney function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013;22(4):390–396. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32836214b9.
21. Роюк Р.В., Яровой С.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы. *Клиническая нефрология*. 2021;9(3):52–61. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-52-61.
22. Alexander R.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N., Bello A., Morgan C., Samuel S. et al. Progression to ESRD in stone formers. *Kidney Int.* 2016;89(5):1177–1185. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.015.
23. Шадеркина В.А., Дзеранов Н.К., Просянкин М.Ю. Почечная дисфункция при сочетании мочекаменной болезни и метаболического синдрома. *Нефрология*. 2023;27(1):56–64. DOI: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-56-64.
24. Karagöz M.A., Güven S., Tefik T., Gökçe M.İ., Kiremit M.C., Atar F.A. et al. Attitudes of urologists on metabolic evaluation for urolithiasis: outcomes of a global survey from 57 countries. *Urolithiasis*. 2022;50(6):711–720. DOI: 10.1007/s00240-022-01362-x.
25. Desai M., Jain P., Ganpule A., Sabnis R., Patel S., Shrivastav P. Developments in technique and technology: the effect on the results of percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi. *BJU Int.* 2009;104(4):542–548. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08472.x.
26. Abouelgreed T.A., Ismail H., Ali S.S., Koritenah A.K., Badran Y., Ali M. et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotripsy in comorbid patients: a 3-year prospective observational study. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2023;95(3):11581. DOI: 10.4081/aiua.2023.11581.
27. Российское общество урологов. Клинические рекомендации по мочекаменной болезни. М.: РОУ, 2023:56.

Информация об авторах

Шиловская Ксения Юрьевна – ассистент, ординатор, кафедра общей и детской урологии-андрологии, СибГМУ, г. Томск, shilovskaya.ky@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5545-6347>

Леонова Диана Игоревна – лаборант-исследователь, ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, leonova.di@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0008-5609-3281>

Бощенко Вячеслав Семенович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей и детской урологии-андрологии, СибГМУ, г. Томск, boshchenko.vs@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2448-9870>

Лозовский Максим Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, зав. отделением урологии, СибГМУ, г. Томск, lozovskiy.ms@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6919-606X>

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

(✉) **Шиловская Ксения Юрьевна**, shilovskaya.ky@ssmu.ru

Поступила в редакцию 18.07.2025;
одобрена после рецензирования 26.07.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616.995.122.21-085:615.03

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-220-231>

Современное состояние проблемы терапии описторхоза: празиквантел и соединения растительного происхождения

Перина Е.А.¹, Буйко Е.Е.¹, Иванов В.В.¹, Иванов А.А.^{1,2}, Коротченко Н.В.^{2,3}, Удуд Е.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Биолит» (ООО Биолит)

Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 4, стр. 3

³ Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями
Россия, 634059, г. Томск, ул. Смирнова, 5а

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных стратегий терапии описторхоза. Особое внимание уделяется инвазии печеночным сосальщиком *Opisthorchis felinus*, эндемичным на территории Западной Сибири. Несмотря на длительное применение празиквантела в качестве препарата первой линии, его использование сопряжено с рядом существенных ограничений, включая неэффективность против личиночных стадий и потенциальную резистентность у паразитов. Рассматриваются альтернативные подходы к лекарственной терапии с использованием синтетических препаратов, соединений комбинированного состава и агентов, направленных на специфические метаболические системы паразита. Отдельно приводится исчерпывающий обзор биологически активных веществ растительного происхождения, продемонстрировавших в экспериментах противоописторхозную активность (куркумин, экстракты *Thunbergia laurifolia* и *Allium sativum*, ксантогумол). Ценность этих соединений заключается не только в их потенциальных противопаразитарных свойствах, но и в способности модулировать ключевые патофизиологические процессы на фоне инвазии: подавлять окислительный и нитрозативный стресс, уменьшать выраженность воспалительных реакций и замедлять развитие фиброза гепатобилиарной системы. Наиболее обоснованной стратегией представляется комбинированная терапия, объединяющая противопаразитарное действие празиквантела с разнонаправленными эффектами растительных антиоксидантов и противовоспалительных агентов. Такой подход позволяет повысить эффективность эрадикации паразита, снизить нежелательные побочные эффекты антигельминтной терапии и минимизировать риск развития хронических осложнений инвазии. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований для оптимизации комбинированных схем, разработки систем направленной доставки действующих веществ и поиска новых высокоактивных соединений для преодоления текущих ограничений синтетических антигельминтных лекарственных средств.

Ключевые слова: *Opisthorchis felinus*, антигельминтная терапия, празиквантел, комбинированная терапия, антиоксиданты

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания на оказание государственных услуг от 21.01.2025 № 056-03-2025-100, дополнительного соглашения от 04.04.2025 № 056-03-2025-100/1 с Министерством здравоохранения Российской Федерации: «Разработка нового лекарственного средства на основе природного комплекса фенолгликозидов и арабиногалактанов для терапии трематодозов».

Для цитирования: Перина Е.А., Буйко Е.Е., Иванов В.В., Иванов А.А., Коротченко Н.В., Удуд Е.В. Современное состояние проблемы терапии описторхоза: празиквантел и соединения растительного происхождения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):220–231. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-220-231>.

Current status of opisthorchiasis therapy: praziquantel and plant-derived compounds

Perina E.A.¹, Buyko E.E.¹, Ivanov V.V.¹, Ivanov A.A.^{1,2}, Korotchenko N.V.^{2,3}, Udut E.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Limited Liability Company “Biolit”

3 bld., 4 Akademicheskoy Ave., Tomsk, 634055, Russian Federation

³ Tomsk Regional Center for AIDS and Infectious Disease Prevention and Control

5a Smirnova St., Tomsk, 634059, Russian Federation

ABSTRACT

This lecture examines contemporary therapeutic strategies for opisthorchiasis, focusing on infections caused by the liver fluke *Opisthorchis felinus*, endemic to Western Siberia. While praziquantel remains the first-line treatment, its clinical utility is constrained by several factors, including lack of efficacy against juvenile parasite forms and emerging drug resistance. The discussion explores alternative pharmacological approaches, encompassing novel synthetic agents, combination therapies, and compounds targeting parasite-specific metabolic pathways. Special attention is given to plant-derived bioactive substances with experimentally confirmed anti-opisthorchiasis activity, including curcumin, *Thunbergia laurifolia* and *Allium sativum* extracts, and xanthohumol. These phytochemicals demonstrate dual therapeutic potential: direct antiparasitic effects and modulation of infection-associated pathophysiological processes, such as oxidative/nitrosative stress attenuation, inflammatory response suppression, and hepatobiliary fibrosis progression delay. A synergistic treatment paradigm combining praziquantel's anthelmintic properties with the pleiotropic effects of plant-based antioxidants and anti-inflammatory compounds shows particular promise. This strategy may improve parasite clearance rates, reduce treatment-related adverse events, and prevent chronic complications. Further investigation is warranted to refine combination protocols, develop targeted delivery systems, and identify next-generation anthelmintic compounds capable of addressing the limitations of current synthetic therapies.

Keywords: *Opisthorchis felinus*, anthelmintic therapy, praziquantel, combination therapy, antioxidants

Conflict of interest. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the content of this article.

For citation: Perina E.A., Buyko E.E., Ivanov V.V., Ivanov A.A., Korotchenko N.V., Udut E.V. Current status of opisthorchiasis therapy: praziquantel and plant-derived compounds. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):220–231. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-220-231>.

ВВЕДЕНИЕ

Паразитарные заболевания печени, вызываемые трематодами, цестодами и нематодами, остаются значимой глобальной проблемой здравоохранения [1]. Среди них трематодозы представляют особую эпидемиологическую угрозу [2], а наибольшую значимость в последние годы приобретают представители семейств *Schistosomatidae*, *Opisthorchiidae*, *Fasciolidae* и *Paragonimidae* [3–5].

Opisthorchis felinus (*O. felinus*) относится к числу ключевых возбудителей описторхоза и способен вызывать как бессимптомные формы заболевания, так и тяжелые патологии гепатобилиарной системы, включая холецистит, холангит, перидуктальный фиброз, а хроническая инвазия также ассоциирована с повышенным риском развития холангиокарцино-

мы [6–8]. Имеются данные о влиянии хронической инвазии *O. felinus* на иммунный ответ, что может усугублять течение сопутствующих заболеваний [9]. Этот паразит является доминирующим возбудителем заболевания на обширной территории, включающей Россию, Казахстан и ряд стран Европы [8, 10]. Особенно высокая распространенность инвазии, вызываемой *O. felinus*, регистрируется в Западной Сибири [8].

Высокая эндемичность Западной Сибири по *O. felinus* подтверждается результатами многолетних наблюдений, что подчеркивает необходимость усиления эпидемиологического надзора за распространением инвазии, совершенствования диагностических алгоритмов и оптимизации терапевтических схем с учетом региональных особенностей и сопутствующих патологий у пациентов.

В настоящее время требуется комплексная систематизация накопленных сведений о терапевтических подходах к описторхозу, вызванному *O. felineus*, с акцентом на применение биологически активных соединений и их включение в комбинированные схемы лечения празиквантелом (PZQ) – основным средством терапии описторхоза. Отдельный интерес представляют пути поиска и разработки новых противопаразитарных препаратов и терапевтических стратегий, направленных на преодоление потенциальной резистентности мариит к PZQ и повышение его эффективности [10, 11].

ПРАЗИКВАНТЕЛ – ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗА

Медикаментозная терапия является основным подходом к направленному снижению уровня и распространенности описторхоза, и PZQ – производное изохинолина – остается единственным препаратом выбора при инвазии трематод. При осуществлении противоописторхозной терапии Всемирная организация здравоохранения рекомендует дозу 25 мг/кг PZQ 3 раза в день в течение 2–3 дней или однократный прием препарата в дозе 40 мг/кг [10]. В то же время часто применяется однократный прием PZQ в дозе 50 мг/кг и затем 25 мг/кг на следующий день [10]. При возрастании срока и интенсивности инвазии эффективность терапии PZQ может снижаться, что приводит к необходимости проведения повторного курса терапии. Учитывая гепатотоксичность препарата и наличие у него ряда других нежелательных побочных эффектов, назначение повторных курсов является крайне нежелательным для пациента [11].

Механизм противоописторхозной активности PZQ основан на селективном нарушении гомеостаза ионов Ca^{2+} в организме паразита. *In vitro* внесение препарата в культуральную среду мариит приводит к возрастанию концентрации внутриклеточного Ca^{2+} вследствие разобщения субъединиц медленных кальциевых каналов печеночного сосальщика, что обуславливает сокращение мышц и развитие устойчивого паралича [12, 13]. В то же время в некоторых исследованиях показано, что прямое воздействие на кальциевые каналы не может служить единственным объяснением противопаразитарной активности PZQ вследствие того, что предварительная инкубация трематод с цитохалазином D, который не влияет на транспорт кальция, полностью ингибирует активность PZQ [14]. С другой стороны, в организме паразита на личиночной стадии развития отмечено

увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} после инкубации в среде с добавлением PZQ, хотя известно, что ювенильные формы демонстрируют выраженную резистентность к действию препарата [14].

Поверхность тела паразитических плоских червей покрыта уникальным внешним слоем эпителиальных клеток (тегументом). Предполагается, что механизм фармакологической активности PZQ может включать прямое повреждение тегумента, что приводит к презентации паразитарных антигенов и активирует реакции иммунного ответа со стороны организма хозяина [15]. Еще один аспект противопаразитарного действия PZQ заключается в нарушении транспорта нуклеозидов (аденозина и уридина) вследствие ингибирования белков-транспортёров, что приводит к дефициту аденозин-трифосфорной кислоты (АТФ), сокращению пула адениновых и (или) уридиновых нуклеотидов и, как следствие, энергетическому дисметаболизму и снижению синтеза РНК и ДНК [16]. Следует отметить, что коммерческий препарат PZQ содержит рацемическую смесь изомеров; при этом только левовращающий изомер обладает противопаразитарной активностью [17].

Несмотря на высокую эффективность против трематод и, в частности *O. felineus*, применение PZQ сопряжено с несколькими серьезными ограничениями. В профильных научных публикациях значительное внимание уделяется выраженной цитотоксичности S-энантиомера PZQ [18]. Однако ключевой проблемой, находящей множественные подтверждения в результате клинических наблюдений в эндемичных очагах, является также потенциальное развитие резистентности у трематод к PZQ [19]. Действительно, данные исследований *in vitro* демонстрируют, что взрослые гельминты, подвергаясь постоянному воздействию PZQ, формируют повышенную устойчивость к фармакологическому действию препарата [20]. Дискуссионным, но крайне важным аспектом безопасности долгосрочной терапии PZQ представляется возможная взаимосвязь между повторными курсами терапии PZQ и риском развития холангиокарциномы [19, 21]. Выводы о вероятности риска холангиокарциногенеза основаны на хорошо известных данных о форсированном выбросе большого количества паразитарных антигенов в течение 24 ч после приема PZQ с их последующим накоплением, индукцией системного воспаления в организме пациента, а также значительному усилению окислительного и нитрозативного стресса [19]. С другой стороны, в отдельных источниках описываются исследования на животных моделях, указывающие на потенциальное снижение риска возникновения холангиокарциномы после повторных циклов «инвазия – терапия PZQ» [22].

Наконец, PZQ не обладает профилактическим действием и неэффективен против личиночных стадий паразита, что представляет серьезный пробел при разработке стратегий массовой химиопрофилактики в регионах с высокой заболеваемостью [23]. Совокупность таких данных, как цитотоксичность, резистентность и потенциальный канцерогенный риск PZQ подчеркивает острую необходимость разработки новых терапевтических стратегий и агентов для борьбы с описторхозом. В качестве перспективных кандидатов рассматриваются синтетические производные бензимидазола (альбендазол, мебендазол) и трибендимидин – препараты с принципиально иными мишенями воздействия на организм паразита. Особый интерес представляет разработка гибридных молекул, сочетающих противопаразитарную активность с улучшенным профилем безопасности. Как будет рассмотрено ниже, данные подходы представляют интерес в контексте преодоления ограничений PZQ при сохранении терапевтической эффективности в отношении *O. felineus* и родственных трематод.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В 1980-х гг. проводились эксперименты *in vitro* и *in vivo*, включая клинические исследования, направленные на оценку специфической противоописторхозной активности альбендазола и мебендазола [24]. Ранее эти препараты находили широкое применение для лечения инвазий, передающихся через почву нематодами [25].

Альбендазол и мебендазол относятся к одному классу препаратов (производные бензимидазола) и обладают широким спектром противопаразитарного действия, включая активность против нематод и цестод, а также эффективны в терапии инвазии печеночных сосальщиков [26, 27]. Эти препараты подавляют функционирование микротрубочек в клетках тела паразита, ингибируя полимеризацию β -тубулина в микротрубочки, что впоследствии приводит к снижению транспорта глюкозы и дефициту гликогена в организме описторха, нарушениям секреции тегументарных белков и нейромышечной передачи [10, 26]. Следует отметить, что мебендазол является активной молекулой, оказывающей непосредственное воздействие на паразита, в то время как альбендазол требует метаболической активации путем трансформации в производное – сульфоксид [26, 27].

Наконец, фармакологически активный метаболит альбендазола демонстрирует большее сродство

к β -тубулину паразита в сравнении с мебендазолом, лучше проникает в ткани гельминта и может дополнительно нарушать синтез АТФ. Действительно, терапевтическая схема, включающая прием альбендазола (10 мг/кг в течение 7 дней) является альтернативой классическому назначению PZQ и рекомендована для коррекции инвазии печеночных сосальщиков Центром по контролю и профилактике заболеваний США. Режимы назначения альбендазола для терапии инфекции *C. sinensis* в дозах 8 мг/кг 2 раза в день в течение 5 дней и 10 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней продемонстрировали стопроцентную эффективность, в то время как при режиме дозирования 5 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней было показано выздоровление 27 пациентов из 32, принимавших участие в исследовании [10]. Однако при приеме альбендазола в дозе 400 мг два раза в день в течение 7 дней на фоне заражения *O. viverrini* эффективность составила лишь 33,3% (только для 9 пациентов из 27 лечение окончилось полным выздоровлением), хотя количество выделяемых пациентами яиц описторхов было снижено на 95,0% [28].

Стоит отметить, что низкие дозы альбендазола (однократная доза 400 мг) и мебендазола (400 или 500 мг) показали незначительную эффективность как в отношении инвазии *C. sinensis*, так и *O. viverrini* [26, 27]. В другом источнике, посвященном оценке противоописторхозной активности альбендазола, приводятся данные о том, что при ежедневном приеме препарата (400 мг) 2 раза в день в течение 3–4 дней отмечалась лишь умеренная терапевтическая эффективность, несмотря на то что количество яиц паразитов, выделяемых с фекалиями, снижалось более чем на 92% [28]. С другой стороны, в работе W. Sangkam и соавт., нацеленной на изучение механизмов активности альбендазола, никлосамида и мебендазола против *O. viverrini*, оценивалась выраженность окислительного стресса, подвижность червя и морфологические изменения тегумента [29]. Авторы продемонстрировали существенный потенциал изученных лекарственных средств в качестве альтернативных терапевтических агентов при инвазии *O. viverrini* [29].

Отдельный интерес заслуживают попытки создания комбинированных фармакологических агентов, включающих помимо синтетических лекарственных средств комплексы биологически активных веществ растительного происхождения. Так, недавно был синтезирован новый комплекс альбендазола с полисахаридом арабиногалактаном, полученным из древесины лиственницы (*Larix sibirica* и *Larix gmelinii*), и была оценена его антигельминтная активность в отношении *O. felineus* [30]. Синтезированный

комплекс арабиногалактан-альбендазол продемонстрировал высокую эффективность в подавлении инвазии печеночного сосальщика, проявляя антигельминтную активность в дозах, в 10 раз меньших, чем каждое из исходных веществ в отдельности. Отдельно отмечалось существенное снижение общей токсичности и селективного отрицательного гепатотропного действия полученного комплекса в сравнении с изолированным введением каждого из соединений. Авторами было сделано заключение о том, что комплекс альбендазол-арабиногалактан является более безопасным и эффективным противоописторхозным средством в сравнении с альбендазолом, что действительно открывает перспективный путь для разработки новых антигельминтных средств [30].

Помимо стратегий повышения эффективности классических антигельминтиков через формирование гибридных комплексов, альтернативным направлением является применение оригинальных синтетических агентов. Так, следующим этапом в поиске альтернатив PZQ стала оценка соединений с инновационной химической структурой. К последним относится трибендимидин – синтетическое производное амидинофенимидазола.

Трибендимидин был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Китая для лечения почвенных гельминтозов и также показал высокую эффективность при применении на фоне инвазии печеночных сосальщиков [31]. Как и в случае PZQ, точный механизм фармакологической активности трибендимидина до сих пор окончательно не установлен. Было высказано предположение, что увеличение уровня лизофосфолипидов под действием этого препарата вызывает активацию различных протеинкиназ в организме гельминта, включая тирозинкиназы, протеинкиназу C и класс митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к повреждению клеток тегумента и обнаружению специфических антигенов паразита иммунной системой хозяина [32]. При назначении трибендимидина в однократной дозе 400 мг у взрослых было показано полное выздоровление 50% пациентов, зараженных *C. sinensis* и 91,5% больных с инвазией *O. viverrini* [33, 34].

При этом показатель снижения количества выделяемых яиц пациентами с описторхозной инвазией был выше 99% [34]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* была показана потенциальная эффективность трибендимидина непосредственно в отношении *O. felinus* [11].

Хотя поиск принципиально новых соединений (включая трибендимидин) продолжается, PZQ остается терапевтическим стандартом медикаментозной помощи при описторхозе. Это неизменное положение

стимулирует интенсивную работу исследователей, направленную на преодоление его ограничений через разработку структурных производных [35]. В исследованиях группы новосибирских ученых была изучена эффективность супрамолекулярного комплекса PZQ с динатрия глицирризинатом при лечении инвазии *O. felinus* у хомяков. В экспериментах *in vitro* комплекс «PZQ-динатрия глицирризинат» вызывал стремительное обездвиживание паразитов (в 1,5 раза быстрее PZQ) и провоцировал выраженные повреждения тегумента [36, 37].

В исследованиях *in vivo* было показано, что разработанный комплекс PZQ с динатрия глицирризинатом превосходит стандартный PZQ по эффективности в отношении *O. felinus* благодаря повышению биодоступности активного вещества (PZQ) и выраженному противовоспалительному действию динатрия глицирризината.

К сожалению, во многих работах по исследованию антигельминтной активности производных PZQ тестируемые вещества не продемонстрировали более выраженной эффективности по сравнению с исходной молекулой. Многообещающая активность перспективных соединений-производных PZQ, показанная *in vitro*, во многих случаях не коррелирует с результатами исследований на животных, поскольку их фармакокинетика и профиль биотрансформации являются ключевыми детерминантами эффективности *in vivo* [38].

Все приведенное выше указывает на необходимость перехода к новым стратегиям разработки фармакологических средств химиотерапии описторхоза, основанным на выявлении молекулярных мишеней в организме паразита, например идентификации целевых паразитарных белков или звеньев метаболических систем [39]. Так, помимо прямого воздействия на гельминта перспективным направлением является таргетинг ключевых метаболических процессов, обеспечивающих его выживание. В этом контексте особый интерес представляет гемозоин – кристаллический продукт утилизации гема, формирование которого критически важно для трематод, питающихся кровью хозяина. Образование гемозоина (β -гематина) является фундаментальным процессом для описторхов, позволяющим им нейтрализовать токсичный гем [40, 41].

Хлорохин, классический противомаларийный препарат, оказывает свое действие преимущественно путем ингибирования биокристаллизации гема в гемозоин. Это приводит к накоплению растворимого гема, который генерирует активные формы кислорода, вызывая оксидативный стресс и гибель паразита [42]. Еще в 1955 г. была продемонстрирована умеренная противоописторхозная активность хлорохина

в исследовании на пациентах с инвазией *O. viverrini* [42]. Недавно было показано, что образование кристаллов гемозоина происходит у трематод *O. felinus* и *C. sinensis* и не происходит у близкородственного вида *O. viverrini* [40, 41].

Возможно, именно с этим связана лишь умеренная терапевтическая эффективность хлорохина у людей с инвазией *O. viverrini*. Действительно, при заражении гемозоин-продуцирующим *O. felinus* хлорохин имеет потенциал для направленного воздействия на критический метаболический путь паразита. Ингибирование образования гемозоина может приводить к накоплению токсичного свободного гема, генерации активных форм кислорода и последующей гибели гельминта – по аналогии с его действием на малярийного плазмодия и шистосом. Поэтому актуальным является исследование возможного применения хлорохина для лечения эндемичной для сибирского региона описторхозной инвазии, индуцированной *O. felinus*.

В исследовании, посвященном поиску новых производных бензимидазола, активных против взрослых особей *S. mansoni* *in vivo*, была оценена эффективность целого ряда производных в модели инвазии у мышей. Наиболее перспективные соединения показывали высокую антигельминтную активность (70–85%), сопоставимую с действием PZQ. Важно отметить, что эффективность проявлялась как в отношении взрослых, так и ювенильных форм паразитов. В исследовании предложен новый класс потенциальных антишистосомозных препаратов, предполагаемый механизм действия которых связан с ингибированием образования гемозоина вследствие связывания с β -гематином и нарушением его кристаллизации [43].

Цитохром P450 *O. felinus* также является перспективной мишенью при разработке новых средств лечения трематодозов. Этот фермент демонстрирует высокую активность в тканях описторха и играет большое значение в его жизнедеятельности [44, 45]. В литературных источниках имеются свидетельства о том, что ингибиторы гемсодержащих ферментов (в частности, производные азолоа) подавляют активность паразитарного цитохрома P450 и существенно снижают жизнеспособность *O. felinus* [44, 45]. К производным азолоа, в экспериментах *in vitro*, продемонстрировавшим эффективность против *O. felinus*, относятся противогрибковые средства миконазол и клотримазол [46]. Однако показанный *in vitro* синергетический эффект комбинаций PZQ-клотримазол и PZQ-миконазол не подтвержден *in vivo* [47].

Таким образом, несмотря на доминирующую роль PZQ в терапии описторхоза, накопленные данные

выявили его ключевые ограничения: неэффективность против ювенильных форм паразита, риск развития резистентности при длительном применении в эндемичных очагах и выявленная в отдельных работах заметная корреляция с холнагиоканцерогенезом. Эти факторы стимулировали поиск альтернативных синтетических агентов. Исследования подтвердили умеренную эффективность бензимидазолов (альбендазола, мебендазола), особенно при длительных курсах, однако их результативность варьирует в зависимости от вида трематоды и режима дозирования. Значительный прорыв связан с разработкой гибридных соединений, таких как комплекс альбендазола с арабиногалактаном, который продемонстрировал увеличение антигельминтной активности и снижение гепатотоксичности по сравнению с монотерапией.

Трибендимидин, еще один перспективный кандидат, показал высокую эффективность против *O. viverrini* при благоприятном профиле безопасности. Параллельно ведутся работы по модификации молекулы PZQ: создание супрамолекулярных комплексов с глицирризинатом динатрия для увеличения биодоступности и придания аддитивной противовоспалительной активности. Изучение ингибиторов паразитарных ферментов (например, цитохрома P450 *O. felinus*) выявило потенциал производных азолоа, а применение хлорохина (особенно в комбинации с PZQ) в эндемичных регионах по *O. felinus* теоретически может обеспечить синергичный эффект за счет одновременного воздействия на разные мишени: кальциевый гомеостаз паразита (PZQ) и метаболизм гема (хлорохин). Критическим барьером остается трудность трансляции результатов *in vitro* в клиническую практику из-за сложностей фармакокинетики и малоизученного метаболизма новых соединений.

Указанные ограничения синтетических подходов, особенно токсичность при повторных курсах и нерешенная проблема ювенильных форм, актуализируют исследование биологически активных соединений растительного происхождения, которым будет уделено внимание в следующем блоке лекции. Их принципиальное преимущество – многокомпонентное действие, сочетающее прямую антигельминтную активность с патогенетически обоснованными эффектами: подавлением окислительного стресса, купированием воспаления и ингибированием фиброгенеза.

Более того, как будет рассмотрено далее, комбинации растительных антиоксидантов с PZQ могут открыть новые терапевтические перспективы. Они нейтрализуют негативные последствия интоксикации, связанной с окислительным стрессом и высвобождением паразитарных антигенов, а также способ-

ны снижать риск развития осложнений хронической инвазии.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

Современная паразитология все активнее исследует потенциал природных биомолекул не только как источников новых антигельминтных веществ, но и как модуляторов патофизиологических последствий инвазии. Изучение биологически активных соединений растительного происхождения для терапии описторхоза фокусируется на их способности дополнять и потенцировать действие PZQ, смягчать его побочные эффекты и, что критически важно, прерывать цепь событий, ведущих к развитию хронического воспаления желчных протоков.

За последние годы было описано несколько перспективных соединений для разработки новых противоописторхозных лекарственных средств, относящихся к биологически активным веществам растительного происхождения. Следует отметить, что большая часть этих соединений обладает антиоксидантной активностью. К сожалению, в отличие от шистосомоза, количество исследований, посвященных оценке противоописторхозной активности биомолекул с антиоксидантным профилем, относительно невелико [24]. Однако позитивным исключением является куркумин – полифенольный куркуминоид, получаемый из корня *Curcuma longa*, который заслужил особое внимание исследователей как одно из перспективных соединений для разработки новых противоописторхозных агентов. Так было показано, что введение куркумина хомякам с инвазией *O. viverrini*, существенно снижало окислительное повреждение ДНК и подавляло экспрессию генов, ассоциированных с окислительным стрессом (iNOS, Nf-kB и COX2) [48]. С другой стороны, куркумин на фоне описторхоза у животных повышал экспрессию генов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы 2-го и 3-го типов, каталаза). Все это приводило в результате к существенному улучшению гистопатологической картины печени за счет подавления воспалительной инфильтрации и перидуктального фиброза [49].

Авторами было высказано предположение, что куркумин уменьшает повреждение ДНК путем подавления воспалительных реакций и восстановления оксидативного статуса организма животных на фоне описторхозной инвазии [48]. Недавно было показано, что совместное наноинкапсулирование

куркумина и PZQ увеличивает эффективность противоописторхозной терапии у хомяков, значительно снижает развитие перидуктального фиброза, положительно влияет на морфологию желчных канальцев и не оказывает воздействия на экспрессию генов метаболизма желчных кислот, чего не наблюдалось при использовании куркумина в формате монотерапии [50]. В другой работе приведены результаты исследований *in vivo* и *in vitro* противоописторхозной активности супрамолекулярного комплекса куркумина с динатрия глицирризинатом. Показано, что разработанный комплекс вызывал более выраженное снижение подвижности и увеличивал повреждение тегумента паразитов в сравнении с изолированным введением куркумина. Комплекс *in vivo* «куркумин – динатрия глицирризинат» показал умеренную антигельминтную активность (снижение числа паразитов на 50–60%), уступая по эффективности PZQ, но значительно уменьшал выраженность воспаления и развитие фиброза печени благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [19].

Одним из ключевых механизмов патогенеза описторхоз-ассоциированных осложнений является нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза печени, где центральную роль занимает система глутатиона, основной компонент антиоксидантной защиты гепатоцитов. Исследования хронической инвазии *O. felinus* демонстрируют значительное снижение уровня восстановленного глутатиона (GSH) при одновременном повышении его окисленных форм (GSSG), что способствует избыточному накоплению активных форм кислорода, активации провоспалительных сигнальных каскадов и стимуляции звездчатых клеток печени, что совокупно приводит к прогрессированию фиброгенеза [51]. Эти данные обосновывают перспективность фармакологической модуляции системы глутатиона как стратегии профилактики фиброза при описторхозе, включая применение прямых донаторов SH-групп (N-ацетилцистеин), стимуляторов синтеза глутатиона или комплексных антиоксидантов, способных восстановить редокс-баланс и прервать патогенетическую цепь развития отдаленных осложнений инвазии [51].

Другой интересный объект исследования – водный экстракт листьев синей трубчатой лозы (*Thunbergia laurifolia*) при введении хомякам на фоне экспериментальной инвазии *O. viverrini* подавлял агрегацию воспалительных клеток в тканях, окружающих печеночный желчный проток, не проявляя при этом признаков гепатотоксичности. Однако следует отметить, что сам экстракт не проявлял выраженной противоописторхозной активности. В то же время совместное введение экспериментальным животным

водного экстракта *T. laurifolia* и PZQ не только снижало агрегацию воспалительных клеток, но также подавляло развитие описторхоз-ассоциированной холангиокарциномы [52]. Предполагается, что наблюдаемый эффект может быть связан со снижением сывороточного уровня *аланинаминотрансферазы*, что приводило к уменьшению повреждения клеток печени. Однако наиболее значимый результат был получен исследователями, когда введение водного экстракта *T. laurifolia* в эксперименте проводили не параллельно с назначением животным PZQ, а уже после окончания курса классического антигельминтного препарата [53].

Причиной высокой эффективности такой схемы последовательной терапии может являться подавление воспалительных реакций или иммунного ответа на гибель паразита со стороны организма хозяина. Действительно, благодаря выраженной противовоспалительной активности, водный экстракт *T. laurifolia* может подавлять иммунные реакции на фоне хронической инфекции, что приводит к улучшению гистопатологической картины печени и выражается в восстановлении функций органа [53]. Важно, что в исследовании специфической противоописторхозной активности экстракта *T. laurifolia* *in vitro* в отношении ювенильных и взрослых форм печеночного сосальщика *O. viverrini* отмечалось снижение относительной подвижности и индекса выживаемости в обоих случаях. По данным сканирующей электронной микроскопии, состояние тегумента минимально отличалось от группы положительного контроля, при этом значительно возрастал уровень активных форм кислорода [54].

Наконец, в исследовании, направленном на изучение антифибротических свойств ксантогумола, было показано, что это полифенольное соединение как при изолированном введении, так и при назначении в сочетании с PZQ существенно снижает повреждение ДНК, содержание железа в клетках, экспрессию белка Tfr-1 и, что наиболее важно, – сокращает зоны фиброза [55]. Приведенные авторами результаты предполагают возможность применения ксантогумола в сочетании с PZQ для предотвращения развития описторхоз-ассоциированной холангиокарциномы [55].

Большой интерес также вызывает работа P. Rechdee и соавт., в которой проведено комплексное исследование влияния экстракта чеснока *A. sativum* на изолированные мариты *O. viverrini* [56]. Авторами показано существенное увеличение уровня активных форм кислорода и повреждение структуры тела паразита в группах, обработанных экстрактом *A. sativum*. Полученные данные коррелировали с об-

щим снижением подвижности и увеличением гибели зрелых форм описторхов [56].

Сочетание антигельминтной терапии PZQ с введением биологически активных соединений растительного происхождения, обладающих противовоспалительной, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью, может значительно повышать эффективность противоописторхозной терапии. Такой комбинированный подход позволяет не только усилить противопаразитарное действие, но и минимизировать патологические последствия описторхозной инвазии, такие как фиброз желчных протоков, хроническое воспаление и окислительный стресс.

Биоактивные растительные соединения (например, куркумин, силимарин, флавоноиды и полифенолы) способны модулировать иммунный ответ, подавлять провоспалительные цитокины (TNF α , IL-6) и сокращать уровень активных форм кислорода, тем самым снижая прогрессирование повреждения гепатобилиарной системы. Кроме того, их способность ингибировать пролиферацию клеток и ангиогенез может внести вклад в снижение риска развития холангиокарциномы – одного из наиболее тяжелых осложнений хронического описторхоза.

Действительно, доступный массив данных научной литературы указывает на то, что основной биологической мишенью при лечении трематодозов могут являться окислительно-восстановительный статус организма паразита и хозяина, а также воспалительные реакции, индуцированные печеночным сосальщиком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описторхоз, индуцируемый печеночным сосальщиком *O. felinus*, продолжает оставаться значимым вызовом для общественного здоровья, особенно в высокоэндемичных регионах, таких как Западная Сибирь. Хроническая персистенция паразита в гепатобилиарной системе ассоциирована с развитием тяжелых патологий, включая хронический холангит, прогрессирующий перидуктальный фиброз. PZQ, оставаясь краеугольным камнем терапии на протяжении десятилетий, демонстрирует ряд фундаментальных ограничений. К ним относят: полное отсутствие активности против личиночных стадий развития паразита, потенциальную гепатотоксичность при необходимости повторных курсов лечения, растущую угрозу формирования лекарственной резистентности в условиях эндемичных очагов. Также вызывает научные дискуссии потенциально значимая связь между массовой гибелью гельминтов под действием PZQ и интенсификацией окислительного и нитрозативного стресса, являющихся установленными промоторами канцерогенеза.

Как демонстрирует настоящая лекция, преодоление этих ограничений требует выхода за рамки монотерапии PZQ и перехода к разработке комплексных, многоцелевых терапевтических стратегий. Поиск альтернативных синтетических соединений, таких как трибендимидин, гибридные комплексы (например, альбендазол с арабиногалактаном) или ингибиторы специфических паразитарных ферментов (цитохром P450 *O. felinus*), выявил определенные перспективы. Однако путь этих агентов в клиническую практику часто осложняется трудностями трансляции обнадеживающих результатов *in vitro* в эффективность *in vivo*, что обусловлено сложностями фармакокинетики и метаболической трансформации. В этом контексте биологически активные вещества растительного происхождения приобретают особую значимость. Их уникальная ценность проистекает не только из демонстрации прямой антигельминтной активности, как в случае цинаропикрина, но, что представляется критически важным, из их присущей полифармакологии. Это позволяет им одновременно воздействовать на ключевые патогенетические звенья описторхозной инвазии: эффективно подавлять окислительный и нитрозативный стресс, модулировать и смягчать хроническое воспаление через снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6) и медиаторов (iNOS, COX-2). Также уменьшать тканевую инфильтрацию, тем самым замедляя прогрессирование фиброза; оказывать выраженный гепатопротекторный эффект, улучшая гистологическую картину печени и нормализуя ее функциональные показатели.

Наиболее перспективным и обоснованным путем развития в настоящий момент признается стратегия комбинированной терапии, интегрирующей противопаразитарную активность PZQ с многофакторным действием растительных антиоксидантов и противовоспалительных агентов. Такой синергетический подход решает сразу несколько задач. Он способен потенцировать основной антигельминтный эффект PZQ, нейтрализовать негативные последствия массовой гибели паразитов, такие как острый оксидативный стресс и мощный выброс паразитарных антигенов, провоцирующих системное воспаление. Важно, что комбинации активных действующих веществ могут повышать общий профиль безопасности лечения за счет возможности снижения доз PZQ и снижения его токсичности.

Перспективы будущих исследований в этой области четко определяются текущими вызовами и возможностями. Ключевыми направлениями являются углубленная разработка и оптимизация комбинированных схем, включающих PZQ и специфические

растительные комплексы, с тщательным подбором оптимальных доз, режимов введения (параллельное или последовательное) и оценкой их долгосрочного влияния. Активно исследуется потенциал технологии наноинкапсулирования для преодоления низкой биодоступности и нестабильности действующих веществ. Параллельно продолжается скрининг природных соединений с целью выявления новых агентов, обладающих прямой антигельминтной активностью против *O. felinus*, особенно эффективных против резистентных к PZQ ювенильных форм.

Таким образом, будущее эффективного контроля описторхоза видится в интегративном терапевтическом подходе. Такой подход гармонично сочетает проверенную эффективность классических антигельминтных лекарственных средств с многогранным терапевтическим воздействием биоактивных растительных комплексов. Решение актуальных терапевтических проблем лежит в создании комплексных и безопасных протоколов лечения. Эти протоколы должны быть способны не только надежно эрадикаровать паразита на всех стадиях его развития, но и обеспечить защиту пациента от разрушительных отдаленных последствий хронической инвазии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Peters L., Burkert S., Grüner B. Parasites of the liver-epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *Journal of Hepatology*. 2021;75(1):202–218. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.015.
2. Khalil R.G., Ibrahim A.M., Bakery H.H. Juglone: “A novel immunomodulatory, antifibrotic, and schistosomicidal agent to ameliorate liver damage in murine schistosomiasis mansoni”. *International Immunopharmacology*. 2022;113:109415. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109415.
3. Всемирная организация здравоохранения. Шистосомоз: Информационный бюллетень [Электронный ресурс]. ВОЗ, 01.02.2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
4. Chai J.Y., Jung B.K. General overview of the current status of human foodborne trematodiasis. *Parasitology*. 2022;149(10):1262–1285. DOI: 10.1017/S0031182022000725.
5. Liu K., Sun Y.C., Pan R.T., Xu A.L., Xue H. et al. Infection and biogeographical characteristics of *Paragonimus westermani* and *P. skrjabini* in humans and animal hosts in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2024;18(8):e0012366. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012366.
6. Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;110(1):28–36. DOI: 10.1093/trstmh/trv085.
7. Probst A., Hofmann D., Fedorova O.S., Mazeina S.V., Sokolova T.S., Golovach E. et al. Pharmacokinetics of Ascending Doses of Praziquantel in Adults Infected with *Opisthorchis felinus* in Western Siberia, Russian Federation. *Antimicrob*.

- Agents Chemother.* 2022;66(10):e0052622. DOI: 10.1128/aac.00526-22.
8. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S. et al. Opisthorchis felinus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(6):e0008421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008421.
 9. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J. et al. Opisthorchis felinus negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy.* 2017;72(7):1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
 10. Qian M.-B., Keiser J., Utzinger J., Zhou X.-N. Clonorchiasis and opisthorchiasis: epidemiology, transmission, clinical features, morbidity, diagnosis, treatment, and control. *Clinical Microbiology Reviews.* 2024;37(1):e00009–23. DOI: 10.1128/cmr.00009-23.
 11. Pakharukova M.Y., Samsonov V.A., Serbina E.A., Mordvinov V.A. A study of tribendimidine effects in vitro and in vivo on the liver fluke Opisthorchis felinus. *Parasit Vectors.* 2019;12(1):23. DOI: 10.1186/s13071-019-3288-z.
 12. Chan J.D., Zarowiecki M., Marchant J.S. Ca²⁺ channels and praziquantel: a view from the free world. *Parasitol. Int.* 2013;62(6):619–628. DOI: 10.1016/j.parint.2012.12.001.
 13. Lee S.O., Chu K.B., Yoon K.W., Heo S.I., Song J.H., Li J. et al. Combinatorial treatment with praziquantel and curcumin reduces clonorchis sinensis parasite burden and clonorchiasis-associated pathologies in rats. *Pharmaceutics.* 2024;16(12):1550. DOI: 10.3390/pharmaceutics 16121550.
 14. Pica-Mattoccia L., Orsini T., Basso A., Festucci A., Liberti P., Guidi A. et al. Schistosoma mansoni: lack of correlation between praziquantel-induced intra-worm calcium influx and parasite death. *Exp. Parasitol.* 2008;119(3):332–335. DOI: 10.1016/j.exppara.2008.03.012.
 15. Ribeiro-dos-Santos G., Verjovski-Almeida S., Leite L.C. Schistosomiasis – a century searching for chemotherapeutic drugs. *Parasitol. Res.* 2006;99(5):505–521. DOI: 10.1007/s00436-006-0175-2.
 16. Angelucci F., Basso A., Bellelli A., Brunori M., Pica-Mattoccia L., Valle C. The anti-schistosomal drug praziquantel is an adenosine antagonist. *Parasitology.* 2007;134(9):1215–1221. DOI: 10.1017/S0031182007002600.
 17. Wu M.H., Wei C.C., Xu Z.Y., Yuan H.C., Lian W.N., Yang Q.J. et al. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991;45(3):345–349. DOI: 10.4269/ajtmh.1991.45.345.
 18. Sun Q., Mao R., Wang D., Hu C., Zheng Y., Sun D. The cytotoxicity study of praziquantel enantiomers. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016;10:2061–2068. DOI: 10.2147/DDDT.S98096.
 19. Lvova M.N., Ponomarev D.V., Tarasenko A.A., Kovner A.V., Minkova G.A., Tsyganov, M.A. et al. Curcumin and its supramolecular complex with disodium glycyrrhizinate as potential drugs for the liver fluke infection caused by Opisthorchis felinus. *Pathogens.* 2023;12(6): 819. DOI: 10.3390/pathogens12060819.
 20. Harder A. Activation of transient receptor potential channel Sm.(Schistosoma mansoni) TRPM PZQ by PZQ, enhanced Ca⁺⁺ influx, spastic paralysis, and tegumental disruption-the deadly cascade in parasitic schistosomes, other trematodes, and cestodes. *Parasitology Research.* 2020;119:2371–2382. DOI: 10.1007/s00436-020-06763-8.
 21. Kamsa-Ard S., Luvira V., Pugkhem A., Luvira V., Thinkhamrop B., Suwanrungruang K. et al. Association between praziquantel treatment and cholangiocarcinoma: a hospital-based matched case-control study. *BMC Cancer.* 2015 15:776. DOI: 10.1186/s12885-015-1788-6.
 22. Hanpanich P., Laha T., Sripa B., Mairiang E., Sereerak P., Uppontain S. Decreased risk of cholangiocarcinogenesis following repeated cycles of Opisthorchis viverrini infection-praziquantel treatment: Magnetic Resonance Imaging (MRI) and histopathological study in a hamster model. *Parasitol. Int.* 2017;66(4):464–470. DOI: 10.1016/j.parint.2016.04.012.
 23. Spangenberg T. Alternatives to praziquantel for the prevention and control of schistosomiasis. *ACS Infectious Diseases.* 2020;7(5):939–942. DOI: 10.1021/acscinfecdis.0c00542.
 24. Vale N., Gouveia M.J., Gärtner F. Current and novel therapies against helminthic infections: the potential of antioxidants combined with drugs. *Biomolecules.* 2020;10(3):350. DOI: 10.3390/biom10030350.
 25. Utzinger J., Keiser J. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: common drugs for treatment and control. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004;5(2):263–285. DOI: 10.1517/14656566.5.2.263.
 26. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and mebendazole as anti-parasitic and anti-cancer agents: an update. *Korean J. Parasitol.* 2021;59(3):189–225. DOI: 10.3347/kjp.2021.59.3.189.
 27. Hong S.T. Albendazole and raziquantel: Review and Safety Monitoring in Korea. *Infect. Chemother.* 2018;50(1):1–10. DOI: 10.3947/ic.2018.50.1.1.
 28. Pungpark S., Bunnag D., Harinasuta T. Albendazole in the treatment of opisthorchiasis and concomitant intestinal helminthic infections. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 1984;15(1):44–50.
 29. Sangkam W., Arunsan P., Pechdee P., Boonsuya A., Thanchonnang C., Chatdumrong W. et al. Anthelmintic activity and pathophysiological effect of anthelmintic drugs against carcinogenic liver fluke Opisthorchis viverrini. *Trop. Biomed.* 2024;41(2):196–205. DOI: 10.47665/tb.41.2.010.
 30. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y., Katokhin A.V., Khvostov M.V., Varlamova A.I. et al. A Physicochemical and Pharmacological Study of the Newly Synthesized Complex of Albendazole and the Polysaccharide Arabinogalactan from Larch Wood. *Curr. Drug Deliv.* 2015;12(5):477–490. DOI: 10.2174/1567201812666150518094739.
 31. Xiao S.H., Utzinger J., Tanner M., Keiser J., Xue J. Advances with the Chinese anthelmintic drug tribendimidine in clinical trials and laboratory investigations. *Acta Trop.* 2013;126(2):115–126. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.009.
 32. Yufen W., Xinru L., Jian X., Huolele, Zhihua J., Yu C. et al. Metabolome alterations in Clonorchis sinensis after treat-

- ment with tribendimidine and praziquantel *in vivo*. *Acta Trop.* 2022;230:106330. DOI: 10.1016/j.actatropica.2022.106330.
33. Xu L.L., Jiang B., Duan J.H., Zhuang S.F., Liu Y.C., Zhu S.Q. et al. Efficacy and safety of praziquantel, tribendimidine and mebendazole in patients with co-infection of *Clonorchis sinensis* and other helminths. *PLoS Negl Trop. Dis.* 2014;8(8):e3046. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003046.
34. Sayasone S., Odermatt P., Vonghachack Y., Xayavong S., Sengnam K., Duthaler U. et al. Efficacy and safety of tribendimidine against *Opisthorchis viverrini*: two randomised, parallel-group, single-blind, dose-ranging, phase 2 trials. *Lancet Infect. Dis.* 2016;16(10):1145–1153. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30198-0.
35. Doenhoff M.J., Cioli D., Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008;21(6):659–667. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328318978f.
36. Avgustinovich D., Tsyganov M., Vishnivetskaya G., Kovner A., Sorokina I., Orlovskaya I. et al. Effects of supramolecular complexation of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on the liver fluke *Opisthorchis felinus*: An *in vitro* and *in vivo* study. *Acta Trop.* 2019;194:1–12. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.03.017.
37. Avgustinovich D., Lvova M., Vishnivetskaya G., Tsyganov M., Orlovskaya I., Toporkova L. et al. Effects of three-time administration of a supramolecular complex of praziquantel with disodium glycyrrhizinate on trematode *Opisthorchis felinus* in hamsters. *Acta Parasitol.* 2021;66(2):623–630. DOI: 10.1007/s11686-020-00329-5.
38. Vale N., Gouveia M.J., Rinaldi G., Brindley P.J., Gärtner F., Correia da Costa J.M. Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017;61(5):e02582–16. DOI: 10.1128/AAC.02582-16.
39. Prichard R.K., Basanez M.G., Boatn B.A., McCarthy J.S., García H.H., Yang G.J. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. *PLoS Negl Trop. Dis.* 2012;6(4):e1549. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001549.
40. Pershina A.G., Saltykova I.V., Ivanov V.V., Perina E.A., Demin A.M., Shevelev O.B. Hemozoin “knobs” in *Opisthorchis felinus* infected liver. *Parasit. Vectors.* 2015;8:459. DOI: 10.1186/s13071-015-1061-5.
41. Lvova M., Zhukova M., Kiseleva E., Mayboroda O., Hensbergen P., Kizilova E. et al. Hemozoin is a product of heme detoxification in the gut of the most medically important species of the family *Opisthorchiidae*. *Int. J. Parasitol.* 2016;46(3):147–156. DOI: 10.1016/j.ijpara.2015.12.003.
42. Sadun E. H., Chamnarnkit C., Chetanasen S. Studies on the treatment of *Opisthorchis viverrini* in human infections with quinacrine hydrochloride and chloroquine phosphate. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1955;4(6):1080–1087. DOI: 10.4269/ajtmh.1955.4.1080.
43. Okombo J., Singh K., Mayoka G., Ndubi F., Barnard L., Njogu P.M. et al. Activity of pyrido[1,2-a]benzimidazole derivatives and correlation with inhibition of β -hematin formation. *ACS Infect. Dis.* 2017;3(6):411–420. DOI: 10.1021/acsinfecdis.6b00205.
44. Pakharukova M.Y., Shilov A.G., Pirozhkova D.S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A. The first comprehensive study of praziquantel effects *in vivo* and *in vitro* on European liver fluke *Opisthorchis felinus* (Trematoda). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015;46(1):94–100. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.012.
45. Pakharukova M.Y., Vavilin V.A., Sripa B., Laha T., Brindley P.J., Mordvinov V.A. Functional analysis of the unique cytochrome P450 of the liver fluke *Opisthorchis felinus*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(12):e0004258. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004258.
46. Mordvinov V.A., Shilov A.G., Pakharukova M.Y. Anthelmintic activity of cytochrome P450 inhibitors miconazole and clotrimazole: *in-vitro* effect on the liver fluke *Opisthorchis felinus*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2017;50(1):97–100. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.037.
47. Pakharukova M.Y., Pakharukov Y.V., Mordvinov V.A. Effects of miconazole/clotrimazole and praziquantel combinations against the liver fluke *Opisthorchis felinus* *in vivo* and *in vitro*. *Parasitol. Res.* 2018;117(7):2327–2331. DOI: 10.1007/s00436-018-5895-6.
48. Pinlaor S., Yongvanit P., Prakobwong S., Kaewsamut B., Khoontawad J., Pinlaor P. et al. Curcumin reduces oxidative and nitrate DNA damage through balancing of oxidant-anti-oxidant status in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009;53(10):1316–1328. DOI: 10.1002/mnfr.200800567.
49. Pinlaor S., Prakobwong S., Hiraku Y., Pinlaor P., Laothong U., Yongvanit P. Reduction of periductal fibrosis in liver fluke-infected hamsters after long-term curcumin treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;638(1-3):134–141. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.04.018.
50. Charoensuk L., Pinlaor P., Wanichwecharungruang S., Intuyod K., Vaeteewoottacharn K., Chaidee A. et al. Nanoencapsulated curcumin and praziquantel treatment reduces periductal fibrosis and attenuates bile canalicular abnormalities in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters. *Nanomedicine.* 2016;12(1):21–32. DOI: 10.1016/j.nano.2015.10.005.
51. Perina E.A., Ivanov V.V., Pershina A.G., Perekucha N.A., Dzyuman A.N., Kaminskii I.P. et al. Imbalance in the glutathione system in *Opisthorchis felinus* infected liver promotes hepatic fibrosis. *Acta Trop.* 2019;192:41–48. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.01.017.
52. Wonkchalee O., Boonmars T., Aromdee C., Laummaunwai P., Khunkitti W., Vaeteewoottacharn K. et al. Anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective effects of *Thunbergia laurifolia* Linn. on experimental opisthorchiasis. *Parasitol Res.* 2012;111(1):353–359. DOI: 10.1007/s00436-012-2846-5.
53. Wonkchalee N., Boonmars T., Laummaunwai P., Aromdee C., Hahnvajanawong C., Wu Z. et al. A combination of praziquantel and the traditional medicinal plant *Thunbergia laurifolia* on *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in a hamster model. *Parasitol. Res.* 2013;112(12):4211–4219. DOI: 10.1007/s00436-013-3613-y.
54. Pechdee P., Arunsan P., Boonsuya A., Thanchonnang C., Phinsiri S., Rattanapitoon N.K. et al. Efficacy of *Thunbergia laurifolia* crude extracts against carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Trop. Biomed.* 2025;42(1):65–75. DOI: 10.47665/tb.42.1.012.

55. Jamnongkan W., Thanee M., Yongvanit P., Loilome W., Than-an R., Kimawaha P. et al. Antifibrotic effect of xanthohumol in combination with praziquantel is associated with altered redox status and reduced iron accumulation during liver fluke-associated cholangiocarcinogenesis. *Peer J.* 2018;6:e4281. DOI: 10.7717/peerj.4281.
56. Pechdee P., Boonsuya A., Arunsan P., Thanchonnang C., La N., Rattanapitoon N.K. et al. Anthelmintic activity and pathophysiological effect of *Allium sativum* crude extract against carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. *Trop. Biomed.* 2024;41(4):427–437. DOI: 10.47665/tb.41.4.002.

Информация об авторах

Перина Екатерина Александровна – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, catherineperina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4273-8228>

Буйко Евгений Евгеньевич – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент, руководитель центра доклинических исследований, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3326-729X>

Иванов Александр Анатольевич – канд. хим. наук, мл. науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ; руководитель отдела научных разработок, ООО «Биолит», г. Томск, ivanov.aa2@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0004-4321-388X>

Коротченко Наталия Валерьевна – медицинский представитель ООО «Биолит», г. Томск; врач-инфекционист, Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями, г. Томск, info@biolit.info, <http://orcid.org/0009-0000-0978-1999>

Удуг Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, СибГМУ, г. Томск, udut.ev@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6104-4782>

(✉) **Перина Екатерина Александровна**, catherineperina@gmail.com

Поступила в редакцию 26.06.25;
одобрена после рецензирования 27.07.25;
принята к публикации 28.07.25

УДК 616-002.5(571.16)"18/19"(092)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-232-239>

Роль профессора Михаила Георгиевича Курлова в борьбе с туберкулезом в Томской губернии конца XIX – первой четверти XX в.

Некрылов С.А., Мицук А.А., Скляренко Н.С.

*Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36*

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена деятельности выдающегося врача и организатора здравоохранения М.Г. Курлова в контексте борьбы с туберкулезом в Сибири на рубеже XIX–XX вв. На основе архивных материалов и периодической печати показана его роль в зарождении региональной сети противотуберкулезных учреждений, внедрении передовых методов диагностики и терапии, а также в разработке стратегии санитарного просвещения в Томской губернии.

Ключевые слова: М.Г. Курлов, туберкулез, здравоохранение Сибири, история медицины

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

Источник финансирования. Результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России, проект № FSWM-2024-0008.

Для цитирования: Некрылов С.А., Мицук А.А., Скляренко Н.С. Роль профессора Михаила Георгиевича Курлова в борьбе с туберкулезом в Томской губернии конца XIX – первой четверти XX в. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):232–239. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-232-239>.

The role of professor Mikhail G. Kurlov in the fight against tuberculosis in Tomsk province from the late 19th to the early 20th century

Necrylov S.A., Mitsuk A.A., Sklyarenko N.S.

*National Research Tomsk State University
36 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

This article examines the work of the prominent physician and healthcare professional Mikhail G. Kurlov in the context of combating tuberculosis in Siberia at the turn of the 20th century. Using archival materials and periodicals, the study highlights his role in establishing a regional network of tuberculosis treatment facilities, introducing advanced methods of diagnosis and therapy, and developing a strategy for public health education in Tomsk province.

Keywords: Mikhail G. Kurlov, tuberculosis, Siberian healthcare, history of medicine

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This research was supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project No. FSWM-2024-0008.

For citation: Necrylov S.A., Mitsuk A.A., Sklyarenko N.S. The Role of Professor Mikhail G. Kurlov in the Fight Against Tuberculosis in Tomsk Province from the Late 19th to the Early 20th Century. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):232–239. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-232-239>.



Михаил Георгиевич Курлов, г. Томск, 1893 г.

Туберкулез, известный как «белая чума», веками представлял серьезную угрозу для людей, поражая целые населенные пункты и становясь причиной гибели огромного числа жителей. Наиболее тяжелая ситуация складывалась в отдаленных и экономически отсталых районах, где низкий уровень жизни, отсутствие элементарных гигиенических норм и недостаток медицинских учреждений способствовали быстрому распространению инфекции. В Российской империи, в частности в сибирских губерниях, эта болезнь проявляла себя особенно агрессивно из-за тяжелых погодных условий, разрозненности населенных пунктов и дефицита опытных специалистов. В такой сложной обстановке работа отдельных врачей, посвятивших себя борьбе с туберкулезом, включая таких известных ученых, как Н.И. Пирогов, И.М. Сеченов и С.П. Боткин, имела огромное значение.

Среди тех, кто внес значимый вклад в решение этой проблемы, был ординарный профессор кафедры врачебной диагностики и терапевтической факультетской клиники медицинского факультета Императорского Томского университета Михаил Георгиевич Курлов (1859–1932) – талантливый терапевт

и активный общественник, чья профессиональная карьера во многом связана с Сибирью. Оказавшись в Томске в конце XIX столетия, он сразу оценил серьезность ситуации с туберкулезом в регионе и сосредоточился на исследованиях, разработке профилактических мер и поиске эффективных методов лечения этого опасного заболевания.

Объективная оценка деятельности М.Г. Курлова по организации противотуберкулезных мероприятий требует предварительной реконструкции эпидемиологической обстановки, характеризующей распространение туберкулеза как в глобальном контексте, так и в рамках Томской губернии. Такой анализ является необходимым условием для определения масштабов проблемы, стоявшей перед М.Г. Курловым и его единомышленниками, и, как следствие, для взвешенной оценки значимости их вклада.

Ретроспективный анализ медицинской статистики предоставляет убедительные свидетельства доминирующей роли туберкулеза в структуре инфекционной смертности рассматриваемого периода. Так, статистические данные по Германской империи за 1894 г. указывают, что смертность от туберкулеза (123 904 случая) превысила совокупный показатель летальности от пяти других распространенных заболеваний: дифтерии, коклюша, скарлатины, кори и тифа (116 905 случаев). Это количественное превосходство служит прямым доказательством более высокой патогенности и контагиозного потенциала *Mycobacterium tuberculosis* относительно возбудителей ряда иных эпидемически значимых инфекций конца XIX в.

Эта тревожная мировая тенденция находила свое прямое отражение и в российской действительности, и в особенности в Томской губернии. Местная эпидемиологическая ситуация в отношении туберкулеза в конце XIX в. также характеризовалась исключительно высоким уровнем смертности. За период с 1897 по 1900 г. смертность от туберкулеза составляла в среднем 43% от общего числа смертей, что соответствует приблизительно 343 летальным исходам в год. Что особенно показательно, данный показатель был сопоставим с аналогичными данными, зафиксированными в крупных городских центрах: Москве (42,7%) и Вене (42,7%). Более того, при сравнитель-

ном анализе выявляется существенное превышение показателей Томской губернии относительно уровня смертности от туберкулеза в Риме (34,2%) и Лондоне (17,6%) [1].

Причины столь катастрофического положения дел в Томской губернии, однако, коренились не в природно-географическом факторе («неблагоприятные условия сибирского климата»), а в совершенно иной плоскости – в местных условиях санитарного характера. Антисанитария приобретала форму общераспространенного явления, что наглядно демонстрируют условия городской среды. Например, студенты Императорского Томского университета, проживавшие в районах Солдатской Слободки и Верхней Елани, находились в одной из наиболее неблагоприятных санитарных зон Томска. Несмотря на относительную удаленность от центра, эти улицы отличались чрезвычайной запыленностью и загрязненностью при высокой плотности застройки. Жилищный фонд здесь состоял практически исключительно из деревянных домов, обмазанных глиной или обшитых окрашенным тесом, что не способствовало поддержанию гигиенических стандартов [2].

Критическое состояние самой медицинской инфраструктуры усугубляло ситуацию. Как отмечал М.Г. Курлов, даже больница Приказа общественного призрения представляла собой «крайне неприспособленное» учреждение: «...найти другое более неприспособленное и вовсе неудовлетворяющее каким-либо гигиеническим условиям помещение по истине трудно. Это какой-то очаг смрада, грязи, клоповник и вообще все, что хотите, гадкое, но только не больничное учреждение...» [3]. При этом, как подчеркивал профессор, именно в этих условиях размещались чахоточные больные, поскольку другие помещения были заняты пациентами с острыми инфекционными заболеваниями.

Осознание остроты данного положения и необходимость системного противодействия туберкулезу на государственном уровне стало катализатором для консолидации медицинской общественности. В результате на основании представления Правления Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом и постановления Томского Губернского по делам об обществах присутствия от 27 июня 1911 г. № 64 было открыто Томское отделение Всероссийской лиги. Руководящее ядро новой организации сформировали видные представители научной и медицинской элиты Томска. Учредителями Отдела выступили профессор Императорского Томского университета (Н.И. Березнеговский, М.Г. Курлов, В.В. Сапожников), Томского технологического института Императора Николая II (Б.П. Вейнберг) и врач З.Н. Несмелова.

Именно на первом заседании председателем был избран М.Г. Курлов, а товарищем председателя – старший врач управления по переустройству горных участков Сибирской железной дороги В.С. Пирусский.

Наделенный значительной автономией, Томский отдел под руководством сформированного профессионального медицинского сообщества незамедлительно приступил к реализации амбициозной программы, выходящей далеко за рамки изначально планировавшейся деятельности в пределах города. Ключевые направления работы включали: 1) изучение распространенности туберкулеза; 2) санитарное просвещение населения; 3) содействие государственным и общественным институтам в противотуберкулезных мероприятиях; 4) организацию комиссий, исследований, лекций, выставок и съездов; 5) издательскую деятельность; 6) возбуждение ходатайств перед властями и создание специализированных учреждений (лечебных, попечительных, гигиенических) [4].

Чем же была обусловлена потребность в такой комплексной программе? Ответ на этот вопрос раскрывает статистика заболеваемости и смертности от туберкулеза в Томске, где за 1911 г. от чахотки умерло 394 чел., что при условии населения города в размере примерно 100 тыс. чел. составило 40 погибших на 10 тыс. чел. [5]. Для сравнения: в столичных городах данный показатель был ниже почти в 2 раза (в Санкт-Петербурге – 33 умерших на 10 тыс. чел.; в Москве – 22 умерших на 10 тыс. чел.).

Столкнувшись с этой катастрофической статистикой, М.Г. Курлов инициировал ряд конкретных мер, направленных на улучшение ситуации. Во-первых, он пытался через Томское городское общественное управление «протолкнуть» идею о расширении больничных помещений для пациентов с тяжелой формой туберкулеза. Из-за отсутствия достаточного количества мест складывалась бедственная ситуация, когда «чахоточные целыми месяцами обивали пороги в больницах, прежде чем получить в них место. А до этого времени в своих углах и квартирах они свободно разбрасывали свою мокроту, для обеззараживания которой нигде не принималось никаких мер» [6]. Во-вторых, М.Г. Курлов настаивал на необходимости проведения дезинфекции помещений, в которых проживали больные туберкулезом, чего ранее не проводилось (так как существовало мнение, что чахотка не является заразной болезнью). В-третьих, важным направлением деятельности стал надзор за приезжающими в Томск туберкулезными больными (на постоянных дворах, в меблированных комнатах и гостиницах), поскольку они являлись потенциальными источниками эпидемии.



Противотуберкулезный диспансер, ул. Нечаевская, 24, г. Томск, 1920-е гг.



Загородный противотуберкулезный санаторий «Городок», с. Тимирязевское, 1930-е гг.

Помимо организационных и санитарных мер, серьезной проблемой, на которую обращали внимание медицинские работники, являлся вопрос диагностики. Они акцентировали внимание на серьезности проблемы несвоевременного выявления туберкулеза и ее катастрофических последствиях для общественного здоровья. В частности, подчеркивалась сложность распознавания заболевания на начальных стадиях, когда симптомы могли быть незначи-

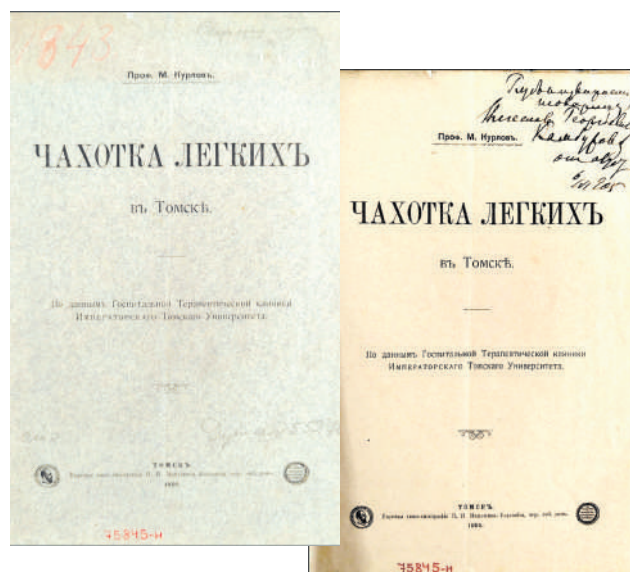
тельными или неспецифическими. Как отмечалось в прошении Томского отдела Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом, «ужас чахотки и заражения ею заключаются в том, что болезнь эту трудно распознать в самом начале. Человек уже заболел чахоткой, заразное начало уже проникло в человеческий организм, но человек еще силен, он еще работает, он не допускает мысли, что у него могла быть страшная болезнь, сталкивается с знакомыми, ласкает детей,

жену, а зараза между тем действует, и в итоге – семья и все окружающие заражены чахоткой» [4]. Таким образом, отсутствие эффективных методов ранней диагностики и специфического лечения не только приводило к позднему обращению пациентов за помощью, но и неконтролируемо усугубляло проблему распространения инфекции, сводя на нет усилия по ее сдерживанию.

Непосредственным следствием этой тревожной ситуации стали практические инициативы М.Г. Курлова, направленные на создание специализированной лечебной инфраструктуры. Исходя из сложившихся обстоятельств, в 1913 г. он просил передать один из строящихся в этом же году барачных «заразной больницы» на 25 кроватей для приема туберкулезных больных. Однако, несмотря на актуальность проблемы и согласие представителей городской Управы, вопрос о передаче помещения для туберкулезных больных был отложен в силу разразившейся в 1913 г. эпидемии скарлатины.

Столкнувшись с административными препятствиями в организации стационара, Томское отделение Лиги избрало тактику поиска компромиссных решений. Так, уже в 1912 г. была предпринята попытка открыть специальную амбулаторию для приема и лечения больных туберкулезом и помощи их семьям. Однако и эта инициатива натолкнулась на финансовые ограничения. В силу нехватки средств в городском управлении на устройство и содержание отдельного медицинского значения, был найден временный компромисс: прием больных «чахоткой» было решено организовать в городской лечебнице. Согласно этому решению, доктора «в часы свободные от занятий» и «по взаимному соглашению с начальством лечебницы» могли оказывать помощь таким пациентам. В результате был сформирован персонал в составе врача-специалиста, двух фельдшериц и служителя, который проводил приемы 4 раза в неделю, главным образом с 17.00 и до полуночи, рассчитанные «исключительно на граждан Томска» [6].

Параллельно с решением практических медицинских задач М.Г. Курлов и его единомышленники развернули активную просветительскую деятельность, рассматривая санитарное просвещение населения в качестве ключевого элемента противотуберкулезной борьбы. В рамках данной стратегии на страницах газеты «Сибирская жизнь» публиковались научно-популярные статьи, среди которых выделялась работа «Новейшие взгляды на распространение чахотки» [7], содержащая анализ М.Г. Курловым эпидемиологических процессов в городской среде, методов сдерживания инфекции и проблемы повторных заражений. Наиболее масштабным проектом в этой



области стало издание однодневной газеты «Белый цветок» [8], которая вышла 18 мая 1914 г. от имени Томского отдела Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом под редакцией профессора М.Г. Курлова. Несмотря на то, что выпуск газеты был ограничен одним номером, ее содержание имело комплексный характер, сочетая функции публичного отчета и инструмента санитарного просвещения. Так, для демонстрации конкретных результатов работы в газете были помещены финансовые и организационные отчеты, включая отчет о деятельности попечительства о бедных туберкулезных больных Томска за 1913 г. Согласно этому документу, за указанный год попечительство провело 16 заседаний, в рамках которых для изыскания средств было проведено три мероприятия: сеанс кинематографа в электротeatре «Иллюзион Глобус», народное гулянье и спектакль. Вырученные средства были направлены на материальную помощь 40 бедным больным, которая главным образом оказывалась выдачей продуктов питания (мясо, молоко, хлеб, яйца), а также одежды, обуви и в критических случаях денежных пособий для содержания детей, погребения умерших или отправки иногородних больных на родину.

Примечательно, что высокий научный уровень этих публикаций обеспечивался авторами, которым в будущем было суждено стать ведущими экспертами в своих областях. Так, среди авторов издания были В.Д. Маркузон – впоследствии автор одной из первых в СССР монографий по детскому туберкулезу и руководитель клиники Центрального института охраны детей и подростков (Москва); П.В. Бутягин – основоположник экспериментальной и клинической бактериологии в Сибири; Н.И. Березнеговский – выдающийся хирург, основатель Восточно-Сибирского

протезного института в Томске; а также И.Н. Алтшуллер – личный врач А.П. Чехова, впоследствии возглавивший туберкулезный санаторий «Биркенвердер» под Берлином.

Особым приемом, усиливавшим публицистическое воздействие на читателей, стало помещение между статьями афористичных высказываний, выделенных особым шрифтом. Например: «Для борьбы с туберкулезом нужны ясный ум, отзывчивое сердце и щедрая рука», «Туберкулез – социальное зло, и борьба с ним будет продуктивна только при активном участии общества и масс, работ в соответствующем направлении правительства». Данный риторический прием позволял лаконично формулировать ключевые идеи движения, акцентируя внимание на социальной природе болезни и необходимости коллективных усилий.

Эти декларативные призывы находили прямое практическое воплощение в организации масштабных благотворительных акций, важнейшей из которых являлся праздник «Белого цветка». Сборы пожертвований во время этого праздника служили центральным источником финансирования противотуберкулезных мероприятий. Вследствие этого отделения Лиги борьбы с туберкулезом активно развивали межрегиональное сотрудничество для увеличения охвата сборов, стремясь создать единое

благотворительное пространство и консолидировать ресурсы для борьбы с этой болезнью. Ярким примером такой кооперации стало взаимодействие Томского отделения Лиги с Иркутским отделением по вопросу организации кружечного сбора с продаж ромашки на станциях Транссибирской железной дороги [9].

Накопленные благодаря этой деятельности средства и осознание остроты проблемы подтолкнули Томский отдел Лиги к переходу от точечных акций к реализации масштабного инфраструктурного проекта. Для противодействия распространению ранних форм туберкулеза в Томской губернии в 1913–1914 гг. было инициировано планирование строительства «санатория для лечения начальных форм туберкулезных заболеваний». Под него предполагалось выделить участок земли площадью 2 153,56 кв. саж. (что в настоящее время приравняется к 9 803,5 м²), расположенный на берегу р. Ушайки около ул. Петровской (в настоящее время ул. Яковлева), где намеревались построить учреждение на 15–17 больных. Важно подчеркнуть, что в санаторий планировалось помещать пациентов с начальными стадиями туберкулеза, в то время как тяжелых больных предполагалось направлять в больницу. Это демонстрирует стремление к созданию дифференцированной системы помощи.



Празднование Дня ромашки – второго дня Белого цветка, г. Томск, 20 мая 1911 г. Студенты университета в людных местах организовали продажу ромашек, ходили по улицам с особыми кружками, собирая пожертвования в пользу больных туберкулезом

Однако в процессе реализации данного проекта сразу же возникли значительные затруднения, что свидетельствует о столкновении прогрессивных медицинских инициатив с экологическими и социальными реалиями города. Ключевым сдерживающим фактором стали опасения относительно потенциального негативного воздействия строительства на прибрежную экосистему рек Томь и Ушайка. В частности, высказывались серьезные претензии по поводу возможного загрязнения водоемов, учитывая их активное использование местным населением для хозяйственных нужд, включая питьевое водоснабжение. Дополнительным аргументом противников строительства служило рекреационное использование р. Ушайки, где происходило купание детей и стирка белья: «...бедное население вблизи реки пользуется не только для хозяйственных надобностей и для питья, а также в р. Ушайке происходит купание детей и производится полоскание белья» [10].

Несмотря на выявленные экологические риски и последовавшие за ними публичные дискуссии, Томская городская дума постановила выделить земельный участок под строительство санатория. Однако реализация проекта была блокирована в связи с началом Первой мировой (1914–1918), а впоследствии и Гражданской войны (1918–1922). Усугубление эпидемиологической ситуации на фоне невозможности завершения первоначального замысла побудило М.Г. Курлова инициировать разработку альтернативного решения, которое было реализовано в октябре 1924 г. созданием в Томске комплексной противотуберкулезной инфраструктуры. В ее состав вошли городской диспансер со стационаром на 40 коек, ночным и дневным профилакториями, лабораторией, отделением для активных форм туберкулеза при Губернской больнице и на завершающем этапе загородный санаторий «Городок» в с. Тимирязевское. Масштаб проблемы иллюстрируют данные за первый год работы диспансера: было зарегистрировано 14 664 посещения пациентами с различными формами туберкулеза (легочного, костного, железистого и др.) и неспецифическими заболеваниями дыхательных путей. Профилактическая деятельность учреждения включала проведение санитарного осмотра 12 городских учреждений и организацию восьми туберкулезных пунктов на ключевых предприятиях (Кожзавод, Водосвет, Машинострой и др.). Координация этих усилий осуществлялась через Совет социальной помощи при диспансере, который разрабатывал планы массовых обследований и мероприятий по оздоровлению условий труда на промышленных объектах [11].

Как демонстрирует проведенное исследование, ординарный профессор М.Г. Курлов сыграл определяющую роль в организации противотуберкулезной борьбы в Томской губернии в конце XIX – первой четверти XX в. Под его руководством была создана комплексная система медицинской помощи, объединившая амбулаторную службу, стационарное лечение и социальную поддержку пациентов. Он активно внедрял прогрессивные методы диагностики и терапии, одновременно разрабатывая системную стратегию санитарного просвещения населения. В рамках этой деятельности осуществлялись научно-популярные лекции, публикации в газете «Сибирская жизнь» и выпуск под его редакцией специализированного издания «Белый цветок».

Важным направлением работы стала организация благотворительных акций и межрегионального сотрудничества, включая координацию Томского и Иркутского отделений Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом по проведению сборов на станциях Транссибирской магистрали. Значимым достижением стало формирование региональной сети специализированных учреждений, в которую вошли инициированный в 1913–1914 гг. проект санатория для лечения начальных форм туберкулеза, а также созданная в 1924–1925 гг. инфраструктура противотуберкулезного диспансера с профилакториями, лабораторией и загородным санаторием «Городок» в с. Тимирязевское Томского уезда Томской губернии.

Деятельность ординарного профессора Томского университета М.Г. Курлова способствовала не только созданию специализированных противотуберкулезных учреждений, но и формированию комплексной модели контроля над социально значимыми заболеваниями. Разработанные им организационные решения, основанные на принципах формирующейся фтизиатрической науки, заложили институциональный фундамент для развития системы здравоохранения Сибири в последующий советский период.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Современный бич человечества (к учению о борьбе с туберкулезом). Речь, читанная на торжественном акте Императорского Томского университета, 22 октября 1901 года. Проф. М. Курловым. Известия Императорского Томского университета. Томск : [б. и.], 1902;20:1–20.
2. Сибирский государственный медицинский университет. Иллюстративные страницы летописи: В 3 т. Томск: Изд-во СибГМУ, 2023. Т. 1: Медицинский факультет Императорского (государственного) Томского университета (1878–1930). 2023:740.
3. Чахотка легких в Томске. Известия Императорского Томского университета. Томск : Паровая типо-литогр. П.И. Макушина, 1905;27:1–27.

4. Дело о рассмотрении прошений Томского отдела Всероссийской лиги для борьбы с туберкулезом о проведении праздника «белого цветка» в г. Мариинске и г. Кузнецке и перечислении собранных пожертвований в Томский отдел лиги. Государственный архив Томской области. Ф. 3. Оп. 5. Д. 153. Л. 1–20.
5. Казачков А. Праздник Белого цветка. *Сибирская старина: краеведческий альманах*. 1994;6(11):2–4.
6. Постановление Томской городской думы, переписка с врачебно-санитарным советом о мерах борьбы с туберкулезом. Государственный архив Томской области. Ф. 233. Оп. 2. Д. 3629. Л. 1–5.
7. Курлов М.Г. Новейшие взгляды на распространение чахотки. *Сибирская жизнь*. 1913:89.
8. Белый цветок: однодневная газета, изданная Томским Отделом Всероссийской Лиги для борьбы с туберкулезом. Томск : типо-литография Сибирского товарищества печатного дела, 1914;1(18 мая):1–4.
9. Выписка из журналов заседаний совета управления, положение о порядке строительства домов для служащих железной дороги. Государственный архив Томской области. Ф. 215. Оп. 1. Д. 39. Л. 18.
10. Документы об утверждении плана на строительство дома М.Н. Исаевой по ул. Николая-Евграфовской. Государственный архив Томской области. Ф. 233. Оп. 4. Д. 2214. Л. 9.
11. Деятельность туберкулезного диспансера в Томске за год его существования. *Сибирский медицинский журнал*. 1925;4:71–72.

Информация об авторах

Некрылов Сергей Александрович – д-р ист. наук, профессор, зав. кафедрой российской истории; вед. науч. сотрудник, проблемная научно-исследовательская лаб. истории, археологии и этнографии Сибири, НИ ТГУ, г. Томск, medicinahistory@yandex.ru

Мицук Алексей Алексеевич – канд. ист. наук, ассистент, кафедра российской истории; ст. науч. сотрудник, проблемная научно-исследовательская лаборатория истории, археологии и этнографии Сибири, НИ ТГУ, г. Томск, rixalos@mail.ru

Скляренко Никита Сергеевич – мл. науч. сотрудник, проблемная научно-исследовательская лаб. истории, археологии и этнографии Сибири, НИ ТГУ, г. Томск, nik_sklyarenko@mail.ru

(✉) **Некрылов Сергей Александрович**, medicinahistory@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025;
одобрена после рецензирования 01.10.2025;
принята к публикации 17.10.2025

А

Авагимян А.А.	1, 2
Авдеев С.Н.	3
Аверкин М.А.	3
Агаева С.	1
Агарков А.А.	4
Акбашева О.Е.	4
Акентьева Т.Н.	3
Алиев О.И.	2
Алифанов В.В.	1
Андрюхова Е.С.	1
Анисеня И.И.	3
Анищенко А.М.	2
Анцифорова Е.Л.	2
Апарцева Н.Е.	1
Аргунова Ю.А.	2
Аржаник М.Б.	3
Арсютов Д.Г.	3
Артамонов А.А.	1
Архипова Е.Д.	3
Атабеков Т.А.	4
Афанасьев С.А.	3, 4
Афанасьева А.Д.	1, 2, 3

Б

Бабай Т.С.	4
Бабушкина Н.П.	4
Бадмаев А.З.	1
Балабенко А.О.	4
Баланова Ю.А.	1
Бандовкина В.А.	3
Барбараш О.Л.	2
Бариев У.А.	3
Баталов Р.Е.	4
Белик Е.В.	1
Белоусов М.В.	1, 4
Белякова Т.В.	1
Беспалова И.Д.	1, 4

Бикбавова Г.Р.	1
Бойко А.С.	4
Бойко Э.В.	3
Бондаренко А.А.	1
Борисова Н.Н.	3
Бородин М.Е.	1
Борщев В.Ю.	2
Борщев Ю.Ю.	2
Борщева О.В.	2
Бохан Н.А.	1
Бочкарева О.П.	3
Бощенко В.С.	4
Боярко В.В.	1
Брага А.Ю.	3
Брагина О.Д.	1
Бразовская Н.Г.	1
Брыкун М.В.	3
Будневская С.А.	3
Будневский А.В.	3
Буйко Е.Е.	4
Букреева Е.Б.	1
Буровенко И.Ю.	2

В

Ваизова О.Е.	4
Валиахметов Н.Р.	4
Васильев С.А.	4
Васильева А.Г.	2
Васильченко Д.В.	3
Великанова Е.А.	1
Ветлугина Т.П.	3
Винокурова Д.А.	1
Владельщикова Д.Н.	2
Воеводин И.В.	3
Волковская А.О.	3
Ворожцова И.Н.	2, 3
Вострикова М.А.	1
Вторушин К.С.	3, 4

Вторушин С.В.	2, 3, 4
Высоцкая В.В.	3
Вялова Н.М.	2

Г

Габричидзе П.Н.	3
Гавриленко М.М.	3
Галагудза М.М.	2
Галкин С.А.	1, 2, 4
Гарбузова Е.В.	2, 3
Гарбуков Е.Ю.	1
Гарганеева А.А.	4
Гарганеева Н.П.	4
Гассан Д.А.	1
Герасимов А.В.	4
Геренг Е.А.	4
Герштейн Е.С.	1
Глушкова Т.В.	3
Головина Е.Л.	4
Голубенко М.В.	4
Гольдберг В.Е.	3
Горбунов А.С.	4
Горбунов Д.Н.	4
Горбунов Н.С.	4
Горбунова Н.Ю.	3
Горохова А.В.	3
Гракова Е.В.	2
Грачев Н.С.	4
Григорьев П.Е.	1
Григорьева Е.С.	1
Грищенко М.Ю.	2
Груздева О.В.	1
Гуляева Л.Ф.	1
Гусакова А.М.	2

Д

Давлетова К.И.	2
Давлетова М.А.	4

Давыдов Д.В. 1
 Данилец М.Г. 4
 Дашеева А. 2
 Двадцатов И.В. 1
 Дегтяренко Н.В. 3
 Деев И.А. 1
 Деев С.М. 1
 Демина Е.Д. 3
 Демура Т.А. 1, 2
 Денисов А.А. 2
 Денисова О.А. 1
 Дылева Ю.А. 1
 Дядичкина О.В. 4

Е

Егле А.П. 2
 Епимахова Е.В. 3
 Еремина А.В. 3
 Еремина В.В. 2
 Ермошин А.А. 3
 Ефимова Д.А. 3

Ж

Жданов В.В. 2
 Жуйкова Л.Д. 2
 Жуковская О.В. 1
 Жулина Е.М. 3

З

Завадовская В.Д. 4
 Завадовский К.В. 2
 Завьялов А.В. 1, 2
 Завьялова М.В. 1, 2
 Загрешенко Д.С. 2
 Загулова Д.В. 4
 Замышевская М.А. 4
 Захарьян Е.А. 1
 Зельчан Р.В. 3
 Зими́на Н.Д. 2
 Зорина В.В. 3
 Зоркальцев М.А. 4

Зуева Е.П. 2
 Зыкова М.В. 4

И

Иванов А.А. 3, 4
 Иванов В.В. 1, 4
 Иванова А.А. 1
 Иванова А.Г. 1
 Иванова А.И. 3
 Иванова С.А. 2, 4
 Иванова Т.И. 2
 Иванова Ю.В. 1
 Ижойкина Е.В. 3
 Ильченко С.А. 3
 Имаева А.Э. 1
 Исаев П.Ю. 2

К

Кадушкин А.Г. 4
 Казимирский А.Н. 2
 Кактурский Л.В. 1, 2
 Калачева Т.П. 1
 Калиш С.В. 2
 Калюжин В.В. 1, 3, 4
 Калюжина Е.В. 1, 4
 Каменщиков Н.О. 3
 Капитанова Д.В. 1
 Каплиева И.В. 3
 Карапетян Л.В. 2
 Карасева А.А. 2
 Карнаухова Е.А. 4
 Карнаушкина М.А. 1
 Каспаров Э.В. 4
 Каширина А.П. 1
 Каштанова Е.В. 2
 Ким А.Э. 2
 Кириченко Е.Ю. 3
 Киселева Е.А. 2
 Киселёва Н.Г. 2
 Кит О.И. 3
 Климов А.В. 2

Климов В.В. 2
 Клышников К.Ю. 3
 Кобалава Ж.Д. 2, 4
 Кобер К.В. 4
 Кобякова О.С. 3
 Ковширина А.Е. 1
 Коган Е.А. 1, 2
 Кожевникова Е.О. 2
 Колесникова Т.С. 4
 Колмакова В.М. 1
 Колобовникова Ю.В. 4
 Колчанова Н.Э. 3
 Комкова Т.Б. 1, 3
 Коненков В.И. 3
 Коносеви́ч Д.О. 4
 Контарева Н.И. 2
 Копьева К.В. 2
 Корепанов В.А. 3, 4
 Корнетов А.Н. 1, 2, 4
 Корнетова Е.Г. 1, 2, 4
 Королёва Ю.А. 1
 Коротченко Н.В. 4
 Корчагин В.И. 1
 Костюнин А.Е. 3
 Кошавцева Ю.И. 1
 Крахмаль Н.В. 2, 3, 4
 Кручинина М.В. 1
 Крылова С.Г. 2
 Крюков Е.В. 1
 Кувайцева Ю.С. 3
 Кузнецов Г.А. 1
 Кулагина Д.А. 2
 Куленич В.В. 1
 Куликова К.В. 1
 Кулумаева К.А. 1
 Кульбакин Д.Е. 4
 Курбатов Б.К. 4
 Курилович С.А. 1
 Курносенко А.В. 4
 Кутихин А.Г. 3
 Кухарев Я.В. 2
 Куценко А.А. 2

Куценко И.Г. 3
 Кучер А.Н. 1
 Кушлинский Н.Е. 1

Л

Лаконкин В.С. 4
 Ларькина М.С. 1
 Ласукова Т.В. 4
 Лебедева Д.Н. 4
 Лебедева Н.Б. 2
 Левандовская О.В. 4
 Левченко К.В. 3
 Леонова Д.И. 4
 Лешенкова А.В. 3
 Ливзан М.А. 1
 Лигачева А.А. 2, 4
 Лисютенко Н.С. 1
 Литвяков Н.В. 2
 Лобачева О.А. 1, 2
 Логвиненко И.И. 2, 3
 Логвинов С.В. 4
 Логвинов А.К. 3
 Лозовский М.С. 4
 Лызко И.А. 1
 Лямина С.В. 2

М

Маев И.В. 2
 Макаревич В.В. 4
 Максимов В.Н. 1
 Малый К.Д. 1
 Малышева Ю.В. 3
 Мальцева А.Н. 2
 Маркова А.А. 3
 Мартыненко А.В. 4
 Мартюшева Э.В. 4
 Маслов Л.Н. 1
 Матвеева В.Г. 1
 Матусевич Е.М. 2
 Медведева А.А. 3

Меднова И.А. 1, 2, 4
 Мелентьева А.П. 4
 Мелешко М.В. 4
 Мельх Д.Р. 2
 Меньшенина А.П. 3
 Миллер С.В. 4
 Минасян С.М. 2
 Миронов К.О. 1
 Миронова Т.В. 4
 Митриченко У.М. 1
 Михалицкая Е.В. 2, 4
 Мицук А.А. 4
 Мицура В.М. 3
 Муравлева А.В. 3
 Муравьев С.Ю. 4
 Муравьева Е.С. 1
 Мусина М.И. 2
 Муслимова Э.Ф. 3
 Мустафина Л.Р. 4
 Мухомедзянов А.В. 1
 Муштоватова Л.С. 3

Н

Назаренко Е.М. 4
 Назаренко М.С. 1
 Нарыжная Н.В. 1, 4
 Насибов Т.Ф. 3
 Наумов Д.Е. 1
 Наумов С.С. 4
 Некрылов С.А. 4
 Немцова Е.Г. 1
 Нескубина И.В. 3
 Нестерович С.В. 1, 3
 Николаев А. М. 4
 Носарев А.В. 4

О

Обрадович Дж. 1
 Обходская Е.В. 4
 Обходский А.В. 4

Овсянников Е.С. 3
 Овчаренко Е.А. 3
 Оганесян Р.С. 4
 Огородова Л.М. 1, 4
 Онищенко П.С. 3
 Останко В.Л. 1

П

Павликов Г.С. 2
 Павлович С. 1
 Падерина Д.З. 2
 Падеров Ю.М. 2
 Палехина Ю.Ю. 3
 Пальчикова И.А. 1
 Панина М.И. 2
 Пахмурин Д.О. 3
 Первеева И.М. 3
 Перельман Ю.М. 1
 Перельмутер В.М. 1, 2
 Перица Е.А. 1, 4
 Петкун Д.А. 2
 Петрова И.В. 4
 Петрова И.М. 3
 Пикалова Л.В. 2
 Пирогов А.Б. 1
 Пирогова Н.А. 1
 Письменный Д.С. 1, 2
 Плотников Е.В. 1
 Плотников М.Б. 2
 Погосова Н.В. 1, 2
 Подоксенов Ю.К. 3
 Подолько Д.В. 4
 Пожидаев И.В. 2
 Полев Г.А. 4
 Полетика В.С. 4
 Полещук О.И. 2
 Полонская Я.В. 2
 Понасенко А.В. 1
 Попов А.С. 4
 Попов И.А. 1
 Попова В.Е. 1

Попова И.С. 2
 Порядин Г.В. 2
 Поступаева Н.В. 3
 Потапов А.В. 4
 Правосудова М.М. 3
 Приходько А.Г. 1
 Прокопьева В.Д. 3
 Прокофьев В.Ф. 3
 Проскурина М.В. 2
 Процак Е.С. 2
 Пряженикова А.В. 4
 Пурлик И.Л. 1
 Пшеничников М.В. 3

Р

Рагино Ю.И. 1, 2
 Разумовский В.С. 4
 Реброва Т.Ю. 3
 Рейнгардт Г.В. 4
 Родионов Е.О. 4
 Родионова Ю.О. 3
 Романов Д.С. 1
 Романова А.А. 1
 Романюк А.Е. 1
 Ростовцев С.И. 4
 Рыбалкина О.Ю. 2
 Рыбина А.Н. 3
 Рыжкова А.Ю. 3

С

Савушкина О.И. 1
 Саламайкина С.А. 1
 Салмаси Ж.М. 2
 Салмин В.В. 2
 Саприна Т.В. 3
 Сафарова А.Ф. 2, 4
 Сахарчук А.Ю. 2
 Сачков В.И. 4
 Сваровская А.В. 2
 Селиванова Н.С. 4
 Семенова О.Л. 3

Серебрякова В.А. 4
 Сибирева О.Ф. 4
 Сидехменова А.В. 2
 Сидорова В.А. 4
 Симонова Г.И. 1
 Ситников П.К. 3
 Складенко Н.С. 4
 Слесарева Т.А. 1
 Сливневская А.С. 1
 Смирнова И.Н. 4
 Снежко А.В. 3
 Соколова Т.С. 1
 Ставцева Ю.В. 4
 Старовойтова Е.А. 3
 Стахнёва Е.М. 2
 Степанов В.А. 3
 Степовая Е.А. 4
 Стома И.О. 3
 Сукиасян Л.М. 1, 2
 Сурикова Е.И. 3
 Сысолятин С.В. 2

Т

Таганович А.Д. 4
 Тарабрин Е.А. 4
 Таранушенко Т.Е. 2
 Тарасов М.Н. 4
 Тарасова И.А. 4
 Тарасова О.Л. 1
 Таширева Л.А. 1
 Тепляков А.Т. 4
 Терентьева Н.Н. 4
 Тетенева А.В. 1
 Тигунцев В.В. 2, 4
 Тимофеева К.С. 4
 Тимофеева Т.М. 2, 4
 Тихоновская О.А. 4
 Токмачев Р.Е. 3
 Толкачева В.В. 2
 Тонких О.С. 3
 Тошич Н. 1

Трифорова Е.А. 3
 Трофименко А.И. 1, 2
 Трофимова Е.С. 4
 Трунов А.Н. 3
 Тузовская О.В. 2
 Турищева О.О. 2
 Тюфилин Д.С. 3

У

Удодов В.Д. 4
 Удут Е.В. 1, 4
 Уляхина О.А. 2
 Уразова О.И. 1, 2, 4
 Усов В.Ю. 4
 Усынин Е.А. 1
 Учасова Е.Г. 1
 Ушаков А.В. 1

Ф

Фабрика А.П. 4
 Фёдорова О.С. 1, 4
 Федосенко С.В. 1, 3
 Фейгельман С.Н. 3
 Филинюк О.В. 3
 Фокин В.А. 4
 Франкевич В.Е. 2
 Франкевич Н.А. 2
 Франциянц Е.М. 3

Х

Хаитов М.Р. 4
 Хацко С.Л. 3
 Хлусов И.А. 3
 Хмелевская Е.С. 1
 Ходжаев Н.С. 3
 Ходкевич П.Е. 1
 Хохлюк В.В. 3

Ц

Цхай В.Ф. 3

Ч	Ш	Щ
Часовских Н.Ю. 4	Шадрина Ю.Л. 2	Щепина Ю.В. 3
Чахалян А.Г. 2	Шальнова С.А. 1	Щербакова Л.В. 1, 2
Черник Т.А. 3	Шаршакова Т.М. 3	
Чернов В.И. 1, 3, 4	Шахтштейндер Е.В. 3	Э
Чернов Д.Ю. 4	Шевелев И.Ю. 4	Эбрахимнежад М. 4
Черногорюк Г.Э. 1, 4	Шевченко А.В. 3	
Черноловская Е.Л. 2	Шерстобоев Е.Ю. 2, 4	Ю
Черных В.В. 3	Шиловская К.Ю. 4	Юдина Е.О. 4
Чернявская Г.М. 1	Шиловский И.П. 4	Юришич В. 1
Черярина Н.Д. 3	Сихлярова А.И. 3	Юрьев С.Ю. 2
Чигрина В.П. 3	Сихлярова А.И. 3	Юсубов М.С. 1
Чупров А.Д. 3	Шишкина В.В. 3	
Чурилина Е.А. 3	Шкатова А.Н. 2	Я
	Шрамко В.С. 1, 2, 3	Яйлаханян А. К. 4
	Шумилова С.Н. 3	Яременко Е.Ю. 4

Издательский дом Сибирского государственного медицинского университета представляет серию книг «Наследие томской медицины»



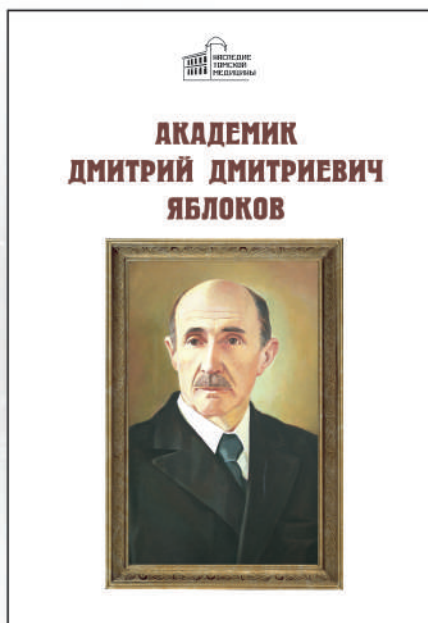
Книга посвящена 130-летию кафедры госпитальной хирургии СибГМУ. Приведены биографические данные 79 сотрудников клиники и кафедры госпитальной хирургии в период с 1892 по 2022 г. Им предшествует подробная статья, характеризующая основные научно-практические достижения коллектива на каждом историческом отрезке. В издании упомянуты не только выдающиеся хирурги, звезды мировой величины, но и рядовые профессора, доценты, ассистенты, врачи-ординаторы, многие из которых связали с кафедрой и клиникой всю свою трудовую биографию. При изложении материала наряду с традиционными источниками информации использованы автобиографические документы, данные из семейных архивов, производственные характеристики нередко с сохранением авторского стиля.

Это позволяет полнее ощутить атмосферу в обществе и рабочем коллективе в разные годы существования клиники. Текстовая информация сопровождается богатым иллюстративным материалом, многие фотографии опубликованы впервые.

Издание предназначено для хирургов, студентов старших курсов врачебных факультетов, специалистов по истории медицины.

Трёхтомная иллюстрированная летопись одного из старейших и наиболее авторитетных медицинских вузов России – Сибирского (Томского) государственного медицинского университета является по сути первой серьёзной попыткой осветить более чем 140-летнюю историю этого прославленного университета. Особенностью издания является его богатейший иллюстративный материал, включающий более четырёх тысяч фотографий (в том числе ранее практически неизвестных), и никогда не публиковавшиеся до этого крайне любопытные и интересные факты о жизни университета, его студентов и профессоров, воспоминания и рассказы выпускников и преподавателей вуза.

Для самого широкого круга читателей, интересующихся историей российских университетов, отечественного высшего медицинского образования и науки, развитием клинических и научно-медицинских школ, здравоохранения, историей Томска, Сибири, России...



В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося ученого, терапевта, клинициста, академика АМН СССР, Героя Социалистического труда, лауреата Сталинской премии Дмитрия Дмитриевича Яблокова (1896-1993).

Для врачей, студентов, всех интересующихся историей медицины.

ISSN PRINT: 1682-0363 | ISSN ONLINE: 1819-3684 | Бюллетень сибирской медицины
Bulletin of Siberian Medicine
bulletin
ENG | РУС

БМ
Бюллетень сибирской медицины
Расширенный поиск

ГЛАВНАЯ | О ЖУРНАЛЕ | МОЙ КАБИНЕТ | ПОИСК | СВЕЖИЙ НОМЕР | АРХИВ | НОВОСТИ | АРХИВ 2002-2011



Научно-практический рецензируемый журнал
Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской»

медицины/Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты научных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

С целью объединения научной медицинской общественности, распространения актуальной информации и содействия профессиональному росту специалистов журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекций, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биоинженерия,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Журнал выполняет широкий спектр функций, которые в целом дают представление об основных направлениях развития российской медицинской науки и ее достижениях, ее конкурентоспособности и степени интеграции в международное научное сообщество.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г. при поддержке ТРОО «Академия доказательной доказательной медицины».

Главный редактор — член-корреспондент РАН О.И. Уразова.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.

ISSN 1682-0363

Журнал включен в Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 01.12.2015).

Индексация:

- РИНЦ (RSCI; Science Index)
- Киберленинка
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- WoS (ESC) с 2016 года
- Scopus с 2018 года.

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на страницах «Бюллетеня сибирской медицины» публикуются

 **Отправить статью**

Правила для авторов

Редакционная коллегия

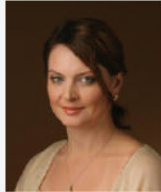
Рецензирование

Этика публикаций

ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера

Том 16, № 1 (2017)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Уразова О.И.

ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация артериальная гипертензия
бронхиальная астма воспаление дету

 OPEN ACCESS
 WoS Crossref
 АНТИПЛАГИАТ

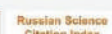
 Academic.ru
 АНПИ
 CYBERLENINKA

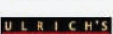
 DOA
 LIBRARY.RU
 EMERGING SOURCES CITATION INDEX

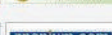
 Global F5
 Google
 360

 NEICON
 NLM Catalog
 Open Archives

 Research Bible
 PTB
 Science Index

 rnmj.ru
 ROAD
 Russian Science Citation Index

 Scopus
 ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY
 RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX

 WorldCat
 znaniy.com