

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

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

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 25

№ 1. 2026



СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



НИИ фармакологии  
и регенеративной  
медицины  
им. Е.Д. Гольдберга

## **ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ», ПОСВЯ- ЩЕННАЯ 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАН ВЯЧЕСЛАВА ВИКТОРОВИЧА НОВИЦКОГО**

г. Томск, 23-24 сентября 2026 года

**Сибирский государственный медицинский университет  
НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга  
Томского НИМЦ**

Глубокоуважаемые коллеги!

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) совместно с НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ) проводит Всероссийскую конференцию с международным участием «Патофизиология: прошлое, настоящее и будущее», посвященную 80-летию со дня рождения академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого – одного из ярчайших представителей отечественной медицинской науки, лидера томской научной школы специалистов по общей патологии и патофизиологии, почетного гражданина города Томска.

Конференция будет охватывать широкий спектр вопросов патологической физиологии, отражающих вклад учёного в развитие науки и медицины.

### **ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:**

1. Исторический экскурс в прошлое патофизиологии в Томске и роль академика РАН В.В. Новицкого в развитии томской научной школы патофизиологов;
2. Патофизиология в медицинской практике: тенденции и междисциплинарные подходы в изучении болезней;
3. Перспективы развития патофизиологии в условиях современных технологий: глобальные вызовы и пути их преодоления.

Данная конференция призвана объединить исследователей для обсуждения ключевых аспектов патофизиологии, её истории, текущего состояния и перспектив дальнейшего развития.

### **КОНТАКТЫ**

634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2  
ФГБОУ ВО Сибирский государственный  
медицинский университет Минздрава России  
+7 (903) 913-14-83  
заведующий кафедрой патофизиологии СибГМУ,  
член-корр. РАН  
Ольга Ивановна Уразова  
e-mail: pathophysiologist80org@ya.ru

# БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Выходит 4 раза в год

Том 25, № 1, 2026

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 (годы охвата: 2018–2023)  
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](mailto:bulletin.tomsk@mail.ru)

## Оригинал-макет:

Издательство СибГМУ.  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
Редакторы: Е.Е. Степанова, Ю.П. Готфрид  
Перевод: 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 27.03.2026 г.  
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.  
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».  
Печ. л. 25,25. Усл. печ. л. 24,75.  
Тираж 500 экз. Заказ 204.

Цена – свободная.  
Дата выхода в свет 30.03.2026.

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)*  
А. Antsaklis, *профессор (Греция)*  
А.А. Avagimyan (Армения)  
F. Chervenak, *профессор (США)*  
С. Dadak, *профессор (Австрия)*  
У. Dekhtyar, *профессор (Латвия)*  
М. Erppl, *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 25, No. 1, 2026

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 (2018–2023)  
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](mailto:bulletin.tomsk@mail.ru)

Publisher: Siberian State Medical University.  
2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634050,  
Russian Federation.  
Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid  
Translators: E.Yu. Skvortsova, M.E. Chirikova  
Electronic make-up, cover design: L.D. Krivtsova

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

Signed to print on 27.03.2026  
Format 60 × 84/8. Offset print.  
Coated paper. Times font.  
P.s. 25,25. C.p.s. 24,75.  
500 copies. Order No. 204.

The price – free.  
Date of publication 30.03.2026.

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

© Siberian State Medical University, 2026

### 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

Архипов С.А., Михайлова Е.С., Архипова В.В., Дружинина Ю.Г., Яковлева К.И., Аутеншлыус А.И.

Дифференцировочный статус клеток рака молочной железы, его сопряженность с метастазированием и с продукцией опухолью цитокинов при различных молекулярных подтипах

6

Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Петрова И.В., Дзюман А.Н.

Особенности провоспалительного фенотипа жировой ткани при экспериментальном метаболическом синдроме

15

Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Гордеев А.Д., Борщев В.Ю., Борщева О.В., Галагудза М.М.

Внутриклеточный сигнальный путь MEK1/2–ERK1/2 участвует в реализации кардиопротективного эффекта пробиотических штаммов при системном воспалительном ответе у крыс

24

Воронова С.С., Бограя М.М., Горбачева А.М., Вульф М.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С.

Исследование уровней экспрессии сплайсинговых изоформ SIRT1 и генов – регуляторов митохондриального гомеостаза в печени больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

32

Гусельникова Ю.И., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л.

Распространенность дефицита железа у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

43

Давидович Н.В., Галиева А.С., Сабанаев М.А., Соловьева Н.В., Башукова Т.А.

Роль IL-1 $\beta$  и RANK-L в патогенезе хронического пародонтита

54

Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Тимофеева О.С., Ласукова Т.В., Акбашева О.Е., Михеенко Г.А.

Оценка функции яичников у женщин с бесплодием при компенсированном аутоиммунном тиреоидите и преждевременной недостаточности яичников без клинических дефиниций

61

Завьялова М.В., Дурова А.А., Завьялов А.В., Миллер С.В., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М.

Особенности пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам

69

Кучерова К.С., Королёва Е.С., Алифиров В.М., Бойко А.С., Бразовская Н.Г., Иванова С.А.

Гетерогенность динамики VEGF в остром периоде ишемического инсульта: взаимосвязь с тяжестью заболевания и краткосрочными исходами

77

## ORIGINAL ARTICLES

Arkhipov S.A., Mikhaylova E.S., Arkhipova V.V., Druzhinina Y.G., Yakovleva K.I., Autenshlyus A.I.

The differentiation status of breast cancer cells, its association with metastasis and the production of cytokines by the tumor in various molecular subtypes

Birulina Yu.G., Voronkova O.V., Chernyshov N.A., Ivanov V.V., Buyko E.E., Petrova I.V., Dzyuman A.N.

Features of the proinflammatory adipose tissue phenotype in experimental metabolic syndrome

Borshchev Yu.Yu., Minasyan S.M., Burovenko I.Yu., Gordeev A.D., Borshchev V.Yu., Borshcheva O.V., Galagudza M.M.

Signaling pathway MEK1/2–ERK1/2 is involved in the cardioprotective effect of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats

Voronova S.S., Bograya M.M., Gorbacheva A.M., Vulf M.A., Gazatova N.D., Litvinova L.S.

The expression levels of SIRT1 splicing isoforms and genes regulating mitochondrial homeostasis in the liver of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

Gusel'nikova Yu.I., Pecherina T.B., Barbarash O.L.

Prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure

Davidovich N.V., Galieva A.S., Sabanaev M.A., Solovieva N.V., Bazhukova T.A.

The role of IL-1 $\beta$  and RANK-L in the pathogenesis of chronic periodontitis

Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Timofeeva O.S., Lasukova T.V., Akbasheva O.E., Mikheenko G.A.

Assessment of ovarian function in infertile women with compensated autoimmune thyroiditis and premature ovarian insufficiency without clinical definitions

Zavyalova M.V., Durova A.A., Zavyalov A.V., Miller S.V., Krakhmal N.V., Pismenny D.S., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M.

Peculiarities of proliferative activity of non-small cell lung cancer in case of tumor spread through air spaces

Kucherova K.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Boiko A.S., Brazovskaya N.G., Ivanova S.A.

Heterogeneity of VEGF dynamics in the acute period of ischemic stroke: association with disease severity and short-term outcomes

<i>Маликова А.Д., Жанатаев А.К., Есмагамбетов И.Б., Анисина Е.А., Плигина К.Л., Чайка З.В., Рябова Е.И., Довгий М.А., Хоссайн Р.М., Дурнев А.Д., Дорофеев В.Л.</i> Оценка риска вертикального переноса аденоассоциированного вектора химерного серотипа РНР.eB в ооциты мышей	86	<i>Malikova A.D., Zhanataev A.K., Esmagambetov I.B., Anisina E.A., Pligina K.L., Chaika Z.V., Ryabova E.I., Dovgiy M.A., Hossain R.M., Durnev A.D., Dorofeev V.L.</i> Risk assessment of germline transmission of adeno-associated virul vector of chimeric serotype PHP.eB into mouse oocytes	86
<i>Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Перельман Ю.М.</i> Цитокины Th1/Th17 иммунного ответа у больных бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной болезни 2019	96	<i>Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Gassan D.A., Perelman J.M.</i> Th1/Th17 cytokines of the immune response in patients with bronchial asthma after COVID-19	96
<i>Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Иванов В.И., Барбараш О.Л.</i> Факторы риска когнитивного снижения у пациентов в отдаленном периоде коронарного шунтирования	106	<i>Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Sosnina A.S., Ivanov V.I., Barbarash O.L.</i> Risk factors for cognitive decline in patients in long-term period of coronary artery bypass grafting	106
<i>Хлусов И.А., Насибов Т.Ф., Горохова А.В., Порохова Е.Д., Кокорев О.В., Лешенкова А.В., Рыжкова А.Ю., Пахмурин Д.О., Анисеня И.И., Ситников П.К., Матюшков С.Ю.</i> <i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> реакция остеогенных клеток на высокотемпературное воздействие	113	<i>Khlusov I.A., Nasibov T.F., Gorokhova A.V., Porokhova E.D., Kokorev O.V., Leshenkova A.V., Ryzhkova A.Yu., Pakhmurin D.O., Anisenya I.I., Sitnikov P.K., Matyushkov S.Yu.</i> <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> osteogenic cell response to high temperature exposure	113
<b>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</b>		<b>REVIEWS AND LECTURES</b>	
<i>Богатова В.Д., Кузнецова А.М.Ю., Поляев Б.Б., Микадзе Ю.В., Гордеев М.Н., Суворов А.Ю.</i> Роль медицинского психолога в поддержании реабилитационного потенциала пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на втором этапе медицинской реабилитации	131	<i>Bogatova V.D., Kuznetsova A.M.Y., Polyayev B.B., Mikadze Y.V., Gordeev M.N., Suvorov A.Y.</i> The role of a medical psychologist in maintaining the rehabilitation potential of patients after a stroke at the second stage of medical rehabilitation	131
<i>Буковецкая М.С., Камалтынова Е.М.</i> Инфантильная гемангиома: современный взгляд на патогенез и лечение	144	<i>Bukovetskaya M.S., Kamaltynova E.M.</i> Infantile hemangioma: modern perspectives on pathogenesis and treatment	144
<i>Самойлова А.В., Жаркова Л.П., Большаков М.А., Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Колобовникова Ю.В., Ростов В.В., Выходцев П.В.</i> Механизмы восстановления и регенерации термических повреждений кожи посредством наносекундных микроволновых импульсов	152	<i>Samoylova A.V., Zharkova L.P., Bolshakov M.A., Gostyukhina A.A., Zaitsev K.V., Kolobovnikova Yu.V., Rostov V.V., Vykhotsev P.V.</i> Mechanisms of recovery and regeneration of thermal skin damage using nanosecond microwave pulses	152
<i>Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Полонская Я.В.</i> Протеомные исследования при коронарном атеросклерозе	163	<i>Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V.</i> Proteomic studies in coronary atherosclerosis	163
<i>Часовских Н.Ю.</i> Генная онтология для геномики и биологии	176	<i>Chasovskikh N.Yu.</i> Gene ontology for genomics and biology	176
<i>Шиrolapov И.В., Захаров А.В., Германова О.А., Решетникова Ю.Б., Ермолаева К.В., Гайсин Ш.И.</i> Интеллектуальная одежда для мониторинга медико-биологических показателей здоровья: применение в клинической медицине, спорте и социальной сфере	185	<i>Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Germanova O.A., Reshetnikova Yu.B., Ermolayeva K.V., Gaysin Sh.I.</i> Smart e-textiles for monitoring health parameters: application in clinical medicine, sports, and social sphere	185
<b>СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ</b>		<b>CLINICAL CASES</b>	
<i>Забудская К.Г., Восканян А.Э., Курамагомедова Р.Г., Рыжкова О.П.</i> Несовершенный остеогенез в семье с новым вариантом в гене <i>COL1A1</i> и гонадным мозаицизмом: описание клинического случая	197	<i>Zabudskaya K.G., Voskanyan A.E., Kuramagomedova R.G., Ryzhkova O.P.</i> Osteogenesis imperfecta in a family with a novel variant in the <i>COL1A1</i> gene and gonadal mosaicism: a clinical case	197

## Уважаемые авторы и читатели!

От имени коллектива редакции сердечно приветствую вас на страницах нашего научного медицинского журнала.

В этом году мы готовы предложить вам новые наиболее актуальные и ценные материалы, способные пополнить багаж ваших научно-практических знаний, повысить уровень профессионального мастерства, расширить перспективы и возможности.

Каждая публикация, представленная в данном издании, является результатом серьёзной исследовательской работы ведущих в своей области специалистов и глубокого анализа современных тенденций в медицине. Мы приглашаем вас ознакомиться с новыми методами диагностики, эффективными способами профилактики и лечения заболеваний, а также обсудить актуальные вопросы, волнующие медицинскую общественность.

По-прежнему особое внимание мы уделяем популяризации результатов междисциплинарных исследований, соединяющих усилия специалистов из различных отраслей медицины и смежных наук. Как показывает практика, именно такой подход способствует формированию целостного понимания состояний здоровья и болезни, помогает разрабатывать интегративные стратегии по лечению и улучшению качества жизни пациентов.

В 2026 г. исполняется 80 лет со дня рождения академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого, заслуженного деятеля науки, основателя и идейного лидера журнала «Бюллетень сибирской медицины». Памятные мероприятия пройдут в сентябре и будут посвящены роли Вячеслава Викторовича в развитии патофизиологии как одной из базовых дисциплин/специальностей, объединяющих разные направления и подходы в медицине. В опубликованных материалах будут представлены воспоминания о личности В.В. Новицкого как ученого и организатора, его успехах и достижениях в образовании и науке.

Мы искренне признательны вам – нашим авторам за приверженность своему делу и высокий профессионализм, благодаря которым наш журнал продолжает оставаться важным источником передовой научной информации. Выражаю уверенность, что наши совместные усилия внесут существенный вклад в развитие отечественной и мировой медицины.

Желаю каждому из вас вдохновения, творческого подъема и успехов в вашей благородной профессии!



С уважением,  
главный редактор  
Уразова Ольга Ивановна

УДК 618.19-006.6-091.8:576.5:576.385

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-6-14>

## Дифференцировочный статус клеток рака молочной железы, его сопряженность с метастазированием и с продукцией опухолью цитокинов при различных молекулярных подтипах

Архипов С.А.<sup>1,2</sup>, Михайлова Е.С.<sup>1,2</sup>, Архипова В.В.<sup>1</sup>, Дружинина Ю.Г.<sup>3</sup>, Яковлева К.И.<sup>3</sup>, Аутеншлюс А.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ),  
Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ)  
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup>АО «Вектор-Бест»  
Россия, 630559, Новосибирская область, пгт Кольцово

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Исследовать взаимосвязь между дифференцировочным статусом опухолевых клеток (далее КО) рака молочной железы (РМЖ) различных молекулярных подтипов, способностью к метастазированию и модуляции в образцах РМЖ продукции различных цитокинов *in vitro*.

**Материалы и методы.** Исследовали биоптаты РМЖ (инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа) 50 женщин при наличии (Met+) и отсутствии (Met-) метастазов в регионарных лимфатических узлах, разделенных на четыре группы по молекулярным подтипам РМЖ: люминальный А (Люм А), люминальный В (Люм В), HER2/neu позитивный (HER2+) и тройной негативный (ТН). С помощью иммуноферментного анализа в супернатанте культивируемых образцов РМЖ определяли спонтанную и стимулированную комплексом митогенов (КМ) продукцию 14 цитокинов (интерлейкин (IL) 2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор роста эндотелия сосудов и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1)), на основе которой рассчитывали индекс влияния КМ на продукцию цитокинов (ИВКМ). Эффект стимуляции дифференцировки КО *in vitro* оценивали на основе цитоморфологических критериев по снижению относительного содержания низкодифференцированных клеток (НДКО) в образцах РМЖ.

**Результаты.** Статистически значимое снижение НДКО под воздействием КМ выявлено в группах Met+ и Met-. Комплекс митогенов оказывал дифференцировочный эффект при люминальных и HER2-позитивном подтипах, в образцах ТН наблюдалась тенденция к снижению НДКО. Для оценки роли цитокинов в механизме дифференцирующего действия КМ проведен нейросетевой анализ ИВКМ в отношении различных цитокинов. Согласно полученным результатам, при Люм А ведущая роль в проявлении дифференцировочного эффекта была связана с IL-1Ra и IL-6, при Люм В – с MCP-1 и GM-CSF, при HER2+ – с IFN $\gamma$  и MCP-1, а при ТН – с IL-1 $\beta$  и IL-6.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что иммунные механизмы, опосредующие дифференцировочное воздействие КМ на КО РМЖ, могут отличаться при различных молекулярных подтипах РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, цитокины, молекулярные подтипы, клеточная дифференцировка

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

✉ Архипов Сергей Алексеевич, arhipowsergei@yandex.ru

**Источники финансирования.** Финансирование тем государственных заданий: № госрегистрации 115060410035, 125031203556-7.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИМББ ФИЦ ФТМ (протокол № 28 от 27.09.2023).

**Для цитирования:** Архипов С.А., Михайлова Е.С., Архипова В.В., Дружинина Ю.Г., Яковлева К.И., Аутеншлюс А.И. Дифференцировочный статус клеток рака молочной железы, его сопряженность с метастазированием и с продукцией опухолью цитокинов при различных молекулярных подтипах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):6–14. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-6-14>.

## The differentiation status of breast cancer cells, its association with metastasis and the production of cytokines by the tumor in various molecular subtypes

Arkhipov S.A.<sup>1,2</sup>, Mikhaylova E.S.<sup>1,2</sup>, Arkhipova V.V.<sup>1</sup>, Druzhinina Y.G.<sup>3</sup>, Yakovleva K.I.<sup>3</sup>, Autenshlyus A.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University  
52 Krasny Ave., 630091 Novosibirsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (FRC FTM)  
2 Timakova St., 630117 Novosibirsk, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Vector-Best JSC  
Koltsovo, 630559 Novosibirsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To investigate the relationship between the differentiation status of breast cancer (BC) tumor cells (TC) of various molecular subtypes, the ability to metastasize, and the modulation of various cytokines in BC samples *in vitro*.

**Materials and methods.** Biopsies from invasive breast carcinoma of a non-specific type in 50 women, classified by the presence (Met+) and absence (Met-) of metastases in regional lymph nodes, were examined and categorized into 4 groups based on their molecular subtypes: luminal A (Lum A), luminal B (Lum B), HER2/neu positive (HER2+), and triple negative (TN). Using enzyme-linked immunosorbent assay, spontaneous and mitogen complex-stimulated (MC) production of 14 cytokines was determined in the supernatant of cultured BC samples (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF, VEGF, and MCP-1), on the basis of which the index of the MC effect (IMCE) on cytokine production was calculated. The effect of stimulating the differentiation of TC was evaluated on the basis of cytomorphological criteria for reducing the relative content of low-grade cells (LGC) in BC samples.

**Results.** A statistically significant decrease in the relative content of LGC under the influence of MC was detected in the Met+ and Met- groups. MC had a differentiating effect in luminal and HER2-positive subtypes, while in TN breast cancer samples there was only a downward trend in the proportion of LGC. To assess the role of cytokines in the mechanism of the differentiating effect of MC on LGC, a neural network analysis of IMCE in the relationship of various cytokines was carried out. According to the results obtained, in Lum A, the leading role in the manifestation of the differentiation effect was associated with IL-1Ra and IL-6; in Lum B, with MCP-1 and GM-CSF; in HER2+, with IFN- $\gamma$  and MCP-1, and in TN – with IL-1 $\beta$  and IL-6.

**Conclusion.** The data obtained indicate that the immune mechanisms mediating the differentiating MC effect on BC may vary in different molecular subtypes of BC.

**Keywords:** breast cancer, cytokines, molecular subtypes, cellular differentiation

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

**Source of financing.** Financing of government assignment topics: state registration number 115060410035, state registration number 125031203556-7.

**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 the Research Institute of Molecular Biology and Biophysics of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Minutes No. 28 dated September 27, 2023).

**For citation:** Arkhipov S.A., Mikhaylova E.S., Arkhipova V.V., Druzhinina Y.G., Yakovleva K.I., Autenshlyus A.I. The differentiation status of breast cancer cells, its association with metastasis and the production of cytokines by the tumor in various molecular subtypes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):6–14. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-6-14>.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в разработке новых методов лечения рака молочной железы (РМЖ), включая таргетную терапию и иммунотерапию, проблема резистентности опухолевых клеток (далее КО) РМЖ к противоопухолевой терапии остается актуальной [1]. Традиционные подходы к лечению РМЖ, такие как химиотерапия и лучевая терапия, нацелены на уничтожение быстро делящихся клеток, однако они не всегда эффективны против КО, находящихся на момент лечения в состоянии покоя, но обладающих потенциальной активностью к опухолевой прогрессии. В связи с этим все большее внимание привлекают альтернативные стратегии, направленные на изменение биологических свойств КО, а не только на их уничтожение. Одной из таких стратегий является дифференцировочная терапия [2, 3].

Дифференцировочная терапия представляет собой подход, направленный на стимуляцию дифференцировки КО, что приводит к снижению их пролиферативной активности и злокачественного потенциала. Этот подход основан на идее, что опухолевые клетки сохраняют способность к дифференцировке и что воздействие на определенные сигнальные пути может восстановить нормальный фенотип клеток [3]. Дифференцировочная терапия уже применяется в лечении некоторых видов рака, например острого промиелоцитарного лейкоза, где использование ретиноевой кислоты приводит к дифференцировке бластных клеток и ремиссии заболевания [4]. Однако применение дифференцировочной терапии в отношении солидных опухолей, таких как РМЖ, представляет собой более сложную задачу.

РМЖ – гетерогенное заболевание, которое подразделяется на различные молекулярные подтипы, характеризующиеся разным прогнозом и чувствительностью к терапии [5, 6]. Эти подтипы различаются по экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2), а также по уровням экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Каждый подтип

РМЖ имеет уникальный профиль экспрессии генов и, следовательно, может по-разному реагировать на дифференцировочную терапию [7].

Одним из факторов, регулирующих дифференцировку клеток РМЖ, является клеточное микроокружение опухоли, продуцирующее цитокины [8]. Цитокины могут оказывать прямое влияние на дифференцировку КО, как стимулируя, так и подавляя этот процесс. Например, интерлейкин-6 (IL-6) может способствовать пролиферации КО и метастазированию РМЖ, в то время как интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ) может оказывать противоопухолевое действие, индуцируя дифференцировку или апоптоз КО РМЖ [9, 10].

Нами были получены данные о том, что комплекс митогенов (КМ), состоящий из лектинов (фитогемагглютинаина М, фитогемагглютинаина Р, конконавалина А) и липополисахарида (LPS), обладает способностью снижать содержание низкодифференцированных КО (НДКО) и, соответственно, повышать содержание более дифференцированных форм КО в образцах инвазивной карциномы молочной железы *in vitro* [11]. В настоящей работе мы исследовали влияние КМ на дифференцировочный статус КО в образцах РМЖ различных молекулярных подтипов, а также на продукцию биоптатами РМЖ различных цитокинов. Известно, что подсчет КО РМЖ с различной степенью дифференцировки имеет критическое значение как для диагностики, так и для прогноза злокачественных новообразований [12].

НДКО обуславливают более высокий уровень злокачественности и агрессивности РМЖ по сравнению с более дифференцированными клетками [13]. Клинические исследования показывают, что наличие НДКО в опухоли коррелирует с плохим прогнозом. Их уровень ассоциируется с более низким уровнем выживаемости пациентов и повышенным риском рецидива [14]. Поэтому при анализе полученных результатов мы, в первую очередь, делали акцент на оценке изменений относительного содержания НДКО, точность подсчета которых в силу их морфо-

логических особенностей более высока по сравнению с дифференцированными КО.

Цель – исследовать взаимосвязь между дифференцировочным статусом КО различным молекулярным подтипам РМЖ, способностью РМЖ к метастазированию и модуляции в образцах РМЖ продукции различных цитокинов *in vitro*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили биоптаты РМЖ (инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа II и III степени злокачественности) 50 женщин в возрасте 35–76 лет с наличием (Met+) и отсутствием (Met-) метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также супернатанты, полученные при культивировании биоптатов *in vitro* в среде без КМ и в среде, содержащей КМ, проходивших лечение в Новосибирском областном онкологическом диспансере. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИМББ ФИЦ ФТМ (протокол № 28 от 27.09.2023).

Критерием включения в исследование являлся впервые выявленный РМЖ. Критериями исключения – наличие отдаленных метастазов, обострение хронических заболеваний, проведение неоадьювантной терапии. Пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с принадлежностью к тому или иному молекулярному подтипу опухоли: люминальный А (Люм А), люминальный В (Люм В), HER2/peu позитивный (HER2+) и тройной негативный (ТН).

Для стимуляции дифференцировки КО РМЖ и модуляции продукции цитокинов *in vitro* применяли композицию из четырех митогенов – КМ: фитогемагглютинина М в концентрации 2,0 мкг/мл, фитогемагглютинина Р в концентрации 2,0 мкг/мл, конканавалина А в концентрации 4,0 мкг/мл и липополисахарида (LPS) в концентрации 2,0 мкг/мл [11]. Биоптаты опухолей, полученные методом трепанобиопсии, объемом 8 мм<sup>3</sup> помещали в два стеклянных флакона, в одном из которых находилась только питательная среда DMEM-F12, а в другом – КМ в таком же объеме среды, и культивировали 72 ч при температуре 37 °С. Далее биоптаты извлекали из культуральной среды и фиксировали в нейтральном растворе формалина для проведения дальнейшего морфологического исследования, а в полученных супернатантах с помощью твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации цитокинов: интерлейкина (IL) 2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1β, IL-1Ra, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферона-гамма (IFNγ), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1).

стимулирующего фактора (GM-CSF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1).

Индекс влияния КМ на продукцию цитокинов образцами опухоли вычисляли по формуле: ИВКМ = А/Б, где А – концентрация цитокина в супернатанте биоптата РМЖ после стимуляции опухоли КМ (КМ+), Б – концентрация цитокина в супернатанте биоптата РМЖ без стимуляции КМ (КМ-). Для проведения морфологического исследования фиксированные в формалине биоптаты РМЖ обезвоживали и заключали в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 4–5 мкм. Процессы депарафинизации и регидратации образцов РМЖ проводили по стандартной методике с использованием проводки ксилол–этанол. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Исследование проводили с помощью световой микроскопии при ×400.

Степень дифференцировки КО в образцах РМЖ оценивали по цитоморфологическим критериям, описанным нами ранее [11], с учетом Ноттингемской градирующей системы [15]. Подсчитывали относительное содержание (%) низкодифференцированных КО (НДКО), а также умеренно- (УДКО) и высокодифференцированных КО (ВДКО). Наличие эффекта стимуляции дифференцировки КО РМЖ под воздействием КМ определяли по снижению относительного содержания НДКО в образцах РМЖ и выражали в виде индекса влияния КМ на дифференцировку НДКО (ИВ НДКО), равного величине отношения количества НДКО в образцах РМЖ без воздействия КМ к количеству НДКО после воздействия КМ [11].

Уровень статистической значимости различий между группами определяли с помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона. Показатели выражали в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей  $Me$  ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Вычисления медиан и нижнего и верхнего квартилей выполняли с помощью пакета программ Statistica v. 7.0. Нейросетевой анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v. 22.0.

В исследовании была использована нейросетевая модель (НСМ), сгенерированная на основе модуля «Многослойный перцептрон». Входной слой включал 15 нейронов, один скрытый – три нейрона, выходной – один нейрон. Функция активации скрытого слоя – «гиперболический тангенс», функция активации выходного слоя – «сигмоид». Использование «гиперболического тангенса» в скрытом слое позволяло НСМ учиться на нелинейных зависимостях между входными и выходными данными. Функция активации выходного слоя «сигмоид» позволяла интерпретировать выходное значение как вероятность

принадлежности к классу «стимуляция дифференцировки» (значение 0 или 1).

Выбор архитектуры «Многослойный перцептрон» (один скрытый слой с тремя нейронами) был обусловлен относительно небольшим объемом данных, чтобы снизить вероятность переобучения НСМ. Входными параметрами для перцептрона служили величины ИВКМ. Целевая переменная в НСМ – наличие или отсутствие эффекта стимуляции дифференцировки КО в соответствующих образцах РМЖ (значения 0 и 1). Поскольку взаимосвязи между цитокинами и эффектом дифференцировки КО могли отличаться при разных подтипах РМЖ, для каждого подтипа формировалась отдельная НСМ. Данные каждой группы пациентов были разделены на обучающую и тестовую выборки в приблизительном соотношении 80/20 (%) или 70/30 (%). Разделение проводилось случайным образом, но с сохранением пропорций классов (0 и 1) в обеих выборках (стратифицированное разделение).

Обучение нейросети проводилось на обучающей выборке, а оценка точности НСМ – на тестовой. При Люм А данные были случайным образом разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 14/4, при Люм В, HER2+ и ТН подтипах – в соотношениях 9/3, 5/2 и 9/3 соответственно. Применяли метод пакетного обучения (Batch) и алгоритм градиентного спуска (Gradient Descent).

Обучение НСМ проводили при сходных для разных подтипов РМЖ параметрах обучения: стандартизация входных предикторов с помощью нормализации:  $(x - \min)/(\max - \min)$ ; начальная скорость

обучения: 0,4; момент: 0,9; центр интервала: 0; смещение интервала:  $\pm 0,5$ . Точность нейросетевой модели для определения класса 1 – «наличие эффекта дифференцировки» (Positive Predictive Value) рассчитывали по формуле:  $\text{точность НСМ} = \text{TP}/(\text{TP} + \text{FP})$ , где TP (True Positive) – количество образцов с «эффектом дифференцировки», которые правильно классифицированы моделью как имеющие «эффект дифференцировки», FP (False Positive) – количество образцов без «эффекта дифференцировки», которые ошибочно классифицированы моделью как имеющие «эффект дифференцировки». Точность нейросетевой модели на обучающей и тестовой выборках составила: для НСМ ЛюмА – 92,31 и 100%, для НСМ ЛюмВ – 87,5 и 100%, для HER2+ – 80 и 100%, для НСМ ТН – 75 и 66,7% соответственно. После обучения НСМ вычисляли «нормализованную важность» (НВ) каждого входного предиктора, которая представляет собой оценку относительной силы влияния входной переменной на прогнозирование целевой переменной – наличие или отсутствие эффекта стимуляции дифференцировки КО в образцах РМЖ после воздействия КМ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены данные, демонстрирующие влияние КМ на относительное содержание НДКО, УДКО и ВДКО в образцах РМЖ у пациентов с наличием (Met+) и отсутствием (Met-) метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также у пациентов без разделения на наличие или отсутствие лимфогенного метастазирования.

Таблица 1

Влияние КМ на относительное содержание НДКО, УДКО и ВДКО в образцах РМЖ, Me ( $Q_1$ ; $Q_3$ ), %			
Пациенты с РМЖ	Образец	Относительное содержание НДКО	Относительное содержание ВДКО + УДКО
Без разделения на наличие или отсутствие метастазирования	КМ-, n = 50	22,32 (16,67; 27,06)	77,68 (72,94; 83,33)
	КМ+, n = 50	16,36*** (12,07; 21,55)	83,64*** (78,45; 87,93)
С отсутствием метастазов (Met-)	КМ-, n = 29	18,57 (15,00; 24,59)	81,43 (75,41; 85,00)
	КМ+, n = 29	14,89*** (12,07; 18,22)	85,11*** (81,78; 87,93)
С наличием метастазов (Met+)	КМ-, n = 21	23,45 (21,11; 30,38)	76,55 (69,62; 78,89)
	КМ+, n = 21	17,64*** (15,12; 23,61)	82,36*** (76,39; 84,88)

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия статистически значимы при сравнении образцов КМ+ с образцами КМ-. \*\*\* $p < 0,0001$  (парный критерий Вилкоксона)

Во всех подгруппах пациентов (с наличием или отсутствием метастазов) наблюдалось статистически значимое снижение относительного содержания НДКО в образцах РМЖ в ответ на воздействие КМ (КМ+). Это указывает на то, что КМ может оказывать влияние на дифференцировку КО РМЖ, смещая их в сторону более зрелых форм. Анализ полученных

данных, в зависимости от метастатического статуса (Met- и Met+), показал, что эффект КМ на дифференцировку КО сохраняется независимо от наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах. Различия между группами образцов КМ+ и КМ- статистически значимы как для пациентов с метастазами (Met+), так и для пациентов без метастазов (Met-).

Сравнивая медианы для каждой группы образцов, можно оценить степень снижения содержания НДКО под воздействием КМ.

В общей группе пациентов, без ее разделения на наличие или отсутствие метастазов, медиана снижалась с 22,32% (КМ-) до 16,36% (КМ+). В группе пациентов без метастазов (Мет-) медиана относительного содержания НДКО снижалась с 18,57%

(КМ-) до 14,89% (КМ+), а в группе пациентов с метастазами (Мет+) – с 23,45% (КМ-) до 17,64% (КМ+). Разброс значений (представленный квартилями) в группах КМ- несколько шире, чем в группах КМ+, что может указывать на большую гетерогенность образцов в группах, не подвергшихся воздействию КМ, а более узкий диапазон в группах КМ+ может отражать более однородный ответ КО на КМ.

Таблица 2

Влияние КМ на относительное содержание НДКО, ВДКО и УДКО в образцах РМЖ различных молекулярных подтипов <i>Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), %</i>			
Молекулярный подтип РМЖ	Образец	Относительное содержание НДКО	Относительное содержание ВДКО + УДКО
Люм А	КМ-, <i>n</i> = 18	18,52 (15,61; 25,32)	81,48 (74,62; 84,39)
	КМ+, <i>n</i> = 18	15,77** (11,01; 20,08)	84,23** (79,92; 88,99)
Люм В	КМ-, <i>n</i> = 12	22,18 (18,37; 27,06)	77,82 (72,94; 81,63)
	КМ+ <i>n</i> = 12	17,26** (13,19; 22,5)	82,74** (77,5; 86,81)
HER2+	КМ-, <i>n</i> = 7	17,38 (12,71; 24,57)	82,62 (75,43; 87,30)
	КМ+, <i>n</i> = 7	15,67* (9,68; 24,55)	84,33* (75,45; 90,32)
ТН	КМ-, <i>n</i> = 12	23,26 (21,87; 29,98)	76,74 (70,03; 77,69)
	КМ+, <i>n</i> = 12	15,79 (14,23; 18,76)	84,21 (77,84; 85,48)

\**p* < 0,05; \*\**p* < 0,01 (парный критерий Вилкоксона)

В таблице 2 представлены результаты исследования влияния КМ на относительное содержание клеток с различной степенью дифференцировки в образцах РМЖ разных молекулярных подтипов: Люм А, Люм В, HER2+ и ТН. Установлено, что в образцах Люм А наблюдается статистически значимое снижение относительного содержания НДКО в образцах КМ+ по сравнению с КМ- (*p* = 0,00159). Это говорит о том, что КМ может способствовать дифференцировке КО в этом подтипе РМЖ. Аналогично при подтипе Люм В также наблюдается статистически значимое снижение содержания НДКО в образцах КМ+ (*p* = 0,00963). Медиана снижается с 22,18 до 17,26%. Этот результат также указывает на способность КМ индуцировать дифференцировку в клетках Люм В. В подтипе HER2 также наблюдается статистически значимое снижение относительного содержания НДКО в образцах КМ+ по сравнению с КМ- (*p* = 0,03125). В группе ТН хотя и наблюдается тенденция к снижению содержания НДКО в образцах КМ+ по сравнению с КМ-, однако это снижение не достигает статистической значимости (*p* = 0,05974).

С целью оценки вероятной роли цитокинов в эффекте стимуляции дифференцировки клеток РМЖ под воздействием КМ было проведено исследование влияния КМ на продукцию цитокинов образцами РМЖ, при их культивировании в среде, содержащей КМ. Рассчитывали индексы влияния на продукцию цитокинов (ИВКМ) равные отношению концентрации исследуемых цитокинов в супернатантах с КМ

к концентрациям цитокинов в супернатантах образцов РМЖ, культивируемых в среде без КМ. При этом одновременно рассчитывали ИВ НДКО, равный отношению количества НДКО в образцах, культивированных в среде без КМ, к количеству НДКО в образцах, культивированных в среде, содержащей КМ.

На основе методов нейросетевого анализа были сформированы и обучены НСМ отдельно для каждого подтипа РМЖ, на основе которых были рассчитана ИВ каждого входного предиктора независимой переменной – ИВКМ цитокина, в прогнозировании целевой зависимой переменной, к которой были отнесены только два значения – наличие стимуляции дифференцировки (1) или ее отсутствие (0). При величине ИВ НДКО, превышающей 1,1, отмечали наличие эффекта дифференцировки, а при величине менее и равной 1,1, – ее отсутствие. Правомомерность такого выбора оценки обосновывалась тем, что при групповом сравнении показателей относительного содержания НДКО в образцах РМЖ после культивирования в среде с КМ и без КМ, при условии, что их соотношение превышает 1,1, различия (оцениваемые методом парного критерия Вилкоксона) были значимыми (табл. 3).

Результаты нейросетевого анализа показателей ИВКМ на продукцию различных цитокинов образцами РМЖ и ИВ НДКО в зависимости от молекулярно-генетического подтипа РМЖ представлены в табл. 3. Показано, что при РМЖ Люм А ИВКМ IL-1Ra имеет максимальную величину ИВ (100%), что

свидетельствует о ведущей роли IL-1Ra в проявлении эффекта дифференцировки КО под действием КМ в образцах опухоли этого подтипа. При этом высокие величины НВ ИВКМ были установлены и для ряда других цитокинов: IFN $\gamma$  (НВ = 80,9%), IL-6 (НВ = 87,3%), TNF $\alpha$  (НВ = 69,7%) и VEGF (НВ = 69,6%). При Люм В наибольшую величину НВ показал MCP-1 (100%). Относительно высокий уровень НВ был также выявлен для цитокинов: GM-CSF (НВ = 76,5%), IL-8 (НВ = 70,9%) и IL-18 (НВ = 68,7%).

Таблица 3

**Результаты нейросетевого анализа роли ИВКМ различных цитокинов в развитии эффекта дифференцировки НДКО РМЖ под действием КМ при РМЖ различных молекулярных подтипов**

ИВКМ	Молекулярный подтип РМЖ			
	Люм А	Люм В	Her2+	ТН
	Нормализованная важность показателя, %			
IL-2	30,0	48,7	44,0	47,4
IL-4	44,3	18,7	36,5	56,7
IL-6	87,3	14,1	67,9	81,9
IL-8	74,3	70,9	52,3	32,5
IL-10	34,2	45,0	45,6	41,8
IL-17	51,0	32,1	91,9	67,6
IL-18	36,3	68,7	43,2	45,8
IL-1 $\beta$	28,0	13,2	84,0	100,0
IL1-Ra	100,0	28,7	54,8	41,0
TNF- $\alpha$	69,7	17,7	21,5	47,0
IFN $\gamma$	80,9	12,2	100,0	63,9
G-CSF	40,8	30,9	58,2	45,7
GM-CSF	29,1	76,5	73,2	44,9
VEGF	69,6	21,9	42,4	42,7
MCP-1	57,8	100,0	96,4	35,7

Для РМЖ HER2+ были выявлены другие сочетания цитокинов с большими величинами НВ: IFN $\gamma$  (НВ = 100%), MCP-1 (НВ = 96,4%), IL-17 (НВ = 91,9%) и IL-1 $\beta$  (НВ = 84,0%). При ТН РМЖ наибольшую НВ показал IL-1 $\beta$  (НВ = 100%). При этом к высокозначимым цитокинам в развитии эффекта дифференцировки КО под действием КМ по показателям НВ ИВКМ отнесены: IL-6 (НВ = 81,9%), IL-17 (НВ = 67,6%) и IFN $\gamma$  (НВ = 63,9%). Таким образом, нейросетевой анализ важности величин ИВКМ различных цитокинов в развитии эффекта дифференцировки НДКО РМЖ под действием КМ показал значительные различия между молекулярными подтипами РМЖ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время перспективность дифференцировочной терапии как эффективного метода лечения и ее применение остаются пока ограниченными из-за недостатка понимания возможных путей диф-

ференцировки КО при солидных злокачественных новообразованиях, в том числе из-за отсутствия достаточного количества информации об иммунологических механизмах, которые могут регулировать эти процессы [1–3]. Настоящее исследование было направлено на изучение вероятных иммунных механизмов влияния композиции, представляющей собой комплекс митогенов, на дифференцировку клеток РМЖ и, в частности, на формирование цитокиновой сети, лежащей в основе этого процесса.

Влияние КМ на дифференцировку клеток РМЖ оказалось зависимым от молекулярного подтипа опухоли. Наиболее выраженный эффект наблюдался при Люм А и Люм В, где КМ вызывал статистически значимое снижение относительного содержания НДКО. Схожие тенденции наблюдались и при HER2-позитивном подтипе, хотя этот эффект был менее выраженным. Примечательно, что при тройном негативном РМЖ (ТН РМЖ) наблюдалась лишь тенденция к снижению НДКО, которая не достигла статистической значимости. Эти данные согласуются с представлениями о молекулярной гетерогенности РМЖ и различиях в механизмах регуляции дифференцировки в разных подтипах. Вероятно, КМ воздействует на специфические сигнальные пути, которые играют более важную роль в дифференцировке люминальных и HER2-позитивных опухолей, чем в ТН РМЖ. Данный факт может быть также обусловлен гетерогенностью ТН РМЖ и его известной резистентностью к различным видам терапии [16].

Результаты нейросетевого анализа показали существенную разницу в НВ различных цитокинов в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ. Различия в «нормализованной важности» цитокинов между подтипами РМЖ отражают разнообразие иммунного микроокружения опухоли. Так, для РМЖ Люм А ключевую роль в эффекте стимуляции дифференцировки клеток РМЖ показали IL-1Ra, а также IFN $\gamma$ , IL-6, TNF $\alpha$  и VEGF. Роль IL-1Ra может быть связана с его способностью блокировать провоспалительный эффект IL-1 $\beta$ , тем самым смещая регуляторный баланс в сторону дифференцировки КО Люм А [17, 18]. IFN $\gamma$ , вероятно, может напрямую индуцировать экспрессию генов, участвующих в дифференцировке клеток РМЖ [19], а IL-6 и TNF $\alpha$  могут оказывать как провоспалительное, так и дифференцировочное действие в зависимости от исходного уровня их продукции [9, 20]. VEGF как фактор ангиогенеза может влиять на сосудистое микроокружение опухоли и косвенно – на дифференцировку КО РМЖ.

При РМЖ Люм В наибольшую НВ ИВКМ имел MCP-1, хемокин, участвующий в рекрутировании и активации макрофагальных клеток [21]. Также ока-

зались значимы GM-CSF, IL-8 и IL-18. Как известно, GM-CSF стимулирует дифференцировку миелоидных клеток [6], а IL-8 и IL-18 участвуют в регуляции воспаления и иммунного ответа [22, 23]. При HER2+ наиболее высокий показатель НВ ИВКМ был у IFN $\gamma$ , что может быть связано с его способностью активировать комплексный противоопухолевый иммунный ответ и индуцировать дифференцировку. При этом MCP-1, IL-17 и IL-1 $\beta$  могут также играть важную роль в этом процессе [24]. Следует, однако, отметить, что из-за малой выборки группы HER2+ результаты, полученные для этой группы HER2+ методом нейросетевого анализа, следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения на большей выборке.

При ТН РМЖ наиболее высокие величины НВ выявлены для ИВКМ IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и IFN $\gamma$ , что может отражать особенности иммунного микроокружения этого подтипа. Тот факт, что ИВКМ IL-1 $\beta$  показал решающее значение для стимуляции дифференцировки в трижды негативном РМЖ, предполагает, что воздействие на сигнальный путь IL-1 $\beta$  может быть перспективным терапевтическим подходом для этого агрессивного подтипа РМЖ.

НВ предикторов в нейросетевом анализе – это инструмент для оценки относительной силы влияния переменных на ожидаемый эффект, а не их доли в общем эффекте. Поэтому не существует универсальной, жестко установленной границы для разделения предикторов на «значимые» и «незначимые» на основе НВ. Исходя из того, что в нашем исследовании НВ оценивает прогностическую силу каждого отдельного предиктора (ИВКМ) в развитии эффекта дифференцировки КО, то можно только условно выделить (например, при НВ > 65%) наиболее значимые цитокины, влияющие на развитие этого эффекта при различных подтипах РМЖ: при Люм А – IL1-Ra, IL-6, IFN $\gamma$ , IL-8, TNF $\alpha$  и VEGF; при Люм В – MCP-1, GM-CSF, IL-8; при HER2+ – IFN $\gamma$ , MCP-1, IL-17, IL-1 $\beta$ , при ТН подтипе – IL-1 $\beta$ , IL-6.

Таким образом, различия в выявленных нами взаимосвязях между ИВКМ и развитием эффекта дифференцировки под действием КМ могут отражать сложные взаимодействия между различными клетками иммунной системы, формирующими микроокружение опухоли и внутриопухолевую цитокиновую сеть, которая контролирует процессы, регулирующие дифференцировку клеток РМЖ. Некоторые цитокины могут оказывать прямое влияние на дифференцировку, в то время как другие могут модулировать этот процесс опосредованно, через взаимодействие с другими компонентами микроокружения опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты имеют важное значение для понимания механизмов, лежащих в основе влияния КМ на дифференцировку клеток РМЖ. Выявление ключевых цитокинов, участвующих в этом процессе, может послужить основой для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на индукцию дифференцировки опухолевых клеток и повышение эффективности лечения РМЖ. Результаты исследования подчеркивают важность персонализированного подхода к лечению РМЖ в рамках дифференцировочной терапии, учитывающего молекулярный подтип опухоли.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Терпинская Т.И. Механизмы лекарственной резистентности опухолей: краткий обзор современных данных. *Новости медико-биологических наук*. 2022;22(2):160–174.
2. Yan M., Liu Q. Differentiation therapy: a promising strategy for cancer treatment. *Chin. J. Cancer*. 2016;35(3). DOI: 10.1186/s40880-015-0059-x.
3. Bar-Hai N., Ishay-Ronen D. Engaging plasticity: differentiation therapy in solid tumors. *Front. Pharmacol.* 2022;13:944773. DOI: 10.3389/fphar.2022.944773.
4. Madan V., Koeffler H.P. Differentiation therapy of myeloid leukemia: four decades of development. *Haematologica*. 2021;106(1). DOI: 10.3324/haematol.2020.262121.
5. Turner K.M., Yeo S.K., Holm T.M., Shaughnessy E., Guan J.L. Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;321(2):343–C354. DOI: 10.1152/ajpcell.00109.2021.
6. Carvalho E., Canberk S., Schmitt F., Vale N. Molecular subtypes and mechanisms of breast cancer: precision medicine approaches for targeted therapies. *Cancers*. 2025;17(7):1102. DOI: 10.3390/cancers17071102.
7. Li X., Zhou J., Xiao M., Zhao L., Zhao Y., Wang S. et al. Uncovering the subtype-specific molecular characteristics of breast cancer by multiomics analysis of prognosis-associated genes, driver genes, signaling pathways, and immune activity. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:689028. DOI: 10.3389/fcell.2021.689028.
8. Akinsipe T., Mohamedelhassan R., Akinpelu A., Pondugula S.R., Mistriotis P., Avila L.A. et al. Cellular interactions in tumor microenvironment during breast cancer progression: new frontiers and implications for novel therapeutics. *Front. Immunol.* 2024;15:1302587. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1302587.
9. Chen J., Wei Y., Yang W., Huang Q., Chen Y., Zeng K. et al. IL-6: The link between inflammation, immunity and breast cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:903800. DOI: 10.3389/fonc.2022.903800.
10. Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review. *Biomarker Research*. 2020;8:49. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
11. Патент РФ на изобретение № 2697199 / 13.08.2019. Бюл. № 23. Аутеншлюс А.И., Архипов С.А., Михайлова Е.С., Маринкин И.О., Варакин Н.А. Композиция для повы-

- шения содержания высокодифференцированных клеток в аденокарциноме молочной железы. <https://patents.google.com/patent/RU2697199C1/ru>. Ссылка активна на 03.05.2025.
12. Nascimento R.G., Otoni K.M. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*. 2020;30:e20200024. DOI: 10.29289/25945394202020200024.
  13. Zhen H., Yang L., Li L., Yu J., Zhao L., Li Y. et al. Correlation analysis between molecular subtypes and Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(43):74096–74105. DOI: 10.18632/oncotarget.18242.
  14. Ali S., Hamam D., Liu X., Lebrun J.J. Terminal differentiation and anti-tumorigenic effects of prolactin in breast cancer. *Front. Endocrinol.* 2022;13:993570. DOI: 10.3389/fendo.2022.993570.
  15. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Baehner F., Dabbs D.J., Decker T., Eusebi V. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207. DOI: 10.1186/bcr2607.
  16. Asleh K., Riaz N., Nielsen T.O. Heterogeneity of triple negative breast cancer: Current advances in subtyping and treatment implications. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2022;41:265. DOI: 10.1186/s13046-022-02473-z.
  17. Tan C., Hu W., He Y., Zhang Y., Zhang G., Xu Y. et al. Cytokine-mediated therapeutic resistance in breast cancer. *Cytokine*. 2018;108:151–159. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.03.020.
  18. Baker K.J., Houston A., Brint E. IL-1 family members in cancer, two sides to every story. *Front. Immunol.* 2019;10:1197. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01197.
  19. Garcia-Tunon I., Ricote M., Ruiz A., Fraile B., Paniagua R., Royuela M. Influence of IFN-gamma and its receptors in human breast cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:158. DOI: 10.1186/1471-2407-7-158.
  20. Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O., Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol.* 2020;43:1–18. DOI: 10.1007/s13402-019-00489-1.
  21. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101:107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
  22. Long X., Ye Y., Zhang L., Liu P., Yu W., Wei F. et al. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways. *Int. J. Oncol.* 2016;48(1):5–12. DOI: 10.3892/ijo.2015.3234.
  23. Cirella A., Olivera I., Luri-Rey C., Bolaños E., Berraondo P., Melero I. Interleukin-18 in cancer immunology and immunotherapy. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2023;27(11):1035–1042. DOI: 10.1080/14728222.2023.2287574.
  24. Akinsipe T., Mohamedelhassan R., Akinpelu A., Pondugula S.R., Mistriotis P., Avila L.A. et al. Cellular interactions in tumor microenvironment during breast cancer progression: new frontiers and implications for novel therapeutics. *Front. Immunol.* 2024;15:1302587. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1302587.

## Вклад авторов

Аутеншлюс А.И., Архипов С.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи. Михайлова Е.С., Архипова В.В., Дружинина Ю.Г., Яковлева К.И. – анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

**Архипов Сергей Алексеевич** – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, НГМУ; ст. науч. сотрудник, НИИМББ, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, arhipowsergei@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1390-4426>

**Михайлова Елена Семёновна** – науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, НГМУ; науч. сотрудник, НИИМББ, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, elena.michajlova.58@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8364-819X>

**Архипова Валентина Валериевна** – мл. науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, НГМУ, г. Новосибирск, valia.arkhipova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0172-0905>

**Дружинина Юлия Геннадьевна** – ст. науч. сотрудник, АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, druzhinina@vector-best.ru, <https://orcid.org/0009-0000-9279-8395>

**Яковлева Ксения Игоревна** – ст. науч. сотрудник, АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, yakovlevak@vector-best.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7802-5486>

**Аутеншлюс Александр Исаевич** – д-р биол. наук, профессор, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, НГМУ, г. Новосибирск; гл. науч. сотрудник, НИИМББ, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, lrciip@211.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7180-010X>

✉ **Архипов Сергей Алексеевич**, arhipowsergei@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.05.2025;  
одобрена после рецензирования 01.07.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616-092.4: 616-002.2  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-15-23>

## Особенности провоспалительного фенотипа жировой ткани при экспериментальном метаболическом синдроме

Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Петрова И.В., Дзюман А.Н.

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучение показателей провоспалительной активности жировой ткани в экспериментальной модели метаболического синдрома (МС) у крыс.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполняли на самцах крыс линии Вистар, которых содержали на стандартном корме или высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД). У животных из опытной и контрольной групп оценивали физиологические и биохимические показатели; определяли концентрацию секретируемых клетками жировой ткани адипоцитарных гормонов (лептина, адипонектина) и цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) (IL-6, IL-10), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) методом иммуноферментного анализа; исследовали фенотипический профиль клеток жировой ткани по экспрессии маркера CD68 методом иммуногистохимии и уровень экспрессии гена *CD68* методом полимеразной цепной реакции. Для анализа и оценки выраженности морфологических изменений проводили гистологическое исследование фрагментов висцеральной жировой ткани.

**Результаты.** Установлено, что у крыс, получавших ВЖВУД, наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляция между увеличением массы жировой ткани и повышением концентрации лептина ( $r = 0,57$ ), глюкозы ( $r = 0,62$ ), инсулина ( $r = 0,61$ ) в сыворотке крови. У животных опытной группы концентрация продуцируемых клетками жировой ткани провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и лептина превышала таковую в контроле ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим у крыс на фоне ВЖВУД было зарегистрировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение секреции противовоспалительного IL-10 и адипонектина. При гистологическом исследовании у животных опытной группы были выявлены гипертрофия и анизоцитоз адипоцитов, полнокровие венозных сосудов, утолщение прослойки междольковой соединительной ткани. Также у крыс, получавших ВЖВУД, наблюдалось увеличение числа CD68-позитивных клеток в образцах висцерального жира и повышение экспрессии гена *CD68*.

**Заключение.** При экспериментальном диет-индуцированном МС жировая ткань приобретает провоспалительную активность за счет гипертрофии адипоцитов, инфильтрации иммунокомпетентными клетками (CD68+-макрофагами) и повышенной секреции провоспалительных хемо- и адипокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, лептина).

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, воспаление, цитокины, макрофаги

**Конфликт интересов.** Авторы гарантируют отсутствие потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания на оказание государственных услуг (соглашение от 23.01.2026 № 056-03-2026-098 с Министерством здравоохранения Российской Федерации).

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных СибГМУ (протокол № 1 от 06.03.2024).

✉ Бирулина Юлия Георгиевна, birulina20@yandex.ru

Для цитирования: Бирулина Ю.Г., Воронкова О.В., Чернышов Н.А., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Петрова И.В., Дзюман А.Н. Особенности провоспалительного фенотипа жировой ткани при экспериментальном метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):15–23. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-15-23>.

## Features of the proinflammatory adipose tissue phenotype in experimental metabolic syndrome

**Birulina Yu.G., Voronkova O.V., Chernyshov N.A., Ivanov V.V., Buyko E.E., Petrova I.V., Dzyuman A.N.**

*Siberian State Medical University (SSMU)*

*2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To investigate the proinflammatory activity markers of adipose tissue in a rat model of metabolic syndrome (MetS).

**Materials and methods.** The experiments were performed on male Wistar rats maintained on either a standard diet or a high-fat, high-carbohydrate diet (HFHCD). Physiological and biochemical parameters were assessed in the respective animal groups. The concentrations of adipokines (leptin and adiponectin) and cytokines: tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukins (IL-6 and IL-10) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) secreted by adipose tissue cells were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The phenotypic profile of adipose tissue cells expressing the CD68 marker was examined by immunohistochemistry, and the level of *CD68* gene expression was additionally assessed using real-time polymerase chain reaction. A histological examination of visceral adipose tissue fragments was performed.

**Results.** It was found that in rats fed a HFHCD, there was a significant correlation ( $p < 0.05$ ) between an increase in adipose tissue mass and elevated serum levels of leptin ( $r = 0.57$ ), glucose ( $r = 0.62$ ), and insulin ( $r = 0.61$ ). In the experimental group, the concentrations of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , and MCP-1) and leptin produced by adipose tissue cells were higher than in the control group ( $p < 0.05$ ). Additionally, we demonstrated that rats fed a HFHCD exhibited a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the secretion of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and adiponectin. Histological examination of the experimental group revealed adipocyte hypertrophy and anisocytosis, venous vessel congestion, and thickening of the interlobular connective tissue layer. Furthermore, rats fed an HFHCD exhibited an increased number of CD68-positive cells in visceral fat samples and elevated *CD68* gene expression.

**Conclusion.** Thus, in experimental diet-induced metabolic syndrome, adipose tissue acquires a proinflammatory phenotype due to adipocyte hypertrophy, infiltration by immune-competent cells (CD68+ macrophages), and increased secretion of proinflammatory chemo- and adipokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, and leptin).

**Keywords:** metabolic syndrome, obesity, inflammation, cytokines, macrophages

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

**Source of financing.** This study was carried out under the Priority 2030 strategic academic leadership program.

**Conformity with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of SSMU (Minutes No. 1 dated March 6, 2024).

**For citation:** Birulina Yu.G., Voronkova O.V., Chernyshov N.A., Ivanov V.V., Buyko E.E., Petrova I.V., Dzyuman A.N. Features of the proinflammatory adipose tissue phenotype in experimental metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):15–23. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-15-23>.

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени проблема метаболического синдрома (МС) и ожирения перешла в разряд глобальных медико-социальных проблем и не теряет

своей актуальности в связи со стремительным распространением в популяции данных патологических состояний. Экзогенно-конституциональное ожирение является наиболее распространенной формой ожирения и представляет особый интерес с пато-

генетической точки зрения, поскольку избыточное потребление калорий приводит не только к накоплению липидов и нарушению всех видов обмена веществ, но и к активации воспалительных реакций в адипоцитах и клетках стромально-васкулярной фракции жировой ткани [1, 2].

Неуклонный рост числа людей с избыточной массой тела и ожирением требует пристального внимания со стороны научного сообщества, поскольку, несмотря на значительные успехи в изучении клинико-лабораторных проявлений метаболических нарушений, некоторые аспекты патогенеза МС и ожирения остаются недостаточно изученными. В частности, по-прежнему не раскрыты молекулярно-генетические механизмы, которые лежат в основе дисфункции жировой ткани и опосредуют ее участие в инициации системных метаболических нарушений и хронического воспаления [3, 4]. Приоритетными остаются исследования молекулярных основ межклеточной коммуникации в жировой ткани, включая ключевые сигнальные пути, в которых задействованы адипокины, цитокины и внеклеточные везикулы, а также эпигенетические механизмы, регулирующие данные процессы [5, 6].

Поскольку патологическое ремоделирование жировой ткани, характеризующееся как структурными, так и функциональными нарушениями, является одним из основных патогенетических факторов ожирения, ассоциированных с ним метаболических нарушений и системных осложнений, актуальным является изучение механизмов дисфункции клеточных элементов жировой ткани для понимания их значимости в патогенезе метавоспаления при ожирении. Для этого экспериментальные модели на животных служат незаменимым инструментом, поскольку позволяют не только воссоздать патофизиологические особенности МС и ожирения в контролируемых условиях, но и детально исследовать взаимосвязь метаболических и воспалительных процессов, развивающихся в висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [7, 8].

Целью исследования явилось изучение показателей провоспалительной активности жировой ткани в экспериментальной модели МС у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 24 самцах крыс линии Вистар. Протокол исследования одобрен комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных СибГМУ (протокол № 1 от 06.03.2024). Порядок ухода, содержания, эвтаназии и экспериментальных процедур соответствовал международными руководствам по надлежащей лабораторной практике. Способ моделирования МС был подробно описан

нами ранее [9]. Крысы контрольной группы ( $n = 12$ ) получали стандартный корм (белки : жиры : углеводы, %: 24 : 6 : 44) со свободным доступом к пище и воде. Крысы опытной группы ( $n = 12$ ) находились на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД) (белки : жиры : углеводы, %: 16 : 21 : 54) и 20%-м растворе фруктозы для питья в течение 12 нед.

У животных, выведенных из эксперимента  $\text{CO}_2$ -асфиксией, отбирали кровь из сердца для получения сыворотки, извлекали фрагменты ВЖТ. Оценивали удельную массу ВЖТ (масса ткани/100 г массы тела крысы). В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, триацилглицеролов, общего холестерина (все «Ольвекс Диагностикум», Россия) ферментативным методом, инсулина (Rat INS (Insulin) ELISA Kit, Elabscience, Китай), лептина (Rat Leptin ELISA Kit, ELK Biotechnology, Китай) – методом иммуноферментного анализа. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали как сывороточный инсулин  $\times$  сывороточная глюкоза/22,5.

Для оценки секреторной активности клеточных элементов ВЖТ производили культивирование фрагментов висцерального жира в питательной среде на основе DMEM/F12 (Servicebio, Китай) с добавлением смеси антибиотиков пенициллина–стрептомицина (Capricorn Scientific, Германия), 200 мМ глутамина (Capricorn Scientific, Германия), 2%-го бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США). Препарирование и подготовку навесок жировой ткани выполняли в стерильных условиях; фрагменты жира массой 150 мг помещали в лунки 24-луночного культурального планшета с 1,5 мл питательной средой. Пробы инкубировали в течение 24 ч при температуре 37 °C и 5%-м  $\text{CO}_2$ . По окончании инкубирования образцы кондиционной среды аликвотировали и замораживали при –70 °C. Определение концентрации адипоцитарных гормонов (лептина, адипонектина) и цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) (IL-6, IL-10), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) в кондиционной среде производили методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов Rat ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай).

Для анализа и оценки выраженности морфологических изменений проводили патоморфологическое исследование фрагментов ВЖТ. Для этого на этапе забора образцы жира фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине (ООО «БиоВитрум», Россия). Для приготовления гистологических препаратов образцы промывали в течение 24 ч от фиксатора, затем обезвоживали в растворе на основе изопропанола по схеме производителя (IsoPrep,

ООО «БиоВитрум», Россия) и помещали в промежуточную среду – вазелиновое масло/жидкий парафин (АО «МЕДХИМ», Россия). Образцы ткани помещали в парафиновую среду Histomix (ООО «БиоВитрум», Россия) и на автоматическом микротоме HM355 S (Thermo Scientific, США) выполняли тонкие (5–6 мкм) срезы. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «БиоВитрум», Россия).

Наличие CD68<sup>+</sup>-клеток в жировой ткани выявляли иммуногистохимическим методом. Тонкие срезы жировой ткани депарафинизировали в ксилоле, промывали последовательно в 96%-м и 70%-м этаноле, затем в дистиллированной воде. После этого проводили демаскировку образцов в буфере для демаскировки (Target Retrieval Solution, pH 9,0, Dako, США) на водяной бане при температуре 96 °С. После охлаждения последовательно выполняли пероксидазный блок (Peroxidase-Blocking Reagent, Dako, США), 45-минутную инкубацию с первичным антителом (PA5-78996, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США) в разведении 1 : 100 в условиях, рекомендованных производителем. После чего образцы промывали дважды фосфатным буфером и инкубировали 30 мин с вторичным антителом (Rabbit IgG (H+L), HRP, 31460, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США). Для визуализации использовали систему

EnVision FLEX (Dako, США), в качестве хромогенного субстрата применяли раствор диаминобензидина (Liquid DAB+, Dako, США), ядра докрашивали гематоксилином (ООО «БиоВитрум», Россия). Подсчет клеток проводили в 30 полях видимости для каждого образца, полученных с помощью системы EVOS M7000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Дополнительно определяли уровень экспрессии гена *CD68*, для чего выполняли выделение тотальной матричной РНК (мРНК) из фрагментов ВЖТ с использованием набора RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Германия) с последующим количественным анализом мРНК в системе автоматизированного гель-электрофореза Agilent 4150 TapeStation (Agilent Technologies, США). Затем с помощью набора обратной транскриптазы M-MuLV-RH (ООО «Биолабмикс», Россия) синтезировали комплементарную ДНК на матрице мРНК. Количественную полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени выполняли с использованием набора БиоМастер HS-qPCR (2×) (ООО «Биолабмикс», Россия). Анализ осуществляли по методу  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства  $\beta$ -актина (*ACTB*). Праймеры и зонды к генам *ACTB* и *CD68* были синтезированы ООО «ДНК-Синтез» (Россия) (табл. 1).

Таблица 1

Последовательности праймеров и зондов для анализируемых генов <i>ACTB</i> и <i>CD68</i>		
Ген	Праймеры (F и R)	Зонды (FAM/BHQ1)
<i>ACTB</i>	5' GAGAAGATGACCCAGATCATGTT 3' 5' ATAGCACAGCCTGGATAGCAA 3'	5' AGACCTTCAACACCCCAGCCAT 3'
<i>CD68</i>	5' GACACTTCGGGCCATGCT 3' 5' TAACGCAGAAGGCAATGAG 3'	5' CCAATCTCTCTTGCTGCCTCTCATC 3'

Статистический анализ выполняли в программе SPSS Statistics 23. Данные, отвечающие нормальному закону распределения, описаны в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), не отвечающие – медианы и межквартильного интервала  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Анализ различий выполняли при помощи *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между параметрами определяли коэффициент ранговой корреляции (*r*) Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного эксперимента по моделированию МС у животных опытной группы наблюдалось увеличение массы тела ( $485,1 \pm 33,8$  г против  $430,3 \pm 25,4$  г в контрольной группе ( $p = 0,005$ )), а также удельной массы висцерального жира, которая в опытной группе составила  $4,6 \pm 0,5$  г, в контрольной –  $2,1 \pm 0,3$  г ( $p = 0,002$ )).

У крыс опытной группы, находящихся на экспериментальной 12-недельной ВЖВУД, по сравнению с соответствующими показателями у животных контрольной группы зарегистрированы статистически значимые изменения биохимических параметров крови, а именно, повышение концентрации глюкозы и триацилглицеролов (в среднем в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ), холестерина – более чем в 1,6 раза ( $p = 0,009$ ). Выявленные изменения сочетались с выраженным повышением уровней инсулина и лептина в крови (табл. 2).

При выполнении корреляционного анализа показателей метаболического статуса у крыс, получавших ВЖВУД, установлена статистически значимая положительная корреляция между увеличением массы жировой ткани и повышением концентрации лептина ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,005$ ), глюкозы ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ), инсулина ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) в сыворотке крови.

В результате иммуноферментного анализа образцов кондиционной среды культивируемых фрагментов ВЖТ было установлено, что у крыс опытной группы концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  и MCP-1 превышала таковую в контроле, тогда как уровень противовоспалительного

IL-10, напротив, оказался ниже контрольных значений (табл. 3). Наряду с этим в образцах от опытной группы животных зарегистрировано статистически значимое повышение концентрации лептина (в среднем в 3 раза,  $p = 0,004$ ), но снижение концентрации адипонектина (в среднем в 1,4 раза,  $p = 0,018$ ).

Таблица 2

Биохимические показатели крыс, получавших стандартный корм или ВЖВУД, $M \pm SD$			
Показатель	Контрольная группа, $n = 12$	Опытная группа, $n = 12$	$p$
Глюкоза, мМ	$5,1 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,2$	0,005
Инсулин, пМ	$12,9 \pm 0,7$	$22,3 \pm 5,9$	0,002
Лептин, нг/мл	$2,2 \pm 0,2$	$6,9 \pm 1,3$	0,003
НОМА-IR	$2,9 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,4$	0,012
Триацилглицеролы, мМ	$1,8 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,4$	0,014
Общий холестерол, мМ	$2,9 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,4$	0,009

Здесь и в табл. 3, 4:  $p$  – уровень статистической значимости различий.

Таблица 3

Концентрация адипоцитарных гормонов и цитокинов в кондиционной среде ВЖТ, $Me (Q_{25}; Q_{75})$			
Показатель	Контрольная группа, $n = 12$	Опытная группа, $n = 12$	$p$
Лептин, нг/мл	0,3 (0,1; 0,5)	0,9 (0,7; 0,11)	0,024
Адипонектин, нг/мл	8,4 (7,9; 8,8)	6,1 (5,8; 6,9)	0,018
IL-6, пг/мл	107,5 (100,4; 129,7)	169,57 (148,4; 198,2)	0,017
IL-10, пг/мл	119,8 (90,7; 135,8)	84,5 (69,2; 100,6)	0,021
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,9 (0,5; 1,2)	2,3 (1,9; 2,8)	0,003
MCP-1, пг/мл	135,9 (110,6; 176,6)	272,7 (161,6; 309,1)	0,005

При гистологическом исследовании срезов ВЖТ установлено, что у крыс контрольной группы белая жировая ткань представлена крупными дольками, состоящими из крупных жировых клеток правильной округлой формы и примерно одинакового размера; соединительнотканые междольковые прослойки развиты слабо, содержат кровеносные сосуды обычного строения, без признаков полнокровия (рис. 1, А). У животных опытной группы жировая ткань также имеет дольчатое строение, при этом дольки мень-

шего размера, чем у животных контрольной группы, отличаются неправильной округлой формой, размеры адипоцитов значительно варьируют, прослойки междольковой соединительной более выражены, в ее участках регистрируется полнокровие кровеносных сосудов (рис. 1, В). Таким образом, в жировой ткани у крыс опытной группы зарегистрированы патоморфологические признаки нарушения кровообращения, гипертрофия и гиперплазия жировых клеток.

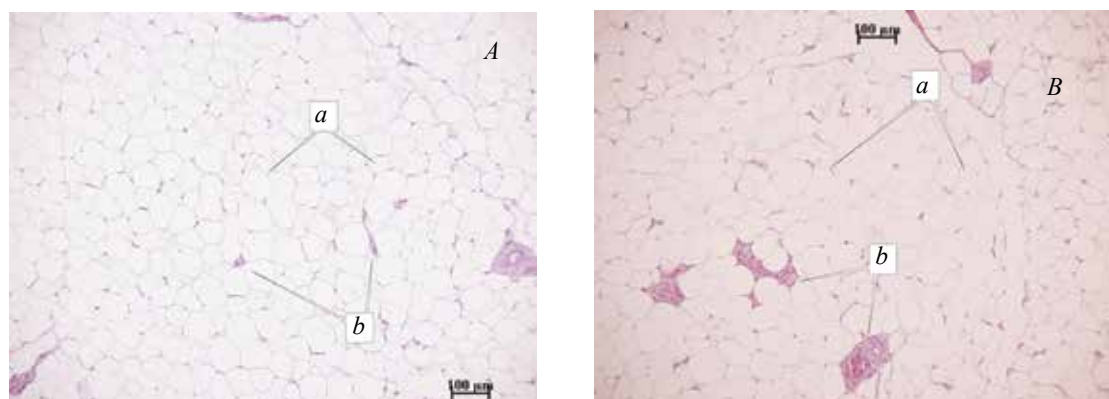


Рис. 1. Морфологические особенности висцеральной жировой ткани: А – фрагмент белой жировой ткани крысы контрольной группы. Жировые клетки (а) и кровеносные сосуды (b).  $\times 200$ . В – фрагмент белой жировой ткани крысы опытной группы. Анизозитоз жировых клеток (а) и полнокровие венозных сосудов (b).  $\times 200$

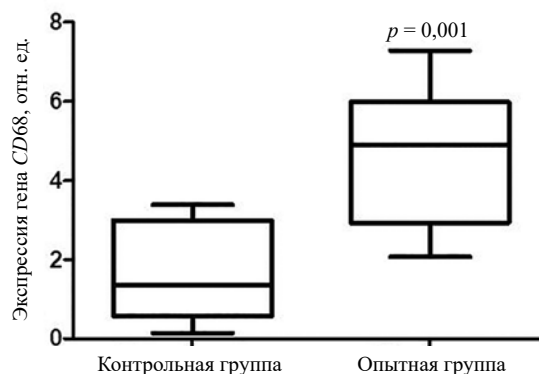
По результатам иммуногистохимического анализа (рис. 2, *a*) было установлено, что в экспериментальной группе наблюдалось увеличение количества клеток с фенотипом CD68 по сравнению с контролем: 158,6 (142,3; 178,1) против 52,4 (45; 62,5) ( $p = 0,001$ ). При сравнительной оценке уровня экспрессии гена *CD68* клеточными элементами жировой ткани (рис. 2, *b*) установлено повышение таковой в среднем в 2 раза в

образцах, полученных от животных опытной группы, по сравнению с контрольными образцами: 1,6 (0,9; 2,5) против 4,6 (2,7; 5,8) отн. ед. ( $p = 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа установлена статистически значимая положительная связь между концентрацией цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и уровнем экспрессии гена *CD68* в жировой ткани крыс (табл. 4).



*a*



*b*

Рис. 2. Оценка экспрессии CD68 клетками жировой ткани: *a* – иммуногистохимическая реакция на CD68-позитивные клетки в образце белой жировой ткани крысы опытной группы. Окраска диаминобензидином, гематоксилином.  $\times 400$ ; *b* – содержание матричной РНК гена *CD68* в контрольных и опытных образцах жировой ткани крыс; *p* – уровень статистической значимости различий

Таблица 4

Коэффициенты ранговой корреляции ( <i>r</i> ) Спирмена, отражающие взаимосвязь параметров секреторной активности клеточных элементов ВЖТ с уровнем экспрессии гена <i>CD68</i> в жировой ткани у крыс				
Параметр	Концентрация цитокинов, пг/мл			
	IL-6	IL-10	TNF- $\alpha$	MCP-1
Концентрация лептина, нг/мл	0,61, $p = 0,001$	-0,32, $p = 0,006$	0,58, $p = 0,001$	0,55, $p = 0,001$
Концентрация адипонектина, нг/мл	-0,41, $p = 0,003$	0,51, $p = 0,001$	-0,48, $p = 0,002$	-0,53, $p = 0,001$
Содержание мРНК гена <i>CD68</i> , отн. ед.	0,65, $p = 0,001$	-0,29, $p = 0,008$	0,51, $p = 0,002$	0,64, $p = 0,001$

Наряду с этим установлено, что повышение концентрации в кондиционной среде образцов жировой ткани лептина положительно коррелирует с уровнем продуцируемых провоспалительных цитокинов; тогда как для адипонектина в отношении этих же цитокинов была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь (см. табл. 4). Также выявлена положительная взаимосвязь между повышением уровня экспрессии гена *CD68* и концентрацией лептина ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,001$ ) и инсулина в сыворотке крови крыс с МС ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований установлено, что на фоне перегрузки липидами в жировой ткани формируются структурные и функциональные изменения, которые характеризуются не только гипертрофией адипоци-

тов, но и избыточным накоплением внеклеточного матрикса вследствие повышенной активности коллагенпродуцирующих фибробластов. При этом значительно снижается эластичность ткани, нарушается ее кровоснабжение, развиваются гипоксия и реакции окислительного стресса [10, 11]. Результаты выполненного нами патоморфологического исследования образцов жировой ткани подтверждают эти данные. Так, у животных экспериментальной группы наблюдалась гипертрофия и анизоцитоз адипоцитов, нарушение кровоснабжения, полнокровие венозных сосудов, утолщение прослойки междольковой соединительной ткани.

Избыточная секреция гипертрофированными адипоцитами провоспалительных адипоцитарных гормонов лептина, висфатина, хемерина и хемокинов (MCP-1, chemokine (C-X-C motif) ligand 12

(CXCL12)) способствует развитию и поддержанию воспаления [3, 12]. Наши исследования показали, что увеличение массы жировой ткани у животных, получавших ВЖВУД в течение 12 нед, коррелирует с повышением концентрации лептина и инсулина в сыворотке крови. Также содержание лептина было статистически значимо повышено в кондиционной среде образцов ВЖТ крыс экспериментальной группы. Лептин, избыточно продуцируемый гипертрофированными адипоцитами, как известно, активно участвует в патогенезе инсулинорезистентности через активацию продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), усиление реакций окислительного стресса, прямое воздействие на инсулинсекретирующие клетки [13]. Таким образом, складывается ситуация «порочного круга» – резистентность к лептину и инсулину взаимно усиливает друг друга, способствуя прогрессированию метаболических нарушений.

Формирующееся на этом фоне воспаление жировой ткани характеризуется повышенной инфильтрацией иммунными клетками (макрофагами и лимфоцитами) и секрецией медиаторов воспаления – активных форм кислорода, цитокинов, хемокинов, неферментных катионных белков и др. [14]. В нашем исследовании показано, что у крыс опытной группы увеличивалась продукция провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 клетками жировой ткани, тогда как уровень противовоспалительного IL-10 снижался.

Усилению провоспалительной активности жировой ткани способствует изменение функционального профиля резидентных и рекрутируемых макрофагов с M2 на M1-фенотип, который характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  [15]. Отмечается, что именно макрофаги, экспрессирующие на своей поверхности маркер CD68, играют ключевую роль как основной клеточный компонент жировой ткани, регулирующий воспалительную реакцию и модуляцию секреции и дифференцировки различных цитокинов [16, 17]. Причем их количество положительно коррелирует с индексом инсулинорезистентности.

В то же время при изучении особенностей микроокружения адипоцитов при ожирении была обнаружена зона «коронообразных структур» (crown-like zone), содержащая M1-поляризованные CD68+ макрофаги и CD8+ Т-лимфоциты [18]. Мы показали, что у животных опытной группы наблюдается увеличение числа CD68-позитивных клеток в образцах висцерального жира, которое подтверждается повышенной экспрессией гена *CD68*. Кроме этого, активная продукция клетками ВЖТ провоспалительных цито-

кинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1) и лептина у крыс с МС прямо коррелирует с уровнем экспрессии гена *CD68*. Как установлено, IL-6 стимулирует миграцию моноцитов в жировую ткань через повышение экспрессии адгезии (VCAM-1/ICAM-1) и усиливает поляризацию макрофагов в M1-фенотип [19], а MCP-1 является основным хемокином, привлекающим моноциты через активацию рецептора CCR2 [20]. Лептин, действуя через Ob-Rb рецептор и сигнальный путь JAK2 (Janus kinase 2)/STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), прямо стимулирует пролиферацию CD68+-клеток в висцеральном жире [21]. В нашем исследовании также была выявлена положительная взаимосвязь между повышением уровня экспрессии гена *CD68* и нарастающей концентрацией лептина и инсулина в сыворотке крови крыс с МС.

В реакцию воспаления, как было упомянуто, активно вовлекаются и Т-лимфоциты, в частности цитотоксические клетки (CD8+) и Т-хелперы 17 (Th17), тогда как тканевой пул Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), напротив, истощается [22, 23]. Одним из механизмов прогрессирования воспаления в жировой ткани является активация в макрофагах комплекса реакций инфламмосомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), опосредующих усиление продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, стимуляцию пироптоза клеток жировой ткани и усиление фиброза вследствие повышения выработки трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) [24]. Изучение перехода макрофагов от противовоспалительного фенотипа (M2) к провоспалительному (M1) в условиях воспалительной реакции жировой ткани, в том числе путем модуляции секреции цитокинов наряду с активацией сигнального пути JNK (c-Jun N-terminal kinase)/NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и инфламмосомного комплекса NLRP3, является ключевым для понимания механизмов патогенеза МС и ожирения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что при экспериментальном диет-индуцированном МС жировая ткань приобретает провоспалительную активность за счет гипертрофии адипоцитов, инфильтрации иммуннокомпетентными клетками (CD68+-макрофагами) и повышенной секреции провоспалительных хемо- и адипокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, лептина). Все это способствует развитию и поддержанию хронического системного воспаления, инсулинорезистентности и усиливает метаболические нарушения.

Несомненно, детальное изучение молекулярных и клеточных механизмов дисфункции жировой

ткани при МС и ожирении имеет ключевое значение для понимания патогенеза этих состояний, разработки новых методов диагностики и персонализированных подходов к лечению, ассоциированных с ними осложнений.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Savulescu-Fiedler I., Mihalcea R., Dragosloveanu S., Scheau C., Baz R.O., Caruntu A. et al. The interplay between obesity and inflammation. *Life*. 2024;14(7):856. DOI: 10.3390/life14070856.
- Lee Y.S., Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes Dev*. 2021;35(5-6):307–328. DOI: 10.1101/gad.346312.120.
- Landecho M.F., Tuero C., Valentí V., Bilbao I., de la Higuera M., Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2664. DOI: 10.3390/nu11112664.
- Benavides-Aguilar J.A., Torres-Copado A., Isidoro-Sánchez J., Pathak S., Duttaroy A.K., Banerjee A. et al. The regulatory role of microRNAs in obesity and obesity-derived ailments. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):2070. DOI: 10.3390/genes14112070.
- Wu K.K., Cheung S.W., Cheng K.K. NLRP3 Inflammasome activation in adipose tissues and its implications on metabolic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4184. DOI: 10.3390/ijms21114184.
- Wen X., Zhang B., Wu B., Xiao H., Li Z., Li R. et al. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):298. DOI: 10.1038/s41392-022-01149-x.
- Avtanski D., Pavlov V.A., Tracey K.J., Poretsky L. Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity. *Animal Model Exp. Med.* 2019;2:252–258. DOI: 10.1002/ame2.12084.
- Gunawan S., Aulia A., Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet. World*. 2021;14(7):1774–1783. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1774-1783.
- Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smaglyiy I.V., Nosarev A.V. et al. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
- Reilly S.M., Saltiel A.R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(11):633–643. DOI: 10.1038/nrendo.2017.90.
- Sun K., Li X., Scherer P.E. Extracellular matrix (ECM) and fibrosis in adipose tissue: overview and perspectives. *Compr. Physiol.* 2023;13(1):4387–4407. DOI: 10.1002/cphy.c220020.
- Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2021;320(3):C375–C391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
- Vilarinho-García T., Polonio-González M.L., Pérez-Pérez A., Ribalta J., Arrieta F., Aguilar M. et al. Role of leptin in obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(4):2338. DOI: 10.3390/ijms25042338
- Savulescu-Fiedler I., Mihalcea R., Dragosloveanu S., Scheau C., Baz R.O., Caruntu A. et al. The interplay between obesity and inflammation. *Life*. 2024;14(7):856. DOI: 10.3390/life14070856.
- Jaitin D.A., Adlung L., Thaiss C.A., Weiner A., Li B., Desamps H. et al. Lipid-associated macrophages control metabolic homeostasis in a trem2-dependent manner. *Cell*. 2019;178(3):686–698.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.054.
- Hildreth A.D., Ma F., Wong Y.Y., Sun R., Pellegrini M., O’Sullivan T.E. Single-cell sequencing of human white adipose tissue identifies new cell states in health and obesity. *Nat. Immunol.* 2021;22(5):639–653. DOI: 10.1038/s41590-021-00922-4.
- Yao J., Wu D., Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. *Front. Immunol.* 2022;13:977485. DOI: 10.3389/fimmu.2022.977485.
- Michailidou Z., Gomez-Salazar M., Alexaki V.I. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease. *J. Innate Immun.* 2022;14(1):4–30. DOI: 10.1159/000515117.
- Ackermann J., Arndt L., Fröba J., Lindhorst A., Glaß M., Kirstein M. et al. IL-6 signaling drives self-renewal and alternative activation of adipose tissue macrophages. *Front. Immunol.* 2024;15:1201439. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1201439.
- Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
- Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Vilarinho-García T., Sánchez-Margalet V. Role of leptin in inflammation and vice versa. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5887. DOI: 10.3390/ijms21165887.
- Park C.S., Shastri N. The role of t cells in obesity-associated inflammation and metabolic disease. *Immune Netw.* 2022;22(1):e13. DOI:10.4110/in.2022.22.e13.
- Croce S., Avanzini M.A., Regalbuto C., Cordaro E., Vinci F., Zuccotti G. et al. Adipose tissue immunomodulation and Treg/Th17 imbalance in the impaired glucose metabolism of children with obesity. *Children (Basel)*. 2021;8(7):554. DOI: 10.3390/children8070554.
- Zhang L., Ai C., Bai M., Niu J., Zhang Z. NLRP3 Inflammasome/pyroptosis: a key driving force in diabetic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10632. DOI: 10.3390/ijms231810632.

### Вклад авторов

Бирулина Ю.Г. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Воронкова О.В. – молекулярно-генетическое исследование, анализ данных. Иванов В.В., Буйко В.В. – моделирование метаболического синдрома, биохимические исследования. Чернышов Н.А. – иммуноферментный анализ, статистическая обработка данных. Дзюман А.Н. – патоморфологическое исследование, анализ данных. Петрова И.В. – корректура рукописи.

## Информация об авторах

**Бирулина Юлия Георгиевна** – канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, birulina20@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>

**Воронкова Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, зав. кафедрой биологии и генетики, СибГМУ, г. Томск, voronkova-ov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

**Чернышов Никита Алексеевич** – ассистент, кафедра биологии и генетики, СибГМУ, г. Томск, nchernyschov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4008-5606>

**Иванов Владимир Владимирович** – канд. биол. наук, руководитель, Центр доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9348-4945>

**Буйко Евгений Евгеньевич** – мл. науч. сотрудник, Центр доклинических исследований, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, buykoevgen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6714-1938>

**Петрова Ирина Викторовна** – д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, ivpetrova57@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

**Дзюман Анна Николаевна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, dzuman@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0795-0987>

(✉) **Бирулина Юлия Георгиевна**, birulina20@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.08.2025;  
одобрена после рецензирования 28.08.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616.127-005.8:616-002:616-092.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-24-31>

## Внутриклеточный сигнальный путь MEK1/2–ERK1/2 участвует в реализации кардиопротективного эффекта пробиотических штаммов при системном воспалительном ответе у крыс

Борцев Ю.Ю.<sup>1,2</sup>, Минасян С.М.<sup>1,3</sup>, Буровенко И.Ю.<sup>1</sup>, Гордеев А.Д.<sup>1</sup>, Борцев В.Ю.<sup>3</sup>,  
Борщева О.В.<sup>1</sup>, Галагудза М.М.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова  
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова  
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

<sup>4</sup> Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ИАП РАН)  
Россия, 190103, г. Санкт-Петербург, Рижский пр., 26

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Экспериментально проверить гипотезу об участии киназ MEK1/2 и ERK1/2 в реализации сигнального этапа кардиопротективного ответа на введение смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) при системном воспалительном ответе у крыс.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Вистар на модели синдрома системного воспалительного ответа, включающей ожирение и химически индуцированный колит. Для обеспечения пробиотической кардиопротекции животным внутрижелудочно вводили пробиотические штаммы LA-5 и BB-12. Ингибитор MEK1/2 киназы и сопряженной с ней ERK1/2 киназы PD98059 в дозе 0,3 мг/кг вводили внутривентрально за 20 мин до начала перфузии изолированного сердца по Лангендорфу. Моделировали 30 мин глобальной ишемии и 90 мин реперфузии, после чего гистохимически определяли размер зоны некроза (РЗН). В крови определяли маркеры системного воспалительного ответа (СВО).

**Результаты.** В группе крыс на модели СВО по отношению к контролю отмечено значимое увеличение числа лейкоцитов и повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови, а также значимое увеличение РЗН (на 39% по отношению к КТР,  $p < 0,05$ ). В группе с пробиотической коррекцией отмечен значимо меньший РЗН по отношению к СВО, тогда как у крыс с введением пробиотиков и вещества PD98059 РЗН был значимо выше, т.е. произошла отмена кардиопротективного эффекта пробиотической терапии.

**Заключение.** На модели СВО пробиотик-индуцированная кардиопротекция обеспечивается при участии сигнального пути киназ, предотвращающих реперфузионное повреждение, включая MEK1/2 и ERK1/2 киназы.

**Ключевые слова:** миокард, ишемия-реперфузия, кардиопротекция, системный воспалительный ответ, пробиотики, киназы MEK1/2 и ERK1/2, PD 98059

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>.

✉ Борцев Юрий Юрьевич, [niscon@mail.ru](mailto:niscon@mail.ru)

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № ПЗ23\_9\_V2 от 06.09.2023).

**Для цитирования:** Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Гордеев А.Д., Борщев В.Ю., Борщева О.В., Галагудза М.М. Внутриклеточный сигнальный путь MEK1/2–ERK1/2 участвует в реализации кардиопротективного эффекта пробиотических штаммов при системном воспалительном ответе у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):24–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-24-31>.

## Signaling pathway MEK1/2–ERK1/2 is involved in the cardioprotective effect of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats

**Borshchev Yu.Yu.<sup>1,2</sup>, Minasyan S.M.<sup>1,3</sup>, Burovenko I.Yu.<sup>1</sup>, Gordeev A.D.<sup>1</sup>, Borshchev V.Yu.<sup>3</sup>, Borshcheva O.V.<sup>1</sup>, Galagudza M.M.<sup>1,3,4</sup>**

<sup>1</sup> *Almazov National Medical Research Center*

<sup>2</sup> *Akkuratov St., 197341 St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>2</sup> *N.N. Petrov National Medical Research Center (NMRC) of Oncology*

<sup>68</sup> *Leningradskaya St., Pesochny Village, 197758 St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

<sup>6/8</sup> *L. Tolstoy St., 197022 St. Petersburg, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences*

<sup>26</sup> *Rizhsky Ave., 190103 St. Petersburg, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To experimentally test the hypothesis of the participation of MEK1/2 and ERK1/2 kinases in the mechanism of the probiotic cardioprotection in the implementation of the signaling stage of the cardioprotective response to the administration of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats.

**Materials and methods.** The experiments were performed on male Wistar rats using a model of systemic inflammatory response syndrome, which includes obesity and chemically induced colitis. To provide probiotic cardioprotective effects, the animals were administered probiotic strains LA-5 and BB-12 orally. An inhibitor of MEK1/2 kinase and its associated ERK1/2 kinase PD98059 at a dose of 0.3 mg/kg were administered intravenously 20 minutes before the start of Langendorff perfusion of an isolated heart. The size of the necrosis zone (SNZ) was histochemically determined after 30 minutes of global ischemia and 90 minutes of reperfusion were simulated. Markers of the systemic inflammatory response (SIR) were detected in the blood.

**Results.** In the group of rats on the model of SIR in comparison with the control, a significant increase in the number of leukocytes and an increase in the level of proinflammatory cytokines in the blood, as well as a significant increase in SNZ (by 39% in relation to CTR,  $p < 0.05$ ). In the group with probiotic correction, a significantly lower SNZ was noted in relation to SIR, whereas in rats with the introduction of probiotics and the substance PD98059, SNZ was significantly higher, i.e. the cancellation of the cardioprotective effect of probiotic therapy occurred.

**Conclusion.** Based on the conclusion that the cardioprotective effect has been abolished by PD98059 administration, it can be assumed that the probiotic effect is provided by the MEK1/2 and ERK1/2 kinase pathways.

**Keywords:** myocardium, ischemia-reperfusion, cardioprotection, systemic inflammatory response, probiotics, MEK1/2 and ERK1/2 kinases, PD 98059

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

**Source of financing.** This study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 23-15-00139, .

**Conformity with the principles of ethics.** The study was conducted in compliance with the principles of humanity stated in the European Directive 86/609/EEC and the Declaration of Helsinki, and was approved by the Local Ethics Committee of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. PZ23\_9\_V2 dated September 6, 2023).

**For citation:** Borshchev Yu.Yu., Minasyan S.M., Burovenko I.Yu., Gordeev A.D., Borshchev V.Yu., Borshcheva O.V., Galagudza M.M. Signaling pathway MEK1/2–ERK1/2 is involved in the cardioprotective effect of probiotic strains in the systemic inflammatory response in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):24–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-24-31>.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (ИМ), большинство случаев заболевания относится к первому типу, возникающему спонтанно в результате дестабилизации атеросклеротической бляшки, присоединения тромбоза и атеротромботической окклюзии одной из коронарных артерий. Ранняя реваскуляризация миокарда при ИМ сопровождается значимым улучшением прогноза, однако восстановление кровотока по инфаркт-зависимой артерии приводит к формированию реперфузионного повреждения миокарда. В определенных ситуациях реперфузионное повреждение может иметь необратимый характер и приводить к увеличению размера инфаркта в 2 раза относительно объема, имевшего место в момент прекращения ишемии [1].

Механизмы раннего ишемического-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда включают такие аспекты, как оксидативный стресс, гиперконтрактура кардиомиоцитов, кальциевая перегрузка и открытие митохондриальной поры. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность многих фармакологических и нефармакологических воздействий, уменьшающих ИРП миокарда. Вместе с тем результаты рандомизированных клинических исследований разных видов кондиционирования миокарда, а также фармакологических кардиопротекторов, воспроизводящих эффекты коротких эпизодов ишемии-реперфузии, оказались не столь убедительными [2]. Эти факты заставляют продолжать поиск новых неинвазивных и безопасных способов индукции кардиопротективного ответа.

Одним из таких способов является направленная модуляция состава кишечной микробиоты – новое направление в нефармакологической кардиопротекции, сформировавшееся в последние 10–15 лет [3]. В качестве одной из возможных причин недостаточно эффективной трансляции экспериментальных данных о кардиопротекции в клиническую практику выступает снижение эффективности кардиопротективных вмешательств с возрастом, а также при наличии сопутствующей патологии. В наших исследованиях показано, что назначение животным с системным воспалительным ответом (СВО) пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и

*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) приводит к уменьшению размера инфаркта, ассоциированного со специфическими изменениями качественного состава кишечной микробиоты и снижением концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови [4].

Другими авторами показано, что применение *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 (B420) у мышей с кишечным дисбиозом, вызванным высокожировой диетой, вызывало значимое уменьшение размера инфаркта, индуцированного 30-минутной окклюзией коронарной артерии с последующей реперфузией *in vivo* [5]. Изучение молекулярных механизмов пробиотик-индуцированной кардиопротекции находится на начальном этапе.

Существуют предположения о том, что в основе уменьшения размера ИМ после применения пробиотиков может лежать уменьшение проницаемости эпителия кишки с сопутствующим уменьшением феномена микробной транслокации, изменение продукции ряда метаболитов кишечной микрофлоры, в первую очередь, короткоцепочечных жирных кислот, а также повышение уровня желчных кислот [3]. При этом вопрос о том, насколько близки молекулярные механизмы внутриклеточной протективной сигнализации в миокарде при классической кардиопротекции (например, при ишемическом кондиционировании миокарда) и при пробиотик-индуцированном защитном ответе, практически не изучен. Известно, что классические кардиопротективные стимулы активируют пути киназ, предотвращающих реперфузионное повреждение (RISK), включающих фосфатидилинозитол-3ОН-киназу (PI3K) и киназу, регулируемую внеклеточными сигналами 1/2 (ERK1/2), а также путь усиления фактора, активирующего выживание клетки (SAFE) [6]. Активированные киназные каскады воздействуют на конечные эффекторы, такие как АТФ-чувствительные калиевые каналы и митохондриальная пора, что непосредственно уменьшает повреждающие эффекты ишемии и реперфузии [7].

В настоящей работе была поставлена задача изучить зависимость инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотической кардиопротекции, индуцированной назначением LA-5 и BB-12 крысам с СВО, от активации одной из ветвей сигнального пути RISK, а именно MEK1/2 – ERK1/2 киназ. Для достижения этой

цели было использовано фармакологическое ингибирование процесса связывания фосфорилированной MEK1/2 с неактивной ERK1/2 с помощью неконкурентного циклического ингибитора PD98059, содержащего аминогруппу. Ингибитор активации ERK1/2 PD98059 вводили животным с сформированным предварительным назначением пробиотиков кардиопротективным ответом непосредственно перед началом перфузии изолированного сердца и моделированием глобальной ишемии-реперфузии миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на самцах крыс стока Вистар (питомник «Пушино», Россия) с соблюдением принципов гуманного обращения с лабораторными животными и одобрено комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № П323\_9\_V2 от 06.09.2023). Животные были случайным образом разделены на четыре группы: 1) контрольные крысы (КТР,  $n = 9$ ), содержащиеся в условиях вивария на стандартной диете для лабораторных животных и свободным доступом к питьевой воде; 2) группа СВО ( $n = 9$ ) – после моделирования СВО [8] животные в течение 7 сут получали перорально по 1 мл физиологического раствора. За 20 мин до удаления сердца внутрибрюшинно (в/б) вводили 0,2 мл воды для инъекций; 3) группа СВО + ПРК ( $n = 9$ ) – крысам после моделирования СВО в течение 7 сут внутрижелудочно вводили смесь пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в дозе  $10^8$  КОЕ на одно животное. Инъекция в/б в 0,2 мл воды аналогична предыдущему протоколу; 4) группа СВО + ПРК + ИПД ( $n = 9$ ) – крысам, подвергшимся процедурам, описанным для группы СВО + ПРК, для блокирования MEK1/2 киназы и сопряженной с ней ERK1/2 киназы в/б вводили ингибитор PD98059 в дозе 0,3 мг/кг за 20 мин до удаления сердца в 0,2 мл воды для инъекций [9].

Глобальную ишемию-реперфузию изолированного сердца моделировали на установке Лангендорфа. За день до завершения опыта у крыс под краткосрочным наркозом брали цельную кровь (1,5 мл) из большой подкожной вены для гематологического и иммунологического анализа. Клинический анализ крови выполняли на автоматическом ветеринарном гематологическом 3-дифференциальном анализаторе (URIT-3000 Vet Plus, URIT Medical Electronic, Китай). Уровень фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)1 $\beta$ , ИЛ-6 и интерферона-гамма (IFN $\gamma$ ) оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай).

С помощью программно-аппаратного комплекса PhysExp (ООО «Кардиопротект», Россия) через 15 мин стабилизации, а также на 15, 30, 45, 60, 75 и 90-й мин реперфузии регистрировали следующие значения: систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), коронарный поток (КП, мл/мин). Размер инфаркта определяли планиметрически после окраски срезов сердца трифенилтетразолием хлоридом (1%-й, 15 мин инкубации при 37 °С). Срезы толщиной 1,5–2,0 мм фотографировали с двух сторон, вычисляли неокрашенную трифенилтетразолием хлоридом площадь и делили ее на общую площадь среза. Полученные значения суммировали и делили на общее количество проанализированных изображений, в результате чего получали среднее значение РЗН для данного сердца в процентах.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для решения проблемы множественных сравнений на этапе планирования и проведения эксперимента было сформировано три группы: КТР ( $n = 9$ ), СВО ( $n = 9$ ) и СВО + ПРК ( $n = 18$ ). В заключительный день, после введения воды или блокатора, из 18 животных были сформированы группы СВО + ПРК ( $n = 9$ ) и СВО + ПРК + ИПД ( $n = 9$ ).

С учетом малых выборок и отсутствия нормальности распределения в ряде случаев провели статистический анализ показателей в крови для отказа от нулевой гипотезы на основании непараметрического теста Краскела – Уоллиса ANOVA by Ranks, с последующим апостериорным множественным сравнением Краскела – Уоллиса ANOVA and median test. Также определяли различия между группами для РЗН, %. В таблицах и тексте приведены значения медианы, нижнего и верхнего квартиля  $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$ . Для сравнения повторных измерений гемодинамических показателей использовали тест Repeated measures ANOVA с последующим post-hoc анализом (тест Туки). Данные гемодинамики представлены в виде средних значений с указанием стандартной ошибки среднего ( $M \pm SEM$ ). Уровень статистической значимости различий считали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Животные в группе СВО имели значимо более низкие значения массы тела в конце наблюдения в сравнении с группой КТР ( $326 \pm 19$  против  $350 \pm 8$  г,  $p < 0,01$ ). Динамика массы тела не отличалась между группами СВО, СВО + ПРК ( $323 \pm 13$  г) и СВО + ПРК + ИПД ( $318 \pm 12$  г).

В группе СВО общее число лейкоцитов было значительно больше, чем в группе КТР, на 43%, причем лимфоцитов на 46%, моноцитов на 56%, а гранулоцитов на 39% ( $p < 0,05$ ). В группах СВО + ПРК и СВО + ПРК + ИПД по сравнению с КТР и СВО значимых изменений не отмечено, за исключением уменьшения общего числа лейкоцитов в группе СВО + ПРК + ИПД по сравнению с группой СВО ( $p < 0,05$ ).

В группе СВО в сравнении с группой КТР значительно увеличились показатели: ФНО- $\alpha$  на 48%, ИЛ-1 $\beta$  на 507%, ИЛ-6 на 75%, IFN $\gamma$  на 342% ( $p < 0,05$ ). В группах СВО + ПРК и СВО + ПРК + ЦКЛ отмечены показатели цитокинов, близкие к контрольным, с значимым

уменьшением по сравнению с СВО, за исключением сохраняющегося увеличения показателей для ИЛ-1 $\beta$  на 350 и 407% соответственно ( $p < 0,05$ , табл. 2).

Гемодинамические параметры значимых отличий между группами исходно не имели. На всем периоде реперфузии в группе СВО отмечали значимое увеличение СДЛЖ и скорости КП по окончании наблюдения. В группах с пробиотической коррекцией показатель СДЛЖ определили на уровне значений в группе КТР. В конце наблюдения в группе СВО + ПРК отмечено увеличение скорости КП по отношению к КТР, а в группе СВО + ПРК + ИПД – уменьшение этого показателя по отношению к группе СВО (табл. 3).

Таблица 1

Показатель	Гематологические показатели, Me ( $Q_{25\%}; Q_{75\%}$ )			
	Группа			
	КТР	СВО	СВО + ПРК	СВО + ПРК + ИПД
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	12 (7;13)	21 (19;23)*	13 (10;17)	13 (9;14)#
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,7 (1,5;3,2)	5,0 (4,1;5,5)*	3,7 (2,6;4,1)	3,2 (2,4;4,4)
Моноциты, $10^9/\text{л}$	1,1 (0,8;1,4)	2,5 (1,5;5,7)*	2,1 (1,1;2,4)	1,4 (1,1;1,9)
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	7,3 (5,9;8,0)	11,9 (11,5;13,1)*	8,3 (6,8;10,6)	8,1 (6,3;8,3)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,0 (3,7;4,3)	4,2 (4,0;4,3)	4,2 (3,6;4,4)	3,2 (3,2;3,3)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	305 (218;373)	310 (286;400)	433 (238;469)	415 (358;463)

\* $p < 0,05$  по сравнению с КТР, # $p < 0,05$  по сравнению с СВО (U-критерий) здесь и в табл. 2.

Таблица 2

Показатель	Уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, IFN $\gamma$ , Me ( $Q_{25\%}; Q_{75\%}$ )			
	Группа			
	Контроль	СВО	СВО + ПРК	ССВО + ПРК + ИПД
ФНО- $\alpha$	9,8 (8,1;11,3)	19,0 (17,0;20,4)*	12,6 (10,1;14,0)#	13,1 (12,7;13,5)#
ИЛ-1 $\beta$	14 (11;20)	85 (57;119)*	63 (30;81)*	76 (48;85)*
ИЛ-6	6,9 (6,8;7,8)	12,1 (8,3;14,0)*	7,8 (7,3;9,0)#	6,3 (5,7;6,6)#
IFN $\gamma$	6,1 (5,3;9,8)	27 (25;48)*	7,0 (4,8;32)#	6,8 (5,3;35,0)#

Таблица 3

Группа	Показатель гемодинамики	Исх. сост.	Гемодинамические показатели, M $\pm$ SEM					
			Реперфузия, мин					
			15	30	45	60	75	90
КТР	СДЛЖ	129 $\pm$ 24	93 $\pm$ 3	84 $\pm$ 4	79 $\pm$ 2	77 $\pm$ 2	75 $\pm$ 2	73 $\pm$ 1,3
	ЧСС, уд/мин	291 $\pm$ 10	394 $\pm$ 39	377 $\pm$ 22	367 $\pm$ 11	290 $\pm$ 19	304 $\pm$ 37	371 $\pm$ 23
	КП, мл/мин	11,0 $\pm$ 1,6	6,0 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,3
СВО	СДЛЖ	140 $\pm$ 13	158 $\pm$ 27*	149 $\pm$ 25*	143 $\pm$ 24*	145 $\pm$ 21*	144 $\pm$ 23*	141 $\pm$ 23*
	ЧСС, уд/мин	244 $\pm$ 43	280 $\pm$ 29	274 $\pm$ 23	320 $\pm$ 32	310 $\pm$ 27	318 $\pm$ 15	345 $\pm$ 29
	КП, мл/мин	8,6 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	4,4 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3*
СВО + ПРК	СДЛЖ	128 $\pm$ 15	89 $\pm$ 3#	83 $\pm$ 3,5#	78 $\pm$ 4#	75 $\pm$ 3#	74 $\pm$ 3#	72 $\pm$ 3#
	ЧСС, уд/мин	232 $\pm$ 20	461 $\pm$ 51	214 $\pm$ 38	353 $\pm$ 31	341 $\pm$ 22	338 $\pm$ 24	313 $\pm$ 17
	КП, мл/мин	10,1 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,5	4,4 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,4*	3,8 $\pm$ 0,4*
СВО + ПРК + ИПД	СДЛЖ	132 $\pm$ 10	95 $\pm$ 4#	88 $\pm$ 5#	85 $\pm$ 4#	83 $\pm$ 5#	82 $\pm$ 5#	79 $\pm$ 5#
	ЧСС, уд/мин	259 $\pm$ 25	314 $\pm$ 51	373 $\pm$ 22	343 $\pm$ 27	356 $\pm$ 27	344 $\pm$ 21	337 $\pm$ 24
	КП, мл/мин	9,3 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,5#	2,4 $\pm$ 0,4#	2,3 $\pm$ 0,4#

\* $p < 0,05$  по сравнению с КТР, # $p < 0,05$  по сравнению с СВО (Tukey HSD test)

В группах КТР, СВО, СВО + ПРК и СВО + ПРК + ИПД зона некроза от общей площади срезов составила 37(37;45)%, 61(57;64)%, 49(45;53)% и 56(53;60)% соответственно, что показывает увеличение РЗН в группе СВО на 39% по сравнению с группой КТР ( $p < 0,05$ ), а также уменьшение РЗН в группе СВО + ПРК на 20% по сравнению с СВО ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе в качестве коморбидного фона для изучения кардиопротекции была применена модель системного воспаления, основанная на увеличении массы висцеральной жировой ткани вследствие скормливания животным высокожировой диеты в сочетании с острым воспалением толстой кишки, индуцированным химическим повреждением слизистой оболочки. Фактически такое сочетание низкоинтенсивного и острого воспаления сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), наличие которого было подтверждено увеличением числа лейкоцитов в периферической крови, отрицательной динамикой массы тела и резким повышением концентрации воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, IFN $\gamma$ ) в крови.

Полученные нами данные о более выраженном повреждении миокарда при глобальной ишемии-реперфузии в условиях ССВО в целом хорошо согласуются с данными литературы. Так, в клиническом исследовании J. Odeberg и соавт. (2016) показано, что наличие предшествующего воспаления, верифицированного по уровню С-реактивного белка и количеству лейкоцитов в крови, ассоциировано с более высокой частотой развития ИМ у пациентов с нестабильной стенокардией и более неблагоприятным его течением [10].

Экспериментальные исследования также свидетельствуют о том, что тяжесть ИРП миокарда увеличивается при наличии системного воспаления, например, при моделировании декстран сульфат-индуцированного воспалительного заболевания кишечника у мышей [11]. Несомненно, что ключевая роль в снижении устойчивости миокарда к ИРП при ССВО принадлежит воздействию на кардиомиоциты провоспалительных цитокинов и хемокинов. Известно, что такие цитокины, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , опосредуют рецепторно-зависимые эффекты повреждения кардиомиоцитов, которые включают запуск путей программируемой клеточной гибели, усиление продукции активных форм кислорода и др. [12]. Это подтверждается и тем, что генетическая или фармакологическая блокада эффектов провоспалительных цитокинов сопровождается уменьшением размера инфаркта и лейкоцитарной инфильтрации, а также

уменьшением дилатации и дисфункции левого желудочка [13].

Назначение пробиотической терапии *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в течение 7 сут животным с ССВО сопровождалось уменьшением размера инфаркта. При этом применение пробиотиков приводило к уменьшению концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Большой интерес представляют пути передачи сигнала от кишки с протективными изменениями состава микробиоты к сердцу при ИРП.

Помимо уменьшения неблагоприятных эффектов провоспалительных цитокинов, в современной литературе рассматриваются варианты прямого воздействия веществ, секретируемых кишечной микрофлорой и попадающих в циркуляцию. К таким гуморальным молекулярным сигналам могут быть отнесены короткоцепочечные жирные кислоты, воздействующие на мембранные рецепторы свободных жирных кислот 3 (FFAR3), а также желчные кислоты, влияющие на клетки-мишени через ядерный фарнезоидный рецептор X (FXR) и G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5) [14]. Не исключается и нейрогенный путь передачи кардиопротективного сигнала в результате активации оси «микробиота–кишечник–головной мозг» [15].

Однако в контексте данной работы основное внимание было уделено не механизмам передачи информации от кишки с измененным составом микробиоты к сердцу и не рецепторным системам кардиомиоцитов, воспринимающим указанные стимулы, а внутриклеточным сигнальным системам, ответственным за повышение устойчивости кардиомиоцитов к ИРП. Традиционно молекулярные механизмы кардиопротекции рассматриваются с точки зрения трех последовательных этапов: 1) триггерного, связанного с рецепторным и нереперторным воздействием сигнальных молекул на молекулярные мишени в кардиомиоците; 2) медиаторного, включающего активацию нескольких внутриклеточных сигнальных киназных каскадов; и 3) эффекторного, предполагающего изменения активности нескольких конечных эффекторов кардиопротекции, таких как митохондриальные и сарколеммальные АТФ-чувствительные калиевые каналы и митохондриальная пора.

Важнейшую роль в истории описания внутриклеточных сигнальных путей кардиопротекции сыграло открытие RISK пути группой D.M. Yellon и соавт. [16]. Данный путь активируется многими эндогенными лигандами, включая адипокины, факторы роста, гормоны и биологически активные вещества. Уровень некоторых из них может изменяться в крови при назначении пробиотиков или в результате других

воздействий на состав кишечной микробиоты, например трансплантации микробиоты или метаболической хирургии. Сигнальный путь RISK также активируется при ишемическом кондиционировании миокарда, причем его активация сохраняется в ходе ишемической фазы повреждения и реализует кардиопротективный эффект в реперфузионной фазе за счет уменьшения открытия митохондриальной поры [17]. Это приводит к уменьшению интенсивности апоптоза, снижению оксидативного стресса, уменьшению кальциевой перегрузки митохондрий и другим эффектам, способствующим ослаблению ИПП миокарда [18].

Путь RISK имеет два русла, которые конвергируют на p70s6 киназе, фосфорилируя и активируя ее; активированная p70s6 киназа подавляет активность киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$  (КГС-3 $\beta$ ). Одно русло сигнального пути RISK представлено PI3K-протеинкиназой B (Akt), а второе – митоген-активируемыми протеинкиназами MEK1/2 и ERK1/2. Между этими двумя ветвями одного пути имеются реципрокные отношения, поскольку ингибирование одного из каскадов вызывает активацию второго и наоборот [17]. Поскольку активная КГС-3 $\beta$  способствует открытию митохондриальной поры, подавление ее активности в результате активации RISK пути имеет выраженные кардиопротективные последствия [19]. В последние годы показано, что ингибирование КГС-3 $\beta$  может вызывать кардиопротекцию не только за счет подавления открытия митохондриальной поры, но и путем других механизмов, например, модуляции аутофагии [20].

В настоящей работе мы протестировали гипотезу о том, что кардиопротективное действие изменения состава кишечной микробиоты в результате регулярного введения пробиотических штаммов реализуется на уровне внутриклеточного сигналинга с участием компонентов RISK пути, а конкретнее – через его каскад, связанный с MEK1/2 – ERK1/2 киназами. Блокада сигналинга на отрезке MEK1/2 – ERK1/2 с помощью PD98059 привела к отмене инфаркт-лимитирующего эффекта пробиотической кардиопротекции в условиях системного воспаления, что свидетельствует о ключевой роли данного сигнального каскада в реализации эффектов пробиотиков на сердце. По-видимому, RISK путь представляет собой неспецифический общий конечный путь клеточной сигнализации, направленный на повышение устойчивости миокарда к ИПП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторное введение пробиотических штаммов бактерий в желудок крыс с системным воспалительным ответом сопровождается уменьшением размера

инфаркта, так как обладает кардиопротективным действием. Фармакологическое ингибирование сигнального пути MEK1/2 – ERK1/2, относящегося к более универсальному RISK пути, отменяет кардиопротекцию, индуцированную пробиотиками, что свидетельствует о необходимости сохранения повышенной активности ERK1/2 в фазе реперфузии для обеспечения защиты от ИПП, вызванной модуляцией кишечной микробиоты.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(11):1121–1135. DOI: 10.1056/NEJMra071667.
2. Penna C., Comità S., Tullio F., Alloati G., Pagliaro P. Challenges facing the clinical translation of cardioprotection: 35 years after the discovery of ischemic preconditioning. *Vascul. Pharmacol.* 2022;144:106995. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106995.
3. Борщев Ю.Ю., Сонин Д.Л., Минасян С.М., Борщева О.В., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. Влияние кишечной микробиоты на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(4):86–96. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-86-96.
4. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minasian S.M., Suvorov A.N., Galagudza M.M. et al. Probiotic therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* results in infarct size limitation in rats with obesity and chemically induced colitis. *Microorganisms.* 2022;10(11):2293. DOI: 10.3390/microorganisms10112293.
5. Danilo C.A., Constantopoulos E., McKee L.A., Chen H., Regan J.A., Konhilas J.P. et al. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* 420 mitigates the pathological impact of myocardial infarction in the mouse. *Benef. Microbes.* 2017;8(2):257–269. DOI: 10.3920/BM2016.0119.
6. Ravingerova T., Adameova A., Lonek L., Farkasova V., Ferko M., Andelova N. et al. Is intrinsic cardioprotection a laboratory phenomenon or a clinically relevant tool to salvage the failing heart? *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16497. DOI: 10.3390/ijms242216497.
7. Петрицев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2001;87(5):688–705.
8. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщева О.В., Галагудза М.М. и др. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Медицинская иммунология.* 2020;22(1):87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839.
9. Zheng J.H., Chen M.H., Fu Z.Y., Li N., Xie L. PD98059 protects cerebral cortex mitochondrial structure and function at 48 h post-resuscitation in a rat model of cardiac arrest. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020;14:1107–1115. DOI: 10.2147/DDDT.S231980.

10. Odeberg J., Freitag M., Forssell H., Vaara I., Persson M.L., Lindblad U. et al. Influence of pre-existing inflammation on the outcome of acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009968. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009968.
11. Mami W., Znaidi-Marzouki S., Doghri R., Ben Ahmed M., Znaidi S., Messadi E. Inflammatory bowel disease increases the severity of myocardial infarction after acute ischemia-reperfusion injury in mice. *Biomedicines*. 2023;11(11):2945. DOI: 10.3390/biomedicines11112945.
12. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C. et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur. Heart J*. 2024;45(2):89–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad486.
13. Lugin J., Parapanov R., Milano G., Cavin S., Debonneville A., Krueger T. et al. The systemic deletion of interleukin-1 $\alpha$  reduces myocardial inflammation and attenuates ventricular remodeling in murine myocardial infarction. *Sci. Rep*. 2023;13(1):4006. DOI: 10.1038/s41598-023-30662-4.
14. Wang J., Zhang J., Lin X., Wang Y., Wu X., Yang F. et al. DCA-TGR5 signaling activation alleviates inflammatory response and improves cardiac function in myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2021;151:3–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.014.
15. Wachsmuth H.R., Weninger S.N., Duca F.A. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp. Mol. Med*. 2022;54(4):377–392. DOI: 10.1038/s12276-021-00677-w.
16. Yellon D.M., Beikoghli Kalkhoran S., Davidson S.M. The RISK pathway leading to mitochondria and cardioprotection: how everything started. *Basic Res. Cardiol*. 2023;118(1):22. DOI: 10.1007/s00395-023-00992-5.
17. Hausenloy D.J., Tsang A., Mocanu M.M., Yellon D.M. Ischemic preconditioning protects by activating prosurvival kinases at reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2005;288(2):H971–76. DOI: 10.1152/ajpheart.00374.2004.
18. Bernardi P., Gerle C., Halestrap A.P., Jonas E.A., Karch J., Mnatsakanyan N. et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death Differ*. 2023;30(8):1869–1885. DOI: 10.1038/s41418-023-01187-0.
19. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W. et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest*. 2004;113(11):1535–1549. DOI: 10.1172/JCI19906.
20. Zhai P., Sciarretta S., Galeotti J., Volpe M., Sadoshima J. Differential roles of GSK-3 $\beta$  during myocardial ischemia and ischemia/reperfusion. *Circ. Res*. 2011;109(5):502–511. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249532.

## Вклад авторов

Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. – идея концепция и дизайн исследования. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Борщев В.Ю., Гордеев А.Д., Борщева О.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Галагудза М.М. – написание и редактирование рукописи.

## Информация об авторах

**Борщев Юрий Юрьевич** – канд. биол. наук, зав. НИО физиологической микроэндоэкологии, ИЭМ, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, niscon@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3096-9747>

**Минасян Саркис Минасович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, НИО микроциркуляции миокарда, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, carkis@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6382-5286>

**Буровенко Инесса Юрьевна** – мл. науч. сотрудник, НИО физиологической микроэндоэкологии, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, burovenko.inessa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6637-3633>

**Гордеев Алексей Дмитриевич** – лаборант-исследователь, НИО артериальной гипертензии, Институт сердца и сосудов, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, gordeevalexei@gmail.com, 0000-0001-9916-9022

**Борщев Виктор Юрьевич** – студент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, frapsodindva@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-6943-0159>

**Борщева Ольга Викторовна** – науч. сотрудник, НИО физиологической микроэндоэкологии, Институт экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, violga27@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-6131-3085>

**Галагудза Михаил Михайлович** – д-р мед. наук, профессор РАН, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, galagudza@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

✉ **Борщев Юрий Юрьевич**, niscon@mail.ru

Поступила в редакцию 20.09.2025;  
одобрена после рецензирования 15.10.2025;  
принята к публикации 16.10.2025

УДК 616.379-008.64:616-056.257:616.61:577.29  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-32-42>

## Исследование уровней экспрессии сплайсинговых изоформ SIRT1 и генов – регуляторов митохондриального гомеостаза в печени больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

Воронова С.С., Бограя М.М., Горбачева А.М., Вульф М.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С.

Балтийский федеральный университет (БФУ) им. И. Канта  
Россия, 236041. г. Калининград, ул. А. Невского, 14

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценка ассоциации между уровнем экспрессии изоформ сиртуина 1 (*SIRT1*) и генами белков, связанных с митохондриальным гомеостазом (*PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$* , *PPAR- $\alpha$* , *TFAM*, *MFN2*, *OPA1*, *DRP1*) в печени больных сахарным диабетом второго типа (СД2).

**Материалы и методы.** В исследование включено 59 пациентов, которые были разделены на две группы: 1) контрольная группа, индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м<sup>2</sup>, без кардиометаболических нарушений; 2) пациенты с СД2, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. Выполнялся биохимический анализ показателей крови пациентов, а уровень экспрессии генов интереса в печеночной ткани изучали с помощью количественной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией.

**Результаты.** Обнаружено, что сплайсинговые изоформы *SIRT1 V1*, *V2* и *V3* стабильно экспрессировались в печени у больных СД2. Выявлено, что изоформы *SIRT1* встречаются не только по отдельности, но и в различных сочетаниях. Экспрессия изоформы *SIRT1 V3* значительно повышалась в группе больных, в то время как остальные анализы значительно не различались между группами. Изоформа *SIRT1 V3* положительно коррелировала с уровнем глюкозы. Стоит отметить, что общий *SIRT1* не показал значимых корреляций с генами интереса и биохимическими показателями, что только подтверждает необходимость изучения экспрессии изоформ отдельно.

**Заключение.** Изоформы *SIRT1* стабильно экспрессировались в печени, уровень экспрессии изоформы *SIRT1 V3* был значительно выше у больных СД2. Результаты работы могут послужить основой для дальнейших, более точечных исследований взаимодействий между сплайсинговыми изоформами *SIRT1* с белками митохондриального гомеостаза на посттрансляционном уровне.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, альтернативный сплайсинг, изоформы сиртуина 1, митохондриальный гомеостаз, митохондриальная динамика

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта государственного задания FZWM-2024-0012.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Балтийского федерального университета им. И. Канта (заключение № 40 от 26.06.2023).

**Для цитирования:** Воронова С.С., Бограя М.М., Горбачева А.М., Вульф М.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Исследование уровней экспрессии сплайсинговых изоформ SIRT1 и генов – регуляторов митохондриального гомеостаза в печени больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):32–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-32-42>.

# The expression levels of SIRT1 splicing isoforms and genes regulating mitochondrial homeostasis in the liver of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

Voronova S.S., Bograya M.M., Gorbacheva A.M., Vulf M.A., Gazatova N.D., Litvinova L.S.

Immanuel Kant Baltic Federal University  
14 Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the association between the expression levels of sirtuin 1 (*SIRT1*) splicing isoforms and the genes associated with mitochondrial homeostasis (*PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$* , *PPAR- $\alpha$* , *TFAM*, *MFN2*, *OPA1*, and *DRP1*) in the liver of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and methods.** The study included 59 patients who were divided into two groups: 1) control group, body mass index (BMI) < 30 kg/m<sup>2</sup>, without cardio-metabolic disorders; 2) patients with T2DM, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. A biochemical analysis of the patients' blood parameters was performed, and the expression level of the genes of interest in the liver tissue was studied using quantitative RT-PCR.

**Results.** It was found that the *SIRT1* splicing isoforms *V1*, *V2*, and *V3* were stably expressed in the liver of patients with T2DM. *SIRT1* isoforms occur not only individually, but also in various combinations. The expression of the *SIRT1 V3* isoform was significantly increased in the group of patients, while the remaining analytes did not significantly differ between the groups. The *SIRT1 V3* isoform positively correlated with glucose levels. It is worth noting that the total *SIRT1* did not show significant correlations with the genes of interest and biochemical parameters, which only confirms the need to study the expression of isoforms separately.

**Conclusion.** *SIRT1* isoforms were stably expressed in the liver, and the expression level of *SIRT1 V3* isoform was significantly higher in patients with T2DM. The results of this work can serve as a basis for further studies of interactions between *SIRT1* splicing isoforms and mitochondrial homeostasis proteins at the post-translational level.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, alternate splicing, mitochondria, mitochondrial fission and fusion, liver

**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 state assignment FZWM-2024-0012.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2000) and the Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine (1999). The study was approved by the local Ethics Committee of Immanuel Kant Baltic Federal University (Minutes No. 40 dated June 26, 2023). All participants signed a consent form to participate in the study.

**For citation:** Voronova S.S., Bograya M.M., Gorbacheva A.M., Vulf M.A., Gazatova N.D., Litvinova L.S. The expression levels of SIRT1 splicing isoforms and genes regulating mitochondrial homeostasis in the liver of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):32–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-32-42>.

## ВВЕДЕНИЕ

Встречаемость сахарного диабета 2 типа (СД2) тревожно возросла за последние 40 лет [1]. Особенно при СД2 страдает печень – последние метаанализы подтверждают, что у больных СД2 примерно в 60% случаев развивается стеатоз, стеатогепатит и фиброз печеночной ткани [2]. Центральной причиной развития коморбидной патологии печени при СД2 считается инсулинорезистентность, ассоциированная с дисфункцией жировой ткани [3]. Активный липолиз, происходящий в результате дисфункции жировой

ткани [3], приводит к увеличению количества свободных жирных кислот (СЖК) в кровотоке [4].

Печень усиленно депонирует СЖК, однако их избыток ассоциирован не только со стеатозом, но и с развитием окислительного стресса. Так, повышенное  $\beta$ -окисление СЖК приводит к накоплению активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах [5]. Окислительный стресс является неотъемлемым компонентом СД2 [6] и губительно воздействует на клетку. Окислительный стресс приводит к нарушению митохондриального гомеостаза [7] и развитию митохондриальной дисфункции – дисрегуляции

митофагии [8] и митохондриальной динамики (МД) [9], снижению копийности митохондриальной ДНК (мтДНК) [10] и биогенеза митохондрий [11].

Широко известен факт, что митохондриальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе СД2, так как инсулинорезистентность и гипергликемия приводят в конечном итоге к дисрегуляции потребления энергетических субстратов всеми тканями тела [12]. Это дестабилизирует не только энергетический гомеостаз, но и впоследствии генерацию АФК, МД и апоптоз: дисбаланс этих процессов при СД2 приводит к последующему дефициту жизненно важных функций, включая нарушение работы гепатоцитов и клеток миокарда, выработки инсулина  $\beta$ -клетками, гомеостаза нейронов и пр. [13].

Митохондриальный гомеостаз – комплексный процесс, который контролируется на многих молекулярных уровнях: через МД (слияние/деление митохондрий), процессы митофагии, митохондриального разобщения, антиоксидантные системы [12], но также и другие процессы, которые вошли в фокус интереса исследователей относительно недавно: гетероплазмия мтДНК, роль некодирующих РНК, эпигенетическая регуляция митохондриального генома и транскриптома [13].

Также в этом аспекте интересно явление митохондриального гормезиса (небольшое увеличение концентрации АФК, приводящее к улучшению митохондриального гомеостаза): было показано, что митогормезис может активировать SIRT1/3 и через него AMPK и PGC-1 $\alpha$ , восстанавливая тем самым нормальный митохондриальный гомеостаз [14]. Таким образом, исследование молекулярных механизмов поддержания/нарушения митохондриального гомеостаза является важной задачей в контексте выявления патогенеза коморбидностей, вызванных СД2.

Митохондриальный гомеостаз в клетке регулируется как ядерным, так и митохондриальным геномом [7]. Так, основными игроками являются: 1) транскрипционные факторы – TFAM, NRF-1, NRF-2, контролирующие экспрессию генов мтДНК [7]; 2) рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs), которые относятся к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов [7, 15]. PPAR- $\alpha$  как транскрипционный фактор регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие жирные кислоты, и активность митохондриального  $\beta$ -окисления в печени [16]. PPAR- $\gamma$ , в свою очередь, стимулирует липогенез *de novo* [17]; 3) коактиваторы транскрипции из семейства PGC-1 (PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\beta$  и PRC), способствующие поддержанию митохондриального биогенеза [18], в особенности

PGC-1 $\alpha$  [19]; 4) белки, ассоциированные с митохондриальным делением (DRP1) и слиянием [20] (MFN1, MFN2, OPA1).

Многие исследователи сегодня концентрируются на очевидных аспектах нарушения митохондриального гомеостаза в печени, например, роли транскрипционных факторов, ассоциированных с митохондриальным биогенезом [21] или экспрессии генов, регулирующих окислительное фосфорилирование [22]. Безусловно, это важные звенья в патогенезе нарушения митохондриального гомеостаза, однако не менее актуальным является изучение регуляторов более высокого уровня, в частности гистоновой деацетилазы сирутин 1 (SIRT1).

SIRT1 широко изучен в контексте СД2 и его коморбидностей [23, 24]. Известно, что на посттрансляционном уровне SIRT1 регулирует работу многих белков, ассоциированных с митохондриальным гомеостазом [25]. Деацетилирование повышает активность транскрипционного кофактора PGC-1 $\alpha$  [26, 27], транскрипционного фактора PPAR- $\alpha$  [28] и подавляет активность PPAR- $\gamma$  [29, 30]. Деацетилирование, в том числе через белки семейства SIRT (SIRT1 и SIRT3), ассоциировано с регуляцией баланса в МД. Известно, что деацетилирование Drp1 приводит к снижению активности этого белка – подавлению деления митохондрий [31], а деацетилирование MFN2 [32], Opa1 [33], напротив, стимулирует активное их слияние. Кроме того, было показано, что изоформы SIRT1 могут участвовать в регуляции окислительного фосфорилирования и образования аденозинтрифосфата (АТФ) через деацетилирование I комплекса дыхательной цепи митохондрий [34].

Особого внимания заслуживает тот факт, что ген *SIRT1* подвержен значительному альтернативному сплайсингу [35]. Выделяют три изоформы *SIRT1* (рис. 1). Первая изоформа (V1, идентификатор транскрипта ENST00000212015.11) является канонической, состоит из девяти экзонов (ex1–9) и имеет длину в 747 остатков аминокислот (АК). Данная изоформа содержит два сайта сигнала ядерной локализации (NLS), которые кодируются в ex1 и ex3, и два сайта сигнала ядерного экспорта (NES) – аналогично в ex1 и ex7. Ни вторая (V2), ни третья изоформа (V3) не имеют ни первого, ни третьего экзона. Таким образом, данные изоформы являются исключительно цитоплазмическими, что было подтверждено [35].

Вторая изоформа (ENST00000432464.5) имеет укороченный N-конец и состоит из 452 остатков АК. При этом транскрипт, кодирующий V2, имеет восемь экзонов: семь экзонов, аналогичных V1 (ex2, ex4–9), и один уникальный для этой изоформы экзон (ex1'). Но так как рамка считывания захватывает область от

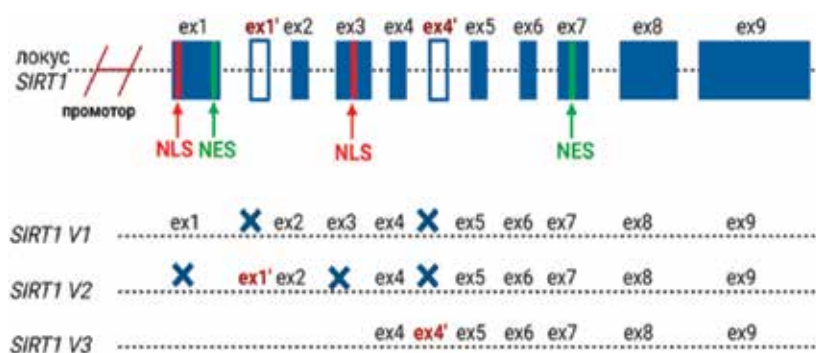


Рис. 1. Строение изоформ *SIRT1* [35]. NLS – сигнал ядерной локализации, NES – сигнал ядерного экспорта

ex4 до ex9, *V2* отличается от *V1* только укороченным N-концом и уникальных участков не имеет.

Третья изоформа (ENST00000406900.5) – самая короткая, длиной 444 АК. *V3* на N-конце имеет уникальную последовательность из 11 остатков АК. Связано это с тем, что у *V3*, как и *V2*, есть варибельный экзон, но в отличие от второй изоформы, этот экзон (ex4') входит в рамку считывания.

Данные различия, как предполагается [34], влияют не только на локализацию изоформ, но и на их функциональную активность. Однако этот вопрос не рассматривался в контексте печеночной ткани человека.

Таким образом, целью нашего исследования явилась оценка ассоциации между уровнем экспрессии изоформ *SIRT1* и генами белков, связанных с митохондриальным гомеостазом (*PGC-1α*, *PPAR-γ*, *PPAR-α*, *TFAM*, *MFN2*, *OPA1*, *DRP1*) в печени больных СД2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Постановка диагноза и включение участников исследования проводили в областной клинической больнице г. Калининграда. Перед плановой абдоминальной операцией, проводимой под общим наркозом, участники проходили стандартную корректировку диеты. Все пациенты с ожирением прекращали прием лекарств, влияющих на углеводный и липидный обмен веществ, за 36 ч до операции. Взятие венозной крови производили утром натощак в день операции.

Во время операции были получены образцы печени объемом до 0,5 см<sup>3</sup> для выделения РНК (биоптаты помещали в 600 мкл раствора RNeasy lysis reagent (Ambion, США)). Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и Протоколом к Конвенции о правах человека и биомедицине (1999 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Балтийского федерального университета им. И. Канта (заключение № 40 от 26.06.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: лица старше 21 года, направленные на плановую операцию брюшной

полости по различным показаниям: герниопластика, резекция желудка и патологии желчного пузыря и желчных протоков (желчнокаменная болезнь, холецистит, полипоз, киста и т.д.). Критерии исключения: инфекционные заболевания печени, сопутствующие соматические и инфекционные заболевания в острой воспалительной стадии, известная инфекция вируса иммунодефицита человека или любые злокачественные или доброкачественные новообразования. Лица моложе 21 года или те, кто отказался проходить медицинские и лабораторные обследования во время исследования или подписывать форму информированного согласия, также исключались.

В исследование было включено 59 пациентов (средний возраст составил 49,15 ± 10,96 лет, 23 мужчины, 36 женщин), которые были разделены на две группы: 1) контрольная группа (28 человек, 13 мужчин, 15 женщин), индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м<sup>2</sup>, без кардиометаболических нарушений; 2) пациенты с СД2 (31 человек, 10 мужчин, 21 женщина) с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Материалом для биохимических исследований явилась кровь, полученная путем пункции локтевой вены, взятая утром натощак до операции в вакуумные пробирки с активатором образования сгустка для получения сыворотки. Анализ биохимических показателей крови проводили на анализаторе Furuno CA-180 (Furuno Electric Company, Япония) с использованием тест-систем DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Германия).

Материалом для исследования экспрессии генов интереса служили биоптаты печеночной ткани. Суммарная РНК была выделена из части образца печени объемом примерно 100 мкл с помощью ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия) согласно протоколу производителя. Выделенная суммарная РНК была элюирована в 50 мкл воды, свободной от РНКаз. Концентрацию РНК измеряли непосредственно сразу после выделения на приборе Implen NanoPhotometer N (Implen, Германия). Образцы хранили при –80 °С до проведения обратной транскрипции с последующей

полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР).

Универсальную обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLV RT kit (ЗАО «Евроген», Россия) с добавлением ингибитора РНКазы RiboCare (ЗАО «Евроген», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Для постановки количественной ПЦР использовали смесь HS SYBR PCR (ЗАО «Евроген», Россия). Последовательности праймеров приведены по тексту ниже, температура отжиг всех праймеров составляла 62 °С. Амплификацию и считывание результатов ПЦР проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, Hercules, США). После амплификации кривые плавления анализировали для проверки специфичности реакций.

Для нормализации данных по экспрессии генов в качестве внутреннего контроля использовали референсный ген *RPLP0*. Использовались следующие последовательности праймеров:

*SIRT1-F*: AGGAGCAGATTAGTAGGCGGC,  
*SIRT1-R*: TGGACTCTGGCATGTCCCAC,  
*V1-F*: AGGGCGAGGAGGAGGAAGAG,  
*V1-R*: GTCCAGTCACTAGAGCTTGCA,  
*V2-F*: TTCGCTCTTTTCCCTCCGTCC,  
*V2-R*: ACAGAAAGTTATCTGGCTGCT,  
*V3-F*: CTGTGCAGTGGAAAGGAAAACA,  
*V3-R*: GATTCCCGCAACCTGTTCGA,  
*PPAR-γ-F*: GATGACAGCGACTTGGCAATA,  
*PPAR-γ-R*: GGCTTGTAGCAGGTTGTCTT,  
*PPAR-α-F*: GCCCTGTCTGCTCTGTGGA,  
*PPAR-α-R*: GCCGAGCTCCAAGCTACTCTT,  
*PGC-1α-F*: TGCTCGGAGCTTCTCAAATATC,  
*PGC-1α-R*: CCCAAGGGTAGCTCAGTTTATC,  
*MFN2-F*: CCAGCGTCCCATCCCTCT,

*MFN2-R*: TCCACACCACTCCTCCAACA,  
*DRP1-F*: TCTGGAGGTGGTGGGGTTG,  
*DRP1-R*: TGGGTTTTGATTTTTCTTCTGСТААТ,  
*OPA1-F*: ATCTGTGGATGCTGAACGCA,  
*OPA1-R*: GAATCCTGCTTGGACTGGCT,  
*PRKAA1-F*: ACAGAGATCGGGATCAGTTAG,  
*PRKAA1-R*: GAGGTCACAGATGAGGTAAGA,  
*TFAM-F*: CGCTCCCCCTTCAGTTTTGT,  
*TFAM-R*: TACCTGCCACTCCGCCSTAT,  
*RPLP0-F*: GGCGACCTGGAAGTCCAAC,  
*RPLP0-R*: CCATCAGCACCACAGCCTTC.

Пороговые циклы транскриптов были преобразованы в относительные значения экспрессии с использованием метода  $2^{-\Delta Ct}$  и далее для нормализации были трансформированы в  $\log_{10}$ . Выбросы были идентифицированы и исключены с использованием метода ROUT ( $Q = 1\%$ ). Нормальность распределения данных оценивалась с использованием теста Шапиро – Уилка. Если данные соответствовали нормальному распределению, гипотезу о равенстве выборочных средних проверяли с использованием *t*-критерия Стьюдента с критерием Уэлча, в ином случае применяли непараметрический тест Манна – Уитни. Разница встречаемости транскриптных комбинаций изоформ SIRT1 между группами была оценена при помощи критерия  $\chi^2$ . Корреляции определяли с использованием метода Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9.3.1.

Для изоформ *SIRT1* и SIRT1 общего были разработаны праймеры (рис. 2), таким образом, чтобы они отжигались только на специфичные для изоформ участки.



Рис. 2. Дизайн праймеров для изоформ SIRT1. *SIRT1* V1–V3 – изоформы *SIRT1* и специфические праймеры для них; *SIRT1* общ. – праймеры, которые отжигаются на все изоформы *SIRT1*; ex1–9 – экзоны гена *SIRT1*

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ клинических и биохимических показателей групп, включенных в исследование, представлен в таблице. Группа контроля значимо различалась от группы исследования по ИМТ, уровню глюкозы натощак, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. По остальным антропометрическим и биохимическим показателям группы между собой значимо не различались.

Был изучен уровень экспрессии генов интереса в биоптатах печени. Нами не было обнаружено значи-

мых различий в экспрессии мРНК транскрипционных факторов *PGC-1 $\alpha$*  ( $p = 0,1275$ ), *PPAR- $\gamma$*  ( $p = 0,8047$ ), *PPAR- $\alpha$*  ( $p = 0,7927$ ) (рис. 3, *a*). Также значимо не отличался уровень экспрессии генов, ассоциированных с МД *TFAM* ( $p = 0,4188$ ), *MFN2* ( $p = 0,6295$ ), *OPA1* ( $p = 0,5149$ ), *DRP1* ( $p = 0,7507$ ) (рис. 3, *a*). Уровень экспрессии субъединицы АМПК *PRKAA1* ( $p = 0,1430$ ) и *SIRT1* общ. ( $p = 0,5609$ ), а также изоформ *V1* ( $p = 0,3166$ ), *V2* ( $p = 0,2254$ ) значимо не изменялся, однако уровень экспрессии изоформы *V3* был значимо повышен у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза ( $p = 0,0009$ ) (рис. 3, *b*).

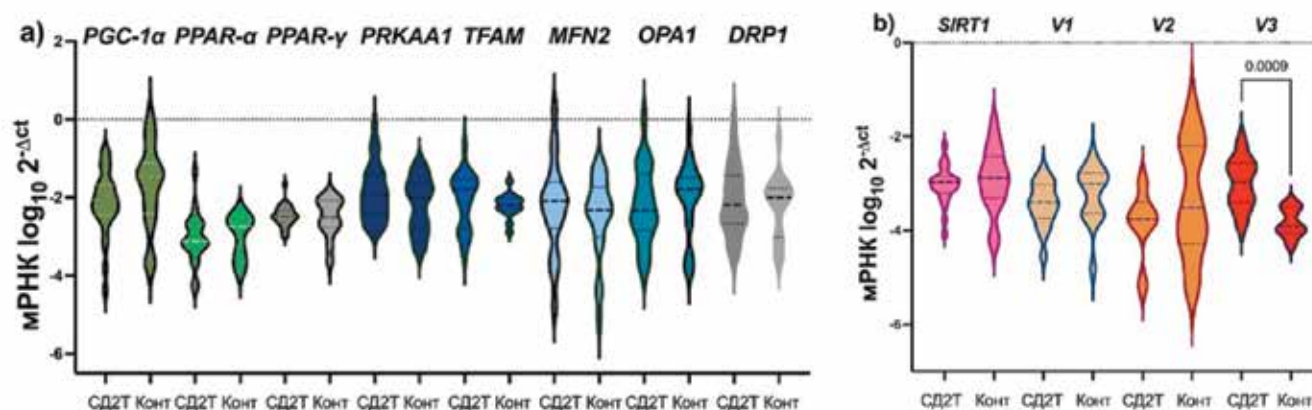


Рис. 3. Уровень экспрессии генов интереса: *a* – гены, ассоциированные с митохондриальным гомеостазом *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$* , *PRKAA1* и МД *TFAM*, *MFN2*, *OPA1* и *DRP1*; *b* – *SIRT1* и его изоформы. Статистический анализ проведен с использованием критерия Шапиро – Уилка, непарного теста Манна – Уитни, непарного *t*-теста Стьюдента с критерием Уэлча. Конт – условно здоровые доноры, СД2Т – больные сахарным диабетом 2-го типа

Т а б л и ц а

Клинические и биохимические показатели исследуемых групп, $M \pm SD$			
Показатель	Контрольная группа, $n = 28$	Сахарный диабет, $n = 31$	$p$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,12 $\pm$ 3,78	49,49 $\pm$ 10,61	<0,0001**
Возраст, годы	51,07 $\pm$ 13,43	47,22 $\pm$ 7,52	0,2009**
Пол, м/ж	13/15	10/21	0,2965***
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,56 $\pm$ 0,54	7,45 $\pm$ 1,98	<0,0001*
Холестерин, ммоль/л	5,27 $\pm$ 1,10	5,30 $\pm$ 0,91	0,9066**
Триглицериды, ммоль/л	1,17 $\pm$ 0,44	2,01 $\pm$ 1,09	<0,0001*
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,44 $\pm$ 0,37	1,23 $\pm$ 0,73	0,0036*
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,18 $\pm$ 0,84	2,97 $\pm$ 0,71	0,5544*
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	17,85 $\pm$ 13,87	22,45 $\pm$ 15,07	0,2010*
Аспаргатаминотрансфераза, ммоль/л	24,27 $\pm$ 15,23	21,00 $\pm$ 8,36	0,2040*

Анализ проведен через: \* – непарный тест Манна – Уитни, \*\* – непарный тест Стьюдента с критерием Уэлча, \*\*\* – точный тест Фишера

В процессе изучения экспрессии изоформ *SIRT1* выявлено, что изоформы *SIRT1* встречаются не только по отдельности, но и в различных сочетаниях. Был проведен анализ встречаемости транскриптных комбинаций изоформ *SIRT1* (рис. 4) в зависимости от группы исследования/сравнения.

Выявлено, что у больных СД2 изоформа *V2* не встречалась в индивидуальном виде, в то время как изоформа *V3* в индивидуальном виде встречалась только у больных СД2, а сочетание изоформ *V2* + *V3* не встречалось ни у больных, ни у здоровых. У 15 человек не было детектировано ни одной изоформы

*SIRT1*. Сочетание изоформ в целом значительно различалось между больными СД2 и контрольной группой ( $p = 0,0047$ ) (рис. 4). Процессы, контролирующие паттерны экспрессии изоформ *SIRT1*, на сегодняшний день не изучены.

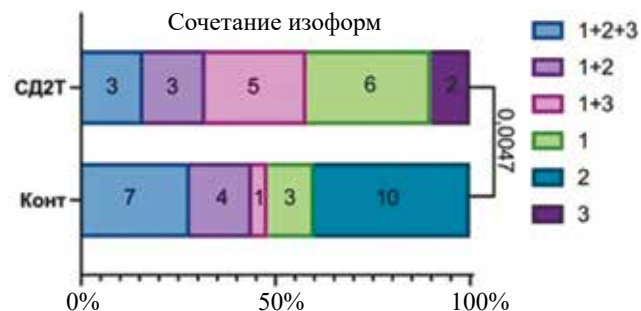


Рис. 4. Анализ сочетания изоформ в зависимости от группы исследования. Статистический анализ проведен с использованием критерия  $\chi^2$

Результаты корреляционного анализа представлены на рис. 5. Стоит отметить, что общий *SIRT1* не показал значимых корреляций с генами интере-

са (*PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$* , *PPAR- $\alpha$* , *TFAM*, *MFN2*, *OPA1*, *DRP1*), что только подтверждает необходимость изучения экспрессии изоформ отдельно. В отличие от *SIRT1* общего, сплайсинговые изоформы *SIRT1* разнонаправленно коррелировали с генами, ассоциированными с митохондриальным гомеостазом.

Уровень экспрессии изоформы *V1* значительно коррелировал с уровнем экспрессии *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$*  ( $r = 0,73$ ,  $r = 0,73$ ,  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), *PRKAA1* ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,05$ ), а также с уровнями экспрессии генов МД *MFN2*, *OPA1*, *DRP1* ( $r = 0,45$ ,  $r = 0,50$ ,  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

Уровень экспрессии изоформы *V2* положительно коррелировал с уровнем экспрессии *PGC-1 $\alpha$*  ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), а также с *PRKAA1* ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ) и генами МД *MFN2*, *OPA1*, *DRP1* ( $r = 0,74$ ,  $r = 0,65$ ,  $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ). В свою очередь, уровень экспрессии изоформы *V3* значительно коррелировал только с уровнем экспрессии *MFN2* ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, была обнаружена сильная положительная корреляция между *V3* и уровнем глюкозы ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

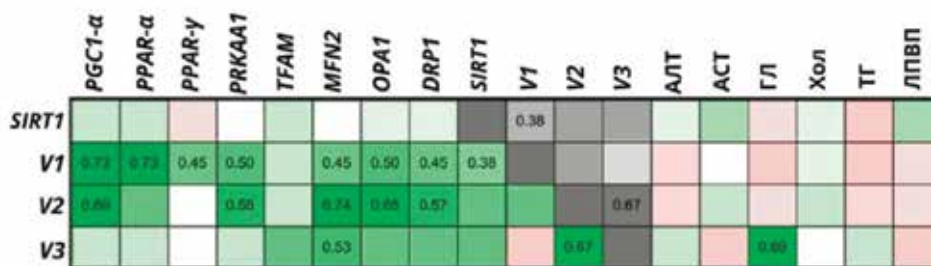


Рис. 5. Корреляционная матрица. Коэффициент Спирмена, показаны только значимые корреляции ( $p < 0,05$ ). АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ГЛ – глюкоза натощак; Хол – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данной работы впервые была всесторонне изучена экспрессия гистоновой деацетилазы *SIRT1* в образцах печени больных СД2 и ожирением и условно здоровых доноров с учетом различных сплайсинговых изоформ *SIRT1*, а также их взаимосвязь с экспрессией основных сигнально-ассоциированных генов.

Транскрипционные факторы *PGC-1 $\alpha$* , *PPAR- $\gamma$* , *PPAR- $\alpha$* , *TFAM*, ассоциированные с митохондриальным биогенезом и синтезом АТФ, а также гены МД *MFN2*, *DRP1* и *OPA1* достаточно разносторонне изучены в контексте СД2 и его коморбидностей. Например, было показано, что экспрессия *PGC-1 $\alpha$*  подавлена у пациентов с СД2 в скелетных мышцах [36, 37].

На мышинных моделях стеатоза печени было показано, что уровень экспрессии и продукции *Pgc-1 $\alpha$*

в печени значительно снижался, что приводило к подавлению экспрессии митохондриального транскрипционного фактора *Tfam* [21], также значительно снижался уровень экспрессии *PPAR- $\alpha$* , в то время как уровень экспрессии *PPAR- $\gamma$*  повышался [38].

На клеточной модели стеатоза печени (HepG2 + олеиновая кислота) *in vitro* было обнаружено, что продукция *SIRT1* и *PGC-1 $\alpha$*  значительно снижалась, при этом уменьшение уровня *SIRT1* напрямую подавляло деление митохондрий за счет снижения уровня белка MFF [39]. Выявлено, что в модели окислительного стресса (HepG2 + трет-бутилгидропероксид) экспрессия *TFAM*, *DRP1* и *MFN2* была значительно снижена [40]. В соответствии с этими результатами экспрессия и продукция *Mfn2* были снижены в печени в крысиной модели инсулинорезистентности [41].

В нашем исследовании показано, что уровень экспрессии всех перечисленных генов в печени па-

циентов с СД2 и ожирением оставался неизменным. Подобного рода данные, касающиеся исследований, выполненных на печеночной ткани человека (при СД2 или его коморбидностях, в частности стеатозе и стеатогепатите), немногочисленны.

Так, в англоязычной литературе не было найдено сведений о характере экспрессии генов *PRKAA1*, *TFAM*, *MFN2*, *DRP1*, *OPA1* в печени человека при СД2. В то же время установлено, что уровень экспрессии *PGC-1 $\alpha$*  значительно снижался у пациентов с ожирением и СД2 в печеночной ткани [42]. Такой же характер изменения экспрессии наблюдался при стеатозе печени [43], что сопровождалось увеличением уровня метилирования промотора этого гена. В другом исследовании уровень *PPAR- $\alpha$*  в печеночной ткани человека негативно коррелировал со степенью стеатоза и наличием стеатогепатита и позитивно – с уровнем адипонектина [44]. Напротив, уровень *PPAR- $\gamma$*  был повышен у субъектов с неалкогольной жировой болезнью печени [45]. Причины, по которым эти гены в нашем исследовании не изменяли своей экспрессии, не до конца ясны и нуждаются в дальнейшем исследовании.

По *SIRT1*, однако, были получены уникальные результаты. Ранее на животных моделях было показано, что экспрессия *Sirt1* значительно снижалась при СД2 или его коморбидностях [46, 47]. В целом роль *SIRT1* при инсулинорезистентности в печени определяют как протекторную: он улучшает регуляцию глюконеогенеза и митохондриального биогенеза [48]. Данные по экспрессии *SIRT1* в печени у человека ограничены, однако предполагают, что характер экспрессии *SIRT1* в целом схож с клеточными и мышечными моделями, имея тенденцию к снижению [49, 50].

Нами было показано, что экспрессия общего *SIRT1* в печени не изменялась у пациентов с СД2 и ожирением по сравнению с контрольной группой. Однако это не касается отдельных изоформ *SIRT1*: так, экспрессия *V3* значительно повышалась у больных СД2 ( $p = 0,0009$ ). Сверх того, уровень экспрессии *V3* положительно коррелировал с глюкозой ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ), что указывает на фундаментальную, еще пока совершенно не изученную связь этой субъединицы с патогенезом СД2.

Были обнаружены различия в паттернах экспрессии транскриптов *SIRT1* между группами исследования. У обеих групп наиболее часто наблюдалось сочетание всех трех изоформ. Но изоформа *V2* единично экспрессировалась только в контрольной группе, в то время как изоформа *V3* в индивидуальном виде встречалась только у больных СД2. В целом встречаемость транскриптных комбинаций изо-

форм *SIRT1* значительно отличалась между контрольной группой и группой исследования (критерий  $\chi^2$ ,  $p = 0,0047$ ).

Согласно данным корреляционного анализа, общий *SIRT1* не показал ни одной значимой корреляции с генами интереса – это неожиданный и интересный результат, только подтверждающий, что необходимо рассматривать сплайсинговые изоформы *SIRT1* по отдельности. При этом изоформы *SIRT1* индивидуально показали положительные корреляции со многими генами интереса: главное, на что стоит обратить внимание, – изоформы *SIRT1* показывают несколько разные сигнатуры корреляций, а именно ядерная *V1* и цитоплазматическая изоформы *V2* схожи в своих ассоциациях с уровнями экспрессии генов МД (положительно коррелируют с *MFN2*, *DRP1* и *OPA1*), а также с *PGC-1 $\alpha$*  и *PRKAA1*, но различны в аспекте связи с транскрипционными факторами *PPAR- $\gamma$*  и *PPAR- $\alpha$* : *V1* с ними значимо коррелирует, в то время как *V2* – нет. В то же время *V3* показала корреляцию только с *MFN2*, что дополнительно подчеркивает ее гипотетический особый статус в печени.

Таким образом, изоформы *SIRT1* могут являться новыми звеньями в регуляции митохондриального гомеостаза при СД2. Особенно важно изучать изоформы по отдельности, поскольку они имеют разный характер экспрессии и, вероятно, различным образом регулируют метаболические процессы в клетке, в том числе митохондриальный гомеостаз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сплайсинговые изоформы *SIRT1 V1*, *V2* и *V3* стабильно экспрессировались в печени у больных СД2, уровень экспрессии *SIRT1 V3* был значительно повышен в печени больных СД2. Изучение сплайсинговых изоформ *SIRT1* всесторонне необходимо в контексте молекулярных механизмов нарушения/поддержания митохондриального гомеостаза. Вероятно, изоформы *SIRT1* по-разному регулируют этот процесс. Полученная карта корреляций может быть использована для проведения дальнейших точечных исследований взаимодействий между изоформами *SIRT1* и белками митохондриального гомеостаза.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tinajero M.G., Malik V.S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2021;50:337–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
2. En Li Cho E., Ang C.Z., Quek J., Fu C.E., Lim L.K.E., Heng Z.E.Q. et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023;72:2138–2148. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330110.

3. Nogueira J.P., Cusi K. Role of insulin resistance in the development of nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: from bench to patient care. *Diabetes Spectr.* 2024;37:20–28. DOI: 10.2337/dsi23-0013.
4. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B. et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6275. DOI: 10.3390/ijms21176275.
5. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2020;152:116–141. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.
6. Bhatti J.S., Sehrawat A., Mishra J., Sidhu I.S., Navik U., Khullar N. et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic. Biol. Med.* 2022;184:114–134. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019.
7. Li Y.-F., Xie Z.-F., Song Q., Li J.-Y. Mitochondria homeostasis: Biology and involvement in hepatic steatosis to NASH. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022;43:1141–1155. DOI: 10.1038/s41401-022-00864-z.
8. Apostolova N., Vezza T., Muntane J., Rocha M., Victor V.M. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in type 2 diabetes: pathophysiology and therapeutic targets. *Antioxid. Redox Signal.* 2023;39:278–320. DOI: 10.1089/ars.2022.0016.
9. Van Huynh T., Rethi L., Rethi L., Chen C.-H., Chen Y.-J., Kao Y.-H. The complex interplay between imbalanced mitochondrial dynamics and metabolic disorders in type 2 diabetes. *Cells.* 2023;12:1223. DOI: 10.3390/cells12091223.
10. Huang C., Chen L., Li J., Ma J., Luo J., Lv Q. et al. Mitochondrial DNA copy number and risk of diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;109:e406–417. DOI: 10.1210/clinem/dgad403.
11. Whitaker R.M., Corum D., Beeson C.C., Schnellmann R.G. Mitochondrial biogenesis as a pharmacological target: a new approach to acute and chronic diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2016;56:229–249. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103155.
12. Rovira-Llopis S., Bañuls C., Diaz-Morales N., Hernandez-Mijares A., Rocha M., Victor V.M. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox. Biol.* 2017;11:637–645. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.013.
13. Pinti M.V., Fink G.K., Hathaway Q.A., Durr A.J., Kunovac A., Hollander J.M. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019;316:e268–e285. DOI: 10.1152/ajpendo.00314.2018.
14. Sharma K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes.* 2015;64:663–672. DOI: 10.2337/db14-0874.
15. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr. Rev.* 1999;20:649–688. DOI: 10.1210/edrv.20.5.0380.
16. Pawlak M., Lefebvre P., Staels B. Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2015;62:720–733. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039.
17. Ahmadian M., Suh J.M., Hah N., Liddle C., Atkins A.R., Downes M. et al. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat. Med.* 2013;19:557–566. DOI: 10.1038/nm.3159.
18. Scarpulla R.C. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1813:1269–1278. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2010.09.019.
19. Halling J.F., Pilegaard H. PGC-1 $\alpha$ -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2020;45:927–936. DOI: 10.1139/apnm-2020-0005.
20. Chen W., Zhao H., Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Sig. Transduct. Target Ther.* 2023;8:1–25. DOI: 10.1038/s41392-023-01547-9.
21. Aharoni-Simon M., Hann-Obercyger M., Pen S., Madar Z., Tirosch O. Fatty liver is associated with impaired activity of PPAR $\gamma$ -coactivator 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) and mitochondrial biogenesis in mice. *Lab. Invest.* 2011;91:1018–1028. DOI: 10.1038/labinvest.2011.55.
22. Misu H., Takamura T., Matsuzawa N., Shimizu A., Ota T., Sakurai M. Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:268–277. DOI: 10.1007/s00125-006-0489-8.
23. Guclu A., Erdur F.M., Turkmen K. The emerging role of sirtuin 1 in cellular metabolism, diabetes mellitus, diabetic kidney disease and hypertension. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2016;124:131–139. DOI: 10.1055/s-0035-1565067.
24. Kitada M., Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Diabetes Metab. J.* 2013;37:315–325. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.5.315.
25. Tang B.L. Sirt1 and the mitochondria. *Mol. Cells.* 2016;39:87–95. DOI: 10.14348/molcells.2016.2318.
26. Khan S.A., Sathyanarayan A., Mashek M.T., Ong K.T., Wollaston-Hayden E.E., Mashek D.G. ATGL-catalyzed lipolysis regulates SIRT1 to control PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\alpha$  signaling. *Diabetes.* 2015;64:418–426. DOI: 10.2337/db14-0325.
27. Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 {alpha}. *J. Biol. Chem.* 2005;280:16456–16460. DOI: 10.1074/jbc.M501485200.
28. Purushotham A., Schug T.T., Xu Q., Surapureddi S., Guo X., Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab.* 2009;9:327–338. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.006.
29. Picard F., Kurtev M., Chung N., Topark-Ngarm A., Senawong T., Machado De Oliveira R. et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature.* 2004;429:771–776. DOI: 10.1038/nature02583.
30. Han L., Zhou R., Niu J., McNutt M.A., Wang P., Tong T. SIRT1 is regulated by a PPAR $\gamma$ -SIRT1 negative feedback loop associated with senescence. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:7458–7471. DOI: 10.1093/nar/gkq609.
31. Hu Z., Zhang H., Wang Y., Li B., Liu K., Ran J. et al. Exercise activates Sirt1-mediated Drp1 acetylation and inhibits hepatocyte apoptosis to improve nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2023;22:33. DOI: 10.1186/s12944-023-01798-z.

32. Sooyeon L., Go K.L., Kim J.-S. Deacetylation of mitofusin-2 by sirtuin-1: A critical event in cell survival after ischemia. *Mol. Cell Oncol.* 2016;3:e1087452. DOI: 10.1080/23723556.2015.1087452.
33. Samant S.A., Zhang H.J., Hong Z., Pillai V.B., Sundaresan N.R., Wolfgeher D. et al. SIRT3 deacetylates and activates OPA1 to regulate mitochondrial dynamics during stress. *Mol. Cell Biol.* 2014;34:807–819. DOI: 10.1128/MCB.01483-13.
34. Patyal P., Ameer F.S., Verma A., Zhang X., Azhar G., Shrivastava J. et al. The role of sirtuin-1 isoforms in regulating mitochondrial function. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024;46:8835–8851. DOI: 10.3390/cimb46080522.
35. Zhang X., Ameer F.S., Azhar G., Wei J.Y. Alternative splicing increases sirtuin gene family diversity and modulates their subcellular localization and function. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:473. DOI: 10.3390/ijms22020473.
36. Patti M.E., Butte A.J., Crunkhorn S., Cusi K., Berria R., Kashyap S. et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100:8466–8471. DOI: 10.1073/pnas.1032913100.
37. Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.-F., Subramanian A., Sihag S., Lehar J. et al. PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat. Genet.* 2003;34:267–273. DOI: 10.1038/ng1180.
38. Alshawsh M.A., Alsalahi A., Alshehade S.A., Saghir S.A.M., Ahmeda A.F., Al Zarzour R.H. et al. A comparison of the gene expression profiles of non-alcoholic fatty liver disease between animal models of a high-fat diet and methionine-choline-deficient diet. *Molecules.* 2022;27:858. DOI: 10.3390/molecules27030858.
39. Jiang Y., Chen D., Gong Q., Xu Q., Pan D., Lu F. et al. Elucidation of SIRT-1/PGC-1 $\alpha$ -associated mitochondrial dysfunction and autophagy in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids. Health Dis.* 2021;20:40. DOI: 10.1186/s12944-021-01461-5.
40. Shunkina D., Dakhnevich A., Shunkin E., Khaziakhmatova O., Shupletsova V., Vulf M. et al. gp130 Activates mitochondrial dynamics for hepatocyte survival in a model of steatohepatitis. *Biomedicines.* 2023;11:396. DOI: 10.3390/biomedicines11020396.
41. Gan K.-X., Wang C., Chen J.-H., Zhu C.-J., Song G.-Y. Mitofusin-2 ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance in liver of rats. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:1572–1581. DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1572.
42. Shen J., Zhu B. Integrated analysis of the gene expression profile and DNA methylation profile of obese patients with type 2 diabetes. *Mol. Med. Rep.* 2018;17:7636–7644. DOI: 10.3892/mmr.2018.8804.
43. Sookoian S., Rosselli M.S., Gemma C., Burgueño A.L., Fernández Gianotti T., Castaño G.O. et al. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology.* 2010;52:1992–2000. DOI: 10.1002/hep.23927.
44. Francque S., Verrijken A., Caron S., Prawitt J., Paumelle R., Derudas B. et al. PPAR $\alpha$  gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2015;63:164–173. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.019.
45. Westerbacka J., Kolak M., Kiviluoto T., Arkkila P., Sirén J., Hamsten A. et al. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes.* 2007;56:2759–2765. DOI: 10.2337/db07-0156.
46. Deng X.-Q., Chen L.-L., Li N.-X. The expression of SIRT1 in nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats. *Liver Int.* 2007;27:708–715. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01497.x.
47. Li Y., Xu S., Giles A., Nakamura K., Lee J.W., Hou X. et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *FASEB J.* 2011;25:1664–1679. DOI: 10.1096/fj.10-173492.
48. Cao Y., Jiang X., Ma H., Wang Y., Xue P., Liu Y. SIRT1 and insulin resistance. *J. Diabetes Complications.* 2016;30:178–183. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.022.
49. Wu T., Liu Y., Fu Y., Liu X., Zhou X. Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2014;44:410–418.
50. Castro R.E., Ferreira D.M.S., Afonso M.B., Borralho P.M., Machado M.V., Cortez-Pinto H. et al. MIR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatology.* 2013;58:119–125. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.

## Вклад авторов

Воронова С.С., Горбачева А.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Бограя М.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Вульф М.А. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Газатова Н.Д. – анализ и интерпретация данных. Литвинова Л.С. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## Информация об авторах

Воронова София Сергеевна – студентка, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, nraven352@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-3358-6226>

**Бограя Мария Михайловна** – мл. науч. сотрудник, Центр иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, mbograya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4543-7850>

**Горбачева Анна Михайловна** – студентка, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, murmanskshania@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0009-0004-8862>

**Вульф Мария Александровна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, Центр иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, mary-jean@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4989-045X>

**Газатова Наталья Динисламовна** – канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальных препаратов крови, Центр иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, NGazatova@kantiana.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4646-3436>

**Литвинова Лариса Сергеевна** – д-р мед. наук, доцент, директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, larisalitvinova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5231-6910>

(✉) **Воронова София Сергеевна**, nraven352@icloud.com

Поступила в редакцию 25.05.2025;  
одобрена после рецензирования 08.07.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616.12-008.46:616.152.72  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-43-53>

## Распространенность дефицита железа у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Гусельникова Ю.И., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Систематизировать современные данные о распространенности, диагностике и клиническом значении дефицита железа (ДЖ) у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

**Материалы и методы.** Проведен систематический анализ исследований за период с 2019 по 2024 г. в базах PubMed и eLIBRARY, включающий данные 6 500 пациентов с ОДСН. Критерии отбора: подтвержденный диагноз ОДСН, оценка статуса железа по стандартным параметрам (ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ)), наличие данных о клинических исходах.

**Результаты.** Для разграничения типа дефицита железа оптимальная диагностика требует одновременной оценки уровня ферритина и КНТЖ: ферритин менее 100 мкг/л – абсолютный ДЖ; ферритин 100–299 мкг/л в комплексе с КНТЖ менее 20% – функциональный ДЖ. Установлено, что ДЖ встречается у 45–89% пациентов с ОДСН и ассоциирован с более тяжелым течением заболевания (функциональный класс III–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации в 68% случаев), повышением уровня N-концевого пропептида натрийуретического пептида типа В (в среднем на 35% по сравнению с пациентами без ДЖ), снижением толерантности к физической нагрузке (тест шестиминутной ходьбы:  $278 \pm 45$  м против  $342 \pm 38$  м в группе без ДЖ).

**Заключение.** Дефицит железа – независимый прогностический фактор при ОДСН. Его ранняя диагностика и коррекция, в частности внутривенным введением железа карбоксимальтозата, могут улучшить прогноз и снизить частоту повторных госпитализаций.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, дефицит железа, распространенность, клинические исходы, прогноз

**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:** Гусельникова Ю.И., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Распространенность дефицита железа у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):43–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-43-53>.

✉ Гусельникова Юлия Игоревна, guselnikova.2881@mail.ru

## Prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure

Gusel'nikova Yu.I., Pecherina T.B., Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
6 Acad. L.S. Barbarash Boul., 650002 Kemerovo, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** The research aims to systematize current data on the prevalence, diagnosis, and clinical significance of iron deficiency (ID) in patients with acute decompensated heart failure (ADHF).

**Materials and methods.** A systematic analysis of studies from 2019 to 2024 in PubMed and eLibrary databases was conducted, including data from 6,500 patients with ADHF. Selection criteria were as follows: confirmed ADHF diagnosis, assessment of iron status using standard parameters (ferritin and transferrin saturation (TSAT)), and availability of clinical outcome data.

**Results:** To differentiate the type of iron deficiency, optimal diagnostics of simultaneous assessment of ferritin and TSAT levels requires: ferritin < 100 µg/L – absolute ID; ferritin 100–299 µg/L in combination with TSAT < 20% – functional ID. ID was found in 45–89% of ADHF patients and was associated with: more severe disease progression (functional class III-IV according to the New York Heart Association system in 68% of cases), elevated of N-terminal propeptide of type B natriuretic peptide levels (35% higher compared to non-ID patients), reduced exercise tolerance (six-minute walk test: 278±45 m vs 342±38 m in non-ID group).

**Conclusion:** Iron deficiency is an independent prognostic factor in ADHF. Early diagnosis and correction, particularly through intravenous ferric carboxymaltose administration, may improve clinical outcomes and reduce hospital readmission rates.

**Keywords:** heart failure, acute decompensated heart failure, iron deficiency, prevalence, clinical outcomes, prognosis

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

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

**For citation:** Gusel'nikova Yu.I., Pecherina T.B., Barbarash O.L. Prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):43–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-43-53>.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой одну из наиболее значимых проблем современной кардиологии. Ее распространенность в мире составляет от 1 до 2% среди взрослого населения, при этом частота увеличивается с возрастом: от менее 1% у лиц моложе 55 лет до более 10% у лиц старше 70 лет, при этом истинная распространенность СН значительно выше, особенно среди пациентов с СН сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [1].

В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции достигает 7% (12,35 млн человек), включая 4,5% случаев клинически выраженной ХСН [2]. Особое внимание уделяется группе пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

(ОДСН), характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом, повторными госпитализациями и, соответственно, высокими финансовыми затратами, тем самым представляя собой важную и актуальную проблему для общественного здравоохранения. Следует отметить исключительно высокий уровень смертности в течение 5 лет после эпизода ОДСН, который может достигать 75% [3, 4].

Многочисленные исследования подтверждают концепцию о том, что госпитализация при ОДСН часто может сигнализировать о резком изменении естественного течения синдрома СН. Частота повторной госпитализации или смерти достигает 50% в течение 6 мес после первоначального события ОДСН, что намного выше частоты событий, наблюдаемых при остром инфаркте миокарда [5, 6]. К 2030 г. предполагается увеличение ежегодного количества пациентов, госпитализированных в стационары

с ОДСН (с 1,5 до 8 млн человек), и неуклонный рост финансовых затрат, превышающий на 50% предыдущий период [7]. По данным независимого регистра ОРАКУЛ-РФ, в Российской Федерации после эпизода госпитализации по поводу ОДСН частота повторных госпитализаций к 30-м сут наблюдения составила 31%, а общая смертность 13%, с увеличением до 43% к году наблюдения [8].

Дефицит железа (ДЖ) и анемия – одни из наиболее распространенных сопутствующих патологий при ХСН, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, снижением толерантности к физическим нагрузкам и ухудшением качества жизни [9]. Дефицит железа значительно более распространен у пациентов с ХСН, чем анемия: диагностируется у 60% амбулаторных и 80% стационарных пациентов с СН. По данным литературы, в России ДЖ встречается более чем у 80% госпитализированных пациентов [10]. В последнее время ДЖ стал рассматриваться не просто в роли сопутствующего заболевания, а как неотъемлемый элемент, участвующий в патофизиологии развития и прогрессирования СН [11–13]. Все больше доказательств подтверждают ключевую роль ДЖ в отдаленных неблагоприятных исходах у пациентов с сердечной недостаточностью.

Оптимальная терапия сердечной недостаточности, включающая комплексный подход к медикаментозному лечению, способствует снижению частоты дефицита железа, даже без прямого введения препаратов железа. Однако, несмотря на значительное количество проведенных исследований, значение ДЖ в группе пациентов после ОДСН остается неопределенным, что ставит перед научным сообществом задачу продолжения оптимизации алгоритмов своевременной диагностики и эффективных методов коррекции [14].

Целью данного обзора является систематизация современных данных о распространенности ДЖ у пациентов с ОДСН, а также оценка его влияния на течение и исход заболевания. Будут рассмотрены основные исследования, проведенные в этой области, и представлены данные о частоте встречаемости ДЖ среди этой популяции пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели нашего исследования был выбран систематический подход к анализу литературы, посвященной дефициту железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Методология включала следующие этапы:

*Формулировка вопросов исследования:* определение ключевых вопросов, на которые должен ответить обзор, включая распространенность дефицита железа, его влияние на состояние пациентов.

*Критерии отбора исследований:* включение исследований, опубликованных на русском и английском языках, проведенных за последние 5 лет (с 2019 по 2024 г.). Исключение работ, не содержащих эмпирических данных или не соответствующих теме обзора.

*Поиск источников:* использование медицинских баз данных, таких как PubMed и eLIBRARY, с применением специализированных поисковых запросов, включая такие ключевые слова, как «дефицит железа» и «острая декомпенсация сердечной недостаточности».

*Сбор и анализ данных:* изучение и синтез данных из отобранных исследований с целью выявления общих тенденций, а также различий в методологиях и результатах.

*Синтез результатов:* интеграция полученных данных в единый аналитический обзор, отражающий текущее состояние знаний о проблеме.

## ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Железо является одним из наиболее важных микроэлементов, неотъемлемым компонентом многих ферментов и белков, играющих центральную роль в обеспечении таких функций, как клеточное дыхание, пролиферация клеток, биосинтез молекул, транспортирующих кислород, синтез и репарация нуклеиновых кислот, а также в качестве кофактора во многих других ферментативных реакциях [15, 16].

Дефицит железа – это состояние, связанное со здоровьем, при котором наличие железа недостаточно для удовлетворения потребностей организма и которое может присутствовать с анемией или без нее. В большинстве клинических ситуаций для диагностики дефицита железа достаточно определение двух показателей: уровня сывороточного ферритина и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) [17].

Дефицит железа у пациентов с ХСН определяется как снижение уровня сывороточного ферритина менее 100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или уровень ферритина в диапазоне 100–299 мкг/л (функциональный ДЖ) в комплексе с коэффициентом насыщения трансферрина железом менее 20%, а также понижение сывороточного железа до уровня менее 13 мкмоль/л при КНТЖ менее 20% [18]. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по ХСН, всем пациентам с СН показан регулярный скрининг на анемию и ДЖ с развернутым клиническим анализом крови, определением концентрации ферритина в сыворотке крови и КНТЖ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [2].

Известно, что при отсутствии воспаления или хронического заболевания сывороточный ферритин коррелирует с запасами железа в организме и ферритин сыворотки 100 мкг/л соответствует  $\approx 1$  г тканевого железа. У здоровых людей уровень ферритина ниже 30 мкг/л и КНТЖ ниже 16% определяет дефицит железа [9]. При развитии воспалительных состояний, включая СН, уровень ферритина неспецифически повышен, как реагент острой фазы, что делает идентификацию абсолютного или функционального дефицита железа затруднительной [19]. По этой причине в различных клинических исследованиях по коррекции дефицита железа у пациентов с СН уровни ферритина менее 100 мкг/л или менее 300 мкг/л, если КНТЖ менее 20%, использовались для идентификации пациентов с абсолютным и функциональным дефицитом железа [20, 21].

Ферритин представляет собой основной белок, в котором осуществляется хранение железа в тканях. Существует прямая корреляция между запасами железа в ретикуло-эндотелиальной системе и сывороточным уровнем ферритина, что позволяет использовать последний показатель в качестве маркера запасов железа. Сывороточный уровень ферритина менее 30 мкг/л указывает на низкие запасы железа и является диагностическим для дефицита железа у пациентов без хронических воспалительных или инфекционных заболеваний [19]. В то же время свойства ферритина как белка острой фазы означают, что его уровень будет возрастать в условиях воспалительных заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, СН, заболевания печени и онкологические заболевания. Следовательно, для определения ДЖ у пациентов с СН применяются более высокие пороговые значения концентрации ферритина по сравнению со здоровыми лицами. В этих условиях «нормальные» значения уровня ферритина будут отличаться от описанных выше (табл. 1).

Таблица 1

Критерии диагностики дефицита железа [19]		
Состояние	Сывороточный ферритин, мкг/л	КНТЖ, %
Предоперационный дефицит железа	СРБ <5 мг/л: <30 СРБ >5 мг/л: <100	<20
Дефицит железа при СН	<100	<20 (при уровне сывороточного ферритина 100–299 мкг/л)
Дефицит железа при ХБП	ХБП С3–С5: $\leq 100$ ХБП С5Д: $\leq 200$	$\leq 20$

Примечание. КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ЖДА – железодефицитная анемия; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; СРБ – С-реактивный белок.

В ситуациях хронических воспалительных или инфекционных заболеваний только определение уровня сывороточного ферритина не всегда сможет позволить диагностировать дефицит железа. В этих обстоятельствах необходимо рассчитывать также КНТЖ. Коэффициент насыщения трансферрином железа представляет собой отношение уровня сывороточного железа к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах, а также отражает пропорцию активных центров сывороточного трансферрина, «занятых» атомами железа [22]. Значения КНТЖ менее 20% принимаются в качестве пороговых для диагностики дефицита железа в условиях хронических соматических заболеваний, например при СН или хронической болезни почек (см. табл. 1).

Некоторые исследования акцентируют внимание на более значимой роли КНТЖ, в сравнении с ферритином, как ключевого индикатора ДЖ и неблагоприятных исходов [14, 23]. Так в исследовании P. Palau и соавт. (2021) оценивалась связь между потенциальными маркерами дефицита железа – КНТЖ и сывороточным ферритином – и риском повторной госпитализации (ПГ) в течение 30 сут или смерти у пациентов с ОДСН. В течение 30 сут зафиксировано 177 (10,4%) событий (95 смертей и 85 ПГ по СН). После многомерной корректировки более низкий КНТЖ был связан с повышенным риском краткосрочных событий ( $p = 0,009$ ), а уровень ферритина – нет (отношение шансов (ОШ) 1,00; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,99–1,00,  $p = 0,347$ ) [23].

Данные критерии диагностики дефицита железа у пациентов с СН представлены в европейских рекомендациях 2021 г., что согласуется с мнением российских экспертов [19]. Необходимо помнить, что концентрация железа в сыворотке крови может иметь большие суточные колебания у пациентов с СН, поэтому данный лабораторный показатель не может самостоятельно применяться для диагностики дефицита железа у данной категории больных.

Еще один показатель, который был предложен как доступный и рентабельный маркер для выявления ДЖ у пациентов с ОДСН, – ретикулоцитарный гемоглобин (Ret-He) [24]. Сегодня ретикулоциты представляют собой быстрый способ оценки статуса железа. В отличие от зрелых эритроцитов, продолжительность жизни которых составляет 120 сут, ретикулоциты обновляются в костном мозге с интервалом 2–4 сут. Эта особенность позволяет получить актуальные данные о качестве клеточного пула и обеспеченности железом на момент исследования, в отличие от стандартного общего анализа крови, отражающего состояние кроветворения с существен-

ной временной задержкой. В отличие от традиционных показателей (сывороточное железо, ферритин, трансферрин), на уровень Ret-He не влияют воспалительные процессы, что делает его надежным индикатором текущей биодоступности железа.

Динамическое наблюдение за данным параметром позволяет объективно оценивать эффективность терапии железодефицитных состояний: увеличение значений Ret-He свидетельствует о положительном ответе на лечение [25]. Единое пороговое значение Ret-He для скрининга ДЖ, основанное на двух значениях (КНТЖ менее 20% и сывороточный ферритин менее 100 мкг/л), которое составило 32,4 пг, подчеркивает его потенциал как универсального индикатора для диагностики ДЖ в данной популяции пациентов. Данный подход может способствовать улучшению клинических исходов у больных, госпитализированных с ОДСН, за счет более быстрого, точного и доступного определения ДЖ, как госпитально, так и в последующем на амбулаторных визитах [24].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОДСН

Первые исследования, посвященные взаимосвязи дефицита железа и сердечной недостаточности, появились в научной литературе в конце XX в. Однако более глубокое понимание этой связи и ее клинического значения стало предметом активного изучения лишь в начале XXI в. С 2010 г., после проведения крупномасштабных клинических исследований и метаанализов, тема дефицита железа при СН получила значительное развитие. Эти работы позволили лучше понять механизмы влияния ДЖ на функцию миокарда и его роль в прогрессировании СН [22, 26, 27].

Одним из ключевых исследований, посвященных проблеме ДЖ у пациентов с ОДСН, стала работа зарубежных коллег, опубликованная в 2019 г. В исследовании, проведенном в одном из ведущих медицинских центров, диагностика ДЖ осуществлялась на основании уровня сывороточного ферритина менее 100 мкг/л или КНТЖ менее 20% при уровне ферритина 100–299 мкг/л. Из 503 включенных пациентов 270 (55%) имели сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, 160 (33%) – с низкой фракцией выброса (СНнФВ), 57 (12%) – с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ). Дефицит железа был выявлен у 54% пациентов с СНнФВ и 56% пациентов с СНсФВ. Авторы подчеркнули высокую распространенность ДЖ среди пациентов с ОДСН независимо от типа сердечной недостаточности [28].

В 2023 г. в исследовании «Ferric Carboxymaltose in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and

Iron Deficiency: A Real-Life Study» была изучена эффективность коррекции ДЖ с использованием железа карбоксимальтозата у пациентов с ОДСН. Среди 104 госпитализированных пациентов (средний возраст 84 года, 53,5% с СНсФВ) у 90 была проведена полная оценка статуса железа. ДЖ был диагностирован у 73 (81,1%) пациентов [29].

В 2022 г. были опубликованы данные, охватывающие период с января 2013 по декабрь 2018 г., в которых из 1 863 пациентов, госпитализированных с ОДСН (как с СНнФВ, так и с СНсФВ), у 840 (45%) были выявлены лабораторные признаки ДЖ (абсолютного или функционального), что соответствовало критериям включения [30].

В исследовании D.H. van Dalen и соавт. (2022) изучалась распространенность и динамика ДЖ у пациентов с ОДСН. На момент госпитализации (T0) ДЖ был выявлен у 71,8% пациентов (44,1% – абсолютный ДЖ, 27,7% – функциональный ДЖ). После клинической стабилизации перед выпиской (T1) и через 10 ± 6 нед после выписки (T2) ДЖ сохранялся у 56,4 и 50,3% пациентов соответственно. Абсолютный ДЖ сохранялся с T0 до T2 у 66% пациентов, тогда как функциональный ДЖ разрешился у 56% пациентов. Уровни ферритина, насыщения трансферрина и сывороточного железа значительно увеличились с T0 до T1 и с T1 до T2 даже без назначения препаратов железа. Авторы пришли к выводу, что ДЖ широко распространен у пациентов с ОДСН, но у части пациентов он может разрешаться спонтанно в процессе лечения. Абсолютный ДЖ чаще сохраняется, тогда как функциональный ДЖ часто разрешается на фоне терапии ОДСН [31].

В исследовании K. AlAayed (2023) оценивалась текущая практика диагностики и лечения ДЖ у госпитализированных пациентов с ОДСН и СНсФВ. Из 111 пациентов у 74% (82) был проведен анализ статуса железа, и у 63% (52) из них был диагностирован ДЖ согласно критериям Европейского общества кардиологии (ESC). При этом 54% (28) пациентов с ДЖ также страдали анемией. Коррекция ДЖ была назначена 34 из 52 пациентов (65%), что свидетельствует о недостаточной осведомленности клиницистов о важности лечения ДЖ [32].

В ретроспективном многоцентровом исследовании «Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure» (P. Palau и соавт., 2021), включающем 1 701 пациента, ДЖ был выявлен у 1 246 (73,3%) пациентов согласно определению ESC [23].

В исследовании под руководством В.Ю. Мареева и соавт. была продемонстрирована высокая распространенность дефицита железа среди пациентов с

сердечной недостаточностью. В рамках обширного анализа, охватившего 498 пациентов (198 женщин и 300 мужчин), ДЖ был выявлен у 83,1% обследованных. Установлено, что пациенты с ДЖ были старше и имели более выраженные функциональные изменения миокарда: медиана возраста составила 70,0 [63,0; 79,0] лет против 66,0 [57,0; 75,2] лет в группе без ДЖ ( $p = 0,009$ ). При этом только у 43,5% пациентов с ДЖ была диагностирована анемия, что подчеркивает независимость этих двух состояний [33]. В исследовании М.П. Смирновой и соавт. проведен анализ распространенности дефицита железа среди 294 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (средний возраст  $71,3 \pm 0,4$  года), госпитализированных в связи с декомпенсацией на фоне ишемической болезни сердца и (или) артериальной гипертензии и нарастания симптомов СН. Результаты продемонстрировали прогрессирующее снижение уровня сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина по мере увеличения функционального класса ХСН. Дефицит железа был диагностирован у 72% обследованных ( $n = 213$ ) с выраженным дисбалансом по гендерному признаку (78% случаев у женщин против 22% у мужчин). При этом сочетание ДЖ с анемией наблюдалось в 25% случаев, тогда как изолированная анемия без ДЖ – в 16% [34].

В исследовании Е.А. Смирновой и соавт. были проанализированы данные 80 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, выявившие высокую распространенность дефицита железа – 80% случаев. При этом у 82,8% пациентов был диагностирован абсолютный ДЖ, тогда как функциональный ДЖ наблюдался лишь в 17,2% случаев. Сопутствующая анемия различной степени тяжести выявлена у 35% обследованных: легкая степень зарегистрирована у 64,3%, умеренная – у 25%, тяжелая – у 10,7% пациентов. Важно отметить, что в 89,3% случаев анемия носила железodefицитный характер, тогда как анемия хронических заболеваний встречалась лишь в 10,7% наблюдений. Сочетание ДЖ с анемией отмечено у 31,2% больных, в то время как нормальные показатели обмена железа и уровня гемоглобина зафиксированы лишь у 16,3% пациентов [10].

В исследовании, проведенном Ж.Д. Кобалавой и соавт., изучалась распространенность и прогностическая значимость дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Результаты показали, что частота ДЖ варьировалась от 70 до 89% в зависимости от используемых диагностических критериев. При использовании критерия А (уровень ферритина менее 100 мкг/л или ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ менее 20%) ДЖ

был выявлен у 89% пациентов, включая абсолютный ДЖ у 153 (69%) и функциональный ДЖ у 46 (20%). Критерий Б (КНТЖ менее 20% и уровень сывороточного железа менее 13 мкмоль/л) показал наличие ДЖ у 70% пациентов [35].

При анализе данных 223 пациентов с ОДСН было установлено, что по критерию (А) ДЖ без анемии наблюдался у 106 (47%) пациентов, ДЖ с анемией – у 93 (42%), а анемия без ДЖ – у 9 (4%). У 15 (7%) пациентов уровень гемоглобина и сывороточных маркеров обмена железа был в пределах нормы. При использовании критерия (Б) ДЖ без анемии был выявлен у 77 (35%) пациентов, ДЖ с анемией – у 79 (35%), а анемия без ДЖ – у 24 (11%). У 43 (19%) пациентов отклонений в содержании гемоглобина и сывороточных маркеров обмена железа не наблюдалось. Исследование подчеркивает высокую распространенность ДЖ среди пациентов с ОДСН и его независимость от наличия анемии. Авторы также отметили, что выбор диагностических критериев существенно влияет на выявляемость ДЖ. Это подчеркивает необходимость стандартизации подходов к диагностике [14, 35].

Исследования показывают, что дефицит железа является распространенным состоянием среди пациентов с ОДСН. В различных исследованиях распространенность ДЖ может варьировать от 45 до 89% (табл. 2).

## ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Согласно полученным данным, пациенты с ОДСН и сопутствующим ДЖ имеют отличительные клинические характеристики, указывающие на более тяжелое течение заболевания и менее благоприятный прогноз.

1. У пациентов с ДЖ дистанция теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ) меньше по сравнению с пациентами без ДЖ, что указывает на худшую физическую выносливость.

По данным Российского одномоментного многоцентрового скринингового исследования (2023) определено, что средняя дистанция Т6МХ у пациентов с ХСН и сопутствующим ДЖ составила  $155,9 \pm 84,0$  м против  $239,6 \pm 82,7$  м в группе без нарушений метаболизма железа ( $p = 0,01$ ) [10]. Эти результаты подтверждаются исследованием В.Ю. Мареева и соавт. (2022), где также выявлено достоверное сокращение дистанции Т6МХ при ДЖ (250 [170; 320] м против 299 [210; 358] м в группе без ДЖ,  $p < 0,001$ ) [33].

2. Пациенты с ДЖ имеют более низкие баллы по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), что свидетельствует о более низком качестве жизни.

Таблица 2

Распространенность дефицита железа среди пациентов с сердечной недостаточностью						
Исследование	Кол-во пациентов	Возраст, лет	Распространенность ДЖ, %	Распространенность анемии, %	Сочетание ДЖ и анемии, %	
«Факторы, ассоциированные с дефицитом железа, у больных с хронической сердечной недостаточностью» М.П. Смирнова и соавт. (2023) [34]	213, из них женщин 166 (78%), мужчин – 47 (22%)	71,3 ± 0,4	72	22,4	25	
«Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования» В.Ю. Мареев и соавт. (2022) [33]	510	70 [63; 79]	83,1	40,4	43,5	
Прогностическое значение различных критериев дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Ж.Д. Кобалава и соавт. (2022) [35]	223	73 [65; 82]	Критерий (1) ферритин <100 нг/мл или 100–299 нг/мл при КНТЖ <20%. Критерий (2) КНТЖ <20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л. По критерию (1) 89% (абсолютный ДЖ – 69%, функциональный ДЖ – (20%)), по критерию (2) – 70%	По критерию (1) – 4%. По критерию (2) – 11%	По критерию (1) – 42%. По критерию (2) – 35%	
«Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности» Е.А. Смирнова и соавт. (2023) [10]	80 (62,5% мужчин)	68,4 ± 11,1	80	35	31,2	
«Iron deficiency in acute decompensated heart failure» A. Beale и соавт. (2019) [28]	503 (43% женщин): СНсФВ (55%), СНнФВ (33%), СНунФВ (12%)	78 ± 11	Общий ДЖ – 57% (из них 54% с СНнФВ и 56% с СНсФВ) * Абсолютный ДЖ – 38%. * Функциональный ДЖ – 18%	–	–	
«Ferric Carboxymaltose in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Iron Deficiency: A Real-Life Study» F. Carone и соавт. (2023) [29]	90 СНсФВ – 53,5%	84	81,1	66,7	69,9	
«IV sodium ferric gluconate complex in patients hospitalized due to acute decompensated heart failure and iron deficiency» Borrada и соавт. (2022) [30]	1 863	74,28 [65,42; 81,55]	45	–	–	
«Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure» P. Palau и соавт. (2021) [23]	1 701	76 [68; 82]	73,3	–	–	
«The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach» D.H. van Dalen и соавт. (2022) [31]	692	78 [70; 84]	На момент госпитализации (T0) – 71%. На момент выписки (T1): 56,4% (32,4% абсолютный ДЖ, 24% функциональный ДЖ). Через 10 ± 6 нед после выписки (T2): 50,3% (36,8% абсолютный ДЖ, 13,5% функциональный ДЖ). * Абсолютный ДЖ сохранялся у 66% пациентов от T0 до T2. * Функциональный ДЖ разрешился у 56% пациентов	–	–	
«An audit of iron deficiency in hospitalised heart failure patients: a commonly neglected comorbidity» K. AlAayed (2023) [32]	82	Старше 18	63	–	54	

Примечание. КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ДЖ – дефицит железа; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СНунФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Как показало исследование Е.А. Смирновой и соавт., организованное Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности, средний балл по ВАШ в группе пациентов с ДЖ составил  $36,4 \pm 16,3$  против  $46,3 \pm 20,7$  в группе без нарушений метаболизма железа ( $p = 0,036$ ), что свидетельствует о существенном ухудшении качества жизни при сопутствующем дефиците железа [10].

3. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) значительно выше у пациентов с ДЖ, что может указывать на более выраженные симптомы сердечной недостаточности.

В исследовании под руководством В.Ю. Мареева и соавт. (2022) было показано, что каждое увеличение уровня NT-proBNP на 100 пг/мл ассоциировалось с повышением вероятности наличия ДЖ (ОШ 1,006 [1,002–1,011],  $p = 0,0152$ ) [33]. Эти данные коррелируют с результатами Е.А. Смирновой и соавт., где у пациентов с ДЖ зафиксирован достоверно более высокий уровень NT-proBNP ( $5155,5 [3267,3; 9786,3]$  пг/мл) по сравнению с группой без ДЖ ( $2055,5 [708,8; 2839]$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). При этом интересно отметить, что наличие сопутствующей анемии не оказывало дополнительного влияния на уровень NT-proBNP у пациентов с ДЖ ( $5683,0 [3494,5; 7863,5]$  пг/мл при ДЖ с анемией vs  $5110,0 [2779,0; 10140,0]$  пг/мл при изолированном ДЖ,  $p = 0,799$ ) [10].

Дополнительные доказательства связи дефицита железа с прогрессированием сердечной недостаточности и развитием фиброза миокарда были получены в исследовании Ж.Д. Кобалавой и соавт. (2022). В данной работе у пациентов с ДЖ зафиксированы достоверно значимо более высокие уровни: С-реактивного белка ( $15,1$  мг/л против  $6,2$  мг/л в группе контроля,  $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $5422$  пг/мл против  $2380$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), и растворимого рецептора супрессии опухолизиса-2 (sST2) ( $59,6$  нг/мл против  $42$  нг/мл,  $p = 0,02$ ). Особое значение имеет выявленное повышение уровня sST2, который является специфическим маркером фиброза миокарда. Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с ДЖ наблюдается более выраженное ремоделирование миокарда по сравнению с пациентами без нарушения метаболизма железа. Эти результаты имеют общую тенденцию с исследованием Т.В. Печериной и соавт., где sST2 и NT-proBNP продемонстрировали высокую прогностическую ценность для оценки риска фиброза миокарда [35, 36].

4. Значительно больше пациентов с ДЖ имеют IV функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), что свидетельствует о более тяжелом течении болезни.

Исследования показывают, что ДЖ коррелирует с функциональным классом ХСН. В исследованиях Ж.Д. Кобалавы и соавт. (2022) и Е.А. Смирновой и соавт. (2023) было выявлено, что пациенты с ДЖ имеют более высокие ФК по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [10, 35]. М.П. Смирнова и П.А. Чижов выявили дефицит железа у 68% пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA и у 58% больных со стадией ХСН IIБ–III по классификации Стражеско – Василенко [34].

5. Согласно опроснику EUROQOL GROUP EQ-5D, пациенты с ДЖ чаще сталкиваются с трудностями в передвижении, повседневной деятельности и испытывают сильный дискомфорт.

В рамках российского многоцентрового скринингового исследования анализ данных опросника EUROQOL EQ-5D выявил, что пациенты с ДЖ достоверно чаще испытывали выраженные ограничения: 41,3% отмечали невозможность самостоятельного передвижения (против 6,3% в группе без ДЖ,  $p < 0,001$ ) и 49,2% – значительные трудности в повседневной деятельности (против 18,8%,  $p < 0,01$ ). Наличие ДЖ ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН, снижением толерантности к физической нагрузке и существенным ухудшением показателей качества жизни [10].

6. Пациенты с ДЖ чаще сталкиваются с отеками, легочными хрипами, гидротораксом и другими проявлениями сердечной недостаточности.

Согласно данным исследования Е.А. Смирновой и соавт., у больных с ДЖ достоверно чаще наблюдаются признаки застоя в малом круге кровообращения (46,9% случаев), проявляющиеся сердечной астмой (43,8%) и отеком легких (6,3%), а также выраженные симптомы застоя в большом круге кровообращения (96,9% случаев), включая отеки нижних конечностей (84,4%), гидроторакс (65,6% против 31,3% в группе без ДЖ;  $p = 0,012$ ), асцит (29,7%), гидроперикард (18,8%) и анасарку (15,6%, при полном отсутствии данного симптома у пациентов без ДЖ) [10].

7. Пациенты с ДЖ получают более высокие стартовые дозы внутривенных диуретиков, что может быть связано с более тяжелым состоянием.

В исследовании, проведенном Е.А. Смирновой и соавт., ДЖ чаще встречается у пациентов со старческой астенией, что так же требовало назначения более высокой начальной дозы внутривенных диуретиков. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению данной категории пациентов, с особым вниманием к коррекции ДЖ, для улучшения исходов лечения и качества жизни [10].

8. Продолжительность госпитализации у пациентов с ДЖ немного выше, но разница незначительна и сопоставима с пациентами без ДЖ.

В отечественном исследовании 2023 г. была осуществлена оценка прогностического значения ДЖ у пациентов, страдающих ОДСН. Дефицит железа ассоциирован с увеличением риска повторной госпитализации и смерти, что в очередной раз подчеркивает важность учета этого параметра [14]. В исследовании зарубежных коллег от 2009 г. (опубликовано в 2019 г.), была рассмотрена проблема ДЖ у пациентов с ОДСН. Целью исследования было охарактеризовать ДЖ и определить его связь с классом дыхательной недостаточности, продолжительностью госпитализации, уровнями биомаркеров и эхокардиографическими показателями диастолической функции у пациентов с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Так, из 503 набранных пациентов 270 (55%) имели СНсФВ, 160 (33%) – СНнФВ и 57 (12%) – СНунФВ. Дефицит железа был выявлен у 54% пациентов СНнФВ и у 56% пациентов СНсФВ. В группе пациентов СНсФВ ДЖ ассоциировался с увеличением ПГ ( $11 \pm 7,7$  сут против  $9 \pm 6$  сут у пациентов без ДЖ,  $p = 0,036$ ) и оставался независимым предиктором увеличения ПГ независимо от сопутствующих заболеваний, возраста и статуса ДЖ. Особенно значимым является обнаружение увеличения ПГ у пациентов СНсФВ, что не наблюдалось у пациентов СНнФВ. Это может указывать на более выраженную роль ДЖ в патогенезе СНсФВ [28].

В работе К. AlAyedi так же оценивалось значение ДЖ у госпитализированных пациентов с ОДСН и СНсФВ: средняя продолжительность госпитализации у пациентов с ДЖ составила 13,8 против 11,2 сут у пациентов без ДЖ [32]. Данные выводы акцентируют внимание на необходимости дальнейшего изучения ДЖ как потенциальной терапевтической мишени в лечении ОДСН, особенно у пациентов с СНсФВ, и могут оказать значительное влияние на клиническую практику и направление будущих исследований в области кардиологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что ДЖ является чрезвычайно распространенным (45–89% случаев) и клинически значимым состоянием у пациентов с ОДСН. При этом особую диагностическую сложность представляет дифференциация абсолютного и функционального дефицита железа на фоне хронического воспаления, характерного для СН, что требует использования комплексных критериев, включающих не только традиционные показатели (ферритин,

насыщение трансферрина железом), но и современные маркеры: растворимые рецепторы трансферрина, гепсидин и ретикулоцитарный гемоглобин.

Внутривенное введение железа, в частности железа карбоксимальтозата, показало эффективность в снижении риска повторных госпитализаций и улучшении функциональных способностей пациентов. Однако остаются нерешенными вопросы о долгосрочном влиянии коррекции ДЖ на выживаемость, оптимальных схемах терапии для разных фенотипов СН, а также о роли новых биомаркеров в прогнозировании структурно-функциональных изменений миокарда. Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются изучение механизмов влияния ДЖ на процессы ремоделирования, разработка персонализированных алгоритмов диагностики и лечения с учетом индивидуальных особенностей течения СН, а также оценка экономической эффективности скрининга ДЖ в рутинной клинической практике.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ruiz-García A., Serrano-Cumplido A., Escobar-Cervantes C., Arranz-Martinez E., Turegano-Yedro M., Pallares-Carratala V. Heart failure prevalence rates and its association with other cardiovascular diseases and chronic kidney disease: SIMETAP-HF study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12:4924. DOI: 10.3390/jcm12154924.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumgartner H., Böhm M. et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
4. Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):289–300. DOI: 10.23888/HMJ202192289-300
5. Felker G.M., Fudim M. Unraveling the mystery of tropoin elevation in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(25):2917–2918. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.537.
6. Барбараш О.Л., Рейтблат О.М., Кореннова О.Ю., Ефремушкина А.А., Устюгов С.А., Храмова Н.А. и др. Резолюция по итогам совета экспертов: «Совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в рамках федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Фокус

- на ХСН». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S):206–209. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-206-209.
7. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757.
  8. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12–21. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12-21.
  9. Виноградова Н.Г., Чесникова А.И. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):7–18. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18.
  10. Смирнова Е.А., Седых Е.В., Якушин С.С., Субботин С.В. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5413. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5413.
  11. Tajes M., Diez-Lopez C., Enjuanes C., Moliner P., Ferreira J.L., Garay A. et al. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells. *Cell & Bioscience*. 2021;11:89. DOI: 10.1186/s13578-021-00605-5.
  12. Moliner P., Enjuanes C., Tajes M., Cainzos-Achirica M., Lupón J., Garay A. et al. Association between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: Is iron deficiency more than a comorbidity? *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e010887. DOI: 10.1161/JAHA.118.010887.
  13. Silvestre O.M., Gonçalves A., Nadruz Jr W., Claggett B., Couper D., Eckfeldt J.H. et al. Ferritin levels and risk of heart failure—the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(3):340–347. DOI: 10.1002/ejhf.701.
  14. Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Галочкин С.А. Прогностическое значение различных критериев дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(4):30–35. DOI: 10.32756/0869-5490-2023-4-30-35.
  15. Roemhild K., von Maltzahn F., Weiskirchen R., Knüchel R., von Stillfried S., Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021;42(8):640–656. DOI: 10.1016/j.tips.2021.05.001.
  16. Grillo A.S., SantaMaria A.M., Kafina M.D., Cioffi A.G., Huston N.C., Han M. et al. Restored iron transport by a small molecule promotes absorption and hemoglobinization in animals. *Science*. 2017;356(6338):608–616. DOI: 10.1126/science.aah3862.
  17. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W., Lam C.S. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(10):1068–1078. DOI: 10.1002/ajh.24820.
  18. Галевич 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.
  19. Anand I.S., Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
  20. Núñez J., Comin-Colet J., Miñana G., Núñez E., Santas E., Mollar A. et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:798–802. DOI: 10.1002/ejhf.513.
  21. Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D., McDonagh T., Dorobantu M., Drozd J. et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
  22. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., Nowak J., Hartmann O., Ponikowska B. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1872–1880. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158.
  23. Palau P., Llàcer P., Domínguez E., Tormo J.P., Zakarne R., Mollar A. et al. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(8):1292–1298. DOI: 10.1007/s00392-021-01832-z.
  24. Okuno K., Naito Y., Ohno J., Sunayama I., Matsumoto Y., Soyama Y. et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent is an easily applicable marker for detecting iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. 2023;35:100332. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100332.
  25. Кручинский Н.Г., Рыбина И.Л., Нехвядович А.И., Жлобович И.Н. Содержание ретикулоцитов и их субпопуляций различной степени зрелости: адаптационные изменения и взаимосвязь с другими показателями эритроцитарного звена и физической работоспособности в процессе подготовки биатлонистов высокой квалификации. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2011;(4):7–13.
  26. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
  27. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Suchocki T., Drozd M., von Haehling S., Doehner W. et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):786–795. DOI: 10.1002/ejhf.473.
  28. Beale A., Carballo D., Stirnemann J., Garin N., Agoritsas T., Serratrice J. et al. Iron deficiency in acute decompensated

- heart failure. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1569. DOI: 10.3390/jcm8101569.
29. Capone F., Cipriani A., Molinari L., Noale M., Gusella B., Lucente F. et al. Ferric carboxymaltose in patients with acute decompensated heart failure and iron deficiency: A real-life study. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(8):1250. DOI: 10.3390/jpm13081250.
  30. Borreda I., Zukermann R., Epstein D., Marcusohn E. IV Sodium ferric gluconate complex in patients hospitalized due to acute decompensated heart failure and iron deficiency. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2022;27:10742484211055639. DOI: 10.1177/10742484211055639.
  31. Van Dalen D.H., Kragten J.A., Emans M.E., van Ofwegen-Hanekamp C.E., Klaarwater C.C. Spanjers M.H. et al. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. *ESC Heart Failure*. 2022;9(1):398–407. DOI: 10.1002/ehf2.13737.
  32. AlAayed K. An audit of iron deficiency in hospitalised heart failure patients: A commonly neglected comorbidity. *Cureus*. 2023;15(7):e41515. DOI: 10.7759/cureus.41515.
  33. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4–8. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083.
  34. Смирнова М.П., Чижов П.А. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа, у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3367. DOI: 10.15829/1728 8800 2023 3367.
  35. Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Толкачева В.В., Галочкин С.А. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):844–849. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201716.
  36. Pecherina T.B., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Dren' E.V., Ignatova Y.S., Shuster S.Yu. et al. New biological markers for a prognostic model for assessing the risk of cardiac fibrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4):188–199. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-188-199.

## Информация об авторах

**Гусельникова Юлия Игоревна** – аспирант, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, guselnikova.2881@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6288-1267>

**Печерина Тамара Борзалиевна** – д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией патологии миокарда и трансплантации сердца, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, tb.pechorina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4771-484X>

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово, barbol@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

(✉) **Гусельникова Юлия Игоревна**, guselnikova.2881@mail.ru

Поступила в редакцию 15.04.2025;  
одобрена после рецензирования 06.08.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616.314.18-002.4-002.2-092.11  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-54-60>

## Роль IL-1 $\beta$ и RANK-L в патогенезе хронического пародонтита

Давидович Н.В., Галиева А.С., Сабанаев М.А., Соловьева Н.В., Бажукова Т.А.

Северный государственный медицинский университет (СГМУ)  
Россия, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Установить роль интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK-L) на фоне микробной инвазии в патогенезе хронического пародонтита.

**Материалы и методы.** Клиническим материалом послужила десневая жидкость пациентов с хроническим пародонтитом (60 человек) и с интактным пародонтом (28 человек). С помощью иммуноферментного анализа определяли содержание IL-1 $\beta$  и RANK-L. Маркеры пародонтопатогенных бактерий выделяли в ходе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ STATA v. 14.

**Результаты.** В группе пациентов с хроническим пародонтитом уровни IL-1 $\beta$  и RANK-L были значительно выше, чем у лиц с интактным пародонтом (37,1 [32,9; 41,3] пг/мл против 2,5 [1,9; 3,4],  $p < 0,001$ ) и 6,3 [4,2; 10,4] пг/мл против 0,0 [0,0; 0,7],  $p < 0,001$ ) соответственно). У пациентов с хроническим пародонтитом частота выявления пародонтопатогенов составила 100,0% (*A. actinomycetemcomitans* – 81,7%, *P. gingivalis* – 76,7%, *T. forsythia* – 70,0%, ассоциации – 60,0%), тогда как в группе с интактным пародонтом пародонтопатогенные бактерии выделялись лишь у 32,1%. В группе пациентов с пародонтитом количественное содержание IL-1 $\beta$  и лиганда RANK положительно коррелировало со всеми пародонтопатогенами I порядка, при этом наиболее сильные корреляции были выявлены при средней степени деструкции тканей пародонта.

**Заключение.** Наличие взаимосвязей между выделением пародонтопатогенов *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* с повышенным содержанием провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и иммунного медиатора RANK-L, а также выраженностью степени деструкции костной ткани может свидетельствовать о ключевом синергидном эффекте данных цитокинов в воспалительных и деструктивных процессах патогенеза хронического пародонтита.

**Ключевые слова:** цитокины, пародонтопатогенные бактерии, хронический пародонтит

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке «Внутреннего конкурса грантов для молодых ученых по приоритетным направлениям развития ФГБОУ ВО СГМУ г. Архангельск» № 162 от 05.02.2021, проект «Мониторинг формирования антибиотикорезистентности микробных биотопов полости рта и оптимизация патогенетических подходов в лечении воспалительных заболеваний пародонта».

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 8/11 от 28.11.2018).

**Для цитирования:** Давидович Н.В., Галиева А.С., Сабанаев М.А., Соловьева Н.В., Бажукова Т.А. Роль IL-1 $\beta$  и RANK-L в патогенезе хронического пародонтита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):54–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-54-60>.

# The Role of IL-1 $\beta$ and RANK-L in the Pathogenesis of Chronic Periodontitis

Davidovich N.V.<sup>1</sup>, Galieva A.S.<sup>1</sup>, Sabanaev M.A.<sup>1</sup>, Solovieva N.V.<sup>1</sup>, Bazhukova T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
51 Troitskiy Ave., 163000 Arkhangelsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim.** To establish the role of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANK-L) in combination with microbial invasion in chronic periodontitis.

**Materials and methods.** The clinical material was the gingival fluid of patients with chronic periodontitis (60 people) and with an intact periodontium (28 people). The content of IL-1 $\beta$  and RANK-L was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Markers of periodontopathogenic bacteria were isolated during real-time polymerase chain reaction (PCR). Statistical data processing was carried out using the STATA v.14 software package.

**Results.** In the group of patients with chronic periodontitis, the levels of IL-1 $\beta$  and RANK-L were significantly higher than in individuals with intact periodontium (median 37.1 [32.9; 41.3] pg/ml versus 2.5 [1.9; 3.4],  $p < 0.001$ ) and median 6.3 [4.2; 10.4] pg/ml versus 0.0 [0.0; 0.7],  $p < 0.001$ ), respectively). In patients with chronic periodontitis, periodontopathogens was detected in 100.0% of the cases (*A. actinomycetemcomitans* – 81.7%, *P. gingivalis* – 76.7%, *T. forsythia* – 70.0%, associations – 60.0%), while in the group with intact periodontium, periodontopathogenic bacteria were isolated in only 32.1%. In the group of patients with periodontitis, the quantitative content of IL-1 $\beta$  and RANK ligand positively correlated with all periodontopathogens of the first order, while the strongest correlations were found with an average degree of destruction of periodontal tissues.

**Conclusion.** The presence of relationships between *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, and *T. forsythia* with an increased content of the proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and the immune mediator RANK-L and the severity of bone tissue destruction may indicate a key synergistic effect of these cytokines in the inflammatory and bone-plastic events of the pathogenesis of chronic periodontitis.

**Keywords:** cytokines; periodontopathogenic bacteria; chronic periodontitis

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** This work was supported by the “Internal Grant Competition for Young Scientists in Priority Development Areas of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Northern State Medical University, Arkhangelsk” No. 162 dated February 5, 2021, for the project “Monitoring the Development of Antibiotic Resistance in Oral Microbial Biotopes and Optimization of Pathogenetic Approaches in the Treatment of Inflammatory Periodontal Diseases”.

**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 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Minutes No. 8/11 dated November 28, 2018).

**For citation:** Davidovich N.V., Galieva A.S., Sabanaev M.A., Solovieva N.V., Bazhukova T.A. The Role of IL-1 $\beta$  and RANK-L in the Pathogenesis of Chronic Periodontitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):54–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-54-60>.

## ВВЕДЕНИЕ

Мультифакторная этиология заболеваний пародонта определяет сложность их патогенеза и требует системного подхода к изучению механизмов развития патологии. Ключевым звеном в патогенетической цепи является дисбаланс в системе иммунного реагирования, который приводит к неадекватной воспалительной реакции на инвазию пародонтопатогенной микробиоты [1]. Цитокины занимают центральное место в патогенезе заболеваний пародонта,

выступая в роли основных медиаторов межклеточного взаимодействия, активации иммунных и стромальных клеток, что приводит к локальному воспалению и повреждению тканей, включающего в себя разрушение пародонтальных связей, десны и резорпцию альвеолярной кости [2].

Иммунопатологические механизмы развития пародонтита характеризуются ответом на микробную инвазию пародонтопатогенными микроорганизмами (преимущественно *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *T. denticola*) нарушением баланса

между про- и противовоспалительными цитокинами, что приводит к развитию хронического воспаления [3]. В ряде исследований продемонстрировано, что интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) могут играть ключевую роль в механизмах развития пародонтита [4, 5].

Хронический пародонтит характеризуется резорбцией альвеолярной кости: это вызвано пролиферацией незрелых предшественников остеокластов и их дифференциацией в зрелые остеокласты, что способствует деградации органических и неорганических компонентов кости. Дифференциация остеокластов в первую очередь регулируется активатором рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK), лигандом RANK (RANK-L) и остеопротегерином. RANK-L, также известный как фактор дифференциации остеокластов, лиганд остеопротегерина и связанный с TNF активирующий цитокин, является наиболее мощным известным индуктором остеокластогенеза [6].

Несмотря на то, что IL-1 $\beta$  был одним из первых цитокинов, предложенных в качестве соответствующего биомаркера для ранней диагностики пародонтита [2], к настоящему времени недостаточно изученной остается его взаимосвязь с RANK-L, пародонтопатогенной микрофлорой и степенью деструкции тканей пародонта. В связи с этим целью исследования явилось установление роли IL-1 $\beta$  и RANK-L в патогенезе хронического пародонтита, вызванного микробной инвазией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены данные клинического и лабораторного обследования 88 пациентов (мужчин и женщин, возраст 18–45 лет), обратившихся на прием к врачу-пародонтологу в «ГАУЗ АО Северодвинская стоматологическая поликлиника». Среди них 60 человек с подтвержденным диагнозом «хронический пародонтит» (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – K05.3) и 28 пациентов с клинически здоровым пародонтом. По дизайну исследование – поперечное.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (последний пересмотр Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.)) каждый пациент оформил письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Получено положительное заключение локального этического комитета СГМУ (протокол № 8/11 от 28.11.2018).

В качестве критериев включения в исследование учитывались: заполненное в письменной форме информированное согласие, «молодой возраст» (по Всемирной организации здравоохранения), установ-

ленный диагноз «K05.3 – хронический пародонтит», отсутствие приема antimicrobных препаратов последние 6 мес. Критерии невключения: отсутствие информированного согласия пациента, возраст до 18 и старше 45 лет, проведение ортодонтического лечения на момент исследования. Участники были исключены из исследования в случае выявления других воспалительных заболеваний полости рта, любой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, беременности и периода лактации, проводимой антибактериальной терапии в течение последних 6 мес.

Клиническим материалом послужило отделяемое зубодесневое (пародонтальное) кармана, которое собиралась с помощью бумажного абсорбирующего штифта в ходе стоматологического обследования. Полученные пробы центрифугировали при 1 500 об/мин в течение 20 мин. Аликвоты образцов замораживали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения молекулярно-генетических и иммунологических исследований.

Для оценки наличия и глубины пародонтального кармана, степени подвижности зубов и степени тяжести воспаления десен был использован пародонтальный индекс Рассела (PI Russel, 1956). Методика включала оценку каждого зуба при помощи пародонтального зонда. Результат в виде балла вносили в пародонтограмму: 0 баллов – отсутствие воспаления; 1 балл – легкая степень, воспаление не окружает весь зуб; 2 балла – воспаление окружает зуб, без повреждения эпителиального прикрепления; 4 балла – начальная степень резорбции вершин межзубных перегородок; 6 баллов – наличие пародонтального кармана, зуб устойчив; 8 баллов – выраженная деструкция тканей пародонта, зуб подвижен. Расчет индекса проводят по формуле:  $PI = \text{сумма зубов}/n$ ; где  $n$  – число обследованных зубов. Значение индекса 0,1–1,5 балла – 1-я стадия заболевания, 1,5–4,0 балла – 2-я и 4,0–8,0 балла – 3-я стадия.

Уровень плотности костной ткани оценивали при помощи индекса Фукса (ИФ). Анализируя ортопантограммы, оценивали корень каждого зуба, условно разделив на три части и присваивая баллы по схеме: 0 баллов – зуб вне кости или удален по причине заболеваний пародонта, 1 балл – убыль костной ткани более  $2/3$  длины корня, 2 балла – от  $1/3$  до  $2/3$  длины корня, 3 балла – до  $1/3$  длины корня и 4 балла – убыль костной ткани не выявлена или зуб удален по причине осложненного кариеса. Результат вычисляли по формуле:  $\text{сумма показателей}/n \times 4$ , где  $n$  – число зубов в полости рта. Значение ИФ, равное 0 баллов, – резорбция костной ткани до верхушек корней, 0,25–0,5 баллов – резорбция на  $2/3$  дли-

ны корня, 0,5–0,75 – на 1/2 длины корня, от 0,75 – на 1/3 длины корня, 1 – нормальное состояние костной ткани.

Содержание RANK-L и IL-1 $\beta$  в десневой жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в одномоментно размороженных пробах согласно инструкциям к наборам производителя Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (Китай). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета измеряли и регистрировали на фотометре Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, США). Результаты оценивали в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями по калибровочным кривым, построенным на основании измерения стандартов. Молекулярно-генетические методы включали определение маркерных пародонтопатогенов *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (пародонтопатогены I порядка), *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* (пародонтопатогены II порядка), грибы *Candida albicans* с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ-ПЦР) в соответствии с инструкциями к наборам производителя («ПародонтоСкрин», ООО «ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведены с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA v. 14 (College Station, TX: StataCorp LP., США). Оценка нормальности распределения проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения  $M \pm SD$ , в случае ненормального распределения – в виде медианы и межквартильного размаха  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . Для статистического сравнения уровней RANK-L и IL-1 $\beta$  в двух независимых группах был выбран непараметрический тест Манна – Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена применяли для поиска внутрigrupповых взаимосвязей между уровнями отдельных параметров. Критический уровень значимости на всех этапах статистического анализа был принят как  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования образцов десневой жидкости от пациентов с хроническим пародонтитом и контрольной группы с интактным пародонтом были определены уровни провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (табл. 1). Так, у пациентов с хроническим пародонтитом выявлено значительное повышение содержания IL-1 $\beta$  по сравнению с

обследованными контрольной группы (37,1 [32,9; 41,3] пг/мл против 2,5 [1,9; 3,4],  $p < 0,001$ ). Концентрация RANK-L в десневой жидкости также была выше у пациентов с хроническим пародонтитом (6,3 [4,2; 10,4] пг/мл против 0,0 [0,0; 0,7],  $p < 0,001$ ).

В группе пациентов с хроническим пародонтитом выявлено, что уровни деструкции костной ткани у каждого обследованного были переменными. Средний показатель ИФ составил  $0,83 \pm 0,03$  у пациентов с хроническим пародонтитом легкой степени и  $0,71 \pm 0,05$  с хроническим пародонтитом средней степени.

Анализ концентраций IL-1 $\beta$  у пациентов с хроническим пародонтитом показал, что в подгруппе со средней степенью деструкции костной ткани его содержание было в 3,7 ( $p = 0,042$ ) раза выше, чем в подгруппе пациентов с легкой степенью. Аналогично показатель RANK-L у пациентов со средней степенью деструкции превышал соответствующий у пациентов с легкой степенью в 2,5 раза ( $p = 0,037$ ). Были установлены корреляции содержания IL-1 $\beta$  и RANK-L со степенью деструкции костной ткани:  $r = 0,562$  ( $p = 0,025$ ) и  $r = 0,408$  ( $p = 0,033$ ) соответственно.

Таблица 1

Содержание уровней IL-1 $\beta$ и RANK-L у лиц с хроническим пародонтитом и интактным пародонтом, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , пг/мл		
Показатель	Хронический пародонтит	Интактный пародонт
IL-1 $\beta$	37,1 [32,9; 41,3]	2,5 [1,9; 3,4]
RANK-L	6,3 [4,2; 10,4]	0,0 [0,0; 0,7]

$p < 0,001$

Исследование частоты встречаемости пародонтопатогенной микробиоты в образцах десневой жидкости, полученной от обследованных, выявило значимые групповые различия. Так, у пациентов с хроническим пародонтитом частота выявления одного или более пародонтопатогена составила 100,0% (60 человек), тогда как в группе обследованных с интактным пародонтом пародонтопатогенные бактерии выделялись лишь у 32,1% (9 человек). С наибольшей частотой в группе хронического пародонтита выделялись пародонтопатогены I порядка: *A. actinomycetemcomitans* (81,7%), *P. gingivalis* (76,7%), *T. forsythia* (70,0%) и ассоциации пародонтопатогенов (60,0%). Пародонтопатогенные виды II порядка выделялись с меньшей частотой: *T. denticola* (63,3%), *P. intermedia* (56,7%) и *C. albicans* (30,0%). Тогда как у обследованных лиц группы контроля пародонтопатогены I порядка выделены не были, преобладали пародонтопатогенные бактерии II порядка: *T. denticola* – 17,8% и *P. intermedia* – 10,7%. Также у одного обследованного выделялись грибы *C. albicans*.

С целью выявления взаимосвязей между микробиотой десневой борозды и цитокинами выполнен корреляционный анализ, при этом стати-

стически значимые корреляции были выявлены только в группе с хроническим пародонтитом (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционная матрица цитокинов IL-1β, RANK-L и пародонтопатогенных бактерий десневой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом при различной степени деструкции костной ткани				
Показатель	IL-1β		RANK-L	
	Легкая степень деструкции (индекс Фукса)	Средняя степень деструкции	Легкая степень деструкции	Средняя степень деструкции
<i>P. gingivalis</i>	$r = 0,548^* (p = 0,003)$	$r = 0,618^* (p = 0,008)$	$r = 0,232 (p = 0,04)$	$r = 0,612^* (p = 0,016)$
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$r = 0,485^* (p = 0,032)$	$r = 0,539^* (p = 0,002)$	$r = 0,342 (p = 0,028)$	$r = 0,553^* (p = 0,042)$
<i>T. forsythia</i>	$r = 0,188 (p = 0,052)$	$r = 0,423^* (p = 0,037)$	$r = 0,118 (p = 0,048)$	$r = 0,618^* (p = 0,006)$
<i>T. denticola</i>	$r = 0,267 (p = 0,035)$	$r = 0,231 (p = 0,04)$	$r = 0,152 (p = 0,029)$	$r = 0,452^* (p = 0,029)$
<i>P. intermedia</i>	$r = 0,278 (p = 0,047)$	$r = 0,134 (p = 0,026)$	$r = 0,243 (p = 0,0212)$	$r = 0,243 (p = 0,034)$
<i>C. albicans</i>	$r = 0,218 (p = 0,48)$	$r = 0,175 (p = 0,041)$	$r = 0,134 (p = 0,016)$	$r = 0,168 (p = 0,013)$
Ассоциации пародонтопатогенов	$r = 0,318 (p = 0,006)$	$r = 0,452^* (p = 0,042)$	$r = 0,288 (p = 0,034)$	$r = 0,589^* (p = 0,002)$

\*средняя сила корреляционной взаимосвязи  $r$  при  $p < 0,05$

Количественное содержание как провоспалительного цитокина IL-1β, так и лиганда RANK положительно коррелировало со всеми представителями группы пародонтопатогенных бактерий I порядка, при этом наиболее сильные корреляции были выявлены при средней степени деструкции тканей пародонта. У пародонтопатогенных бактерий II порядка выявлялись прямые корреляции слабой силы, за исключением корреляции *T. denticola* с RANK-L средней силы ( $r = 0,452, p = 0,029$ ) при средней степени деструкции тканей пародонта. Ассоциации пародонтопатогенов положительно коррелировали с содержанием обоих цитокинов при обеих степенях деструкции тканей пародонта, но средняя сила корреляций была установлена при средней степени деструктивных изменений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Деструкция тканей пародонта обусловлена неспецифическим воспалительным ответом, приводящим к смещению динамического равновесия медиаторов воспаления, ключевыми среди которых являются цитокины [7].

IL-1β относится к семейству провоспалительных цитокинов и обладает мощными иммунорегуляторными функциями при хроническом пародонтите [8, 9]. Высвобождаясь при повреждении клеток пародонта и активации иммунных клеток, IL-1β участвует в механизмах врожденного иммунитета, процессах активации инфламмосомы и механизме иммунного ответа, обусловленного Т-клетками. Данный цитокин обеспечивает контроль за распространением воспаления в более глубокие области соединительной ткани, высокое количественное содержание IL-1β ассоциировано с потерей соеди-

нительнотканного прикрепления, активацией остеокластов и последующей потерей альвеолярной кости [8].

Выявленное в нашем исследовании повышенное содержание цитокина IL-1β в десневой жидкости больных с хроническим пародонтитом, по сравнению с обследованными контрольной группы с интактным пародонтом, может свидетельствовать о повышенной активности иммунокомпетентных клеток и смещении иммунного гомеостаза пародонтальных тканей с преобладающей продукцией провоспалительных цитокинов, что соотносится с данными предыдущих исследований [10, 11].

RANK-L, один из цитокинов семейства TNF, играет ключевую роль в резорбции кости: при его связывании с активатором рецептора NF-κB, мембранным рецептором, который в основном продуцируется остеокластами и их клетками-предшественниками, происходит как дифференцировка клеток-предшественников в остеокласты, так и стимуляция активности зрелых остеокластов.

В предыдущих исследованиях показано, что уровень RANK-L является наиболее высоким при пародонтите тяжелой степени по сравнению с пародонтитом средней и легкой степени или лицами с интактным пародонтом [1]. В нашем исследовании концентрация RANK-L в десневой жидкости также была выше у пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению с лицами с интактным пародонтом (6,3 [4,2; 10,4] против 0,0 [0,0; 0,7] пг/мл,  $p < 0,001$ ). Следует отметить наличие корреляционных взаимосвязей, выявленных в нашем исследовании: IL-1β и RANK-L положительно коррелировали со степенью деструкции костной ткани у пациентов с хроническим пародонтитом. Веро-

ятно, данные цитокины контролируют ключевые плейотропные пути, имеющие решающее значение для гомеостаза костной и соединительной тканей пародонта.

Однако микробная составляющая, а именно дисбаланс микробиоты десневой борозды с преобладанием пародонтопатогенной флоры, может выступать ключевым звеном развития начального неспецифического воспалительного процесса, который углубляется в десневую борозду, образуя впоследствии пародонтальный карман [2, 12]. В нашем исследовании у пациентов с хроническим пародонтитом частота выявления одного или более пародонтопатогена составила 100,0%, тогда как в группе обследованных с интактным пародонтом пародонтопатогенные бактерии выделялись лишь у 32,1%.

С наибольшей частотой в группе хронического пародонтита выделялись пародонтопатогены I порядка: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* и ассоциации пародонтопатогенов. Выделенные нами пародонтопатогенные бактерии проявляют наибольшую костно-резорбтивную активность. Так, *P. gingivalis* является одним из ключевых патогенов, который активирует остеокласты через систему TLR4 и усиливает выработку провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 $\beta$  и RANK-L, а также TNF- $\alpha$ , IL-6. *T. forsythia* способствует усиленной активации остеокластов и подавлению костеобразования, а *A. actinomycetemcomitans* стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ и провоспалительных факторов, что также приводит к костной резорбции [13].

Наличие в нашем исследовании большого количества положительных корреляций средней силы между содержанием как провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , так и лиганда RANK с группой пародонтопатогенных бактерий I порядка, выявленных в группе пациентов со средней степенью деструкции костной ткани, могут свидетельствовать о том, что данные бактерии запускают каскад воспалительных реакций, приводящих к повышенной секреции провоспалительных цитокинов, активации остеокластогенеза, подавлению остеогенеза, а также усиленному разрушению костной ткани [14].

Вероятно, данные пародонтопатогены действуют не изолированно, а в составе биопленки, где их совместное воздействие значительно усиливает деструктивный потенциал: наличие корреляций между выделенными ассоциациями пародонтопатогенов с цитокинами подтверждает данное предположение. Наличие данных корреляций также может свидетельствовать о нарушении баланса между костеобразованием и резорбцией в пользу последней, что

приводит к прогрессирующей потере костной ткани при пародонтите. Выявленная корреляция пародонтопатогена II порядка *T. denticola* с RANK-L средней силы ( $r = 0,452$ ,  $p = 0,029$ ) при средней степени деструкции тканей пародонта может отражать наличие у данной бактерии множества факторов вирулентности, таких как продукция протеолитических ферментов (олигопептидаза, дентипаин, дентилизин и т.д.), также оказывающих деструктивное действие на ткани пародонта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез хронического пародонтита определяется комплексом факторов, где ключевую роль играет взаимодействие пародонтопатогенных бактерий и их факторов агрессии с клетками эпителия десны, что приводит к стимуляции выработки медиаторов в зоне воспаления. Медиаторы, обнаруживаемые в жидкости десневой борозды, в основном представлены провоспалительными цитокинами, в том числе IL-1 $\beta$  и иммунным медиатором RANK-L, являющимися центральным звеном в деструкции мягких тканей и резорбции костной ткани пародонта.

Вероятно, данные медиаторы, обладая синергидным эффектом, участвуют в цитокиновой каскадной реакции, способствуя деградации коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, усиливая активацию и дифференцировку остеокластов, связываясь с рецептором RANK на поверхности остеокластов, тем самым приводя к усиленной резорбции костной ткани альвеолярного отростка, а также нарушая процессы костного ремоделирования. Однако протеолитические бактериальные ферменты (олигопептидазы, дентипаины, дентилизины) и эндотоксины могут напрямую вызывать нарушение гомеостаза пародонтальных тканей за счет подавления функции клеток пародонтальных связок, индукции секреции макрофагами оксида азота, что способствует костной резорбции.

Таким образом, наличие взаимосвязей между пародонтопатогенными бактериями *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* и их ассоциациями с повышенным содержанием цитокинов и выраженностью степени деструкции костной ткани может свидетельствовать о ключевой совместной роли провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и иммунного медиатора RANK-L в воспалительных и костно-деструктивных процессах патогенеза хронического пародонтита. Также RANK-L может являться ценным диагностическим биомаркером пародонтита в сочетании с IL-1 $\beta$ , отражая степень прогрессирования патологического процесса.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Chen B., Wu W., Sun W., Zhang Q., Yan F., Xiao Y. RANKL expression in periodontal disease: where does RANKL come from? *Biomed. Res. Int.* 2014;2014:731039. DOI: 10.1155/2014/731039.
- Neurath N., Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2024;26(15):1435054. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1435054.
- Nagasawa T., Kiji M., Yashiro R., Hormdee D., Lu H., Kunzeet M. et al. Roles of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontology.* 2007;43(1):65–84. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2006.00185.x.
- Kawai T., Matsuyama T., Hosokawa Y., Makihira S., Seki M., Karimbux N.Y. et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am. J. Pathol.* 2006;169(3):987–998. DOI: 10.2353/ajpath.2006.060180.
- Walsh N.C., Alexander K.A., Manning C.A., Karmakar S., Wang J.F., Weyand C.M. et al. Activated human T cells express alternative mRNA transcripts encoding a secreted form of RANKL. *Genes Immun.* 2013;14(5):336–345. DOI: 10.1038/gene.2013.29.
- Huang S.J., Li R., Xu S., Liu Y., Li S.H., Duan S.Z. Assessment of bidirectional relationships between circulating cytokines and periodontitis: Insights from a mendelian randomization analysis. *Front. Genet.* 2023;14:1124638. DOI: 10.3389/fgene.2023.1124638.
- Галиева А.С., Давидович Н.В., Оправин А.С. Харьковская О.А., Поливаная Е.А., Бажукова Т.А. Роль воспалительных биомаркеров десневой жидкости, участвующих в модулировании механизмов иммунной защиты при хроническом пародонтите. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2023;31(3):451–458. DOI: 10.17816/PAVLOVJ321217.
- Graves D.T., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodontol.* 2003;74:391–401. DOI: 10.1902/jop.2003.74.3.391.
- Teixeira Q.E., Ferreira D.C., da Silva A.M.P., Goncalves L.S., Pires F.R., Carrouel F. et al. Aging as a risk factor on the immunoeexpression of pro-inflammatory IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  cytokines in chronic apical periodontitis lesions. *Biol. (Basel).* 2021;11:14. DOI: 10.3390/biology11010014.
- Van Dyke T.E., Bartold P.M., Reynolds E.C. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front. Immunol.* 2020;11:511. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00511.
- Wei Y., Shi M., Nie Y., Wang C., Sun F., Jiang W. et al. Integrated analysis of the salivary microbiome and metabolome in chronic and aggressive periodontitis: A pilot study. *Front. Microbiol.* 2022;13:959416. DOI: 10.3389/fmicb.2022.959416.
- Давидович Н.В., Галиева А.С., Оправин А.С., Гагарина Т.Ю., Малыгина О.Г., Лейхтер С.Н. и др. Взаимосвязи маркерных пародонтопатогенов с уровнем секреции иммунного компонента sCD14 при воспалительных заболеваниях пародонта. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022;67(8):471–475. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-471-475.
- Царёв В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;5:101–112.
- Guo Y., Xu C., Wu X., Zhang W., Sun Y., Shrestha A. Leptin regulates OPG and RANKL expression in gingival fibroblasts and tissues of chronic periodontitis patients. *Int. J. Med. Sci.* 2021;18(11):2431–2437. DOI: 10.7150/ijms.56151.

## Вклад авторов

Давидович Н.В., Соловьева Н.В., Бажукова Т.А. – концепция и дизайн исследования. Сабанаев М.А., Галиева А.С. – сбор и обработка материала. Сабанаев М.А. – подготовка иллюстративного материала. Галиева А.С., Сабанаев М.А. – статистическая обработка материала. Давидович Н.В., Сабанаев М.А. – написание текста. Соловьева Н.В., Бажукова Т.А. – редактирование рукописи. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

## Информация об авторах

**Давидович Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, СГМУ, г. Архангельск, nvdavidovich@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>

**Галиева Александра Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, СГМУ, г. Архангельск, alexgalieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7037-7730>

**Сабанаев Михаил Алексеевич** – ассистент, кафедра клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, СГМУ, г. Архангельск, mix.sabanaeff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5642-3019>

**Соловьева Наталья Владиславовна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии, СГМУ, г. Архангельск, ratophiz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0664-4224>

**Бажукова Татьяна Александровна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, СГМУ, г. Архангельск, tbazhukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7890-2341>

✉ Давидович Наталья Валерьевна, nvdavidovich@gmail.com

Поступила в редакцию 15.09.2025;  
одобрена после рецензирования 24.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025



УДК 618.177:616.441-002:618.11-008.64  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-61-68>

## Оценка функции яичников у женщин с бесплодием при компенсированном аутоиммунном тиреоидите и преждевременной недостаточности яичников без клинических дефиниций

Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Тимофеева О.С., Ласукова Т.В., Акбашева О.Е., Михеенко Г.А.

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценка овариального резерва и ответа яичников на контролируемую индукцию суперовуляции (КИСО) у пациентов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с компенсированным хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) и при прогнозируемой преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ).

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование 166 пациентов с бесплодием и компенсированным ХАИТ (группа I,  $n = 44$ ), «окультной» формой ПНЯ (группа II,  $n = 62$ ), трубным фактором бесплодия (группа III,  $n = 60$ ), включающее сравнительный анализ клинико-anamnestических данных, показателей овариального резерва, результативности КИСО (количество полученных ооцитов). Группы разделены по возрасту на подгруппы: до 35 лет и 35 лет и старше (Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb соответственно).

**Результаты.** Выявлены достоверные отличия в значениях фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерового (АМГ) гормонов в группах исследования до 35 лет: ФСГ (7,24 (6,0–9,63) мМЕ/л и 10,35 (10,13–11,01) мМЕ/л соответственно;  $p < 0,001$ ) и АМГ (3,2 (1,48–6,80) нг/мл и 0,68 (0,44–2,91 нг/мл) соответственно;  $p = 0,015$ ). «Бедный ответ» в программах КИСО наиболее часто получен у пациенток до 35 лет при бесплодии с «окультной» формой ПНЯ. В возрастных группах 35 лет и старше «бедный ответ» КИСО встречался одинаково часто в I и II группах. Эстрадиол у пациентов 35 лет и старше был ниже у пациентов с формирующимся ПНЯ.

**Заключение.** В группах пациентов до 35 лет с компенсированным ХАИТ и с трубным фактором бесплодия зафиксированы более высокие показатели овариального резерва и эффективность КИСО, чем в группе женщин с «окультной» формой ПНЯ. Снижение эстрадиола у пациентов 35 лет с «окультной» формой ПНЯ и старше косвенно свидетельствует о поражении овосоматического гистиона, вероятно, в результате аутоиммунной агрессии.

**Ключевые слова:** хронический аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный оофорит, преждевременная недостаточность яичников, «бедный ответ» яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, овариальный резерв

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

**Источники финансирования.** Проект поддержан конкурсной комиссией СибГМУ (протокол заседания от 27.06.2022) в соответствии с положением от 16.05.2022 № 51 «О поддержке научно-исследовательских проектов, выполняемых молодыми учеными SibMed.Scholar».

✉ Дмитриева Маргарита Леонидовна, [dmitrieva.ml@ssmu.ru](mailto:dmitrieva.ml@ssmu.ru)

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9308 от 15.12.2022).

**Для цитирования:** Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Тимофеева О.С., Ласукова Т.В., Акбашева О.Е., Михеенко Г.А. Оценка функции яичников у женщин с бесплодием при компенсированном аутоиммунном тиреоидите и преждевременной недостаточности яичников без клинических дефиниций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):61–68. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-61-68>.

## Assessment of ovarian function in infertile women with compensated autoimmune thyroiditis and premature ovarian insufficiency without clinical definitions

Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Timofeeva O.S., Lasukova T.V., Akbasheva O.E., Mikheenko G.A.

*Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (SSMU)  
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** To assess the ovarian reserve and ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation (COS) in patients in assisted reproductive technology (ART) programs with compensated chronic autoimmune thyroiditis (CAIT) and with predicted premature ovarian insufficiency (POI).

**Materials and methods.** A retrospective study of 166 patients with infertility and compensated CAIT (group I,  $n = 44$ ), predicted signs of POI (group II,  $n = 62$ ), tubal infertility factor (group III,  $n = 60$ ), including a comparative analysis of clinical and patient history data, indicators of ovarian reserve, and the effectiveness of COS (number of oocytes retrieved). The groups are divided by age into subgroups: patients younger than 35 years of age and 35 years and older (Ia, Ib, IIb, IIIa, and IIIb, respectively).

**Results.** Significant differences in the values of follicle-stimulating (FSH) and (AMH) were revealed in the study groups under 35 years of age: FSH (7.24 (6.0-9.63) mIU/l and 10.35 (10.13–11.01) mIU/L, respectively;  $p < 0.001$ ) and AMH (3.2 (1.48–6.80) ng/ml and 0.68 (0.44–2.91 ng/ml), respectively;  $p = 0.015$ ). The poor ovarian response in COS programs is most often obtained in patients under 35 years of age with infertility with occult POI. In the age groups 35 years and older, the poor ovarian response of COS was equally common in groups I and II. Estradiol levels in the groups of 35 years of age and older were lower in patients with occult POI.

**Conclusion.** In groups of patients under 35 years of age with compensated CAIT and with tubal infertility factor, higher rates of ovarian reserve and the effectiveness of COS were recorded than in the groups with occult POI. A decrease in estradiol in patients 35 years of age with occult POI and older indirectly indicates a lesion of the ovarian somatic cells, probably as a result of autoimmune aggression.

**Keywords:** chronic autoimmune thyroiditis, autoimmune oophoritis, premature ovarian insufficiency, “poor ovarian response”, assisted reproductive technologies ovarian reserve

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

**Source of financing.** The project was supported by the SSMU Competition Commission (Minutes dated June 27, 2022) in accordance with Regulation No. 51 dated May 16, 2022 “On Support of Research Projects carried out by Young Scientists SibMed.Scholar”.

**For citation:** Dmitrieva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Timofeeva O.S., Lasukova T.V., Akbasheva O.E., Mikheenko G.A. Assessment of ovarian function in infertile women with compensated autoimmune thyroiditis and premature ovarian insufficiency without clinical definitions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):61–68. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-61-68>.

## ВВЕДЕНИЕ

Исход аутоиммунного воспалительного процесса в гонадах является эндокринной и репродуктивной дисфункцией фолликулов яичников и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), что приводит к бесплодию и осложнениям, связанными с дефицитом гормонов. Преждевременная недостаточность яичников аутоиммунного генеза в популяции встречается значительно чаще у женщин с другими аутоиммунными заболеваниями [1], в том числе с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (14–32,7%) [2–4].

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространенной причиной нарушения функции щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста [5]. Известно, что дисфункция щитовидной железы может усугублять снижение овариального резерва [3]. Это уменьшает эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Y.T. Hsieh и J.Y.P. Но опубликовали данные о высоком риске формирования ПНЯ у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом [6]. Условием для преодоления инфертильности является гормонально компенсированный ХАИТ. Эутиреоз при отсутствии других выявляемых причин бесплодия не является гарантией успешной контролируемой индукции суперовуляции (КИСО) в программах ВРТ. При ПНЯ без клинических дефиниций с 2006–2008 гг. L.M. Nelson и С.К. Welt предложили использовать термин «оккультная» (т.е. скрытая) форма. В настоящее время признаки раннего начала ПНЯ без типичных клинических проявлений не установлены. Весьма актуальными в репродуктологии остаются проблемы «бесплодия неясного генеза» и «бедный ответ» КИСО, при которых не исключено аутоиммунное поражение гонад.

Цель исследования – оценка овариального резерва и ответа яичников на КИСО у пациентов в программах ВРТ с компенсированным ХАИТ и при «оккультной» форме ПНЯ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является ретроспективным исследованием. Были изучены медицинские карты пациентов с бесплодием, находившихся на лечении в центре ВРТ СибГМУ с 2017 по 2022 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9308 от 15.12.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 166 пациентов. Основную группу I составили пациенты в возрасте 18–40 лет с бесплодием, имеющие в анамнезе ХАИТ, компенсированный с помощью гормональной терапии ( $n = 44$ ), которые были разделены на две подгруппы с учетом возраста: IA – пациенты младше 35 лет ( $n = 22$ ), IB – пациенты 35 лет и старше ( $n = 22$ ). Основную группу II составили пациенты с бесплодием, у которых при гормональном обследовании выявлены признаки «оккультной» формы ПНЯ (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови 10–12 мМЕ/л) без установленной патологии щитовидной железы ( $n = 62$ ) (IIA – подгруппа пациентов младше 35 лет ( $n = 28$ ), IIB – подгруппа пациентов 35 лет и старше ( $n = 34$ )) [6]. Группа сравнения – пациенты с бесплодием трубного генеза (билатеральная сальпингэктомия) ( $n = 60$ ) (IIIA – подгруппа пациентов младше 35 лет ( $n = 33$ ), IIIB – подгруппа пациентов 35 лет и старше ( $n = 27$ )). Разделение по возрасту было выполнено для однородности исследуемых групп с учетом возрастных особенностей гормонального функционирования яичников, которые отражены в классификации POSEIDON [7].

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 18 до 40 лет; 2) женское бесплодие трубного генеза. Критерии исключения: 1) несоответствие критериям включения; 2) ХАИТ без гормональной компенсации; 3) женское бесплодие маточного генеза; 4) операции на яичниках в анамнезе; 5) эндокринные заболевания (гиперпролактинемия, сахарный диабет, ожирение любой степени); 6) гинекологические заболевания, требующие оперативного лечения; 7) эндометриоз любой локализации; 8) предраковые и злокачественные заболевания; 9) любая экстрагенитальная патология, связанная с иммунными и эндокринными проявлениями; 10) наличие противопоказаний для проведения лечения в рамках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»). Согласно протоколам ведения пациенток, стимуляция суперовуляции проводилась в фиксированном протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона рекомбинантными и менопаузальными гонадотропинами.

Статистическая обработка выполнена с помощью компьютерной программы SPSS® 26.0. Проверка нормальности распределения данных в каждой из групп проведена с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количествен-

ные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1-Q_3)$ . Значимость различий рассчитана непараметрическим методом для трех и более независимых групп с помощью критериев Краскела – Уоллиса ( $H$ -test), апостериорные сравнения проведены с помощью критерия Манна – Уитни. Для решения проблемы множественных сравнений применена поправка Бонферрони, уровень значимости устанавливали в соответствии с формулой:  $p = 1-0,95^{1/n}$ , где  $n$  – количество сравнений. Анализ качественных переменных проведен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, при описании результатов указаны значение критерия,

уровень значимости, относительный риск (ОР) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая характеристика анализируемых показателей пациенток с бесплодием основных групп и группы сравнения представлена в табл. 1. При статистических расчетах индекс массы тела (ИМТ) и возраст менархе не отличался между группами. Средний возраст женщин в основной группе I составлял 34,5 (30,0–38,0) лет, в основной группе II – 36,0 (33,0–38,0), в группе сравнения – 33,5 (29,0–36,0) лет. При делении на подгруппы возраст был однородным.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных основных групп и группы сравнения, $Me (Q_1-Q_3)$ , критерий Манна – Уитни						
Показатель	Основная группа I	$p$ , основная группа I и группа сравнения	Основная группа II	$p$ , основная группа II и группа сравнения	Группа сравнения	$p$ , основная группа I и группа сравнения
Возраст, годы	34,5 (30,0–38,0)	0,774	36,0 (33,0–38,0)	0,024	33,5 (29,0–36,0)	0,827
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,60 (20,06–25,96)	0,589	23,10 (20,08–25,65)	0,402	23,70 (20,28–27,30)	0,286
Возраст менархе, годы	13,0 (13,0–14,0)	0,776	14,0 (12,0–14,0)	0,294	13,0 (12,0–14,0)	0,477
Длительность бесплодия, годы	4,5 (2,0–9,3)	0,118	8,0 (2,0–13,0)	0,011	4,0 (2,0–7,0)	0,510
ЭКО в анамнезе	1,0 (1,0–1,25)	0,052	2,0 (1,0–3,0)	<0,001	0	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

В основной группе II бесплодие было продолжительнее, чем в группе сравнения ( $p = 0,011$ ). Количество попыток ЭКО в анамнезе у женщин основной группы I и основной группы II больше, чем в группе сравнения.

В структуре бесплодия было выявлено 9,6% пациентов (16/166) с комбинированным бесплодием (мужской фактор), 7,2% пациентов (12/166) с сочетанным бесплодием (отсутствие овуляции). Первичное бесплодие зафиксировано у 45,8% пациентов

(76/166), вторичное – у 54,2% пациентов (90/166). При статистическом анализе основные группы и группа сравнения были однородными по вышеперечисленным признакам.

Нами были сопоставлены средние концентрации ФСГ, эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ), количество антральных фолликулов (КАФ), а также количество полученных ооцитов для вычисления «бедного ответа». Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Гормональный и ультразвуковой статус женщин основных группах и группе сравнения, количество полученных ооцитов после пункции яичников в программе ВРТ, $Me (Q_1-Q_3)$						
Показатель	Основная группа I		Основная группа II		Группа сравнения	
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB
ФСГ, мМЕ/мл	7,24 (6,0–9,63)	8,28 (6,7–15,7)	10,35 (10,13–11,01)	11,1 (10,29–11,63)	8,1 (5,49–11,15)	7,57 (3,93–12,6)
Эстрадиол, пмоль/л	108,0 (50,0–190,0)	118,5 (68,25–234,4)	132,5 (89,51–195,09)	119,0 (65,78–218,89)	140 (85,0–200,0)	215,0 (138,0–275,0)
АМГ, нг/мл	3,2 (1,48–6,80)	1,19 (0,72–2,23)	0,68 (0,44–2,91)	1,14 (0,65–1,84)	4,07 (1,56–5,10)	2,41 (0,83–3,91)
КАФ	14,0 (11,0–17,0)	9,0 (5,0–14,0)	9,0 (4,5–13,5)	6,0 (5,0–16,0)	11,0 (9,0–17,5)	9,0 (6,0–15,0)
Ооциты	10,0 (4,0–15,0)	4,0 (2,0–8,0)	1,0 (2,5–10,0)	3,0 (2,0–5,0)	5,0 (4,5–9,0)	5,0 (4,0–8,0)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон; КАФ – количество антральных фолликулов.

Апостериорные сравнения гормонального и ультразвукового статуса пациентов основных групп и группы сравнения, количество полученных ооцитов после пункции яичников в программе ВРТ с помощью критерия Манна – Уитни					
Показатель	ФСГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пмоль/л	АМГ, нг/мл	КАФ	Ооциты
<i>p</i> , IA и IB	0,243	0,654	0,023	0,193	0,116
<i>p</i> , ПА и ПВ	0,118	0,728	0,544	0,934	1,0
<i>p</i> , ША и ШВ	0,672	0,009	0,025	0,248	0,231
<i>p</i> , IA и ПА	<0,001	0,501	0,015	0,072	0,044
<i>p</i> , IA и ША	0,380	0,641	0,946	0,063	0,450
<i>p</i> , IB и ПВ	0,091	1,0	0,711	0,926	0,329
<i>p</i> , ПА и ША	0,010	0,968	0,002	0,056	0,137
<i>p</i> , IB и ШВ	0,293	0,068	0,123	0,465	0,546
<i>p</i> , ПВ и ШВ	0,099	0,025	0,014	0,270	0,031

Концентрация ФСГ у пациентов IA подгруппы находилась в пределах референсных лабораторных значений для фолликулярной фазы у женщин репродуктивного возраста. Данный показатель был значимо выше у пациентов ПА подгруппы ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2, 3). Также у пациентов ПА подгруппы с «оккультной» формой ПНЯ был значимо выше, чем в группе сравнения ША пациентов с трубным фактором бесплодия ( $p = 0,010$ ). Статистически значимых различий ФСГ у пациентов 35 лет и старше в основных группах и группе сравнения не выявлено (см. табл. 3).

Концентрация эстрадиола была сопоставимой между подгруппами основной группы I с ХАИТ и основной группы II с «оккультной» ПНЯ. В группе сравнения у пациентов после сальпингэктомии между подгруппами были выявлены значимые отличия, эстрадиол преобладал у пациентов 35 лет и старше ( $p = 0,009$ ). Отмечено, что уровень эстрадиола в группе ПВ с «оккультной» ПНЯ имел тенденцию к снижению по сравнению с группой ШВ с трубным фактором бесплодия ( $p = 0,024$ ) (см. табл. 2, 3).

Медиана АМГ IB подгруппы была ниже, чем в IA подгруппе, вероятно, в силу возрастных особенностей ( $p = 0,023$ ) (см. табл. 2). В основной группе у пациентов с «оккультной» ПНЯ данный показатель имел одинаково низкие значения как в возрасте до 35 лет, так и 35 лет и старше, что свидетельствует о низком овариальном резерве. Уровень АМГ у пациентов до 35 лет группы сравнения с «оккультной» ПНЯ (ПА подгруппы) значимо ниже, чем таковой у пациентов основной группы с компенсированным ХАИТ (IA подгруппы) ( $p = 0,015$ ). Тогда как у пациентов 35 лет и старше с компенсированным ХАИТ (IB подгруппы) и с «оккультной» ПНЯ (ПВ подгруппы) значимых отличий нет ( $p = 0,711$ ). Отмечен тот факт, что у пациентов и до 35 лет, и 35 лет и старше уровень АМГ в основной группе с «оккультной» ПНЯ значимо ниже, чем в группе сравнения с трубным фактором бесплодия. Таким образом,

наибольшее снижение уровня АМГ было определено в основной группе у пациентов с «оккультной» ПНЯ. Апостериорные сравнения для КАФ приведены для ознакомления, так как тест Краскела – Уоллиса показал незначимые результаты (см. табл. 3). Однако отмечено наибольшее значение КАФ у пациентов до 35 лет основной группы с компенсированным ХАИТ.

Анализ эффективности КИСО в основной группе с ХАИТ между подгруппами не выявил статистически значимых различий в количестве полученных ооцитов, как и между подгруппами в основной группе с «оккультной» ПНЯ и группе сравнения (см. табл. 2, 3). В основной группе с ХАИТ количество полученных ооцитов имело тенденцию к повышению по сравнению с основной группой с «оккультной» ПНЯ ( $p = 0,044$ ). Кроме того, выявлена тенденция к снижению количества полученных ооцитов у пациентов 35 лет и старше основной группы с «оккультной» ПНЯ в отличие от группы сравнения с трубным фактором бесплодия ( $p = 0,031$ ).

Доля «бедного ответа» яичников, исследованная по количеству полученных ооцитов после пункции в основной группе с ХАИТ, составляет 32% (14/44), в основной группе с «оккультной» ПНЯ – 58% (36/62), в группе сравнения с трубным фактором бесплодия – всего 10% (6/60). Доля «бедного ответа» у женщин до 35 лет в основной группе (IA подгруппа) составляет 18,2% (4/22), в группе сравнения с «оккультной» ПНЯ (ПА подгруппа) – 57% (16/28) (3,896,  $p = 0,048$  с основной группой; ОР = 0,32, 95% ДИ: 0,12–0,82) и в группе сравнения с трубным фактором бесплодия (ША подгруппа) – 6% (2/33) (1,995,  $p = 0,158$  с основной группой; ОР = 3,0, 95% ДИ: 0,6–15,0). У пациентов 35 лет и старше доля «бедного ответа» в основной группе (IB подгруппа) 46% (10/22), в группе сравнения с «оккультной» ПНЯ (ПВ подгруппа) – 59% (20/34) (0,480,  $p = 0,700$  с основной группой; ОР = 0,773, 95% ДИ: 0,45–1,32) и в группе сравнения с трубным фактором бесплодия

(ШВ подгруппа) – 15% (4/27) (5,576,  $p = 0,018$  с основной группой; ОР = 3,07, 95% ДИ: 1,11–8,46). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о снижении эффективности стимуляции суперовуляции у пациентов до 35 лет с «оккультной» ПНЯ, тогда как наиболее эффективной КИСО была в группе сравнения с трубным фактором бесплодия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос влияния ХАИТ на овариальный резерв и репродуктивную функцию остается открытым. Связь между функцией щитовидной железы и яичников является сложной и взаимосвязанной [8]. Гормоны щитовидной железы участвуют в процессах функционирования клеток гранулезы и роста фолликулов. При воспалительных изменениях щитовидной железы низкой степени активности, как при ХАИТ, нарушается микроокружение овосоматического гистиона, что приводит к снижению функции яичников. Однозначных исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи ХАИТ и овариальной недостаточности, не опубликовано, однако имеются данные, указывающие на более низкие значения АМГ при субклиническом гипотиреозе и ХАИТ [9] и снижении овариального резерва при ХАИТ [10–13].

Ограничением в работе является тот факт, что в программу ВРТ не включают пациентов без компенсации функции щитовидной железы. Так, основную группу составили пациенты, принимающие заместительную гормональную терапию и имеющие эутиреоидное состояние на момент проведения КИСО. Не у всех пациентов были зафиксированы анамнестические данные о продолжительности ХАИТ и гормональной терапии, что не позволяет судить о длительности воспалительного процесса в щитовидной железе. Однако компенсация функции щитовидной железы не влияет на активность аутоиммунного процесса.

Интерес представляют полученные результаты сравнительного анализа показателей овариального резерва и ответа яичников на КИСО в группах пациентов до 35 лет. Овариальный резерв в основной группе у пациентов с компенсированным ХАИТ был выше, чем в основной группе с «оккультной» ПНЯ и не отличался от такового в группе сравнения с трубным фактором бесплодия. Ответ яичников на КИСО был ниже в основной группе с «оккультной» ПНЯ по сравнению с основной группой с компенсированным ХАИТ и группой сравнения с бесплодием трубного генеза.

Таким образом, наиболее значимым показателем для прогнозирования ответа яичников на сти-

муляцию по результатам настоящего исследования является не наличие антител к ткани щитовидной железы, а переходные показатели ФСГ (10–12 мМЕ/мл). Можно предположить, что в возрасте до 35 лет компенсация ХАИТ и непродолжительное существование аутоиммунного процесса низкой активности не достигают значимого влияния на функцию яичников.

Установлено, что наличие компенсированного с помощью гормональной терапии ХАИТ либо «оккультной» ПНЯ у пациентов 35 лет и старше не связано с низкими показателями овариального резерва. Снижение овариального резерва в возрасте 35 лет и старше обусловлено возрастными особенностями фолликулогенеза. Также в группе пациентов 35 лет и старше не установлено значимых отличий в показателях овариального резерва основной группы с ХАИТ и группы сравнения с трубным фактором бесплодия.

Наиболее интересным фактом послужили различия в показателях гормонального профиля у пациентов основной группы II и группы сравнения 35 лет и старше. Уровень эстрадиола и АМГ был значимо выше в группе сравнения с трубным фактором бесплодия. При этом количество полученных ооцитов было ниже у пациентов с «оккультной» ПНЯ (основная группа II).

Таким образом, у пациентов с «оккультной» ПНЯ в возрасте 35 лет и старше с уровнем ФСГ 10–12 мМЕ/л ответ яичников на стимуляцию был ниже по причине снижения овариального резерва, что косвенно подтверждено снижением уровня эстрадиола по сравнению с группой пациентов после сальпингэктомии. Показатель медианы эстрадиола в основной группе с ХАИТ сопоставим с основной группой у пациентов с «оккультной» ПНЯ. Эстрадиол не является достоверным маркером оценки овариального резерва, однако относительное его снижение может быть ранним маркером нарушения функционирования овосоматического гистиона при аутоиммунном повреждении яичников.

Согласно двухклеточной теории овариального стероидогенеза, синтез андрогенов и эстрогенов компартментализирован. Известно, что при аутоиммунном оофорите агрессия иммунокомпетентных клеток на ранних стадиях направлена на повреждение текальной оболочки. Так, впоследствии разрушение внутренней теки приводит к снижению синтеза эстрадиола в клетках гранулезы. По данным настоящего исследования, тенденция к снижению уровня эстрадиола в основной группе I пациентов 35 лет и старше может являться последствием описанного патогенетического механизма, тогда как увеличение концентрации ФСГ является вторичным. Для под-

тверждения данных необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования.

Результаты настоящего исследования наиболее близки к результатам одноцентрового поперечного исследования, проведенного в 2024 г. М. Пан и соавт. (Китай), в котором изучали связь антител к тиреоидной пероксидазе и антител к тиреоглобулину с бесплодием и уровнем АМГ. Так, авторы выявили связь высокого титра антител к тиреоидной пероксидазе с ановуляторным бесплодием, однако не установили значимую корреляцию с уровнем АМГ, напротив, высокий титр антител к тиреоглобулину не был связан с ановуляторным бесплодием и с уровнем АМГ [14].

Анализируя полученные результаты настоящего исследования и существующие представления о функции яичников у женщин с ХАИТ, можно сделать заключение о том, что скомпрометированная функция яичников неясной этиологии при значениях ФСГ выше референсных снижает результаты КИСО. Интерес представляет изучение маркеров аутоиммунного оофорита у пациентов с «оккультной» ПНЯ, так как сохранение синтеза эстрадиола у пациентов до 35 лет и снижение уровня эстрадиола в группе пациентов 35 лет и старше может являться основанием для гипотезы поэтапного разрушения фолликулов в результате частичного повреждения внутренней теки так, как это возможно при аутоиммунном оофорите. Подтверждение гипотезы возможно в проспективном клиническом исследовании с изучением маркеров аутоиммунного оофорита как в сыворотке крови, так и при гистологическом исследовании биоптатов яичников как более надежного метода диагностики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе пациентов до 35 лет с компенсированным ХАИТ и с трубным фактором бесплодия зафиксированы более высокие показатели овариального резерва и эффективность КИСО, чем в группе женщин с «оккультной» ПНЯ. У пациентов 35 лет и старше с компенсированным ХАИТ и «оккультной» ПНЯ при отсутствии значимых отличий ФСГ установлена тенденция к снижению концентрации эстрадиола, что может свидетельствовать о поражении овосоматического гистиона, вероятно, в результате аутоиммунной агрессии. Полученные данные будут иметь прикладное значение в репродуктологии, но требуют дальнейшего исследования.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hoek A., van Kasteren Y., de Haan-Meulman M., Hooijkaas H., Schoemaker J., Drexhage H.A. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets, NK cells, and delayed type hypersensitivity skin test in patients with premature ovarian failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995;33(6):495–502. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1995.tb00912.x.
- Grossmann B., Saur S., Rall K., Pecher A.C., Hübner S., Henes J. et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2020;25(1):72–75. DOI: 10.1080/13625187.2019.1702638.
- Osuka S., Iwase A., Goto M., Takikawa S., Nakamura T., Murase T. et al. Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm. Metab. Res.* 2018;50(7):537–542. DOI: 10.1055/a-0637-9430.
- Domniz N., Meirou D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;60:42–55. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008.
- Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S., Fliers E., Afink G.B., Ris-Stalpers C. et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2015;21(3):378–387. DOI: 10.1093/humupd/dm004.
- Hsieh Y.T., Ho J.Y.P. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency—a nationwide Health Insurance Research Database study. *Hum. Reprod.* 2021;36(6):1621–1629. DOI: 10.1093/humrep/deab025.
- Alvigi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S.C. et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil. Steril.* 2016;105(6):1452–1453. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005.
- Popa E.C., Maghiar L., Maghiar T.A., Brihan I., Georgescu L.M., Toderas B.A. et al. Hashimoto's Thyroiditis and Female Fertility: Endocrine, Immune, and Microbiota Perspectives in Assisted Reproduction—A Narrative Review. *Biomedicine.* 2025;13(6):1495. DOI: 10.3390/biomedicine13061495.
- Shi C.-J., Shao T.-R., Zhao X., Wang B. Evaluation of the Ovarian Reserve in Women and Adolescent Girls with Hashimoto's Thyroiditis by Serum Anti-Müllerian Hormone Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heliyon.* 2023;9:e19204. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19204.
- Safarian G.K., Niauri D.A., Kogan I.Y., Bepalova O.N., Dzhemlikhanova L.K., Lesik E.A. et al. Impact of antithyroperoxidase antibodies (Anti-TPO) on ovarian reserve and early embryo development in assisted reproductive technology cycles. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4705. DOI: 10.3390/ijms24054705.
- Samsami A., Ghasmpour L., Moradi Alamdarloo S., Davoodi S., Rahmati J., Karimian A. et al. Women with Autoimmune Thyroiditis have Lower Reproductive Life Span or Not? A Cross-Sectional Study. *Int. J. Community Based Nurs Midwifery.* 2020;8(4):305–310. DOI: 10.30476/ijebnm.2020.84255.1207.
- Huang N., Chen L., Lian Y., Wang H., Li R., Qiao J. et al. Impact of thyroid autoimmunity on *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes and fetal weight. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:698579. DOI: 10.3389/fendo.2021.698579.
- Li N., Lu Y., Si P., Li Z., Qin Y., Jiao X. The impact of moderately high pre-conception thyrotropin levels on ovarian re-

serve among euthyroid infertile women undergoing assisted reproductive technology. *Thyroid*. 2022;32(7):841–848. DOI: 10.1089/thy.2021.0534.

14. Pan M., Qi Q., Li C., Wang J., Pan X., Zhou J. et al. Effect and

mechanism of Hashimoto thyroiditis on female infertility: A clinical trial, bioinformatics analysis, and experiments-based study. *Biosci. Trends*. 2024;18(4):356–369. DOI: 10.5582/bst.2024.01120.

---

## Вклад авторов

Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А. – разработка концепции и дизайна. Дмитриева М.Л., Петров И.А., Тимофеева О.С., Ласукова Т.В., Акбашева О.Е., Михеенко Г.А. – анализ и интерпретация данных. Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В. – обоснование рукописи. Тихоновская О.А., Логвинов С.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

---

## Информация об авторах

**Дмитриева Маргарита Леонидовна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, dmitrieva.ml@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2958-9424>

**Тихоновская Ольга Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, tikhonovskaya2012@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

**Петров Илья Алексеевич** – д-р мед. наук, доцент, зав. Центром вспомогательных репродуктивных технологий, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, obgynsib@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0697-3896>

**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>

**Тимофеева Оксана Сергеевна** – врач акушер-гинеколог, Центр вспомогательных репродуктивных технологий, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, okci91@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5768-4031>

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

**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>

**Михеенко Галина Александровна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, miheenko.ga@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3869-1906>

✉ Дмитриева Маргарита Леонидовна, dmitrieva.ml@ssmu.ru

Поступила в редакцию 27.08.2025;  
одобрена после рецензирования 23.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025

УДК 616.24-006.6-033

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-69-76>

## Особенности пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам

Завьялова М.В.<sup>1,2</sup>, Дурова А.А.<sup>2</sup>, Завьялов А.В.<sup>2</sup>, Миллер С.В.<sup>1</sup>, Крахмаль Н.В.<sup>1,2</sup>,  
Письменный Д.С.<sup>1,2</sup>, Телегина Н.С.<sup>2</sup>, Вторушин С.В.<sup>1,2</sup>, Перельмутер В.М.<sup>1</sup>

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

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить пролиферативную активность немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам.

**Материалы и методы.** В исследование включены 88 пациентов с немелкоклеточным раком легкого стадии IA–IIIA. Оценивался операционный материал. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялись по стандартной методике. Применялись антитела к Ki67 (клон SP6, Cell Marque). В оцифрованных препаратах с применением автоматизированной системы Pannogamic MIDI с программным обеспечением Slide Viver V2.8. и многомодульной платформы Quant Center (3D HISTECH, Венгрия) подсчитывалась доля клеток (%) с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам. Статистическая обработка проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Экспрессия Ki67 (%) в ткани первичного опухолевого узла была выше в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам, в том числе и при стадии IA аденокарциномы легкого. Экспрессия Ki67 (%) в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам была выше в сравнении с экспрессией в опухоли в целом. Более высокая пролиферативная активность в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам наблюдалась в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения по воздушным пространствам.

**Заключение.** Полученные результаты дополняют сведения о механизмах распространения опухоли по воздушным пространствам как формы инвазивного роста и одного из вариантов опухолевой прогрессии, характерного для рака легкого.

**Ключевые слова:** рак легкого, распространение по воздушным пространствам, пролиферативная активность, Ki67

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Соответствие принципам этики.** Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8455/1 от 28.06.2020).

**Для цитирования:** Завьялова М.В., Дурова А.А., Завьялов А.В., Миллер С.В., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Особенности пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):69–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-69-76>.

✉ Письменный Дмитрий Сергеевич, [pismenniy.dmitry@yandex.ru](mailto:pismenniy.dmitry@yandex.ru)

## Peculiarities of proliferative activity of non-small cell lung cancer in case of tumor spread through air spaces

Zavyalova M.V.<sup>1,2</sup>, Durova A.A.<sup>2</sup>, Zavyalov A.V.<sup>2</sup>, Miller S.V.<sup>1</sup>, Krakhmal N.V.<sup>1,2</sup>, Pismenny D.S.<sup>1,2</sup>, Telegina N.S.<sup>2</sup>, Vtorushin S.V.<sup>1,2</sup>, Perelmuter V.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5 Kooperativny Lane, 634009 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University  
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the proliferative activity of non-small cell lung cancer with tumor spread through air spaces.

**Materials and methods.** The study included 88 patients with stage IA-IIIa non-small cell lung cancer. The operative material was evaluated. Histologic and immunohistochemical examination was performed according to the standard technique. Antibodies to Ki67 (clone SP6, Cell Marque) were used. On digitized preparations using automated system Panoramic MIDI with software Slide Viver V2.8. and multi-module platform Quant Center (3D HISTECH, Hungary) we counted the percentage of cells with positive nuclear expression of Ki67 in the tumor as a whole and in the area of spreading. Statistical processing was performed using the STATISTICA 10.0 software package. Differences at  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results.** The percentage of Ki67 expression in the tissue of the primary tumor node was higher in cases with the presence of tumor spread through air spaces, including stage IA lung adenocarcinoma. The percentage of Ki67 expression in the area of air space spread of the tumor was higher compared to the percentage of expression in the tumor as a whole. Higher proliferative activity in the zone of tumor air space spread was observed in cases with extensive spread compared to cases with a limited variant of air space spread.

**Conclusion.** The results obtained complement the existing data on the mechanisms of tumor spread through air spaces as a form of invasive growth and one of the variants of tumor progression characteristic of lung cancer.

**Keywords:** lung cancer, spread through air spaces, proliferative activity, Ki67

**Conflict of interest.** The authors declare no 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.** All individuals signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of Siberian State Medical University (Minutes No. 8455/1 dated June 28, 2020).

**For citation:** Zavyalova M.V., Durova A.A., Zavyalov A.V., Miller S.V., Krakhmal N.V., Pismenny D.S., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Peculiarities of proliferative activity of non-small cell lung cancer in case of tumor spread through air spaces. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):69–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-69-76>.

## ВВЕДЕНИЕ

Под распространением опухоли по воздушным пространствам (spread through air spaces, STAS) подразумевают наличие опухолевых клеток в просветах альвеол за пределами края первичного опухолевого узла. Длительное время такую морфологическую картину связывали с артефактом, обусловленным механическим распространением опухолевых клеток во время оперативного вмешательства или во время вырезки операционного материала [1].

В настоящее время STAS рассматривается как критерий инвазии, ассоциированный с высоким ри-

ском рецидивов у больных с немелкоклеточным раком легкого на ранней стадии после резекции легкого [2, 3]. Однако большинство исследований посвящено изучению аденокарциномы легкого. Наличие STAS у больных с аденокарциномой легкого было ассоциировано с сокращением сроков общей и безрецидивной выживаемости после сегментарной резекции [4].

С учетом того, что STAS оказалось стойко ассоциированным с высоким риском рецидивирования после сегментарной резекции у больных с начальными стадиями рака легких, возникла потребность в изучении биологической характеристики этого

явления. Имеются сведения о связи STAS с гистологическим подтипом аденокарциномы, размером, степенью дифференцировки первичной опухоли, с некоторыми мутациями ALK и PD-L1, статусом первичной опухоли [5, 6].

А. Hashinokuchi и соавт. классифицировали STAS на ограниченное (с максимальным расстоянием распространения менее или равным 1000 мкм) и расширенное (с максимальным расстоянием распространения более 1000 мкм). При расширенном STAS чаще обнаруживалась более продвинутая стадия заболевания, сосудистая инвазия, более короткий срок общей и безрецидивной выживаемости [7].

Имеются данные о связи STAS с пролиферативной активностью немелкоклеточного рака легких. В то же время связь этого признака с прогнозом также неоднозначна. По данным ряда авторов, у пациентов с аденокарциномой легких с плохим исходом ассоциируется высокая экспрессия Ki67 (%), а у больных с плоскоклеточным раком – низкая экспрессия Ki67. Низкая пролиферативная активность при плоскоклеточном раке легкого связана с эпителиально-мезенхимальным переходом, иммуносупрессивным микроокружением, ангиогенезом и большей частотой метастазирования [8, 9].

В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на необходимость отнесения STAS к особому варианту опухолевой прогрессии. В связи с этим представляет интерес изучение пролиферативной активности в зоне STAS.

Цель исследования – изучить пролиферативную активность немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовался операционный материал от 88 больных немелкоклеточным раком легкого T13N01M0, стадии IA–IIIA, прооперированных в объеме пульмонэктомии или лобэктомии в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (8-е издание, 2017 г.). Гистологический тип опухоли устанавливался на основании классификации Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2021 г.). В исследование включали только случаи с инвазивной немутационной аденокарциномой или с плоскоклеточной карциномой с центральной локализацией процесса.

Оценивался операционный материал с изучением первичного опухолевого узла с прилежащей тканью легкого и все удаленные лимфатические узлы.

Материал фиксировался в 10–12%-м растворе нейтрального формалина. Проводка материала осуществлялась с помощью автомата для гистологической проводки (Leica, Германия).

Характеристика основных параметров исследуемых групп больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных немелкоклеточного рака легкого			
Показатель	Аденокарцинома, n = 39	Плоскоклеточный рак, n = 49	p
Возраст, лет Me [Q <sub>2</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	60,0 [56,0; 64,0]	60,0 [53,0; 65,0]	0,821
Пол, n (%)			
Мужчины	28 (72%)	46 (94%)	0,005
Женщины	11 (28%)	3 (6%)	
Характеристика первичного опухолевого узла, n (%)			
T1	20 (51%)	8 (16%)	0,002
T2	10 (26%)	24 (49%)	
T3	9 (23%)	17 (35%)	
Характеристика лимфогенных метастазов, n (%)			
N0	22 (56%)	27 (55%)	0,902
N1	17 (44%)	22 (45%)	
Стадия, n (%)			
IA (T1cN0M0)	13 (33%)	6 (13%)	0,093
IB (T2aN0M0)	5 (13%)	9 (18%)	
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	16 (41%)	29 (59%)	
IIIA (T3N1M0)	5 (13%)	5 (%)	
Степень злокачественности, n (%)			
Grade 1	11 (28%)	2 (4%)	0,005
Grade 2	17 (44%)	33 (67%)	
Grade 3	11 (28%)	14 (29%)	
STAS, n (%)			
Нет	26 (67%)	31 (63%)	0,740
Есть	13 (33%)	18 (37%)	
Вид STAS, n (%)			
Ограниченный	4 (31%)	12 (67%)	0,048
Обширный	9 (69%)	6 (33%)	

Изготовление гистологических препаратов выполнялось по стандартной методике с использованием ротационного микротомы HM300 (Thermo Fisher Scientific, США) и водяной бани для расплавления срезов Leica HI1210 (Leica, Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином с использованием автомата для окрашивания (Shandon Varistain Gemini, США). Гистологическое исследование выполнялось с помощью светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Оценивали степень дифференцировки опухоли: Grade 1 – высокая; Grade 2 – умеренная; Grade 3 – низкая.

В ткани легкого, прилежащей к основному опухолевому узлу, определяли наличие фрагментов опухоли

ли и отдельных опухолевых клеток. В случаях с их обнаружением констатировали наличие STAS. Устанавливали вид распространения: при распространении на расстоянии, равном 1000 мкм и менее, – ограниченное, при распространении на расстоянии более 1 000 мкм – обширное.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque) (рис. 1, 2). Оценка экспрессии Ki67 осуществлялась в оцифрованных методом полного сканирования срезах с применением автоматизированной системы Panoramic MIDI с программным обеспечением SlideViver V2.8. и многомодульной платформы QuantCenter (3D HISTECH, Венгрия). Подсчитывалось количество (%) опухолевых клеток с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухолевой ткани в целом и отдельно в зоне STAS (рис. 1–4).

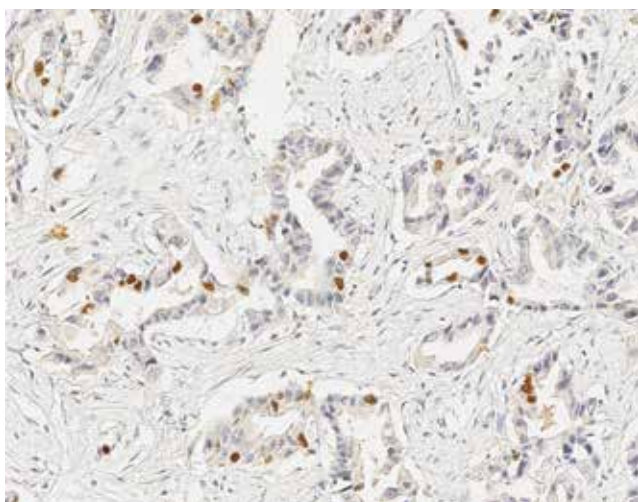


Рис. 1. Позитивная экспрессия Ki67 в аденокарциноме легкого: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque),  $\times 400$

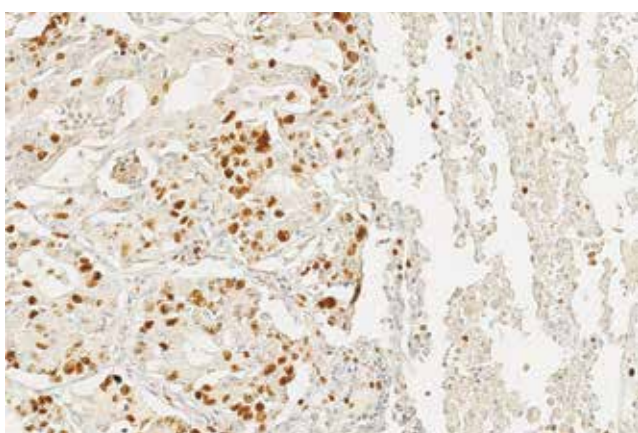


Рис. 2. Позитивная экспрессия Ki67 в аденокарциноме легкого в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque),  $\times 400$

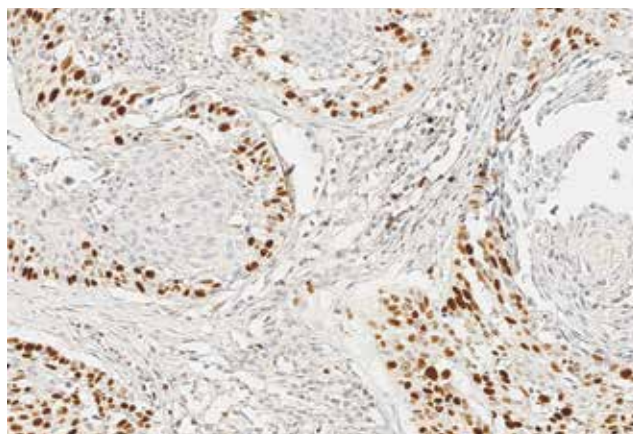


Рис. 3. Позитивная экспрессия Ki67 в плоскоклеточной карциноме легкого: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque),  $\times 400$

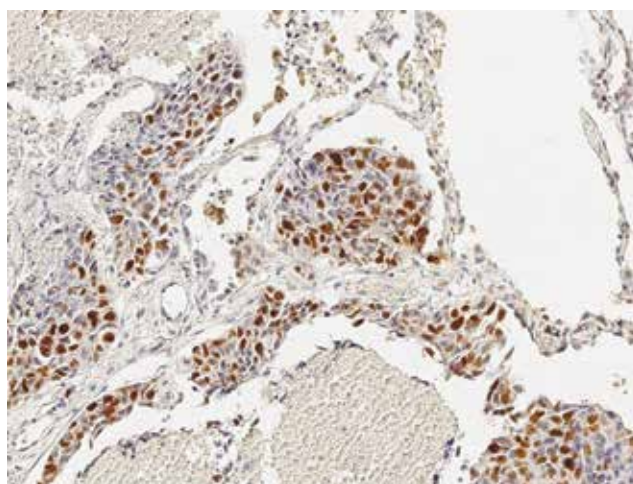


Рис. 4. Позитивная экспрессия Ki67 в плоскоклеточной карциноме легкого в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque),  $\times 400$

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0. Критерий Шапиро – Уилка применялся для проверки нормальности распределения. В связи с ненормальным распределением изучаемых переменных проверка значимости различий медиан между двумя независимыми выборками осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для трех и более независимых выборок использовался тест Краскела – Уоллиса. Для сравнения качественных данных использовался критерий Пирсона  $\chi^2$ . Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q_1; Q_3]$ ; качественные – в виде абсолютных и относительных чисел  $n$  (%). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого оказалось, что в группе больных как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком доля экспрессии Ki67 в опухоли была выше в случаях со STAS в сравнении со случаями, когда STAS не было (табл. 2).

Таблица 2

Проллиферативная активность первичной опухоли в группах больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого с учетом STAS, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %			
Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 26	STAS есть, n = 13	
Аденокарцинома	20,5 [8,0; 30,3] (n = 26)	65,5 [54,5; 75,9] (n = 13)	0,001
Плоскоклеточный рак	37,6 [8,2; 51,5] (n = 31)	71,3 [62,6; 82,6] (n = 18)	0,001

Представляло интерес исследование пролиферативной активности первичной опухоли с учетом STAS и основных клинко-морфологических параметров в группах больных с аденокарциномой или с плоскоклеточным раком легкого. В группе больных с аденокарциномой при отсутствии STAS доля экспрессии (%) Ki67 была выше в случаях с T2 и T3 в сравнении со случаями с T1. При наличии STAS подобная закономерность исчезала за счет крайне высокой пролиферативной активности при T1.

Как в случаях с N0, так и в случаях с N1 пролиферативная активность была выше в ткани опухоли с наличием STAS. Подобного рода закономерность наблюдалась и в отношении степени дифференцировки аденокарциномы. Что касается стадии процесса, то при отсутствии STAS пролиферативная активность выше при IIIA, чем при IA или IIB. При наличии STAS такая связь отсутствовала из-за высокой пролиферативной активности в случаях со стадией IA заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Проллиферативная активность первичной опухоли с учетом STAS и основных клинко-морфологических параметров в группе больных с аденокарциномой легкого, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %			
Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 26	STAS есть, n = 13	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	10,2 [6,3; 21,9]	73,5 [54,5; 75,9]	0,001
T2	26,7 [10,8; 32,7]	41,1 [17,8; 79,8]	0,254
T3	27,6 [19,1; 50,7]	60,8 [58,5; 77,2]	0,156
p	0,019	0,697	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	20,5 [10,8; 31,5]	53,9 [34,9; 73,5]	0,006
N1	16,6 [6,4; 26,7]	75,9 [58,5; 79,8]	0,005
p	0,693	0,074	–

Окончание табл. 3

Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 26	STAS есть, n = 13	
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	11,9 [8,0; 22,0]	73,5 [34,9; 74,8]	0,014
IВ (T2aN0M0)	32,7 [30,3; 39,6]	32,4 [17,8]	1,000
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	11,6 [6,4; 26,3]	70,7 [60,8; 79,8]	0,001
IIIA (T3N1M0)	50,7 [22,4; 92,9]	67,9 [58,5; 77,2]	0,773
p	0,019	0,202	–
Степень злокачественности, %			
Grade 1	22,8 [12,4; 32,7]	76,6 [75,9; 77,2]	0,045
Grade 2	10,9 [6,6; 26,5]	73,5 [65,5; 74,8]	0,002
Grade 3	19,1 [12,4; 22,4]	56,5 [34,9; 60,8]	0,171
p	0,365	0,206	–

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого пролиферативная активность первичной опухоли была выше в случаях с наличием STAS в сравнении с наблюдениями, когда STAS не было, независимо от значения T, N, стадии заболевания и степени дифференцировки плоскоклеточного рака (табл. 4).

Таблица 4

Проллиферативная активность первичной опухоли с учетом STAS и основных клинко-морфологических параметров в группе больных с плоскоклеточным раком легкого, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %			
Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 31	STAS есть, n = 18	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	28,5 [24,8; 43,8]	66,4 [60,0; 72,8]	0,067
T2	26,9 [7,6; 54,8]	76,5 [63,0; 82,9]	0,001
T3	43,5 [14,6; 53,8]	62,6 [62,3; 73,5]	0,031
p	0,704	0,448	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	26,9 [7,6; 44,4]	62,5 [59,7; 69,7]	0,011
N1	41,9 [23,4; 56,0]	76,6 [65,6; 86,2]	0,001
p	0,254	0,028	–
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	28,5 [24,8; 43,8]	–	–
IВ (T2aN0M0)	11,3 [4,7; 26,9]	69,7 [33,8; 76,5]	1,000
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	42,8 [10,4; 61,9]	68,2 [62,6; 82,6]	0,004
IIIA (T3N1M0)	43,8 [23,4; 56,0]	84,4 [73,5; 95,2]	0,149
p	0,338	0,319	–
Степень злокачественности, %			
Grade 1	3,1 [3,1; 3,1]	69,7 [69,7; 69,7]	1,000
Grade 2	41,3 [13,9; 51,5]	68,2 [62,3; 79,7]	0,007
Grade 3	20,5 [9,6; 47,5]	74,7 [62,6; 82,9]	0,028
p	0,182	0,822	–

Представляла интерес оценка пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого непосредственно в зоне STAS и опухоли в целом. В STAS доля экспрессии Ki67 (%) была выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом (табл. 5).

Таблица 5

Пролиферативная активность немелкоклеточного рака легкого в случаях с распространением по воздушным пространствам и в опухоли в целом, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %	
Локализация	Ki67
В опухоли в целом, n = 31	69,7 [60,0; 79,7]
В зоне STAS, n = 31	79,6 [71,5; 87,5]
p	0,007

Сравнение пролиферативной активности опухоли в зоне STAS с пролиферативной активностью в ткани новообразования в целом с учетом гистотипа немелкоклеточного рака легкого, представленного аденокарциномой или плоскоклеточным раком, продемонстрировало различия на уровне выраженной тенденции (табл. 6).

Таблица 6

Пролиферативная активность опухоли в случаях с ее распространением по воздушным пространствам и в опухоли в целом с учетом гистотипа немелкоклеточного рака легкого, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %		
Локализация	Ki67	
	Аденокарцинома, n = 13	Плоскоклеточный рак, n = 18
В опухоли в целом	65,5 [54,5; 75,9]	71,3 [62,6; 82,6]
В зоне STAS	79,6 [65,2; 84,5]	79,9 [72,5; 88,5]
p	0,059	0,054

Изучение в группе больных с аденокарциномой легкого пролиферативной активности в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров не выявило статистической значимости различий в проценте экспрессии Ki67 (табл. 7).

Таблица 7

Пролиферативная активность в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров у больных с аденокарциномой легкого, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %			
Показатель	Ki67		p
	В зоне STAS, n = 13	В опухоли в целом, n = 13	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	81,6 [73,2; 84,5]	73,5 [54,5; 75,9]	0,193
T2	65,2 [56,4; 87,5]	47,1 [17,8; 79,8]	0,347
T3	73,5 [62,3; 86,5]	60,8 [58,5; 77,2]	0,400
p	0,831	0,697	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	69,4 [56,4; 81,6]	53,9 [34,9; 73,5]	0,123

Окончание табл. 7

Показатель	Ki67		p
	В зоне STAS, n = 13	В опухоли в целом, n = 13	
N1	84,5 [73,2; 87,5]	75,9 [58,5; 79,8]	0,177
p	0,100	0,074	–
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	81,6 [54,8; 83,5]	73,5 [34,9; 74,8]	0,488
IB (T2aN0M0)	60,8 [56,4; 65,2]	32,5 [17,8; 47,1]	0,205
IIВ (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	82,1 [73,5; 87,5]	70,7 [60,8; 79,8]	0,142
IIIА (T3N1M0)	74,4 [62,3; 86,5]	67,9 [58,5; 77,2]	0,710
p	0,303	0,202	–
Степень злокачественности, %			
Grade 1	85,5 [84,5; 86,5]	76,6 [75,9; 77,2]	0,017
Grade 2	81,6 [73,2; 83,5]	73,5 [65,5; 74,8]	0,188
Grade 3	67,9 [56,4; 79,6]	56,5 [34,9; 60,8]	0,190
p	0,243	0,206	–

Также не обнаружено статистически значимых различий в экспрессии Ki67 в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров в группе больных с плоскоклеточным раком легкого (табл. 8).

Таблица 8

Пролиферативная активность в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров у больных с плоскоклеточным раком легкого, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %			
Показатель	Ki67		p
	В зоне STAS, n = 13	В опухоли в целом, n = 13	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	79,9 [78,5; 81,3]	66,4 [60,0; 72,8]	0,175
T2	87,5 [72,5; 91,3]	76,5 [63,0; 82,9]	0,201
T3	76,5 [71,5; 86,5]	62,6 [62,3; 73,5]	0,378
p	0,831	0,697	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	72,0 [62,5; 76,5]	62,5 [59,7; 69,7]	0,191
N1	87,0 [76,9; 91,4]	76,6 [65,6; 86,2]	0,081
p	0,100	0,074	–
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	–	–	–
IB (T2aN0M0)	72,5 [56,5; 87,6]	69,7 [33,8; 76,5]	0,488
IIВ (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	78,5 [72,5; 88,5]	68,2 [62,6; 82,6]	0,073
IIIА (T3N1M0)	92,5 [86,5; 98,5]	84,4 [73,5; 95,2]	0,578
p	0,303	0,202	–
Степень злокачественности, (%)			
Grade 1	72,5 [72,5; 72,5]	69,7 [69,7; 69,7]	–
Grade 2	76,5 [71,2; 87,5]	68,2 [62,3; 79,7]	0,208
Grade 3	84,5 [72,5; 91,5]	74,7 [62,6; 82,9]	0,167
p	0,243	0,089	–

Определение экспрессии Ki67 в ткани немелкоклеточного рака легкого в группах больных с разным видом STAS показало, что, если в опухоли в целом

пролиферативная активность не различалась, то в зоне STAS в случаях с обширным распространением она была более высокой в сравнении со случаями с ограниченным вариантом STAS (табл. 9).

Таблица 9

Проллиферативная активность немелкоклеточного рака легкого в опухоли в целом и в зоне STAS при разных видах распространения, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ], %			
Локализация	Ki67		P
	Ограниченный STAS, n = 16	Обширный STAS, n = 15	
В опухоли в целом	62,8 [59,9; 71,6]	75,9 [62,7; 79,8]	0,123
В зоне STAS	73,4 [66,9; 82,5]	84,5 [79,6; 87,6]	0,049

Уровень статистической значимости различий пролиферативной активности в опухоли в целом и в зоне STAS при разных видах распространения в случаях с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком не обнаружен.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что STAS, как одна из форм инвазивного роста карцином легкого, ассоциировано с более высокой пролиферативной активностью в первичной опухоли при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого. Причем опухолевые клетки при наличии STAS характеризуются высокой пролиферативной активностью при стадии IA заболевания. Отчетливее это проявляется при аденокарциноме. При отсутствии STAS пролиферативная активность увеличивается от стадии IA к IIIA. Это может быть обусловлено отбором во времени более агрессивных клонов опухолевых клеток. В противоположность этому высокая пролиферативная активность опухолевых клеток уже при IA стадии может быть обусловлена появлением таких клонов на начальных этапах канцерогенеза.

Впервые показано, что пролиферативная активность немелкоклеточного рака легкого в зоне STAS выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом, причем более высокая пролиферативная активность в STAS наблюдается в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения. Более высокая пролиферативная активность как в опухоли, так в зоне STAS характерна уже на ранних этапах развития карцином.

Этот феномен свидетельствует, что в основе STAS лежит активный рост опухоли в воздушных пространствах. Это подтверждается еще и тем, что при большей степени STAS пролиферативная активность в ткани новообразования выше, чем при огра-

ниченном STAS. Полученные результаты являются веским аргументом в пользу того, что STAS действительно является формой инвазивного роста опухоли, а не артефактом. Данные о сопряженности STAS с пролиферативной активностью имеют фундаментальную значимость.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты дополняют сведения о механизмах STAS как формы инвазивного роста и одного из вариантов опухолевой прогрессии, характерного для рака легкого.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Han Y.B., Kim H., Mino-Kenudson M., Cho S., Kwon H.J., Lee K.R. et al. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer. *Mod. Pathol.* 2021;34(3):549–561. DOI: 10.1038/s41379-020-00709-2.
- Zombori T., Sejben A., Tiszlavicz L., Cserni G., Pálfoldi R., Csada E. et al. Architectural grade combined with spread through air spaces (STAS) predicts recurrence and is suitable for stratifying patients who might be eligible for lung sparing surgery for stage I adenocarcinomas. *Pathol. Oncol. Res.* 2020;26(4):2451–2458. DOI: 10.1007/s12253-020-00855-7.
- Kumbasar U. Spread through air spaces positivity and extent of resection in patients with stage I non-small cell lung cancer: A contemporary review. *Turk. Gogus Kalp. Damar. Cerrahisi Derg.* 2022;30(1):141–144. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.21284.
- Zombori-Tóth N., Hegedűs F., Almási S., Sejben A., Tiszlavicz L., Furák J. et al. Proposal of a grading system for squamous cell carcinoma of the lung - the prognostic importance of tumour budding, single cell invasion, and nuclear diameter. *Virchows. Arch.* 2023;483(3):393–404. DOI: 10.1007/s00428-023-03612-8.
- Zhou J., Lin H., Ni Z., Luo R., Yang D., Feng M. et al. Expression of PD-L1 through evolution phase from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma. *BMC Pulm. Med.* 2023;23(1):18. DOI: 10.1186/s12890-023-02310-0.
- Cao H., Zhu W., Tang H., Deng C., Fu F., Li Y. et al. Dissecting the clinicopathologic, genomic, and prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in resected lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2025;169(4):1143–1152.e8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2024.09.020.
- Hashinokuchi A., Akamine T., Toyokawa G., Matsudo K., Nagano T., Kinoshita F. et al. Impact of the distance of spread through air spaces in non-small cell lung cancer. *Interdiscip. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2024;40(1):ivae181. DOI: 10.1093/icvts/ivae181.
- Yang Y., Shao X., Li Z., Zhang L., Yang B., Jin B. et al. Prognostic heterogeneity of Ki67 in non-small cell lung cancer: A comprehensive reappraisal on immunohistochemistry and transcriptional data. *J. Cell Mol. Med.* 2024;28(14):e18521. DOI: 10.1111/jcmm.18521.
- Ye G., Wu G., Li Y., Zhang C., Qin L., Wu J. et al. Advancing presurgical non-invasive spread through air spaces prediction in clinical stage IA lung adenocarcinoma using artificial intelligence and CT signatures. *Front. Surg.* 2025;11:1511024. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1511024.

## Вклад авторов

Завьялова М.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн исследования. Дурова А.А. – сбор и обработка материала. Завьялов А.В., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Телегина Н.С. – написание текста статьи. Вторушин С.В. – редактирование рукописи.

## Информация об авторах

**Завьялова Марина Викторовна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

**Дурова Анастасия Алексеевна** – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, anastasia\_durova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3225-2440>

**Завьялов Александр Васильевич** – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov\_alexandr@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

**Миллер Сергей Викторович** – д-р мед. наук, зав. отделением торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, millersv1309@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

**Крахмаль Надежда Валерьевна** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, krakhmal@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

**Письменный Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, pismenniy.dmitry@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

**Телегина Надежда Семеновна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, telegina.ns@ssmu.ru, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2471-8626>

**Вторушин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, wtorushin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

**Перельмутер Владимир Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, pvm@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) Письменный Дмитрий Сергеевич, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.06.2025;  
одобрена после рецензирования 20.08.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-77-85>

## Гетерогенность динамики VEGF в остром периоде ишемического инсульта: взаимосвязь с тяжестью заболевания и краткосрочными исходами

Кучерова К.С.<sup>1</sup>, Королёва Е.С.<sup>1</sup>, Алифорова В.М.<sup>1</sup>, Бойко А.С.<sup>2</sup>,  
Бразовская Н.Г.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценка динамики сывороточного уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в контексте клинического и функционального восстановления, с акцентом на различия между патогенетическими подтипами и тяжестью заболевания.

**Материалы и методы.** Исследуемая выборка составила 114 пациентов с ишемическим инсультом головного мозга. Группы пациентов: 1-я группа – легкий инсульт ( $n = 57$  пациентов), 2-я группа – средней степени тяжести ( $n = 25$  пациентов), 3-я группа – тяжелый инсульт ( $n = 32$  пациента). Период наблюдения: 14 сут. Точки наблюдения: I – первые 48–72 ч от начала заболевания; II – 14-е сут. Оценочные шкалы: шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина (mRS). Уровень VEGF определяли в сыворотке крови на мультиплексном анализаторе. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0.

**Результаты.** У пациентов 1-й и 2-й групп обнаружено статистически значимое снижение количества баллов по шкалам NIHSS и mRS ( $p < 0,001$ ) в динамике наблюдения, у пациентов 3-й группы значимых изменений не выявлено ( $p = 0,157$  и  $p = 0,315$  соответственно). Уровень VEGF в группе сравнения не показал достоверных различий относительно пациентов в I ( $p_{z-1} = 0,73$ ;  $p_{z-2} = 0,738$ ;  $p_{z-3} = 0,129$ ) и во II точке наблюдения ( $p_{z-1} = 0,66$ ;  $p_{z-2} = 0,817$ ;  $p_{z-3} = 0,276$ ). Анализ динамики маркера выявил увеличение уровня VEGF между I и II точками наблюдения у пациентов 3-й группы ( $p = 0,021$ ),  $\Delta$ VEGF положительно коррелировала с более высоким баллом по шкале NIHSS в I точке ( $r = 0,691$ ;  $p = 0,027$ ). Корреляционных взаимосвязей в 1-й группе ( $p_{I-II} = 0,078$ ,  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0,294$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0,237$ ) и 2-й группе пациентов ( $p_{I-II} = 0,285$ ;  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0,305$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0,392$ ) не выявлено.

**Заключение.** Гетерогенность патогенеза ишемического инсульта снижает прогностическую ценность VEGF как изолированного биомаркера. Необходим комплексный анализ временных закономерностей регуляции VEGF и других ангиогенных факторов для понимания динамики сосудистого ремоделирования и прогнозирования исходов ишемического инсульта головного мозга.

**Ключевые слова:** фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, биомаркер, прогноз, клиническое восстановление

**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.

✉ Кучерова Кристина Сергеевна, [kristyajka@ya.ru](mailto:kristyajka@ya.ru)

**Соответствие принципам этики.** До включения в исследование все субъекты или их ближайшие родственники были осведомлены о характере, целях, возможных рисках исследования и дали добровольное информированное письменное согласие на участие. Протокол клинического исследования разработан в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP (2005 г.) Good Clinical Practice и одобрен этическим комитетом СибГМУ (заключение № 8565/1 от 21.01.2021).

**Для цитирования:** Кучерова К.С., Королёва Е.С., Алифирова В.М., Бойко А.С., Бразовская Н.Г., Иванова С.А. Гетерогенность динамики VEGF в остром периоде ишемического инсульта: взаимосвязь с тяжестью заболевания и краткосрочными исходами. *Бюллетень сибирской медицины.* 2026;26(1):77–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-77-85>.

## Heterogeneity of VEGF dynamics in the acute period of ischemic stroke: association with disease severity and short-term outcomes

Kucheroва K.S.<sup>1</sup>, Koroleva E.S.<sup>1</sup>, Alifirova V.M.<sup>1</sup>, Boiko A.S.<sup>2</sup>, Brazovskaya N.G.<sup>1</sup>, Ivanova S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To evaluate serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in the dynamics of the acute period of ischemic stroke in patients during clinical and functional recovery.

**Material and methods.** The study included 114 patients with ischemic stroke. Patient groups were the following: Group 1 – mild stroke ( $n = 57$  patients), Group 2 – moderate stroke ( $n = 25$  patients), Group 3 – severe stroke ( $n = 32$  patients). Observation period was 14 days. Observation points included: I – the first 48–72 hours from the onset of the disease; II – the 14<sup>th</sup> day. We used the following assessment scales National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS). VEGF was determined in blood serum on a multiplex analyzer. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 13.0 software package.

**Results.** Patients of groups 1 and 2 showed a statistically significant decrease in points on the NIHSS and mRS scales ( $p < 0.001$ ) in the dynamics of observation, in patients of group 3 no significant changes were found ( $p = 0.157$  and  $p = 0.315$ , respectively). VEGF in the comparison group did not show reliable differences relative to patients at points I ( $p_{z-1} = 0.73$ ,  $p_{z-2} = 0.738$ ,  $p_{z-3} = 0.129$ ) and II of observation ( $p_{z-1} = 0.66$ ,  $p_{z-2} = 0.817$ ,  $p_{z-3} = 0.276$ ). Analysis of the dynamics of the marker revealed an increase in VEGF between points I and II of observation in group 3 ( $p = 0.021$ ),  $\Delta$ VEGF positively correlated with a higher score on the NIHSS scale at point I ( $r = 0.691$ ;  $p = 0.027$ ). No correlation relationships were found in group 1 ( $p_{I-II} = 0.078$ ,  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0.294$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0.237$ ) and group 2 patients ( $p_{I-II} = 0.285$ ,  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0.305$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0.392$ ).

**Conclusion.** Heterogeneity of ischemic stroke pathogenesis reduces the prognostic value of VEGF as an isolated biomarker. A comprehensive analysis of the temporal patterns of VEGF regulation and other angiogenic factors is needed to understand the dynamics of vascular remodeling and predict the outcomes of ischemic stroke.

**Keywords:** vascular endothelial growth factor, angiogenesis, biomarker, prognosis, clinical recovery

**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 that they received no funding for this study.

**Conformity with the principles of ethics.** The clinical trial protocol was developed in accordance with the requirements of the Russian National Standard P52379-2005 “Good Clinical Practice” (2005) Good Clinical Practice and approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Minutes No. 8565/1 dated January 21, 2021). Prior to inclusion in the study, all subjects or their immediate family members were informed of the nature, objectives, and potential risks of the study and provided voluntary informed written consent to participate.

**For citation:** Kucherova K.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M.1, Boiko A.S., Brazovskaya N.G., Ivanova S.A. Heterogeneity of VEGF dynamics in the acute period of ischemic stroke: association with disease severity and short-term outcomes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):77–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-77-85>.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) неизменно представляют собой одну из ключевых медико-социальных проблем в мире, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временной потери трудоспособности и первичной инвалидизации [1]. Научными сообществами постоянно разрабатываются и совершенствуются алгоритмы диагностики и тактики ведения пациентов с церебральной ишемией, однако на сегодняшний день остаются нерешенными вопросы прогнозирования клинических и функциональных исходов заболевания. Всестороннее понимание нейробиологических процессов, лежащих в основе ишемического инсульта, имеет решающее значение для создания инновационных диагностических, прогностических и терапевтических подходов. В последнее время особое внимание уделяется факторам роста, играющим ключевую роль в механизмах неоваскуляризации и восстановления ткани головного мозга после острой ишемии [2, 3].

Одним из ключевых факторов роста является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), повышение уровня которого регулируется фактором, индуцируемым гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF) в ответ на острую ишемию головного мозга. При инсульте головного мозга VEGF экспрессируется на поверхности астроцитов, нейронов и эндотелиальных клеток в ядре инфаркта и области ишемической полутени. За пределами центральной нервной системы источниками VEGF являются различные клетки, включая макрофаги и тромбоциты [4]. В экспериментальных исследованиях на моделях острой церебральной ишемии у грызунов показано, что VEGF обладает плейотропным действием. С одной стороны, его активация запускает ангиогенез и оказывает нейротропный эффект [5, 6]. С другой стороны, VEGF способствует разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и повышенной проницаемости сосудов, что приводит к нарастанию отека головного мозга [7].

Несмотря на то, что VEGF исследуется в качестве прогностического маркера ишемического инсульта

еще с 1970-х гг. и накоплен значительный массив научных данных, до сих пор не достигнуто единого мнения о роли сосудистого фактора в клиническом и функциональном восстановлении. Научная работа R. Matsuo и соавт. в 2013 г. продемонстрировала устойчивое повышение плазменного уровня VEGF в течение 90-суточного периода ишемического инсульта у 171 пациента независимо от патогенетического подтипа ОНМК по сравнению с контрольной группой [8]. Напротив, метаанализ, проведенный A. Seidkhani-Nahal и соавт. в 2021 г., продемонстрировал, что сывороточный уровень VEGF в 1-е и 7-е сут острой церебральной ишемии статистически не отличался у 769 пациентов и 621 представителя контрольной группы [9].

Исследовательская группа A. Bhasin и соавт. в 2019 г. провела клинико-лабораторное обследование 250 пациентов с ишемическим инсультом головного мозга с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированной шкалы Рэнкин (The Modified Rankin Scale, mRS). В ходе работы авторы выявили взаимосвязь между уровнями VEGF и исходами заболевания на 7-е и 90-е сут церебральной ишемии [10].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время клинические данные относительно роли VEGF как потенциального маркера исходов ишемического инсульта головного мозга не позволяют сделать окончательных выводов. Изучение VEGF – ключевого фактора ангиогенеза и сосудистого ремоделирования в процессах восстановления пациентов с ишемическим инсультом – представляет значительный научный и практический интерес. Такие исследования важны как для понимания патогенетических механизмов церебральной ишемии, так и с точки зрения поиска новых эффективных инструментов прогнозирования реабилитационного потенциала для дальнейшего персонализированного подхода к лечению.

Цель исследования – оценка динамики сывороточного уровня VEGF у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в контексте клинического и функционального восстановления, с акцентом на различия между патогенетическими подтипами инсульта и тяжестью заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в сотрудничестве с лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В исследование включены 114 пациентов (51 женщина, 63 мужчины) с ишемическим инсультом головного мозга, госпитализированных в Региональный сосудистый центр ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (РСЦ ОГАУЗ ТОКБ) в период 48–72 ч после появления очаговой неврологической симптоматики.

Средний возраст пациентов составил 65 (59; 70) лет. Диагноз ОНМК верифицирован в соответствии с клиническими критериями Всемирной организации здравоохранения и подтвержден данными нейровизуализации. Нозологическая форма заболевания установлена в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Информированное согласие получено от пациентов или их ближайших родственников до включения в

исследование. Критерии исключения: транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт, ОНМК в анамнезе, поражение нервной системы прочей этиологии (травматическое, аутоиммунное, нейродегенеративное, неопластическое, эпилепсия), экстракраниальная патология (болезни соединительной ткани, костно-мышечной системы, наследственные заболевания, новообразования). Популяция пациентов была разделена на три группы в зависимости от выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS (L.B. Goldstein и соавт., 2011): 1-я группа – легкий инсульт (NIHSS = 1–6 баллов,  $n = 57$ ), 2-я группа – средней степени тяжести (NIHSS = 7–13 баллов,  $n = 25$ ), 3-я группа – тяжелый инсульт (NIHSS = 14–42 балла,  $n = 32$ ) [11]. Клинико-демографические показатели исследуемой когорты пациентов приведены в табл. 1. Группу сравнения составили 13 добровольцев, средний возраст 64 (58; 71) лет, не имеющих в анамнезе цереброваскулярных и других органических поражений центральной нервной системы, сопоставимых с исследуемой популяцией по полу, возрасту и кардиоваскулярным факторам риска.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции			
Параметр	1-я группа, $n = 57$	2-я группа, $n = 25$	3-я группа, $n = 32$
Пол, $n$ (%):			
– муж.	34 (59,6%)	12 (48%)	17 (53,1%)
– жен.	23 (40,4%)	13 (52%)	15 (46,9%)
Возраст, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	65 [59; 69]	66 [59; 68]	69 [62; 74]
Индекс массы тела, $кг/м^2$ , $Me [Q_1; Q_3]$	28,26 [25,95; 30,85]	28,13 [25,25; 35,14]	27,99 [23,15; 31,22]
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	57 (100%)	25 (100%)	32 (100%)
Атеросклероз аорты и клапанов сердца, $n$ (%)	45 (78,9%)	15 (60%)	20 (62,5%)
Сахарный диабет, $n$ (%)	12 (21,1 %)	6 (24%)	8 (25%)
ИБС, $n$ (%)	15 (26,3%)	7 (28%)	14 (43,8%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, $n$ (%)	6 (10,5%)	3 (12%)	5 (15,6%)
Стентирование и искусственные клапаны сердца, $n$ (%)	2 (3,5%)	1 (4%)	2 (6,3%)
Фибрилляция предсердий, $n$ (%)	13 (22,8%)	3 (12%)	13 (40,6%)
Дислипидемия, $n$ (%)	48 (84,2%)	19 (76%)	18 (56,25%)
Курение табака, $n$ (%)	15 (26,3%)	5 (20%)	2 (6,3%)
Пораженное полушарие головного мозга:			
– правое, $n$ (%)	29 (50,9%)	15 (60%)	16 (50%)
– левое, $n$ (%)	28 (49,1%)	9 (40%)	16 (50%)
Подтип инсульта в соответствии с критериями TOAST:			
– атеротромботический, $n$ (%)	8 (14%)	8 (32%)	10 (31,3%)
– кардиоэмболический, $n$ (%)	13 (22,8%)	3 (12%)	13 (40,6%)
– лакунарный, $n$ (%)	3 (5,3%)	1 (4%)	0
– другой установленной этиологии, $n$ (%)	0	0	0
– неустановленной этиологии, $n$ (%)	33 (57,9%)	13 (52%)	9 (28,1%)

Период наблюдения составил 14 сут. Точки наблюдения: I – острейший период инсульта (первые 48–72 ч), II – острый период (14-е сут заболевания). Неврологический дефицит оценивали по шкале NIHSS, функциональную инвалидность – по шкале mRS. В качестве исследуемого биологиче-

ского материала использовалась сыворотка крови пациентов. Концентрацию VEGF определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с использованием панели HNDG3MAG-36K производства MILLIPLEX MAP (Merck, Darmstadt, Германия). Полученные результаты

выражались в пг/мл. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ( $p$  – достигнутый уровень значимости). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости  $n$  (%), количественные и порядковые – в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q_1; Q_3]$ . Для сравнения нескольких независимых выборок применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони; динамику изменений в двух временных точках оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи непараметрического корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования пациенты в I точке наблюдения продемонстрировали значимые различия по степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS и функциональных нарушений по шкале mRs во всех группах.

У пациентов в 1-й и 2-й группах с инсультом легкой и средней степени тяжести обнаружено статистически достоверное снижение количества баллов по шкалам NIHSS и mRs ( $p_{I-II} < 0,001$ ), что свидетельствует о регрессе неврологического дефицита и функциональном восстановлении на 14-е сут заболевания (табл. 2). Умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между  $\Delta$ NIHSS и  $\Delta$ mRs также подтверждают клиническое улучшение и функциональную независимость пациентов 1-й и 2-й групп во II точке наблюдения ( $r_1 = 0,645$ ;  $p_1 < 0,001$  и  $r_2 = 0,507$ ;  $p_2 = 0,001$  соответственно).

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных параметров при остром ишемическом инсульте в группах наблюдения							
Показатель	Группа пациентов			Сравнение			Межгрупповое сравнение, $p_{1,2,3}$
	1-я, $n = 57$	2-я, $n = 25$	3-я, $n = 32$	Оценка динамики, $p_{I-II}$			
				Группа			
				1-я	2-я	3-я	
mRs_I	3 [2; 3]	4 [4; 5]	5 [5; 5]	<0,001*	<0,001*	0,157	<0,001*
mRs_II	2 [1; 2]	4 [3; 4]	5 [5; 5]	<0,001*	<0,001*	0,157	<0,001*
NIHSS_I	4 [3; 5]	10 [2; 3]	18 [16; 21]	<0,001*	<0,001*	0,315	<0,001*
NIHSS_II	3 [2; 3]	7 [5; 8]	20 [12; 23]	<0,001*	<0,001*	0,315	<0,001*
VEGF_I пг/мл	83,0 [35,3; 113,6]	70,2 [47,6; 88,1]	53,5 [25,4; 90,6]	0,078	0,285	0,021*	0,377
VEGF_II пг/мл	90,3 [47,6; 150,2]	100,1 [64,8; 113,6]	110,9 [61,8; 228,2]	0,078	0,285	0,021*	0,724
$\Delta$ VEGF пг/мл	18 [-5; 53]	13 [5; 17]	68 [38; 105]				0,065

\*  $p < 0,05$

У пациентов 3-й группы с тяжелым инсультом значимых количественных изменений по исследуемым шкалам в точках наблюдения не выявлено (см. табл. 2). При этом  $\Delta$ NIHSS значимо коррелирует с mRs\_II, отражая степень инвалидизации пациентов с тяжелым инсультом при отсутствии зарегистрированного клинического улучшения на 14-е сут заболевания ( $r_3 = 0,418$ ;  $p_3 = 0,019$ ).

Концентрация VEGF в сыворотке крови лиц группы сравнения составила 70,2 [47,6; 138,6] пг/мл и статистически значимо не отличалась у пациентов исследуемых групп как в первые 48–72 ч ишемического инсульта ( $p_{z-1} = 0,73$ ;  $p_{z-2} = 0,738$ ;  $p_{z-3} = 0,129$ ), так и на 14-е сут ОНМК ( $p_{z-1} = 0,66$ ;  $p_{z-2} = 0,817$ ;  $p_{z-3} = 0,276$ ). Достоверных отличий содержания маркера в периферической крови пациентов с различной тяжестью ишемического инсульта также не обнаружено (см. табл. 2).

Сравнительный анализ во II точке наблюдения выявил достоверное повышение сывороточных концентраций VEGF в динамике острого периода у пациентов 3-й группы с тяжелым инсультом ( $p_{I-II} = 0,021$ ). При этом  $\Delta$ VEGF составила 68 [38; 105] пг/мл и положительно коррелировала с более высоким баллом по шкале NIHSS\_I ( $r = 0,691$ ;  $p = 0,027$ ).

В рамках исследования пациенты также были распределены по подтипам инсульта в соответствии с классификацией TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [12]. В результате были сформированы следующие группы: атеротромботический инсульт ( $n = 26$ ), кардиоэмболический инсульт ( $n = 29$ ), а также объединенная группа, включающая пациентов с лакунарным инсультом и инсультом неуточненной этиологии ( $n = 59$ ), что обусловлено недостаточной численностью первой категории. Случаи

инсульта другой установленной этиологии в выборке не зарегистрированы.

Результаты сравнительного анализа показали, что в группе пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта уровни VEGF в первые 48–72 ч заболевания были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,039$ ).

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между клинико-лабораторными параметрами исключительно в группе пациентов с атеротромботическим инсультом, где  $\Delta$ VEGF составила 10 [–22; 63] пг/мл и положительно коррелировала с показателем по шкале NIHSS как в I точке наблюдения ( $r = 0,754$ ;  $p = 0,012$ ), так и во II точке ( $r = 0,695$ ;  $p = 0,026$ ). Аналогичная корреляционная взаимосвязь выявлена между  $\Delta$ VEGF и mRs\_II ( $r = 0,695$ ;  $p = 0,026$ ). Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверной взаимосвязи между динамикой прироста VEGF, выраженностью неврологического дефицита и степенью функциональных нарушений к концу 14-суточного периода наблюдения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При остром ишемическом повреждении головного мозга VEGF является одним из основных регуляторов ангиогенеза и нейрональной выживаемости, предопределяя клинический исход инсульта [13]. Иммуногистохимические исследования, проведенные на экспериментальных моделях окклюзии средней мозговой артерии у крыс, показали, что экспрессия VEGF в астроцитах в ядре ишемии увеличивается через 2 ч, а затем постепенно снижается в течение 6 ч. Повышение иммунореактивности VEGF в гипертрофированных астроцитах и эндотелиальных клетках было обнаружено и в зоне ишемической полутени через 24 ч от начала ишемии и сохранялось на протяжении 14 сут [14].

Результаты представленного исследования показали, что сывороточные концентрации VEGF у пациентов в течение первых 48–72 ч ишемического инсульта остаются на уровне, сопоставимом с группой сравнения. Вероятно, содержание нейробелка в периферической крови не отражает уровень экспрессии в очаге ишемии. Локально вырабатываемый в ткани головного мозга VEGF в ответ на ишемическое повреждение не достигает системного кровотока в равной концентрации в первые 48–72 ч, кумулируясь в зоне инфаркта. Кроме того, развивающийся при острой церебральной ишемии нейровоспалительный процесс может модулировать экспрессию VEGF, нивелируя его прогнозируемое повышение [15]. Проведенные клинические исследования, представленные в мировой литературе, демонстрируют

отрицательную корреляционную взаимосвязь между содержанием лейкоцитов и С-реактивного белка в сравнении с ангиогенными факторами роста, включая VEGF, что подтверждает гипотезу о негативном влиянии нейровоспалительных реакций на процессы ангиогенеза [16].

Особый интерес представляют различия в динамике VEGF в зависимости от подтипа ишемического инсульта. При кардиоэмболическом инсульте гипоксия развивается стремительно, что может привести к подавлению экспрессии VEGF из-за выраженного энергетического дефицита в нейронах и глиальных клетках. В отличие от атеротромботического инсульта, при котором окклюзия развивается постепенно, внезапное прекращение кровотока при кардиоэмболии ограничивает время активации HIF-1 $\alpha$  – ключевого регулятора синтеза VEGF. В результате в первые 48–72 ч кардиоэмболического инсульта VEGF-зависимые пути, вероятно, остаются функционально неактивными [17]. Дополнительным патогенетическим фактором, влияющим на экспрессию VEGF при кардиоэмболическом инсульте, является сопутствующая системная воспалительная реакция и состояние гиперкоагуляции, характерные для фибрилляции предсердий и других кардиальных источников эмболии. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) в сочетании с маркерами активации коагуляционного каскада (такими, как D-димер) формируют микроокружение, подавляющее ангиогенные процессы, что дополнительно угнетает продукцию VEGF [18, 19]. В отличие от этого, атеротромботический инсульт, развивающийся на фоне прогрессирующего стеноза крупных церебральных артерий, характеризуется хронической гипоксией, которая индуцирует устойчивую компенсаторную экспрессию VEGF. При лакунарном инсульте, обусловленном поражением мелких артерий, ишемический ответ выражен минимально, что объясняет отсутствие значимых изменений уровня VEGF [20, 21].

Особого внимания заслуживает наблюдение, в котором пациенты с инсультом легкой и средней степени тяжести показали лучшие краткосрочные исходы ишемического инсульта на 14-е сут заболевания без значимого повышения VEGF в динамике. Выявленная закономерность может свидетельствовать о включении альтернативных сигнальных путей, регулирующих нейрональное восстановление и клинические исходы заболевания, не требующих сосудистого ремоделирования и значимого повышения экспрессии VEGF. Данные исследований последних лет поддерживают гипотезу о ключевой роли акти-

вазии механизмов нейрональной пластичности и, в частности, нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в моторном восстановлении пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 14 сут [22].

У пациентов с тяжелым ишемическим инсультом головного мозга на 14-е сут заболевания достоверное увеличение VEGF в отсутствие значимого клинического и функционального восстановления, вероятно, объясняется потребностью в непрерывной экспрессии VEGF в течение острого периода для стимуляции процессов ангиогенеза и нейрогенеза [23]. При этом процессы ангиогенеза могут проявлять ограниченную эффективность в восстановлении утраченных функций в краткосрочной перспективе. В случае тяжелого ОНМК, сопровождающегося более глубоким поражением проводящих путей, расположенных ниже очага ишемии, потребность в ангиогенезе для восстановления нарушенных функций предположительно выше по сравнению с инсультами легкой или средней степени тяжести. Вероятно, активация ангиогенных путей в ответ на нейрональное повреждение при острой ишемии ткани мозга требует определенного времени, чем объясняется отсутствие значимого повышения концентрации VEGF в периферической крови, свидетельствуя об отсроченной активации реакций сосудистого ремоделирования [24, 25]. Таким образом VEGF может быть потенциальным маркером функциональных исходов в более отдаленных периодах ишемического инсульта (конец острого, ранний восстановительный).

Выявленная взаимосвязь между приростом сывороточных уровней VEGF и ухудшением клинических и функциональных исходов при атеротромботическом инсульте может быть объяснена комплексом патофизиологических механизмов, характерных для данного подтипа ОНМК. Хронический характер атеросклеротического поражения сосудов создает условия для длительной гипоксии, что приводит к устойчивой активации HIF-1 $\alpha$  и непрерывной экспрессии VEGF. При этом развивается феномен сосудистого прекодиционирования, проявляющийся повышенной экспрессией рецепторов VEGF-R2 и изменением их чувствительности, что в сочетании с активацией матриксной металлопротеиназы-9, высвобождающей матрикс-связанный VEGF, создает предпосылки для усиления сосудистой проницаемости [26, 27].

Данные изменения способствуют развитию вазогенного отека за счет дестабилизации плотных контактов эндотелия, а также приводят к экстравазации провоспалительных цитокинов, что повышает риск геморрагической трансформации. Важно отметить, что при атеротромботическом поражении форми-

руется патологический ангиогенез с образованием функционально незрелых сосудов, что усугубляет ишемическое повреждение. Хронический характер гипоксии поддерживает постоянную активацию VEGF-зависимых сигнальных путей, что способствует пролонгированному повреждению ГЭБ и более выраженному неврологическому дефициту [20, 28]. Повышенная экспрессия VEGF у пациентов с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта может служить маркером персистирующих патофизиологических процессов, включая прогрессирующее увеличение объема очага ишемии [29]. Это объясняет выявленную нами взаимосвязь прироста VEGF с худшими клиническими и функциональными исходами при данном патогенетическом подтипе ОНМК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенность патогенетических механизмов ишемического инсульта ограничивает прогностическую значимость уровня экспрессии VEGF как самостоятельного биомаркера в острый период заболевания. Прогностическая ценность VEGF ограничена вариабельностью ответа в зависимости от степени тяжести и патогенетического подтипа инсульта. Данное исследование подчеркивает необходимость изучения временной динамики регуляции VEGF и других ангиогенных факторов для понимания механизмов сосудистого ремоделирования и функционального восстановления после церебральной ишемии. Комплексный анализ VEGF в сочетании с другими нейроспецифичными белками может способствовать более точной оценке компенсаторных процессов при ишемическом инсульте и станет ценным инструментом для прогнозирования исходов заболевания.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):5–10. DOI: 10.17116/jnevro20191190325.
2. Kini S., Memon F., Asgaonkar D. Outcome in survivors of middle cerebral artery territory ischemic stroke: can it be predicted? *Journal of the Association of Physicians of India*. 2019;67(4):46–50.
3. Moon S., Chang M.S., Koh S.H., Choi Y.K. Repair mechanisms of the neurovascular unit after ischemic stroke with a Focus on VEGF. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8543. DOI: 10.3390/ijms22168543.
4. Guan W., Somanath P.R., Kozak A. Vascular protection by angiotensin receptor antagonism involves differential VEGF expression in both hemispheres after experimental stroke. *PLoS One*. 2011;6(9):24551. DOI: 10.1371/journal.pone.0024551.

5. Choi Y.H., Hsu M., Laaker C., Herbath M., Yang H., Cismaru P. et al. Dual role of Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) in post-stroke recovery. *bioRxiv*. 2023;8(30):555144. DOI: 10.1101/2023.08.30.555144.
6. Zhang W., Wu Y., Chen H., Yu D., Zhao J., Chen J. Neuroprotective effects of SOX5 against ischemic stroke by regulating VEGF/PI3K/AKT pathway. *Gene*. 2021;767(14):5148. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145148.
7. Geiseler S.J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1362. DOI: 10.3390/ijms19051362.
8. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurology*. 2013;13:32. DOI: 10.1186/1471-2377-13-32.
9. Seidkhani-Nahal A., Khosravi A., Mirzaei A., Basati G., Abbasi M., Noori-Zadeh A. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Neurol. Sci.* 2021;42(5):1811–1820. DOI: 10.1007/s10072-020-04698-7.
10. Bhasin A., Srivastava M.V.P., Vivekanandhan S. Vascular endothelial growth factor as predictive biomarker for stroke severity and outcome; an evaluation of a new clinical module in acute ischemic stroke. *Neurology India*. 2019;67(5):1280–1285. DOI: 10.4103/0028-3886.271241
11. Goldstein L.B., Samsa G.P. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28(2):307–310. DOI: 10.1161/01.str.28.2.307.
12. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
13. Королева В.М., Алифирова В.М. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):62–71. DOI: 10.54101/ACEN.2021.3.7.
14. Zhang Z.G., Zhang L., Tsang W. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002;22(4):379–392. DOI: 10.1097/00004647-200204000-00002.
15. Xu P., Zhang S., Kan X. Changes and roles of IL-17A, VEGF-A and TNF- $\alpha$  in patients with cerebral infarction during the acute phase and early stage of recovery. *Clin. Biochem.* 2022;107:67–72. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.05.001.
16. Golab-Janowska M., Paczkowska E., Machalinski B. Elevated inflammatory parameter levels negatively impact populations of circulating stem cells (CD133+), early endothelial progenitor cells (CD133+/VEGFR2+), and fibroblast growth factor in stroke patients. *Curr. Neurovasc. Res.* 2019;16(1):19–26. DOI: 10.2174/1567202616666190129164906.
17. Prodjohardjono A., Vidyanti A.N., Susianti N.A., Sudarmanta, Sutarni S., Setyopranoto I. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment. *PLoS One*. 2020;15(10):239370. DOI: 10.1371/journal.pone.0239370.
18. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J. Clin. Cases*. 2015;3(5):418–429. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.418.
19. Guo J., Tian M., Li Y. Exploring clinical indicator variations in stroke patients with multiple risk factors: focus on hypertension and inflammatory reactions. *Eur. J. Med. Res.* 2024;29(1):81. DOI: 10.1186/s40001-024-01653-6.
20. Ogata T., Dohgu S., Takano K., Inoue T., Arima H., Takata F. et al. Increased plasma VEGF levels in patients with cerebral large artery disease are associated with cerebral microbleeds. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2019;9(1):25–30. DOI: 10.1159/000497215.
21. Ford B., Peela S., Roberts C. Secondary prevention of ischemic stroke: updated guidelines from AHA/ASA. *Am. Fam. Physician*. 2022;105(1):99–102.
22. Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Левчук Л.А., Казаков С.Д., Ромадина Н.Ю., Алифирова В.М. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8 вып. 2):30–36. DOI: 10.17116/jnevro202012008230.
23. Kirby E.D., Kuwahara A.A., Messer R.L., Wyss-Coray T. Adult hippocampal neural stem and progenitor cells regulate the neurogenic niche by secreting VEGF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(13):4128–4133. DOI: 10.1073/pnas.1422448112.
24. Кучерова К.С., Королёва Е.С., Алифирова В.М. Роль VEGF в ангиогенезе и моторном восстановлении после ишемического инсульта. *Нейрохимия*. 2023;40(4):331–337. DOI: 10.31857/S1027813323040143.
25. Qin C., Yang S., Chu Y.H. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Sign. Transduct. Target. Ther.* 2022;7(1):215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1.
26. Zhu T., Zhan L., Liang D., Hu J., Lu Z., Zhu X. et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against global cerebral ischemia. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2014;73(10):975–986. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000118.
27. Wang X., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.* 2018;81:241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
28. Yang C., Hawkins K.E., Doré S., Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2019;316(2):135–153. DOI: 10.1152/ajpcell.00136.2018.
29. Slevin M., Krupinski J., Slowik A., Rubio F., Szczudlik A., Gaffney J. Activation of MAP kinase (ERK-1/ERK-2), tyrosine kinase and VEGF in the human brain following acute ischaemic stroke. *Neuroreport*. 2000;11(12):2759–2764. DOI:10.1097/00001756-200008210-00030.

## Вклад авторов

Кучерова К.С. – разработка концепции и дизайна, интерпретация данных. Королёва Е.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Алифирова В.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Бойко А.С. – лабораторное исследование и анализ полученных результатов. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка данных. Иванова С.А. – лабораторное исследование, окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Информация об авторах

**Кучерова Кристина Сергеевна** – ассистент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, [kristyajka@ya.ru](mailto:kristyajka@ya.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4968-4012>

**Королёва Екатерина Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, [kattorina@list.ru](mailto:kattorina@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>

**Алифирова Валентина Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, [v\\_alifirova@mail.ru](mailto:v_alifirova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

**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](mailto:anastasya-iv@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7882-2093>

**Бразовская Наталья Георгиевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, [brang@mail.ru](mailto:brang@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0706-9735>

**Иванова Светлана Александровна** – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск, [ivanovaniipz@gmail.com](mailto:ivanovaniipz@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

(✉) **Кучерова Кристина Сергеевна**, [kristyajka@ya.ru](mailto:kristyajka@ya.ru)

Поступила в редакцию 26.06.2025;  
одобрена после рецензирования 23.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025

УДК 57.063.8:591.465.12

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-86-95>

## Оценка риска вертикального переноса аденоассоциированного вектора химерного серотипа РНР.eВ в ооциты мышей

Маликова А.Д.<sup>1</sup>, Жанатаев А.К.<sup>1</sup>, Есмагамбетов И.Б.<sup>2</sup>, Анисина Е.А.<sup>1</sup>, Плигина К.Л.<sup>1</sup>, Чайка З.В.<sup>1</sup>, Рябова Е.И.<sup>2</sup>, Довгий М.А.<sup>2</sup>, Хоссаин Р.М.<sup>2</sup>, Дурнев А.Д.<sup>1</sup>, Дорофеев В.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр (ФИЦ) оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий  
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии (НИЦЭМ) им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи  
Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить риск вертикального переноса аденоассоциированного вирусного вектора химерного серотипа РНР.eВ в половые клетки самок мышей на основе разработки оригинального способа получения ооцитов мышей, неконтаминированных соматическими клетками и свободными векторными частицами.

**Материалы и методы.** Исследуемый вектор вводили внутривенно самкам аутбредных мышей CD-1 в дозе  $5 \times 10^{10}$  векторных геномов на мышь. Использовали оригинальную методологию, включающую гормональную суперовуляцию экспонированных животных, выделение ооцитов, их очистку от контаминирующих соматических клеток и прямую количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на лизированных ооцитах. Содержание векторной ДНК в ткани головного мозга, яичников и в ооцитах оценивали на 1, 3, 7, 14, 30 и 90-е сут после введения вектора.

**Результаты.** С использованием разработанного подхода исследована способность к вертикальному переносу в ооциты мышей аденоассоциированного вирусного вектора химерного серотипа РНР.eВ. Установлено, что несмотря на персистенцию в ткани головного мозга и яичников до 3 мес, векторная ДНК не выявляется в ооцитах ни на одном из сроков после введения вектора.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют отсутствие вертикального переноса в ооциты мышей исследуемой генной конструкции. Выявление аденоассоциированного вектора в яичниках при его обнаружении в ооцитах подтверждает эффективность разработанной методики получения ооцитов мышей, неконтаминированных соматическими клетками.

**Ключевые слова:** аденоассоциированный вектор, химерный серотип РНР.eВ, вертикальный перенос, ооциты, мыши, прямая ПЦР

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках финансирования по теме «Технологии сбережения здоровья на основе методологии доклинических исследований безопасности лекарственных средств» (№ FGFG2025-0003).

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (протокол № 3 от 21.02.2024).

**Для цитирования:** Маликова А.Д., Жанатаев А.К., Есмагамбетов И.Б., Анисина Е.А., Плигина К.Л., Чайка З.В., Рябова Е.И., Довгий М.А., Хоссаин Р.М., Дурнев А.Д., Дорофеев В.Л. Оценка риска вертикального переноса аденоассоциированного вектора химерного серотипа РНР.eВ в ооциты мышей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):86–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-86-95>.

✉ Маликова Александра Дмитриевна, malikova\_ad@academpharm.ru

## Risk assessment of germline transmission of adeno-associated virul vector of chimeric serotype PHP.eB into mouse oocytes

Malikova A.D.<sup>1</sup>, Zhanataev A.K.<sup>1</sup>, Esmagambetov I.B.<sup>2</sup>, Anisina E.A.<sup>1</sup>, Pligina K.L.<sup>1</sup>, Chaika Z.V.<sup>1</sup>, Ryabova E.I.<sup>2</sup>, Dovgiy M.A.<sup>2</sup>, Hossain R.M.<sup>2</sup>, Durnev A.D.<sup>1</sup>, Dorofeev V.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Research Institution Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies  
8 Baltiyskaya St., 125315 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Center for Epidemiology and Microbiology  
18 Gamaleya St., 123098 Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To assess the risk of germline transmission of an adeno-associated virul vector of the chimeric serotype PHP.eB into the germ cells of female mice based on the development of an original method for obtaining mouse oocytes devoid of somatic cells and free vector particles.

**Materials and methods.** The vector under study was administered intravenously to female outbred CD-1 mice at a dose of  $5 \times 10^{10}$  vector genomes/mouse using an original technique which included hormonal superovulation of exposed animals, oocyte isolation, their purification from contaminating somatic cells, and direct quantitative PCR on lysed oocytes. The vector DNA content in the brain tissue, ovaries, and oocytes was assessed on days 1, 3, 7, 14, 30, and 90 after vector administration.

**Results.** Using the developed technique, we examined the ability of the adeno-associated virus vector of the chimeric serotype PHP.eB to undergo germline transmission into mouse oocytes. It was established that, despite persistence in brain and ovarian tissue for up to 3 months, vector DNA was not detected in oocytes at any time after vector administration.

**Conclusion.** The obtained data demonstrate the absence of germline transmission of the studied genetic construct into mouse oocytes. The detection of the adeno-associated vector in the ovaries, despite its absence in oocytes, confirms the effectiveness of the developed technique for obtaining mouse oocytes uncontaminated with somatic cells.

**Keywords:** adeno-associated vector, chimeric serotype PHP.eB, germline transmission, oocytes, mice, direct PCR

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

**Source of financing.** This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the research project "Health Preservation Technologies Based on the Methodology of Preclinical Studies of Drug Safety" (No. FGFG 2025-0003).

**For citation:** Malikova A.D., Zhanataev A.K., Esmagambetov I.B., Anisina E.A., Pligina K.L., Chaika Z.V., Ryabova E.I., Dovgiy M.A., Hossain R.M., Durnev A.D., Dorofeev V.L. Risk assessment of germline transmission of adeno-associated virul vector of chimeric serotype PHP.eB into mouse oocytes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):86–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-86-95>.

### ВВЕДЕНИЕ

Генная терапия – передовой инновационный способ лечения наследственных, онкологических, сердечно-сосудистых, гематологических и других заболеваний путем восстановления в клетках функций дефектных генов или экспрессии новых генов с помощью генно-инженерных конструкций на основе рекомбинантных нуклеиновых кислот [1, 2]. Прове-

дение генной терапии, подобно любой лекарственной терапии, сопряжено с определенными рисками, специфичными природе действующего агента. Для генотерапевтических препаратов на основе ДНК, предназначенных к проведению терапии *in vivo*, одним из потенциальных и значимых с точки зрения безопасности является риск вертикального (непреднамеренного) переноса последовательностей векторной ДНК в половые клетки [3–5]. Обнаружение

способности к вертикальному переносу ограничивает применимость генотерапевтического препарата у лиц с репродуктивным потенциалом [6, 7].

Согласно нормативным руководствам, если при исследовании биораспределения векторная ДНК в гонадах выявляется в трех последовательных временных точках (персистирует), необходимо проведение дополнительных исследований с целью определения ее трансдукции непосредственно в половые клетки [7–9]. О необратимости трансдукции и, соответственно, высоком риске вертикального переноса свидетельствует персистенция векторной ДНК в сперматозоидах в течение более трех циклов сперматогенеза [8, 9]. Выявление векторной ДНК в ооцитах на любом из сроков экспозиции рассматривается как высокий риск вертикального переноса, поскольку воздействию подвергается весь не обновляемый овариальный резерв [8, 9].

Несмотря на строгие нормативные ограничения к проведению генной терапии при выявлении риска вертикального переноса, на сегодняшний день не существует научно обоснованной стандартизированной методологии его оценки. Проблема особенно актуальна для женских половых клеток, поскольку в отличие от мужских половых клеток оценка риска для них может основываться исключительно на данных доклинических исследований [9]. В руководстве ЕМА отдельно отмечено, что разработка и валидация экспериментальных моделей на животных для этих целей является актуальной задачей [9].

Для идентификации целевых последовательностей ДНК в половых клетках рекомендуется использование методов амплификации нуклеиновых кислот – полимеразной цепной реакции (ПЦР) или более чувствительной количественной ПЦР [9]. В качестве альтернативы допускается использование метода гибридизации *in situ* или иммуногистохимии при надлежащем подтверждении их чувствительности и надежности [9]. Однако эти методы затратны, трудоемки и плохо поддаются стандартизации. Основным недостатком методов, основанных на ПЦР, является высокий риск ложноположительных результатов вследствие контаминированности половых клеток при стандартных методах выделения свободными векторными частицами и (или) соматическими клетками – сперматозоидов клетками эпидидимиса и семявыводящих путей, ооцитов кумулюсными клетками ооцит-кумуляного комплекса. В случае ооцитов анализ усложняется также крайне малым количеством клеточного материала для анализа.

Целью настоящего исследования явилась оценка риска вертикального переноса аденоассоциирован-

ного вирусного вектора химерного серотипа РНР.еВ в половые клетки самок мышей на основе разработки оригинального способа получения ооцитов мышей, неконтаминированных соматическими клетками и свободными векторными частицами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Получение векторных частиц

В работе был использован рекомбинантный аденоассоциированный вирус rAAV9RHPeB-CASI-Luc, представляющий собой ААВ химерного серотипа РНР.еВ, полученный в лаборатории доктора Вивияны Градинару [10] и несущий ген люциферазы светлячка под контролем модифицированного промотора куриного бета-актина (CASI).

Препарат rAAV9RHPeB-CASI-Luc получали с использованием плазмид rAAV-CASI-Luc, rAAV2/9-RHPeB и pHelper Vector (Cell Biolabs, США). rAAV-CASI-Luc получали при помощи синтеза последовательности промотора CASI вместе с сайтами клонирования и последовательностью WPRE и сигнала полиаденилирования в ЗАО «Евроген» (Россия) и последующим клонированием синтезированной последовательности в плазмиду rAAV-CMV-Vector (Cell Biolabs, США) между левым и правым ITR, заменяя имеющуюся экспрессионную кассету и дальнейшим клонированием кодон-оптимизированной последовательности гена люциферазы светлячка, использованного нами в предыдущем исследовании [11], между последовательностью промотора CASI и последовательностью элемента WPRE. Плазмида rAAV2/9-RHPeB была получена на основе плазмиды rREPCAP2/9 при помощи инсерционного мутагенеза методом ПЦР с использованием специфических праймеров, для внесения соответствующих аминокислотных замен в последовательность белков капсида ААВ серотипа 9 [10].

Для получения вектора использовали клеточную линию НЕК293 (из коллекции клеточных культур ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Культивирование и трансфекцию проводили в адгезионных условиях при 37 °С и 5%-м CO<sub>2</sub>, как описано ранее [12, 13]. Очистку вирусных препаратов проводили с использованием аффинной хроматографии (AC) на сорбенте POROS™ CaptureSelect™ AAVX Affinity Resin (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя. Дополнительную очистку и замену буфера проводили при помощи эксклюзионной хроматографии (SEC) на колонке XK 26/100, упакованной сорбентом Superdex 200 (Cytiva, США). Финальное формулирование вектора проводили на центрифужных концентраторах 100 кДа Amicon Ultra-15 (Merck, США). Оценку количе-

ства вирусных геномов в препарате проводили, как описано ранее [11–13].

### Работа с лабораторными животными

Исследование проводилось на половозрелых самках аутбредных мышей CD-1 массой 20–22 г в возрасте 8–9 нед, полученных из питомника Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, филиал «Андреевка». Животные содержались в условиях вивария ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий при 12-часовом световом цикле, свободном доступе к воде и стандартному полнорационному корму. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС о защите животных, используемых в научных целях, и рекомендацией № 33 Евразийской экономической комиссия от 14 ноября 2023 г. «Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

### Введение вектора мышам

Суспензию векторных частиц в дозе  $5 \times 10^{10}$  векторных геномов на мышь в объеме 50 мкл вводили мышам в латеральную хвостовую вену со скоростью 70 мкл/мин с помощью шприцевой помпы MD-1001 BASi Bee Baby syringe drive (BASi Corporate Headquarters, США).

Было сформировано семь групп по 5–6 мышей в каждой: I (контрольная), II (1 сут после введения), III (3 сут после введения), IV (7 сут после введения), V (14 сут после введения), VI (1 мес после введения) и VII (3 мес после введения). Мышам группы II за 48 ч до инъекции вектора вводили гонадотропин сыворотки жеребых кобыл (ГСЖК, Folligon, MSD Animal Health, Голландия) в дозе 5 МЕ/мышь. Через 7 ч после инъекции вектора мышам вводили хорионический гонадотропин человека (ХГЧ, PG600, MSD Animal Health, Голландия) в дозе 5 МЕ/мышь и подвергали эвтаназии через 17 ч. Мышам группы III ГСЖК вводили одновременно с инъекцией вектора. Через 55 ч мышам вводили хорионический гонадотропин (ХГЧ) и подвергали эвтаназии через 17 ч. Мышам групп I, IV, V, VI и VII за 65 и 17 ч до эвтаназии вводили, соответственно, ГСЖК и ХГЧ.

### Выделение и очистка ооцитов

Животных умерщвляли дислокацией шейных позвонков. Яичники с яйцеводами переносили в нанесенные на чашку Петри капли среды M2 (Sigma-Aldrich, США) и под стереомикроскопом (Stemi DV4, Carl Zeiss, Германия) с помощью препаровальной

иглы вскрывали ампулы яйцеводов. Для денудации вышедшие в ооцит-кумуляном комплексе ооциты микрокапиллярной пипеткой (EZ-Grip, RI, Великобритания) переносили в каплю (100 мкл) среды, содержащую 150 МЕ/мл гиалуронидазы Тип II (Sigma, США), и инкубировали 20 мин при комнатной температуре. Ооциты отмывали от фермента и кумулюсных клеток путем последовательного переноса через 6–8 капель свежей среды M2. Для удаления зоны пеллюцида ооциты инкубировали в 0,025%-м растворе коллагеназы Тип I (Sigma-Aldrich, США) в течение 20 мин с последующей последовательной отмывкой от фермента в 6–8 каплях среды M2.

Для финальной очистки от кумулюсных клеток ооциты переносили в нижнюю часть капли Percoll (Sigma-Aldrich, США) различной концентрации (10–70%) на чашке Петри и аккуратно круговыми движениями кончика микрокапилляра перемешивали (рис. 1). После всплытия на поверхность капли (в течение ~10 мин) ооциты отбирали и переносили в свежую каплю Percoll и процедуру повторяли. После ооциты отмывали в капле фосфатно-солевого буфера (pH 7,4), переносили в минимальном объеме буфера в микропробирки, замораживали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения ПЦР в реальном времени. Для определения контаминированности соматическими клетками часть ооцитов фиксировали, окрашивали и микроскопировали в соответствии с ранее описанной методикой [14].

Из яичников с яйцеводами после высвобождения ооцит-кумуляных комплексов выделяли тотальную ДНК с использованием набора D-Tissues (компания «Биолабмикс», Россия). Концентрацию выделенной ДНК в пробах определяли с помощью набора dsDNA BR kit на минифлуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). ДНК замораживали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения ПЦР в реальном времени (рис. 1).

### Проведение ПЦР в реальном времени

Для детекции последовательностей ДНК использовали метод прямой ПЦР на лизированных ооцитах [15]. Для этого микропробирки с суспензией ооцитов размораживали, вносили равный объем лизирующего раствора (500 мкг/мл полиадениловой кислоты, 20 мМ EDTA- $\text{Na}_2$ , 500 мМ дитиотреитола и 1% N-лаурилсаркозина) и инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. После лизата тщательно ресуспендировали и использовали для ПЦР. Для определения эффективности прямой ПЦР на лизированных ооцитах проводили реакцию на последовательность генов ядерной (*Ptger2*) и митохондриальной ДНК (*Cox-1*) мыши. Последовательности праймеров приведены в табл. 1.

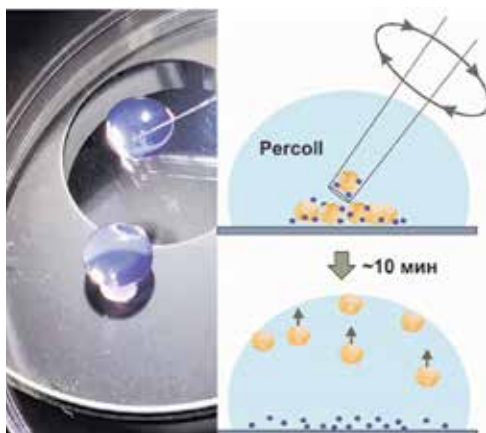


Рис. 1. Сепарация ооцитов и кумулюсных клеток в капле Percoll. На чашку Петри из полистирола наносится капля (100 мкл) раствора Percoll, в нижнюю часть которой переносят ооциты. Кончиком микрокапилляра, расположив его под углом ~60°, аккуратно круговыми движениями ооциты распределяют по всей нижней части капли. Через ~10 мин с поверхности капли отбирают всплывшие ооциты

На амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США) проводили ПЦР в реальном времени. Реакционная смесь включала 1X смеси qPCRmix-NS LowROX (ЗАО «Евроген», Россия), 2 мкМ SYBR

Green I, по 500 нМ прямого и обратного праймеров (ДНК-синтез, Россия), 5 мкл суспензии лизированных ооцитов или 4 нг выделенной из яичников ДНК (контроль ПЦР).

Температурно-временной профиль реакции: 98 °С – 1 мин; 35 циклов (98 °С – 10 с, 61°С – 30 с, 72°С – 15 с); кривая плавления 65–95°С – 1 мин (режим HRM – 20 чтений на 1°С). Эффективность ПЦР ( $E$ , %) рассчитывали по формуле:

$$E = (10^{(-1/a)} - 1) \times 100,$$

где  $a$  – наклон линии регрессии, описывающей зависимость порогового цикла  $C_q$  от логарифма количества ооцитов в реакции (5, 10, 20, 40, 80 и 160 ооцитов в реакции).

Для выявления векторной ДНК в яичниках и ооцитах использовали праймеры, специфичные к последовательности клонированного в вектор гена люциферазы (см. табл. 1).

Реакционная смесь включала 1X смеси BioMaster UDG HS-qPCR Lo-ROX SYBR (2×) (компания «Биолабмикс», Россия), по 600 нМ прямого и обратного праймеров («ДНК-синтез», Россия), 4 нг выделенной из яичников ДНК или 5 мкл суспензии лизированных ооцитов.

Таблица 1

Использованные в исследовании праймеры для ПЦР в реальном времени			
Ген		Последовательности праймеров	Длина продукта, п.о.
<i>Ptger2</i>	прямая	5'-CCTGCTGCTTATCGTGGCTG-3'	186
	обратная	5'-GCCAGGAGAATGAGGTGGTC-3'	
<i>Cox-1</i>	прямая	5'-ATTACAGCCGTACTGCTCCTAT-3'	150
	обратная	5'-CCCAAAGAATCAGAACAGATGC-3'	
<i>Luc</i>	прямая	5'-GAGGCGAACTGTGTGTGAGA-3'	149
	обратная	5'-GTGTTCGTCTTCGTCCCAGT-3'	

Температурно-временной профиль реакции: антиконтаминационная обработка – 2 мин; 95 °С – 5 мин; 40 циклов: (95 °С – 15 с, 62 °С – 15 с, 72 °С – 15 с); кривая плавления 65 – 95 °С – 1 мин (режим HRM – 20 чтений на 1°С). Количество копий векторного генома на мкг тотальной ДНК (яичники) или на гаплоидный геном (ооциты) определяли на основе калибровочной кривой, построенной с использованием контрольных растворов с известной концентрацией вектора. Эффективность ПЦР вычисляли по формуле, приведенной выше. Влияние матрицы (matrix effect) и показатель извлечения (recovery) определяли в соответствии с рекомендациями [16]. Амплификацию целевой последовательности ДНК подтверждали по кривой плавления продукта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У лабораторных мышей в зависимости от линии и возраста за один эстральный цикл овулирует 8–12 ооцитов [17]. Для получения большего количества

ооцитов проводят гормональную суперовуляцию последовательным введением ГСЖК, стимулирующего рост фолликул, и ХГЧ, возобновляющего мейотическое деление ооцитов и вызывающего овуляцию [15]. У самок мышей CD-1 в условиях суперовуляции количество овулировавших ооцитов составило  $20,1 \pm 6,4$  на мышшь.

При стандартной процедуре выделения после денудации суспензии ооцитов с сохранной зоной пеллюцида содержат большое количество кумулюсных клеток (рис. 2, а). Удаление зоны пеллюцида с последующей многократной отмывкой значительно снижает контаминацию, однако полностью очистить суспензию от кумулюсных клеток не удается (рис. 2, б), поскольку отбор и перенос ооцитов микрокапилляром производится в небольшом количестве среды или буфера. В работе Н. Okada и соавт. [18] для очистки оплодотворенных *in vitro* ооцитов и двухклеточных эмбрионов мыши от кумулюсных клеток и сперматозоидов был предложен метод цен-

трифугирования в 22,5%-м растворе Percoll. Данный подход оказался неприменим в случае неоплодотворенных ооцитов с удаленной зоной пеллюцида – центрифугирование в Percoll приводило к потере >90% ооцитов вследствие их механического разрушения (собственные данные).

В настоящей работе был апробирован подход, предполагающий сепарацию ооцитов и кумулюсных клеток за счет различий в плавучести в капле Percoll (см. рис. 1). В 10%, 20%, 30% и 40%-м Percoll ооциты оставались в нижней части капли, тогда как в 50%, 60% и 70%-м Percoll в течение ~10 мин всплывали

и удерживались на поверхности капли. Кумулюсные клетки во всех растворах Percoll оставались в нижней части капли. Отбор ооцитов с поверхности капли микрокапилляром оказался наиболее удобным при использовании 70%-го Percoll, что обусловлено снижением поверхностного натяжения раствора Percoll с увеличением его плотности. Для оценки контаминации провели серию из четырех экспериментов с очисткой ооцитов в 70%-м Percoll (суммарно на 119 ооцитах). Ни в одном случае на микропрепаратах ооцитов после их очистки кумулюсные клетки не обнаруживались (рис. 2, с).

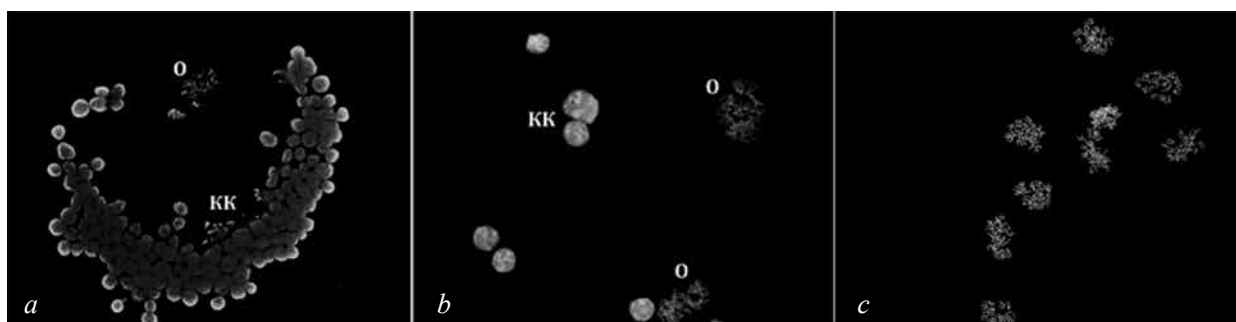


Рис. 2. Цитогенетические препараты ооцитов мыши: *a* – без удаления зоны пеллюцида, *b* – после удаления зоны пеллюцида, *c* – после отмывки в 70%-м растворе Percoll; О – ооцит (метафаза МII), КК – кумулюсные клетки. Окраска Hoechst 33258; ×400

Ввиду ограниченного количества материала традиционные методы выделения ДНК для проведения ПЦР в случае ооцитов мало применимы. Подходом для определения последовательностей ДНК (или РНК) в ооцитах может служить проведение прямой ПЦР непосредственно на лизированных клетках. Такой подход позволяет анализировать весь пул выделенных клеток без потерь, что повышает точность и чувствительность детекции. Был использован предложенный S. Tsuchiya и соавт. [15] «spanning» протокол, предусматривающий лизирование клеток и депротенинизацию ДНК детергентом N-лаурилсаркозином в концентрации, не ингибирующей ПЦР.

Авторами была показана высокая эффективность и низкая доля (%) ложных реакций при использовании протокола для амплификации участков ДНК в единичных бластомерах и лимфоцитах.

Эффективность амплификации для лизата ооцитов составила 98,2 и 90,3%, соответственно, для генов митохондриальной (*Cox-1*) и ядерной ДНК (*Ptger2*). Более высокая эффективность и ранние пороговые циклы амплификации гена *Cox-1* обусловлены большим количеством копий митохондриальной ДНК (200–400 тыс.) в зрелых ооцитах [19]. ПЦР на ген *Ptger2* была линейной ( $R^2 = 0,975$ ) при количестве ооцитов в реакции от 5 до 160 (рис. 3).

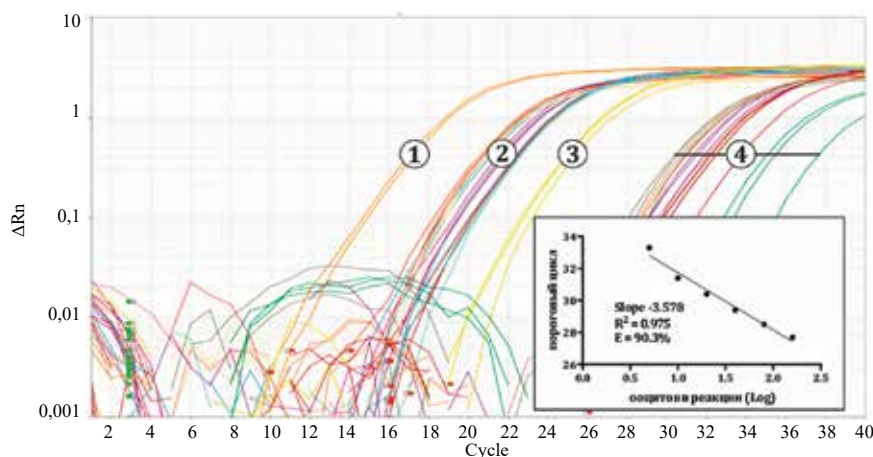


Рис. 3. Кривые амплификации ДНК из яичников на ген *Ptger2* (1), лизата ооцитов на ген *Cox-1* (2), ДНК из яичников на ген *Cox-1* (3), лизата ооцитов на ген *Ptger2* (4): по оси X – цикл амплификации (cycle), по оси Y – нормированное изменение флуоресцентного сигнала на каждом цикле амплификации ( $\Delta Rn$ ). Во врезке кривая зависимости порогового цикла от логарифма количества ооцитов в реакции для гена *Ptger2* (приведены наклон линии регрессии (slope), коэффициент корреляции ( $R^2$ ) и эффективность реакции (E))

При количестве ооцитов менее 5 линейность реакции значительно снижалась, хотя идентифицируемый по кривой плавления продукта сигнал выявлялся при трех ооцитах в реакции, что соответствует теоретически достижимой чувствительности метода количественной ПЦР [16, 20].

Содержание векторной ДНК на различных сроках после введения вектора было схожим в ткани яичников и головного мозга мышей (рис. 4). На 1-е и 3-и сут копии векторных геномов выявлялись у всех экспонированных животных, на 7-е сут – у 5 из 6. Персистенция вектора в обеих тканях наблюдалась вплоть до 3 мес после введения. Ни у одного из животных векторная ДНК в ооцитах не обнаруживалась.

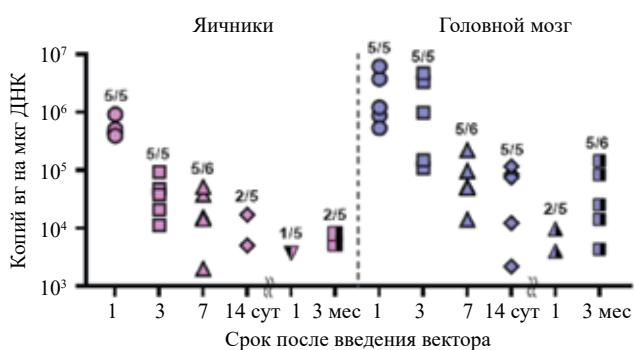


Рис. 4. Содержание векторных геномов (vg) в яичниках и головном мозге мышей: цифрами указано количество мышей, у которых обнаружена векторная ДНК, к общему количеству мышей в группе

## ОБСУЖДЕНИЕ

Незрелые ооциты в примордиальных фолликулах яичников защищены от потенциально опасных агентов регулируемым транспортом через базальную мембрану и слой гранулезных клеток, а также отсутствием прямой васкуляризации [21]. По мере созревания ооцитов, сопровождающегося структурными и транспортными изменениями фолликул, происходит последовательное формирование гематофолликулярного барьера, включающего зону пеллюцида и кумулюсные клетки ооцита, гранулезные и текальные клетки антрума [21]. Теоретически «молекулярное сито» гематофолликулярного барьера непроницаемо для вирусных векторов в виду их значительных размеров (полная масса вириона >5 МДа) [22]. Вместе с тем установлено, что ААВ могут проходить через зону пеллюцида и трансдуцировать предимплантационные зародыши [23, 24]. При инъекции в строму яичников ААВ способны проходить через гематофолликулярный барьер путем транцитоза и трансдуцировать окружающие ооцит кумулюсные клетки [25]. В антральных фолликулах межклеточный обмен между ооцитом и соматиче-

скими клетками, помимо трансзональных проекций, осуществляется посредством циркулирующих в фолликулярной жидкости внеклеточных везикул (EVs), которые могут переносить в ооцит крупные молекулы и вирусы [21, 26]. Так, способность к вертикальному переносу в ооциты и эмбрионы человека установлена для вируса гепатита В [27]. Указанное в совокупности свидетельствует о потенциальном риске вертикального переноса в женские половые клетки вирусных и невирусных векторов и определяет необходимость разработки методологических подходов к его оценке. Для этой цели нами разработана и апробирована оригинальная методология, включающая гормональную суперовуляцию экспонированных вектором животных, выделение ооцитов, их очистку в капле Percoll и прямую количественную ПЦР лизированных ооцитов.

Проведение гормональной суперовуляции является важным этапом осуществления исследования. Эстральный цикл у мышей длится 4–5 сут и завершается овуляцией 8–12 ооцитов [15]. При гормональной стимуляции овуляция синхронизируется, позволяя получить в узком временном промежутке увеличенное количество ооцитов. Для максимальной эффективности рекомендуется спланировать эксперимент так, чтобы на момент индукции суперовуляции животные находились в фазе диэструса, когда яичники наиболее восприимчивы к гормональной стимуляции [28]. Помимо повышенного выхода ооцитов при суперовуляции происходит более чем 2-кратное увеличение размеров яичников и яйцеводов, что значительно упрощает их визуальную идентификацию и изъятие при некропсии.

Зрелые ооциты содержат значительное количество липидов в виде триглицеридов липидных капель и фосфолипидов мембран, суммарно составляющих от 10 до 30% сухой массы ооцита [29]. Это свойство, наряду с низкой плотностью цитоплазмы и большим размером, обеспечивает ооцитам плавучесть в растворах Percoll высоких концентраций, в которых соматические клетки и свободные частицы остаются неподвижными. Очистка в капле Percoll полностью удаляет контаминирующие ооциты кумулюсные клетки. Как отмечено выше, векторы способны трансдуцировать кумулюсные клетки, что может приводить к ложноположительным результатам. Проведение прямой количественной ПЦР без этапа выделения ДНК позволяет избежать потерь материала, что повышает точность и чувствительность анализа и снижает вероятность ложноотрицательных результатов [15, 16].

С использованием разработанной методологии был исследован ААВ химерного серотипа РНР.eВ,

способный эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер и трансдуцировать клетки головного и спинного мозга мышей. Выбор синтетического капсида ААВ был обусловлен тем, что в настоящее время инженерия ААВ активно развивается и с каждым годом появляется все больше вариантов искусственно созданных химерных серотипов ААВ, обладающих направленным тропизмом к определенным клеткам и тканям [30], а в 2024 г. препарат BEQVEZ™ (fidanacogene elaragovovec-dzkt) на основе химерного серотипа rh74var был одобрен для терапии гемофилии Б.

Таким образом, исследование тропизма и биораспределения химерных серотипов ААВ представляет особый научный интерес. Накоплено достаточно много данных об эффективности химерных капсидов семейства РНР для проникновения через гематоэнцефалический барьер у различных видов животных и даже линий мышей [31], однако данных о возможности таких химерных серотипов ААВ трансдуцировать ооциты и осуществлять вертикальный перенос не представлено. В настоящем исследовании исследуемый вектор персистировал до 3 мес как в целевой ткани головного мозга, так и в яичниках, однако в ооцитах векторная ДНК не выявлялась ни на одном сроке экспозиции. Данные свидетельствуют о низком риске вертикального переноса в женские половые клетки ААВ химерного серотипа РНР.eВ.

ААВ обладают высоким тропизмом к ткани яичников [32]. J. Zhao и соавт. исследовали биораспределение ААВ серотипа 9 у мышей методом высокоточной *in situ* гибридизации RNAscope® [33]. После внутривенного введения векторная ДНК обнаруживалась в мозговом веществе и желтом теле яичников, в текальных клетках фолликулов, но не в ооцитах. Вводимый внутривенно или в селезенку ААВ серотипа 2 детектировался в яичниках и семенниках мышей, но не передавался их потомству [34]. ААВ серотипа 8 персистировал в яичниках мышей в течение 150 сут после внутривенного введения [35]. Методом гибридизации *in situ* векторная ДНК была выявлена в ооцитах. Вместе с тем исследование потомства экспонированных вектором самок не подтвердило риска вертикального переноса, что ставит вопрос о точности и надежности для его оценки метода *in situ* гибридизации.

Таким образом, на сегодняшний день имеются лишь единичные исследования по оценке риска вертикального переноса вирусных и невирусных векторов в женские половые клетки, что очевидно связано с методологическими сложностями проведения таких исследований. Для этих целей может быть использована разработанная и описанная нами в настоящей работе методология.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и с использованием ААВ химерного серотипа РНР.eВ апробирована оригинальная методология доклинической оценки риска вертикального (непреднамеренного) переноса генетических конструкций в половые клетки самок мышей. Методология основана на методе прямой количественной ПЦР, обладает высокой чувствительностью, точностью и относительно низкой трудоемкостью, не требует специализированного оборудования и материалов. Может быть интегрирована в исследование биораспределения и при соответствующей адаптации использована в экспериментах на других видах млекопитающих.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Arabi F., Mansouri V., Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;153:113324. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113324.
2. Макаревич П.И. Три десятилетия развития генной терапии: вехи и перспективы. *Регенерация органов и тканей*. 2023;1(1):16–24. DOI: 10.60043/2949-5938-2023-1-16-24.
3. Bittlinger M., Hoffmann D., Sierawska A.K., Mertz M., Schambach A., Strech D. Risk assessment in gene therapy and somatic genome-editing: An expert interview study. *Gene and Genome Editing*. 2022;3–4:100011. DOI: 10.1016/j.ggedit.2022.100011.
4. Астапова О.В., Берчатовна А.А. Генотерапевтические препараты: аспекты доклинического изучения безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):73–96. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-1-329.
5. Moffit J.S., Blanset D.L., Lynch J.L., MacLachlan T.K., Meyer K.E., Whiteley L.O. et al. Regulatory consideration for the nonclinical safety assessment of gene therapies. *Hum. Gene Ther.* 2022;33(21–22):1126–1141. DOI: 10.1089/hum.2022.090.
6. ICH guideline S12 on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products (EMA/CHMP/ICH/318372/2021).
7. Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products – Scientific guideline. (EMA/CAT/80183/2014. EMA, 2018).
8. ICH Considerations. General principles to address the risk of inadvertent germline integration of gene therapy vectors (CHMP/ICH/469991/2006).
9. Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors – Scientific guideline. (EMA/273974/2005. EMA, 2006).
10. Chan K.Y., Jang M.J., Yoo B.B., Ravi N., Wu W.L., Sanchez-Guardado L. et al. Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nat. Neurosci.* 2017;20(8):1172–1179. DOI: 10.1038/nn.4593.
11. Esmagambetov I.B., Ryabova E.I., Derkaev A.A., Shchelyakov D.V., Dolzhikova I.V., Favorskaya I.A. et al. rAAV expressing recombinant antibody for emergency prevention and long-term prophylaxis of COVID-19. *Front. Immunol.* 2023;14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129245.

12. Derkaev A.A., Ryabova E.I., Esmagambetov I.B., Shcheblyakov D.V., Godakova S.A., Vinogradova I.D. et al. rAAV expressing recombinant neutralizing antibody for the botulinum neurotoxin type A prophylaxis. *Front. Microbiol.* 2022;13:960937. DOI: 10.3389/fmicb.2022.960937.
13. Рябова Е.И., Деркаев А.А., Есмагамбетов И.Б., Щебляков Д.В., Довгий М.А., Бырихина Д.В. и др. Сравнение различных технологий получения рекомбинантного аденоассоциированного вируса в лабораторном масштабе. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(4):266–278. DOI: 10.30895/2221-996X-2021-21-4-266-278.
14. Плигина К.Л., Жанатаев А.К., Чайка З.В., Дурнев А.Д. Методика цитогенетического анализа ооцитов мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;156(7):128–132. DOI: 10.1007/s10517-013-2292-0.
15. Tsuchiya S., Sueoka K., Matsuda N., Tanigaki R., Asada H., Hashiba T. et al. The “spanning protocol”: a new DNA extraction method for efficient single-cell genetic diagnosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2005;22(11–12):407–414. DOI: 10.1007/s10815-005-7482-x.
16. Ma H., Bell K.N., Loker R.N. qPCR and qRT-PCR analysis: Regulatory points to consider when conducting biodistribution and vector shedding studies. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021;20:152–168. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.11.007.
17. Martín-Coello J., Gonzalez R., Crespo C., Gomendio M., Roldan E.R.S. Superovulation and in vitro oocyte maturation in three species of mice (*Mus musculus*, *Mus spretus* and *Mus spicilegus*). *Theriogenology.* 2008;70(6):1004–1013. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2008.06.002.
18. Okada H., Hirose Y., Manonmani P., Ito M., Sankai T. Zona-float method for separating mouse eggs from other cells. *Exp. Anim.* 2004;53(4):355–359. DOI: 10.1538/expanim.53.355.
19. Mahrous E., Yang Q., Clarke H.J. Regulation of mitochondrial DNA accumulation during oocyte growth and meiotic maturation in the mouse. *Reproduction.* 2012;144(2):177–185. DOI: 10.1530/REP-12-0113.
20. Forootan A., Sjöback R., Björkman J., Sjögreen B., Linz L., Kubista M. Methods to determine limit of detection and limit of quantification in quantitative real-time PCR (qPCR). *Biomol. Detect. Quantif.* 2017;12:1–6. DOI: 10.1016/j.bdq.2017.04.001.
21. Andrade G.M., del Collado M., Meirelles F.V., da Silveira J.C., Perecin F. Intrafollicular barriers and cellular interactions during ovarian follicle development. *Anim. Reprod.* 16(3):485–496. DOI: 10.21451/1984-3143-AR2019-0051.
22. Zhou H., Ohno N., Terada N., Saitoh S., Fujii Y., Ohno S. Involvement of follicular basement membrane and vascular endothelium in blood follicle barrier formation of mice revealed by “in vivo cryotechnique.” *Reproduction.* 2007;134(2):307–317. DOI: 10.1530/REP-07-0062.
23. Krivonogova A.S., Bruter A.V., Makutina V.A., Okulova Y.D., Ilichuk L.A., Kubekina M.V. et al. AAV infection of bovine embryos: Novel, simple and effective tool for genome editing. *Theriogenology.* 2022;193:77–86. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.09.007.
24. Sato M., Sato-Yamamoto N., Wakita A., Haraguchi M., Shimonishi M., Okuno H. Direct Injection of recombinant AAV-containing solution into the oviductal lumen of pregnant mice caused *in situ* infection of both preimplantation embryos and oviductal epithelium. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4897. DOI: 10.3390/ijms23094897.
25. Kanatsu-Shinohara M., Lee J., Miyazaki T., Morimoto H., Shinohara T. Adeno-associated-virus-mediated gene delivery to ovaries restores fertility in congenital infertile mice. *Cell Rep. Med.* 2022;3(5):100606. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100606.
26. Urbanelli L., Buratta S., Tancini B., Sagini K., Delo F., Porcellati S. et al. The role of extracellular vesicles in viral infection and transmission. *Vaccines (Basel).* 2019;7(3):102. DOI: 10.3390/vaccines7030102.
27. Hu X.L., Zhou X.P., Qian Y.L., Wu G.Y., Ye Y.H., Zhu Y.M. The presence and expression of the hepatitis B virus in human oocytes and embryos. *Hum. Reprod.* 2011;26(7):1860–1867. DOI: 10.1093/humrep/der103.
28. Ajayi A.F., Akhigbe R.E. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertil. Res. Pract.* 2020;6:5. DOI: 10.1186/s40738-020-00074-3.
29. Aizawa R., Ibayashi M., Mitsui J., Tsukamoto S. Lipid droplet formation is spatiotemporally regulated in oocytes during follicular development in mice. *J. Reprod. Dev.* 2024;70(1):18–24. DOI: 10.1262/jrd.2023-055.
30. Pupo A., Fernández A., Low S.H., François A., Suarez-Amaran L., Samulski R.J. AAV vectors: The Rubik’s cube of human gene therapy. *Mol. Ther.* 2022;30(12):3515–3541. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.09.015.
31. Batista A.R., King O.D., Reardon C.P., Davis C., Shankaracharya, Philip V. et al. Ly6a differential expression in blood-brain barrier is responsible for strain specific central nervous system transduction profile of AAV-PHP.B. *Hum. Gene Ther.* 2020;31(1–2):90–102. DOI: 10.1089/hum.2019.186.
32. Walkey C.J., Snow K.J., Bulcha J., Cox A.R., Martinez A.E., Ljungberg M.C. et al. A comprehensive atlas of AAV tropism in the mouse. *Mol. Ther.* 2025;33(3):1282–1299. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.01.041.
33. Zhao J., Yue Y., Patel A., Wasala L., Karp J.F., Zhang K. et al. High-resolution histological landscape of AAV DNA distribution in cellular compartments and tissues following local and systemic injection. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020;18:856–868. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.08.006.
34. Sarkar R., Xiao W., Kazazian H.H. A single adeno-associated virus (AAV)-murine factor VIII vector partially corrects the hemophilia A phenotype. *J. Thromb. Haemost.* 2003;1(2):220–226. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00096.x.
35. Ferla R., Alliegro M., Marteau J.B., Dell’Anno M., Nusco E., Pouillot S. et al. Non-clinical safety and efficacy of an AAV2/8 vector administered intravenously for treatment of mucopolysaccharidosis type VI. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2017;6:143–158. DOI: 10.1016/j.omtm.2017.07.004.

## Вклад авторов

Маликова А.Д. – разработка концепции и дизайна исследования, введение вектора животным, подбор экспериментальных условий, анализ и интерпретация данных, написание первоначального текста. Жанатаев А.К., Есмагамбетов И.Б. – идея исследования, анализ результатов и источников, написание первоначального текста, научное редактирование. Анисина Е.А. – работа с лабораторными животными, проведение ПЦР, обработка первичного экспериментального материала, доработка текста. Плигина К.Л. – работа с лабораторными животными, выделение ооцитов, обработка первичного экспериментального материала, доработка текста. Чайка З.В. – выделение ДНК, обработка первичного экспериментального материала, доработка текста. Рябова Е.И., Довгий М.А., Хоссаин Р.М. – получение и очистка векторных частиц, доработка текста. Дурнев А.Д. – концептуализация, анализ результатов, доработка текста, критическое рецензирование рукописи. Дорофеев В.Л. – критическое рецензирование рукописи и окончательное утверждение для публикации.

## Информация об авторах

**Маликова Александра Дмитриевна** – мл. науч. сотрудник, лаборатория генетической и репродуктивной токсикологии, ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, malikova\_ad@academpharm.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2417-6620>

**Жанатаев Алий Курманович** – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией генетической и репродуктивной токсикологии, ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, zhanataev\_ak@academpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>

**Есмагамбетов Ильяс Булатович** – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией стромальной регуляции иммунитета, НИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, iesmagambetovib@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2063-2449>

**Анисина Елена Александровна** – ст. науч. сотрудник, лаборатория генетической и репродуктивной токсикологии, ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, anisina\_ea@academpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7542-5658>

**Плигина Кира Львовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория генетической и репродуктивной токсикологии, ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, pligina\_kl@academpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2026-5260>

**Чайка Злата Владимировна** – научный сотрудник, лаборатория генетической и репродуктивной токсикологии, ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, chajka\_zv@academpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5366-4917>

**Рябова Екатерина Игоревна** – мл. науч. сотрудник, лаборатория иммунобиотехнологии, НИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, ryabovaei96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2687-5185>

**Довгий Михаил Андреевич** – мл. науч. сотрудник, лаборатория иммунобиотехнологии, НИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, imhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0017-7784>

**Хоссаин Роза Махбубовна** – мл. науч. сотрудник, лаборатория стромальной регуляции иммунитета, НИЦЭМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва, xossain2013@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-4483-2697>

**Дурнев Андрей Дмитриевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела лекарственной токсикологии, ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, durnev\_ad@academpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>

**Дорофеев Владимир Львович** – д-р фарм. наук, профессор, и.о. генерального директора ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, г. Москва, dorofeev\_vl@academpharm.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

✉ **Маликова Александра Дмитриевна**, malikova\_ad@academpharm.ru

Поступила в редакцию 16.10.2025;  
одобрена после рецензирования 27.10.2025;  
принята к публикации 30.10.2025

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

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-96-104>

## Цитокины Th1/Th17 иммунного ответа у больных бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной болезни 2019

Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Перельман Ю.М.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД)  
Россия, 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Исследовать содержание интерлейкина (IL) 1 $\beta$  в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и IL-6, IL-17A в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой (БА), переболевших коронавирусной болезнью 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) разной степени тяжести.

**Материалы и методы.** Взрослые пациенты с БА ( $n = 124$ ) обоего пола обследованы спустя 9–12 мес после перенесенной COVID-19. Дизайн предусматривал общий осмотр с определением объективного статуса больных, степени тяжести БА, уровня контроля над болезнью, оценку вентиляционной функции легких, измерение содержания IL-1 $\beta$  в КВВ и IL-6, IL-17A в сыворотке периферической крови.

**Результаты.** Больные распределены на две группы: 1-ю группу составили 90 пациентов с легкой персистирующей БА, 2-ю группу – 34 пациента со среднетяжелой БА. Содержание IL-6 и IL-17A в сыворотке крови пациентов 1-й группы было достоверно ниже, чем во 2-й ( $p = 0,047$  и  $p = 0,049$  соответственно). Концентрация IL-1 $\beta$  в КВВ у пациентов 1-й группы была существенно выше, чем во 2-й группе ( $p = 0,019$ ). В 1-й группе 40% больных и 79% во 2-й перенесли COVID-19-ассоциированную пневмонию. Постковидный пневмофиброз зарегистрирован в 19 и 62% случаев соответственно. В 1-й группе прослеживалась взаимосвязь между содержанием IL-17A и IL-6 в крови ( $R_s = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), во 2-й группе – между содержанием IL-17A и IL-6 в крови ( $R_s = 0,32$ ;  $p = 0,025$ ), а также между максимальной объемной скоростью на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС<sub>75</sub>), отражающей проходимость мелких бронхов, и уровнем IL-6 ( $R_s = -0,32$ ;  $p = 0,023$ ) и IL-1 $\beta$  ( $R_s = 0,49$ ;  $p = 0,021$ ).

**Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19, по мере нарастания степени тяжести БА наблюдалось увеличение содержания цитокинов Th1/Th17. Высокие концентрации IL-17A и Th17-связанных IL-1 $\beta$  и IL-6, активирующих нейтрофильное воспаление, могут повышать риск системного воспаления и развития пневмофиброза.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, COVID-19, цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17A, Th1/Th17-индуцированное 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 ДНЦ ФПД (протокол № 137 от 24.05.2022).

**Для цитирования:** Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Перельман Ю.М. Цитокины Th1/Th17 иммунного ответа у больных бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной болезни 2019. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-96-104>.

## Th1/Th17 cytokines of the immune response in patients with bronchial asthma after COVID-19

Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Gassan D.A., Perelman J.M.

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration  
22 Kalinin St., 675000 Blagoveshchensk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the content of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in exhaled breath condensate (EBC) and interleukin 6 (IL-6) and 17A (IL-17A) in the blood serum of patients with bronchial asthma who experienced COVID-19 of varying severity.

**Materials and methods.** We examined 124 adult asthma patients of both sexes 6–12 months after COVID-19. The design included a general examination to determine the objective status of patients, asthma severity and control, assessment of the lung function, and measurement of IL-1 $\beta$  in EBC and IL-6, IL-17A in the serum of peripheral blood.

**Results.** The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 90 patients with mild persistent asthma. Group 2 included 34 patients with moderate asthma. The content of IL-6 and IL-17A in the blood serum of patients in group 1 was significantly lower than in group 2 ( $p = 0.047$  and  $p = 0.049$ , respectively). The concentration of IL-1 $\beta$  in the EBC of patients in group 1 was significantly higher than in group 2 ( $p = 0.019$ ). COVID-19-associated pneumonia was experienced by 40% of patients in group 1 and by 79% of patients in group 2. Post-COVID pulmonary fibrosis was registered in 19 and 62% of cases, respectively. In group 1, a relationship was revealed between the content of IL-17A and IL-6 in the blood ( $R_s = 0.69$ ;  $p < 0.001$ ). In group 2, a correlation was found between the content of IL-17A and IL-6 in the blood ( $R_s = 0.32$ ;  $p = 0.025$ ), as well as between the forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity (FEF<sub>75</sub>), reflecting the patency of small bronchi, and the levels of IL-6 ( $R_s = -0.32$ ;  $p = 0.023$ ) and IL-1 $\beta$  ( $R_s = 0.49$ ;  $p = 0.021$ ).

**Conclusion.** In patients who experienced COVID-19, a rise in the content of Th1/Th17 cytokines was observed as the severity of asthma increased. High concentrations of IL-17A and Th17-associated IL-1 $\beta$  and IL-6, which activate neutrophilic inflammation, may increase the risk of systemic inflammation and the development of pulmonary fibrosis.

**Keywords:** bronchial asthma, COVID-19, cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-17A, Th1/Th17-induced inflammation.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious 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 Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (Minutes No. 137 dated May 24, 2022).

**For citation:** Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Gassan D.A., Perelman J.M. Th1/Th17 cytokines of the immune response in patients with bronchial asthma after COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-96-104>.

## ВВЕДЕНИЕ

В исследованиях, посвященных изучению коморбидности бронхиальной астмы (БА) и COVID-19, отмечается, что пожилой возраст, большое количество сопутствующих заболеваний, а также эозинопения и лимфопения существенно увеличивают подверженность к инфицированию коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [1]. Как предполагается, сахарный диабет и гипертония могут повышать экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), тогда как

использование ингаляционных кортикостероидов способствует снижению экспрессии этого фермента, что затрудняет проникновение SARS-CoV-2 в эпителий [2]. Значимыми факторами летальности среди пациентов с COVID-19 и БА называют наличие в анамнезе обострения астмы в течение года, предшествовавшего заболеванию COVID-19, и увеличение степени тяжести БА [3].

Обращает на себя внимание факт повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2 больных с неаллергической формой БА, часто она сопряжена с тяжелым течением COVID-19, потребностью в

проведении интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и (или) фатальным исходом [4, 5], что находит объяснение в более высоком, чем у пациентов с аллергическим фенотипом БА, уровне экспрессии ACE2 [6, 7].

Критическое течение COVID-19, обусловленное цитопатическим действием SARS-CoV-2 на клетки-мишени, экспрессирующие рецепторы ACE2 и ко-рецепторы – трансмембранную сериновую протеиназу TMPRSS2 и катепсин-L, приводит к высвобождению молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, и сопровождается развитием клеточного пироптоза. Генерация многочисленных медиаторов воспаления, активация нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных «ловушек» (NET), способствующих гибели эпителия легких, развитие синдрома активации макрофагов (MAS), гипервоспаления и «цитокинового шторма» связаны с гиперпродукцией, среди других провоспалительных цитокинов, интерлейкин (IL)1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 [8–10]. У больных неаллергической астмой IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 выступают центральными регуляторами Th2/Th17 или Th1/Th17 паттернов воспаления с преобладанием нейтрофильной инфильтрации бронхов [11]. При тяжелом неконтролируемом течении БА неатопического фенотипа у пациентов доминирует развитие Th1/Th17 иммунного ответа, увеличение в дыхательных путях продукции провоспалительных цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта, потенцирующих ремоделирование и обструкцию бронхов, вызывающую падение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) [12, 13].

Поскольку IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 играют ведущую роль как в развитии системного воспаления и осложнений у больных COVID-19, так и в формировании Th1/Th17 иммунного ответа у пациентов с БА, в прогностическом аспекте определенный интерес представляет изучение профиля данных цитокинов у пациентов при сочетании двух указанных заболеваний.

Цель работы: исследовать содержание интерлейкина IL-1 $\beta$  в конденсате выдыхаемого воздуха и IL-6 и IL-17A в сыворотке крови у больных БА разной степени тяжести, переболевших COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Взрослые пациенты с БА ( $n = 124$ ) спустя 9–12 мес после перенесенной инфекции COVID-19 были включены в одноцентровое наблюдательное поперечное когортное исследование. При постановке диагноза БА опирались на коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (J45) и критерии Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA) [14].

Перенесенную пациентом вирусную инфекцию COVID-19 выявляли на основании выписки из документов, где подтверждалась верификация РНК SARS-CoV-2 в биоматериале мазков из ротоглотки и (или) носоглотки методами амплификации нуклеиновых кислот либо антигена SARS-CoV-2 при иммунохроматографическом анализе. Диагноз COVID-19 формировался в соответствии с действовавшей на момент обследования версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Набор клинического материала проводился в 2022–2023 гг. при обращении пациентов за консультацией в Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД). Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 2013), Федеральным законом 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 137 от 24.05.2022).

Критерии включения: взрослые лица обоего пола; диагноз БА по коду МКБ-10 (J45.1, J45.8, J45.9), персистирующая форма легкой и средней степени тяжести; в анамнезе заболевание COVID-19 разной степени тяжести, подтвержденное лабораторными методами; срок обращения спустя 9–12 мес после окончания терапии по поводу COVID-19; умеющие технически правильно выполнять маневры при инструментальном тестировании; подписавшие информированное согласие на обследование.

Критерии невключения: БА по коду МКБ10 (J45.0); тяжелая степень БА; наличие коморбидной патологии и лекарственной терапии, способной привести к искажению результатов исследования собранного биологического материала; не заинтересованные и не подписавшие информированное согласие.

Дизайн работы: отбор пациентов на этапе обращения в ДНЦ ФПД, общий осмотр с определением объективного статуса больных, степени тяжести заболевания БА, уровня контроля над болезнью; оценка вентиляционной функции легких; забор биологических жидкостей – периферической крови, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ).

Распределение больных в группы проводили после завершения набора материала по степени тяже-

сти заболевания. В 1-ю группу вошли 90 человек с легкой персистирующей БА, во 2-ю группу 34 пациентов со среднетяжелым течением болезни. Основная клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

## Основные клинические параметры пациентов с БА

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Возраст, годы, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	42 [31; 53]	50 [49; 65]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	26,6 [23,2; 30,5]	29,3 [26,1; 32,7]	0,007
Пол (муж/жен), %	49/51	44/56	>0,05
Доля курящих пациентов, %	22	38	< 0,05; $\chi^2 = 4,6$
ИК, пачка/лет, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	12 [5; 20]	17 [3; 30]	>0,05
АСТ, баллы, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	18 [15; 21]	12 [10; 13]	0,002
АСQ5, баллы, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	2,0 [1,0; 3,0]	2,8 [2,4; 3,2]	0,057
SaO <sub>2</sub> , %, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	97 [96; 98]	96 [94; 97]	<0,001
IgE, МЕ/мл, <i>Me</i> [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]	32 [13; 74]	160 [48; 266]	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИК – индекс курильщика; АСТ – тест по контролю над астмой; АСQ-5 – вопросник по контролю симптомов над астмой; SaO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; IgE – иммуноглобулин E; *p* – уровень различий показателей между 1-й и 2-й группой (здесь и далее).

Объективизацию клинических симптомов БА проводили, используя валидизированные вопросники Asthma Control Test (АСТ) и Asthma Control Questionnaire (АСQ5). Функцию внешнего дыхания оценивали по данным спирометрического исследования с использованием электронного спирографа Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), оснащенного ультразвуковым датчиком регистрации потока по технологии ndd True Flow. Измеряли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>, максимальные скорости на уровне 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> соответственно), среднюю скорость на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>). При измерении и анализе регистрируемых параметров опирались на методическое руководство по проведению исследований, интерпретации результатов и стандартов качества, рекомендованных Российским респираторным обществом, и согласованными стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS) [15, 16].

Полученные у больного фактические показатели соотносили с должными значениями (ЕССC), разработанными для лиц старше 18 лет. Обратимость обструктивных нарушений оценивали по данным

бронходилатационной пробы, для этих целей использовали  $\beta_2$ -агонист короткого действия (сальбутамол 400 мкг) [15]. Дополнительно больным 1-й группы с ОФВ<sub>1</sub> более 75% с целью верификации холодовой гиперреактивности дыхательных путей проводили бронхопровокационный тест 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным ( $-20^\circ\text{C}$ ) воздухом (ИГХВ) [17].

Сбор образцов КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) до 12.00 однократно либо последовательно до и после проведения пробы ИГХВ. Перед процедурой сбора конденсата больной двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, после чего, присоединившись к загубнику, при спокойном дыхании (20 мин) вентилировал воздух через аппарат, носовое дыхание перекрывалось клипсой. По окончании сбора емкость с биологическим материалом извлекали из устройства. После оттаивания жидкий конденсат при помощи пипеточного одноканального дозатора Лайт ДПОП-1-100-1000 (Thermo scientific) фасовали по 1 000 мкл в стерильную пластиковую пробирку типа «Эппендорф» (1,5 мл), которую закрывали герметично крышкой, сразу помещая в морозильную камеру при температуре  $\sim -80^\circ\text{C}$ , где хранили до проведения биохимических исследований не более 2 нед. В КВВ определяли концентрацию IL-1 $\beta$  (фг/мл) коммерческими наборами LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2 на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США).

Периферическую кровь забирали однократно из средней локтевой вены в утренние часы (до 9.00). Венозную кровь объемом 2 мл собирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания, инкубировали 30 мин (условия лаборатории), после чего центрифугировали в режиме 3 000g 10 мин при температуре 4 °C. Полученную сыворотку хранили при  $-20^\circ\text{C}$  до момента анализа. Концентрации цитокинов IL-6 и IL-17A (пг/мл) определяли коммерческими наборами LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2 на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США).

Статистический анализ проводили, используя программу «Автоматизированная система диспансеризации» (Россия) [18]. Оценивали соответствие признака закону нормального распределения по критериям Колмогорова – Смирнова, Пирсона – Мизеса, асимметрии и эксцесса. При сравнении двух независимых выборок применяли критерий *t* (Стьюдента) при условии нормальности рядов и гомогенности

дисперсий групп сравнения по критерию Фишера либо использовали *U*-критерий Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, если ряд отличался от нормального. При сравнении двух зависимых выборок использовали парный критерий Вилкоксона. Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения  $M \pm SD$ , медианы и межквартильного интервала  $Me [Q_1; Q_3]$ . Частоты альтернативного распределения качественных признаков оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Связь между двумя случайными величинами определяли, используя непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (*Rs*). Критический уровень значимости *p* принимали менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе профиля цитокинов в крови, участвующих в формировании Th1/Th17 иммунного ответа у больных БА, найдено преобладание содержания IL-6 и IL-17A во 2-й группе по сравнению с 1-й (табл. 2). Одновременно с этим во 2-й группе пациентов зарегистрированы достоверно более низкие значения IL-1β в КВВ, чем в 1-й группе (рис.).

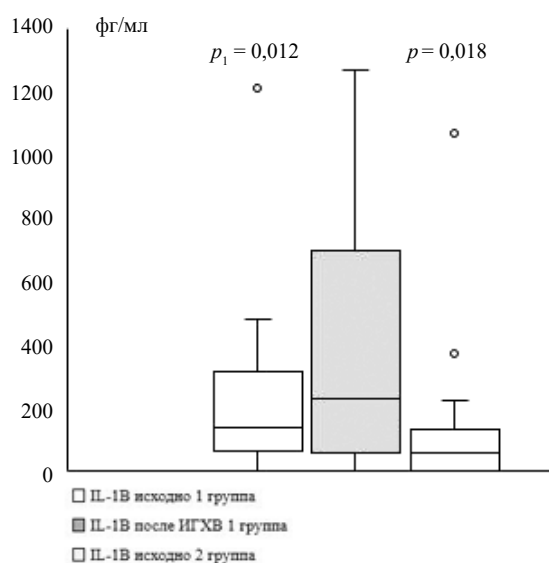


Рисунок. Содержание IL-1β в конденсате выдыхаемого воздуха, фг/мл: *p* – уровень различий показателя (*U*-критерий Манна – Уитни) у лиц 1-й и 2-й групп; *p*<sub>1</sub> – значимость различий показателя (парный критерий Вилкоксона) у больных 1-й группы до и после пробы изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом

Обращает на себя внимание и тот факт, что у пациентов, которым была выполнена проба ИГХВ, содержание IL-1β увеличивалось после теста, что могло свидетельствовать об активном участии данного цитокина в формировании острого ответа на холодовую бронхопровокацию (см. табл. 2). Это подтверждают и проведенные

нами ранее исследования, где была показана ассоциация IL-1β с неатопическим фенотипом астмы, холодной гиперреактивностью дыхательных путей и вероятным формированием Th1/Th17 иммунного ответа, в регуляции которого участвует данный цитокин [19].

Таблица 2

Содержание IL-6 и IL-17A в периферической крови пациентов с БА, пг/мл, <i>Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]</i>			
Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
IL-6	6,70 [5,10; 11,92]	10,20 [5,40; 17,60]	0,047
IL-17A	0,14 [0,04; 0,36]	0,28 [0,18; 0,46]	0,049

При оценке клинико-функциональных данных установлено, что пациенты 2-й группы хуже контролировали симптомы заболевания, чем пациенты 1-й группы (см. табл. 1). В обеих группах зарегистрированы невысокие медианные значения Asthma Control Test (ACT). Среди лиц 1-й группы у 60% больных БА выявлена впервые и требовала терапевтической коррекции, у 16% – отсутствовал контроль над заболеванием, лишь в 24% случаев наблюдалось частично контролируемое течение болезни. У 36% больных 1-й группы выявлен бронхоспазм на ингаляцию холодного воздуха при пробе ИГХВ. У пациентов 2-й группы в 50% случаев наблюдалось обострение БА, в 30% случаев – неконтролируемое течение болезни и только в 20% – частично контролируемое течение. Следует отметить, что 40% лиц 1-й и 79% 2-й группы перенесли ковид-ассоциированную пневмонию. По результатам проведенной мультиспиральной компьютерной томографии у 62% больных 2-й группы был зарегистрирован постковидный двусторонний пневмофиброз, носящий полисегментарный характер. Очаги пневмофиброза прослеживались также у 19% больных 1-й группы. Сравнение основных параметров кривой «поток – объем» форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) и проходимости дистальных бронхов (МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> и СОС<sub>25-75</sub>) свидетельствовало о существенном ухудшении функции внешнего дыхания у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы (табл. 3).

Таблица 3

Параметры кривой «поток – объем» форсированного выдоха и изменение ОФВ <sub>1</sub> (ΔОФВ <sub>16s</sub> ) после ингаляции β <sub>2</sub> -агониста короткого действия, <i>M ± SD</i>			
Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	94,3 ± 11,4	71,1 ± 22,2	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ %	74,7 ± 7,6	64,9 ± 9,9	<0,001
МОС <sub>50</sub> , % долж.	62,0 ± 33,2	42,8 ± 20,4	<0,001
МОС <sub>75</sub> , % долж.	51,0 ± 30,3	35,7 ± 17,5	<0,001
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	58,0 ± 27,5	41,2 ± 18,7	0,007
ΔОФВ <sub>16s</sub> , %, <i>Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]</i>	7 [3; 12]	17 [3; 23]	0,004

Несмотря на полученные среднегрупповые значения  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  у лиц с легкой формой БА, которые располагались в диапазоне нормы, при проведении индивидуального анализа отмечено, что 18% больных имели  $ОФВ_1$  ниже 80% должного и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  ниже 0,7. Дополнительно к этому у 17% больных прослеживалась изолированная обструкция мелких дыхательных путей. У 27% больных 1-й группы и 57% лиц 2-й группы выявлена высокая лабильность бронхов ( $ΔОФВ_{16л}$ ), превышавшая 12% по данным пробы с сальбутамолом. Два пациента реагировали на короткодействующий бронхолитик парадоксальным падением  $ОФВ_1$  на 11 и 30%.

По данным корреляционного анализа выявлена значимая связь между содержанием цитокинов в КВВ, сыворотке крови и нарушением функции внешнего дыхания. В 1-й группе прослеживалась зависимость между количеством  $IL-17A$  в крови и реакцией бронхов ( $ΔОФВ_1$ ) на пробу ИГХВ ( $R_s = -0,40; p = 0,047$ ), а также уровнем  $IL-6$  ( $R_s = 0,69; p < 0,001$ ). Во 2-й группе помимо прямой корреляции между содержанием  $IL-17A$  и  $IL-6$  в крови ( $R_s = 0,32; p = 0,025$ ), которая присутствовала и у лиц 1-й группы, была найдена взаимосвязь показателя проходимости мелких бронхов  $МОС_{75}$  с  $IL-6$  ( $R_s = -0,32; p = 0,023$ ) и  $IL-1β$  ( $R_s = 0,49; p = 0,021$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить, что индуцированный  $IL-1β$  синтез цитокинов  $IL-17$  типа ( $IL-17A$  и  $IL-17F$ ), приоритетной функцией которого является рекрутинг и активация нейтрофилов, способствует мобилизации нейтрофильного компонента не  $Th2$ -опосредованного воспаления при БА [20, 21]. Как полагает ряд авторов,  $IL-1β$  играет ведущую роль в поляризации  $CD4+T$ -клеток в субпопуляцию  $CD4+T$ -хелперов 17, при этом роль усиления принадлежит  $IL-6$  [22]. Кроме того, зависимость от  $IL-1β$  продукция  $IL-17$  связана со стимуляцией врожденных иммунных клеток, относящихся к специфическим минорным субпопуляциям ( $γδ$ -Т-клетки и лимфоидные клетки врожденного иммунитета  $ILC3$ ), которые формируются в процессе иммунного ответа на внедрение патогена и обладают способностью синтезировать  $IL-17$  в целях поддержания иммунного гомеостаза, преимущественно в слизистых оболочках [23].

Согласно другому мнению,  $IL-1β$  дополнительно усиливает функцию  $IL-6$ , имеющую решающее значение для дифференцировки  $Th17$  [24]. Индуцируя экспрессию в  $CD4+T0$  ключевого для  $Th17$  фактора транскрипции  $RORγt$  и родственного ему  $RORα$ , содержание которых связано с активностью  $STAT3$ ,  $IL-6$ , действуя через тирозиновые остатки сигналь-

ного преобразователя (субъединицы рецептора  $IL-6R$ )  $gp130$ , активирует  $STAT3$  [25]. Активация сигнального пути  $IL-6-gp130/STAT3$  рассматривается в качестве  $IL-6/STAT3$ -зависимого механизма нейтрофильного воспаления легких, делающего его компоненты перспективными терапевтическими мишенями при БА [26].

Наиболее часто нейтрофильное воспаление связано с высоким уровнем  $IL-17A$ , первичного эффекторного хемоаттрактанта для нейтрофилов линии  $Th17$ , экспрессируемого клетками  $Th17$  и  $ILC3$  и считающегося фактором риска развития тяжелой формы БА [21, 27]. К провоспалительным  $IL-17A$ -целевым цитокинам и хемокинам, ассоциирующимся с активацией критического для развития хронического воспаления дыхательных путей транскрипционного фактора  $NF-κB$ , относят  $IL-6$ ,  $IL-1β$ ,  $IL-8$ ,  $GM-CSF$  [23]. Последний повышает выживаемость, адгезию, перемещение и фагоцитоз нейтрофилов, образование NET, стимулирует секрецию моноцитами или макрофагами  $IL-6$ , а также  $IL-23$ , участвующего в экспрессии  $RORγt$ , необходимого для дифференцировки клеток  $Th17$ , и  $CCL17/TARC$ , основного хемокина для мобилизации этих клеток в дыхательные пути [23, 28, 29].

В своем исследовании мы получили тесную связь утяжеления астмы и нарушения функции легких с содержанием в периферической крови  $IL-17A$  и функционально связанного с  $Th17$   $IL-6$ , более высокие значения которых присутствовали в группе больных со среднетяжелой формой заболевания. Вполне допустимо говорить о причастности  $IL-17A$  и  $IL-6$  к такому характеру течения болезни, что могло быть обусловлено мобилизацией нейтрофилов в воспалительный инфильтрат дыхательных путей, вызванной усилением продукции данных цитокинов. Ряд публикаций на эту тему подтверждает связь между увеличением количества нейтрофилов, инфильтрирующих бронхи, и высоким содержанием  $IL-17A$  в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, бронхобиоптатах (в эпителиоцитах, субэпителиальном слое слизистой оболочки, лейомиоцитах) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неатопической стероидорезистентной формой БА [13, 21, 27].

Ранее была показана прямая корреляция между числом  $Th17$ -клеток, присутствующих в периферической крови, мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, с тяжестью ремоделирования дыхательных путей у больных БА [24]. Высокое содержание  $IL-17A$  и  $IL-6$  у пациентов 2-й группы, сопровождаемое вероятной эскалацией бронхиального воспаления за счет возможной мобилизации нейтрофилов и синтеза провоспалительных цитокинов, могло ока-

зывать негативное влияние на барьерную функцию бронхов и стимулировать ремоделирование дыхательных путей, утяжеляющее течение БА. Степень тяжести БА является фактором, способствующим утяжелению инфекционного процесса при заражении пациентов SARS-CoV-2. Среднетяжелое и тяжелое течение БА расценивается как предиктор неблагоприятного прогноза COVID-19: имеются указания на значительно более высокую долю смертей среди таких больных по сравнению с пациентами с легким течением болезни (13,8% против 5,5%;  $p = 0,006$ ) [3].

По результатам проведенной мультиспиральной компьютерной томографии мы обнаружили достаточно большое число лиц с постковидным пневмофиброзом, особенно среди больных со средней степенью тяжести заболевания. Фибротические изменения легочной ткани следует рассматривать в связи с развитием и исходом полиморфно-клеточного воспаления, пронизанного распадающимися нейтрофилами, как следствие организации фокусов экссудативной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Вполне допустимо, что имеющееся у больных БА до заражения SARS-CoV-2 нейтрофильное воспаление дыхательных путей, опосредованное активацией цитокинов Th1/Th17 иммунного ответа, могло явиться причиной более тяжелого поражения легких при COVID-19.

О значении нейтрофильной инфильтрации как важного структурного компонента экссудативной пневмонии свидетельствуют данные аутопсийного исследования умерших от COVID-19 [30]. При микроскопическом исследовании легких в большинстве случаев прослеживалась выраженная инфильтрация межальвеолярных перегородок нейтрофилами и мононуклеарами. В просветах альвеол, на внутренней поверхности которых обнаруживались гиалиновые мембраны, содержался обильный фибринозно-гнойный экссудат, насыщенный макрофагами. Наблюдалась реактивная гиперплазия и десквамация альвеолярного эпителия, в легочном интерстиции отмечались тромбоз и гиалиноз кровеносных сосудов, пролиферация фибробластов, в бронхиолах – явления острого гнойного бронхоолита с разрушением и метаплазией бронхиолярного эпителия.

Нейтрофилия, наряду с эозинопенией, лимфопенией и высоким содержанием в периферической крови С-реактивного белка, называется в числе потенциальных предикторов пневмофиброза и перспективы долгосрочного ухудшения легочной функции у пациентов с COVID-19. К другим индикаторам, связанным с риском развития фиброзного ремоделирования и аномальной остаточной функции легких, относят возраст инфицированных

SARS-CoV-2, тяжесть течения инфекции в сочетании с хроническими заболеваниями внутренних органов, длительность пребывания госпитализированных пациентов в отделении интенсивной терапии, искусственную вентиляцию легких и маркеры гипервоспаления [31].

Если допустить наличие повышенных концентраций IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17A у пациентов с БА до заболевания COVID-19, вполне вероятным представляется участие данных цитокинов в развитии повреждения легких, пневмонии и гипервоспаления, инициированных SARS-CoV-2. При осложненном течении COVID-19 цитопатический эффект SARS-CoV-2 служит триггером для высвобождения из клеток-мишеней молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP). Высвобождающиеся поверхностные гликопротеины, аденозинтрифосфорная кислота, нуклеиновые кислоты распознаются соседними эпителиоцитами, эндотелиоцитами и макрофагами, стимулируют развитие пироптоза – высоковоспалительной формы запрограммированной гибели клеток, сопровождающейся гиперпродукцией IL-1 $\beta$ .

Дефекты апоптоза, вызванные снижением цитолитической активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов, могут пролонгировать выживание клеток, инфицированных вирусом, аккумуляцию в легких чрезмерно активированных иммунных клеток, продолжительность взаимодействия клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к генерации провоспалительных цитокинов, «цитокиновому шторму» и развитию синдрома активации макрофагов [8, 10]. IL-1 $\beta$  и IL-6 выступают ключевыми индукторами гипервоспаления и MAS, проявляющегося активацией, неконтролируемой экспансией и персистенцией макрофагов, массивной секрецией цитокинов, индукцией их синтеза миелоидными клетками, гемофагоцитозом, фибринолитической коагулопатией и полиорганной недостаточностью [10, 32]. К патогенетическим механизмам, предрасполагающим к развитию MAS, относится гиперактивация нейтрофилов, вызванная привлечением гранулоцитов в очаг воспаления аттрактантами – IL-7, IL-8, IFN $\gamma$ , IP-10, а также IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, принадлежащими к субпопуляции Th1/Th17. Дегрануляция нейтрофилов и формирование большого количества NET способствуют эскалации воспаления, повреждению эндотелия сосудов легких и внутренних органов с развитием микротромбозов. NET индуцируют экспрессию макрофагами IL-1 $\beta$ , одного из главных медиаторов MAS, который, в свою очередь, активизирует развитие нейтрофильной инфильтрации легких, нейтрофилию и образование NET [9, 10].

Таким образом, Th1/Th17-зависимая активация нейтрофильного компонента хронического воспалительного инфильтрата дыхательных путей у больных БА с наибольшей вероятностью способствует в ходе течения COVID-19 усугублению острого повреждения легких, закладывая основу для последующего замещения респираторной ткани фиброзной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных БА, перенесших COVID-19, по мере утяжеления астмы наблюдается увеличение содержания Th1/Th17 цитокинов в крови. Если у пациентов с легким течением болезни уровень IL-1 $\beta$  в КВВ можно объяснить сопряженностью и активацией Th1/Th17-иммунного ответа, регулируемого данным цитокином и участием в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей, то у пациентов со среднетяжелой БА усиление продукции IL-6 и IL-17A ассоциировалось с ухудшением проходимости мелких бронхов, потерей контроля над болезнью и, предположительно, с активацией нейтрофильного звена воспаления дыхательных путей. Высокие концентрации IL-17A и Th17-связанных IL-1 $\beta$  и IL-6 могут повышать риск системного воспаления и развития пневмофиброза.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.
- Broadhurst R., Peterson R., Wisnivesky J.P., Federman A., Zimmer S.M., Sharma S. et al. Asthma in COVID-19 hospitalizations: An overestimated risk factor? *Annals ATS*. 2020;17(12):1645–1648. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202006-613RL.
- Lee S.C., Son K.J., Han C.H., Jung J.Y., Park S.C. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci. Rep.* 2020;10(1):21805. DOI: 10.1038/s41598-020-77791-8.
- Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- Слесарева Е.Г., Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А. Влияние бронхолегочных заболеваний на течение и исход COVID-19: обзор литературы. *Juvenis Scientia*. 2024;10(4):19–28. DOI: 10.32415/jscientia\_2024\_10\_4\_19-28.
- Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):203–206. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Савушкина И.А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(9):6–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14.
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C. et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J. Exp. Med.* 2020;217(12):e20201129. DOI: 10.1084/jem.20201129.
- Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворянская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):51–66. DOI: 10.15690/vramn1410.
- Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения. *Астма и аллергия*. 2019;(3):3–7.
- Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy*. 2018;11:267–281. DOI: 10.2147/JAA.S153097.
- Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019;68(2):143–149. DOI: 10.1016/j.alit.2018.11.006.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (2024 update). Accessed August 15, 2025. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-2024-strategy-report\\_24\\_05\\_22-WMSA.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-2024-strategy-report_24_05_22-WMSA.pdf)
- Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023;33(3):307–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022;60(1):2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Гиперреактивность дыхательных путей. В кн.: Респираторная медицина: руководство; под ред. А.Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ПульмоМедиа, 2024;1:330–348. DOI: 10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-330-348.
- Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014.
- Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Предикторная роль ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  при формировании клеточного воспаления бронхов у пациентов с бронхиальной астмой в ответ на ингаляционное воздействие холодного воздуха. *Иммунология*. 2024;45(1):58–67. DOI: 10.33029/1816-2134-2024-45-1-58-67.
- Wu J.H., Li X., Huang B., Su H., Li Y., Luo D.J. et al. Pathological changes of fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lungs: report of 10 cases by postmortem needle autop-

- sy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(6):568–575. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200405-00291.
21. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;44(5):1319–1331. DOI: 10.1183/09031936.00002314.
  22. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007;8(9):942–949. DOI: 10.1038/ni1496.
  23. Костарева О.С., Габдулхаков А.Г., Коляденко И.А., Гарбер М.Б., Тищенко С.В. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени. *Успехи биологической химии.* 2019;59:393–418. URL: [https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2019/01/Kostareva\\_et\\_al.pdf](https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2019/01/Kostareva_et_al.pdf)
  24. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T. et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(12):1174–1181. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.019.
  25. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F. et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.* 2007;19(6):695–702. DOI: 10.1093/intimm/dxm045.
  26. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И. и др. Влияние локального подавления экспрессии гена *Stat3* на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах. *Иммунология.* 2021;42(6):600–614. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614.
  27. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013:986789. DOI: 10.1155/2013/986789.
  28. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020;11:761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.
  29. Lee K.M.C., Achuthan A.A., Hamilton J.A. GM-CSF: A promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther.* 2020;9:225–240. DOI: 10.2147/ITT.S262566.
  30. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(4):790–798. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
  31. Huang W., Wu Q., Chen Z., Xiong Z., Wang K., Tian J. et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J. Infect.* 2021;82(2):e5–e7. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.027.
  32. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front. Immunol.* 2019;1(10):119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119.

## Вклад авторов

Приходько А.Г. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Пирогов А.Б. – анализ и обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, написание статьи. Гассан Д.А. – проведение биохимических исследований. Перельман Ю.М. – проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение для публикации рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи.

## Информация об авторах

**Приходько Анна Григорьевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [prih-anya@ya.ru](mailto:prih-anya@ya.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

**Пирогов Алексей Борисович** – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

**Гассан Дина Анатольевна** – канд. мед. наук, зав. лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [dani-shi@mail.ru](mailto:dani-shi@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>

**Перельман Юлий Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

(✉) Перельман Юлий Михайлович, [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru)

Поступила в редакцию 26.08.2025;  
одобрена после рецензирования 24.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025

УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-105-112>

## Факторы риска когнитивного снижения у пациентов в отдаленном периоде коронарного шунтирования

Сырова И.Д.<sup>1</sup>, Тарасова И.В.<sup>1</sup>, Трубникова О.А.<sup>1</sup>, Соснина А.С.<sup>1</sup>,  
Иванов В.И.<sup>2</sup>, Барбараш О.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, б-р им. академика Л.С. Барбараша, 6

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ) Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Выявление факторов риска снижения когнитивных функций через 5–7 лет после КШ, а также разработка прогностической модели, способной предсказать вероятность развития ПОКД у пациентов в отдаленном периоде КШ.

**Материалы и методы.** В наблюдательное проспективное исследование включены 146 пациентов, средний период наблюдения составил 6,4 года. Пациенты прошли общее клиническое, неврологическое и инструментальные обследования за 3–5 дней до и через 5–7 лет после операции. Нейропсихологическое тестирование включало оценку психомоторных и исполнительных функций, внимания и кратковременной памяти. Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии.

**Результаты.** Когнитивное снижение через 5–7 лет после операции выявлено у 67 (45,9%) пациентов. Установлено, что наличие стенозов сонных артерий (СА) ( $p = 0,01$ ), факт курения ( $p = 0,005$ ), низкий уровень фракции выброса левого желудочка ( $p = 0,039$ ) и высокий уровень триглицеридов ( $p = 0,011$ ) были ассоциированы с развитием когнитивного снижения через 5–7 лет после проведения КШ. Уровень чувствительности составил 0,61; специфичности – 0,82, обеспечивая успешное определение наличия или отсутствия снижения когнитивных функций, что говорит о хорошем качестве прогностической модели.

**Заключение.** Через 5–7 лет после проведения операции КШ у 46% пациентов наблюдается снижение когнитивных функций, проявляющееся в виде нейродинамических нарушений, а также ухудшения кратковременной памяти. Факторами, вошедшими в прогностическую модель, являлись стенозы СА, низкий уровень фракции выброса левого желудочка и высокий уровень триглицеридов, а также курение пациентов. Это свидетельствует о необходимости совершенствования подходов к послеоперационному наблюдению за пациентами, перенесшими кардиохирургические операции, с целью минимизации неблагоприятных неврологических последствий.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, стенозы СА, коронарное шунтирование, отдаленный послеоперационный период

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментального научного исследования № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

✉ Тарасова Ирина Валерьевна, iriz78@mail.ru

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование утверждено этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 25.01.2011).

**Для цитирования:** Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Иванов В.И., Барбараш О.Л. Факторы риска когнитивного снижения у пациентов в отдаленном периоде коронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):105–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-105-112>.

## Risk factors for cognitive decline in patients in long-term period of coronary artery bypass grafting

Syrova I.D.<sup>1</sup>, Tarasova I.V.<sup>1</sup>, Trubnikova O.A.<sup>1</sup>, Sosnina A.S.<sup>1</sup>, Ivanov V.I.<sup>2</sup>, Barbarash O.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
6 Acad. Barbarash Blvd., 650002 Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University  
22a Voroshilov St., 650000 Kemerovo, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To identify risk factors leading to a cognitive decline 5–7 years after CABG, and to develop a model for predicting the development of POCD in patients in the long-term period of CABG.

**Materials and methods.** The observational prospective study included 146 patients; average follow-up period was 6.4 years. The patients underwent general clinical, neurological, and instrumental examinations 3–5 days before and 5–7 years after surgery. Neuropsychological testing included assessment of psychomotor and executive functions, attention, and short-term memory. The method of binary logistic regression was used to build a predictive model.

**Results.** Cognitive decline was detected in 67 patients (45.9%) at 5–7 years after CABG. The presence of carotid artery (CA) stenosis ( $p = 0.01$ ), smoking ( $p = 0.005$ ), reduced left ventricular ejection fraction ( $p = 0.039$ ), and high triglyceride levels ( $p = 0.011$ ) was associated with a cognitive decline. The model's sensitivity was 0.61 and specificity was 0.82, indicating a good quality. Results indicate that the model can accurately predict the presence or absence of cognitive decline with a high level of accuracy.

**Conclusion.** Five to seven years following CABG, 46% of patients experienced a decrease in cognitive functions, manifested in the form of neurodynamic dysfunction, as well as deterioration of short-term memory. The factors included in the prognostic model were CA stenosis, reduced left ventricular ejection fraction, and high triglyceride levels, as well as smoking. The findings indicate the need to improve approaches to postoperative follow-up of patients who have undergone cardiac surgery in order to minimize adverse neurological consequences.

**Keywords:** cognitive functions, CA stenosis, coronary artery bypass grafting, long-term postoperative period

**Source of financing.** The study was carried out as part of fundamental research topic No. 0419-2022-0002 “Development of Innovative Models for Management of Cardiovascular Disease Risk Factors and Comorbidities Based on the Study of Fundamental, Clinical, and Epidemiological Mechanisms and Healthcare Management Techniques in the Industrial Region of Siberia”.

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

**Conformity with the principles of ethics.** The protocol of the study received approval by the Institutional Review Board of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases” (Minutes No. 20 dated January 25, 2011).

**For citation:** Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Sosnina A.S., Ivanov V.I., Barbarash O.L. Risk factors for cognitive decline in patients in long-term period of coronary artery bypass grafting. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):105–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-105-112>.

## ВВЕДЕНИЕ

Коронарное шунтирование (КШ) относится к числу кардиохирургических вмешательств с высоким риском осложнений, одним из которых может быть послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [1]. Она может носить как краткосрочный характер, так и сохраняться в течение длительного времени [2]. ПОКД ассоциирована с увеличением расходов на медицинское обслуживание, более длительным периодом пребывания в стационаре и повышением уровня смертности в течение года [3]. Стоит отметить, что у значительной части больных, направляемых на реваскуляризацию миокарда, выявляется хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) и они являются более уязвимыми к когнитивному снижению после операции [4]. В качестве причин нарушений когнитивных функций в когорте пациентов-кандидатов на плановую процедуру КШ называют хроническую недостаточность мозгового кровообращения и нарушение насосной функции сердца [5].

Определение модифицируемых факторов риска и механизмов, способствующих развитию ПОКД, может помочь предотвратить это опасное состояние и, как следствие, повысить эффективность лечения пациентов. Существует достаточно большое число исследований, изучавших факторы риска снижения когнитивных функций у пациентов в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [6–9]. Показано, что возраст, время искусственного кровообращения, артериальная гипертензия могут быть значимыми предикторами развития ПОКД [10]. Особенно подчеркивается роль интраоперационной гипоперфузии в развитии ПОКД [7]. Считается, что головной мозг и почки являются органами, наиболее чувствительными к изменениям артериального давления в процессе искусственного кровообращения (ИК). В то время как оптимальное церебральное перфузионное давление, которое поддерживает стабильный мозговой кровоток в условиях ИК, является предметом дискуссий [11].

Развитие и усугубление послеоперационных когнитивных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде во многом нивелируют непосредственный успех кардиохирургического вмешательства, приводя к потере трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидности и даже повышению уровня смертности [12, 13]. Полученные данные подчеркивают значимость своевременного выявления пациентов, подверженных высокому риску ПОКД как в раннем, так и в отдаленном периоде.

Однако работы, изучающие факторы риска развития и сохранения ПОКД в отдаленном послеопе-

рационном периоде КШ, встречаются редко [14, 15]. Было показано, что через 1 год после КШ предикторами стойкой ПОКД выступают возраст пациента, курение в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность и предоперационные когнитивные нарушения [15]. Тем не менее остается неясным, будут ли эти факторы иметь то же значение в долгосрочной перспективе, например, спустя 5–7 лет после проведения операции. В качестве возможных предикторов развития когнитивного снижения в отдаленном послеоперационном периоде также можно рассматривать вновь возникшие случаи инсульта и прогрессирование стенозов СА, развитие фибрилляции предсердий, а также уровень приверженности к лечению. В связи с этим целью данного исследования было выявление факторов риска снижения когнитивных функций через 5–7 лет после КШ, а также разработка прогностической модели, способной предсказать вероятность развития ПОКД у пациентов в отдаленном периоде КШ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено выборочное наблюдательное проспективное исследование по оценке неврологического и когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 5–7-летнего периода после проведения КШ, средний период наблюдения составил 6,4 года. В исследование включены 152 пациента со стабильной ИБС, находящиеся в стационарном отделении для подготовки к плановой операции. Исследование проводилось в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией 2008 г. Исследование утверждено этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (протокол № 20 от 25.01.2011). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании

Для настоящего исследования критериями включения являлись: возраст 45–69 лет, мужской пол, нормальные или скорректированные до нормального зрения и слух, плановая первичная операция КШ с применением ИК. Критерии невключения: перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговые травмы, депрессия (более 8 баллов по шкале Бека), деменция (менее 24 баллов согласно Краткой шкале оценки психического состояния (КШОПС)), стенозы сонных артерий (СА) более 50%, выраженная дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, онкозаболевания. Клинико-анамнестические данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Дооперационные клинические характеристики пациентов	
Показатель	Пациенты, $n = 152$
Возраст, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	57 [53; 61]
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	129 (85)
Стенозы сонных артерий, $n$ (%)	56 (37)
Длительность артериальной гипертензии, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	4 [2; 8]
Длительность ИБС, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	5 [3; 8]
Инфаркт миокарда в анамнезе, $n$ (%)	114 (75)
Баллы по шкале SYNTAX, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	23 [16; 28]
Число пораженных артерий (коронарная ангиография), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	2 [2; 3]
Фракция выброса левого желудочка, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	60 [51; 63]

В рамках исследования были проведены комплексные обследования пациентов, включающие в себя клиническую, неврологическую и инструментальную диагностику как до операции, так и через 5–7 лет после нее. В качестве скрининговых методов были использованы КШОПС и шкала депрессии Бека [16–18]. Для комплексного нейропсихологического тестирования с определением показателей психомоторных и исполнительных функций, внимания и кратковременной памяти использовалась программа для ЭВМ «Психофизиологический комплекс» [19]. Проводился расчет индивидуальных изменений когнитивных функций с помощью 13 параметров из общего набора тестов. Когнитивное снижение определялось по критерию «20–20»: послеоперационные показатели когнитивных функций должны быть снижены на 20% и более по сравнению с предоперационными значениями, по 20% и более показателей из использованных в исследовании.

В стационаре пациенты проходили лечение, соответствующее общим принципам терапии для пациентов с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и артериальной гипертензией. Плановая операция выполнялась в условиях ИК с использованием нормотермии и внутривенной анестезии с прополом. Продолжительность искусственного кровообращения в среднем составила  $100,2 \pm 28,2$  мин, а время пережатия аорты –  $62,8 \pm 16,86$  мин. Среднее количество установленных шунтов –  $2,6 \pm 0,71$ . В ходе хирургического вмешательства осуществлялся непрерывный инвазивный контроль гемодинамики, а также церебральная оксиметрия (INVOS-3100, SOMANETICS, США). Амбулаторное наблюдение по месту жительства велось за всеми пациентами после выписки из стационара.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics

21. Результаты анализа представлены в виде медианы и межквартильного интервала  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$  для непрерывных переменных, значений и процентных долей  $n$  (%) – для категориальных переменных. Для установления статистических различий использовались тесты  $\chi^2$  Пирсона и Вилкоксона.

Для построения прогностической модели применяли метод бинарной логистической регрессии, вычислялись коэффициенты регрессии. Использовалось регрессионное уравнение  $y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i$ , где  $y$  – переменная принимает два значения: 0 – нет события; 1 – есть событие;  $a$  – константа;  $b_i$  – коэффициенты регрессии;  $X_i$  – переменные. Определялась вероятность когнитивного снижения:  $P = 1 / (1 + e^{-y})$ , где  $P$  – прогнозируемая вероятность,  $e$  – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718. Для оценки валидности использовался метод, основанный на доле (%) правильно переклассифицированных случаев и критерии Somers'D. Для проверки общей согласованности модели с реальными данными использовался критерий согласия Хосмера – Лемешова. Статистически значимыми считались различия на уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование результатов клинических обследований выявило, что спустя 5–7 лет после КШ у 8 пациентов (5,3%) был диагностирован инфаркт миокарда, а у 7 (4,6%) – инсульт. У большинства участников исследования была выявлена ХСН не выше II функционального класса (ФК) (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Пациенты, $n = 152$		$p$
	До операции	Через 5 лет	
Стенокардия I–II класса	86 (57)	30 (20)	0,0004
Стенокардия III класса	33 (22)	5 (3)	< 0,0001
ХСН I–II класса	116 (77)	146 (96)	0,001
ХСН III класса	36 (24)	6 (4)	0,0007
Фибрилляция предсердий	5 (3)	12 (8)	0,1
Сахарный диабет 2-го типа	21 (14)	39 (26)	0,002
Стенозы СА	56 (37)	86 (57)	0,0001

В комплексном нейропсихологическом тестировании с использованием компьютерной программы STATUS PF через 5–7 лет после КШ из 152 смогли принять участие 146 человек. До операции 3 человека выбыли, не набрав должное количество баллов по шкалам КШОПС и Бека; еще 3 пациента не смогли пройти комплексное нейропсихологическое тестирование из-за когнитивных нарушений после ОНМК и развившейся деменции. Когнитивное снижение, опре-

деленное как  $\geq 20\%$  уменьшение послеоперационных когнитивных показателей по сравнению с предоперационным уровнем в  $\geq 20\%$  тестов из всей тестовой батареи, через 5–7 лет после операции выявлено у 67 (45,9%) пациентов. Наиболее частое ухудшение послеоперационных показателей наблюдалось при выполнении тестов нейродинамики (психомоторная скорость и исполнительные функции) и кратковременной памяти. В домене нейродинамики увеличение числа пропущенных сигналов выявлено у 60,9% больных. В тестах, исследующих кратковременную память (запоминание чисел, слогов, слов), ухудшение произошло более чем у 20% пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Частота $\geq 20\%$ когнитивного снижения показателей в отдаленном послеоперационном периоде, <i>n</i> (%)		
Когнитивный домен	Показатель	Пациенты, <i>n</i> = 146
Нейродинамика	Средняя экспозиция	24 (16,4)
	Ошибки	57 (39,0)
	Пропущенные сигналы	89 (60,9)
Внимание	Корректурная проба Бурдона, обработанные знаки:	
	– на 1-й мин	12 (8,2)
	– на 4-й мин	11 (7,5)
Память	Тест на запоминание 10 чисел	31 (21,2)
	Тест на запоминание 10 слогов	30 (20,6)
	Тест на запоминание 10 слов	36 (24,7)

Следующим этапом исследования стало выявление наиболее значимых факторов риска развития когнитивного снижения через 5–7 лет после перенесенного КШ. Для этого были отобраны пациенты с когнитивным снижением через 5–7 лет после операции (*n* = 67) и без когнитивного снижения (*n* = 79).

В анализ были включены предикторы, потенциально способные повлиять на развитие когнитивного снижения. В их число вошли: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), пожилой возраст, курение, анамнез артериальной гипертензии, сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%, стенозы СА, сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, фибрилляция предсердий, соблюдение четырехкомпонентной схемы лечения ИБС, достижение целевых показателей артериального давления, показатели липидного обмена и глюкозы в сыворотке крови и достижение их целевых значений.

Возможные предикторы, выявленные как до операции, так и при обследовании через 5–7 лет после КШ, были рассмотрены как в исходном виде, так и в виде биномиальных переменных. Построение регрессионной модели осуществляли методом пошагового включения. В итоге в качестве наиболее значимых факторов когнитивного снижения данным методом были выделены: ОНМК, стенозы СА, имеющиеся через 5–7 лет после КШ, предоперационный уровень ФВ ЛЖ, факт курения до операции, показатели холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов, выявленные при обследовании через 5–7 лет после КШ (табл. 4).

Анализ данных, представленных в табл. 4, позволяет сделать вывод, что перенесенное ОНМК, курение, стенозы СА, сниженный показатель ФВ ЛЖ, высокие значения показателей триглицеридов и холестерина ЛПВП, выявленные при обследовании через 5–7 лет после КШ, повышают вероятность развития когнитивного снижения у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Таблица 4

Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей у пациентов развитие когнитивного снижения в отдаленном периоде коронарного шунтирования					
Показатель	В коэффициент	Среднеквадратичная ошибка	Тест Вальда	Значимость ( <i>p</i> )	Exp (B)
ОНМК	21,634	16644,068	0,000	0,999	2485603116,578
Стенозы СА (5 лет)	1,018	0,396	6,625	0,010	2,769
ФВ ЛЖ (до операции)	–0,925	0,448	4,273	0,039	0,396
Факт курения (до операции)	1,067	0,381	7,841	0,005	2,906
Холестерин ЛПВП (5 лет)	1,171	0,617	3,605	0,058	3,226
Триглицериды (5 лет)	0,533	0,209	6,527	0,011	1,704
Константа	–2,576	1,208	4,546	0,033	0,076

Полученная модель в 82,3% случаев правильно диагностирует отсутствие и в 61,2% – наличие когнитивного снижения (табл. 5).

При изначальном пороге отсечения (0,5) было подобрано наиболее эффективное соотношение

чувствительности (0,61) и специфичности (0,82), что обеспечивает успешное определение как наличия, так и отсутствия снижения когнитивных функций и говорит о хорошем качестве прогностической модели.

Таблица 5

Классификационная матрица прогностической модели развития когнитивного снижения в отдаленном послеоперационном периоде			
Наблюдаемое когнитивное снижение	Предсказанное когнитивное снижение		Доля правильной классификации, %
	Отсутствие	Наличие	
Отсутствие	65	14	82,3
Наличие	26	41	61,2
Общая процентная доля правильной классификации, %			72,6

Примечание. Значение порога отсечения – 0,5.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали, что когнитивное снижение через 5–7 лет после коронарного шунтирования наблюдается у 46% пациентов и в большинстве случаев проявляется в виде нейродинамических нарушений, а также нарушениями вербальной и символической кратковременной памяти.

Как было показано ранее, патогенез послеоперационных когнитивных нарушений носит мультифакториальный характер [20]. В процессе кардиохирургических вмешательств существует вероятность возникновения системной воспалительной реакции, которая может привести к полиорганной недостаточности, включая поражение тканей мозга. Ранее установлено, что у некоторых пациентов после коронарного шунтирования наблюдается нарушение гематоэнцефалического барьера, что сопровождается повышением показателей системного воспаления в плазме крови и развитием подострого нейровоспаления [21]. Кроме того, прогрессирование атеросклероза сопровождается изменениями в микроциркуляторном русле, что приводит к снижению эластичности сосудов [22]. В сочетании с пониженной сократительной способностью миокарда у пациентов во время операции может произойти ухудшение кровоснабжения головного мозга, что нашло отражение в построенной в настоящем исследовании прогностической модели.

Другими факторами, вошедшими в прогностическую модель, были курение пациентов и повышенный уровень триглицеридов через 5–7 лет после коронарного шунтирования, что может свидетельствовать о низкой приверженности пациентов назначенному лечению. Известно несколько факторов, которые способствуют низкой приверженности пациентов к назначенному лечению: недостаточная информированность, склонность к самолечению, несоблюдение режима приема препаратов и, что особенно важно, взаимосвязь между когнитивными нарушениями и низкой приверженностью [14, 23].

Значимым фактором, определяющим развитие когнитивного снижения через 5–7 лет после КШ, оказались стенозы СА. Прогрессирование стенозов в каротидном бассейне увеличивает риск развития нарушений мозгового кровообращения, а также является независимым фактором, предсказывающим вероятность внезапной коронарной смерти [24]. Ранее было установлено, что при проведении КШ наличие у пациента стеноза СА более 70% может привести к ишемическому повреждению головного мозга [25, 26]. Исследования свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие атеросклерозом сосудов мозга, подвержены повышенному риску снижения кровоснабжения мозга, атрофии его тканей и ухудшения когнитивных способностей [27]. Обсуждается предположение, согласно которому у пациентов с бессимптомными стенозами СА во время операции может наблюдаться снижение кровотока и микроэмболизация головного мозга, что, в свою очередь, является причиной нарушений адаптационных механизмов и ухудшению когнитивных функций [28]. Среди факторов, способствующих развитию стенозов СА, также следует упомянуть о том, что хирургическое вмешательство на коронарных артериях может вызвать обострение системного воспалительного процесса и нарушение функций эндотелия. Эти изменения создают благоприятную почву для прогрессирования атеросклеротического процесса [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрировано, что через 5–7 лет после проведения операции КШ у 46% пациентов наблюдается снижение когнитивных функций, проявляющееся в большинстве случаев в виде нейродинамических нарушений, а также ухудшения вербальной и символической кратковременной памяти. Факторами, вошедшими в прогностическую модель, являются стенозы СА, низкий уровень фракции выброса левого желудочка и высокий уровень триглицеридов, а также курение пациентов. Это подчеркивает необходимость улучшения подходов к по-

слеоперационному наблюдению за пациентами, перенесшими кардиохирургические операции, с целью минимизации неблагоприятных неврологических последствий.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Montrief T., Koefman A., Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am. J. Emerg. Med.* 2018;36(12):2289–2297. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.09.014.
- Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Syrova I.D., Barbarash O.L. Long-term neurophysiological outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2021;36(5):629–638. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0390.
- Axley M.S., Schenning K.J. Preoperative cognitive and frailty screening in the geriatric surgical patient: a narrative review. *Clin. Ther.* 2015;37(12):2666–2675. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.10.022.
- Van Nieuwkerk A.C., Delewi R., Wolters F.J., Muller M., Daemen M., Biessels G.J. Cognitive impairment in patients with cardiac disease: implications for clinical practice. *Stroke.* 2023;54(8):2181–2191. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.040499.
- Arefayne N.R., Berhe Y.W., van Zundert A.A. Incidence and factors related to prolonged postoperative cognitive decline (POCD) in elderly patients following surgery and anaesthesia: a systematic review. *J. Multidiscip. Healthc.* 2023;16:3405–3413. DOI: 10.2147/JMDH.S431168.
- Bhushan S., Li Y., Huang X., Cheng H., Gao K., Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article. *Int. J. Surg.* 2021;95:106163. DOI: 10.1016/j.ijisu.2021.106163.
- Сырова И.Д., Коваленко А.В., Трубникова О.А., Малеева О.В., Ложкин И.С., Чернобай А.Г. и др. Прогнозирование цереброваскулярных осложнений коронарного шунтирования у пациентов без значимых стенозов сонных артерий. *Российский неврологический журнал.* 2022;27(2):34–42. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-34-42.
- Travica N., Lotfaliany M., Marriott A., Safavinya S.A., Lane M.M., Gray L. et al. Peri-operative risk factors associated with post-operative cognitive dysfunction (POCD): an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *J. Clin. Med.* 2023;12(4):1610. DOI: 10.3390/jcm12041610.
- Zhang Z.R., Li Y.Z., Wu X.Q., Chen W.J., Xu J., Zhao W.H. et al. Postoperative cognitive dysfunction in elderly postcardiac surgery patients: progress in rehabilitation application research. *Front. Rehabil. Sci.* 2024;5:1525813. DOI: 10.3389/fresc.2024.1525813.
- Xie N., Yan S., Sun X., Liu H. Establish a nomogram of cardiac postoperative cognitive dysfunction. *Heart Surg. Forum.* 2021;24(2):E320–E326. DOI: 10.1532/hfs.3551.
- Liu Y., Chen K., Mei W. Neurological complications after cardiac surgery: anesthetic considerations based on outcome evidence. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2019;32(5):563–567. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000755.
- Yokoyama C., Yoshitnai K., Ogata S., Fukushima S., Matsuda H. Effect of postoperative delirium after cardiovascular surgery on 5-year mortality. *JA Clin. Rep.* 2023;9(1):66. DOI: 10.1186/s40981-023-00658-0.
- Staicu R.E., Vernic C., Ciurescu S., Lascu A., Aburel O.M., Deutsch P. et al. Postoperative delirium and cognitive dysfunction after cardiac surgery: the role of inflammation and clinical risk factors. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(7):844. DOI: 10.3390/diagnostics15070844.
- Трубникова О.А., Тарасова И.В., Малеева О.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Факторы развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):41–47. DOI: 10.17116/terarkh201789941-47.
- Florida-Santiago M., Pérez-Belmonte L.M., Osuna-Sánchez J., Barbancho M.A., Ricci M., Millán-Gómez M. et al. Assessment of long-term cognitive dysfunction in older patients who undergo heart surgery. *Neurologia (Engl. Ed.).* 2023;(6):399–404. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.12.005.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research.* 1975;12(3):189–198.
- Beck A.T., Steer R.A., Brown G.K. Beck Depression Inventory. 2nd edition manual. New York (NY): The Psychological Corporation, 1996. 38 p.
- Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнамов Н.Г., Шпорт С.В., Шамалов Н.А., Левин О.С., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(3-3):7–149. DOI: 10.17116/jnevro2025125337.
- Иванов В.И., Литвинова Н.А., Кувшинов Д.Ю. Психоневрологический комплекс. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021661070 Российская Федерация. № 2021615966. 05.07.2021. URL: <http://www.fips.ru/publication>
- Suraarunsumrit P., Srinonprasert V., Kongmalai T., Suratewat S., Chaikledkaew U., Rattanasiri S. et al. Outcomes associated with postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2024;53(7):afae160. DOI: 10.1093/ageing/afae160.
- Berger M., Terrando N., Smith S.K., Browndyke J.N., Newman M.F., Mathew J.P. Neurocognitive function after cardiac surgery: from phenotypes to mechanisms. *Anesthesiology.* 2018;129(4):829–851. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002194.
- Greaves D., Psaltis P.J., Davis D.H., Ross T.J., Ghezzi E.S., Lampit A. et al. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020;9(22):e017275. DOI: 10.1161/JAHA.120.017275.
- Kvarnström K., Westerholm A., Airaksinen M., Liira H. Factors contributing to medication adherence in patients with a chronic condition: a scoping review of qualitative research. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):1100. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071100.
- Hoshino T., Mizuno T., Arai S., Hosoya M., Wako S., Takahashi S. et al. Residual lipoprotein(a)-associated risk

- in patients with stroke or transient ischemic attack. *Atherosclerosis*. 2025;405:119231. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119231.
25. Иванов С.В., Сумин А.Н. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2):25–35. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-25-35.
26. Тарасов Р.С., Иванов С.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Зинец М.Г. и др. Госпитальные результаты различных стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(4):15–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-4-15-24.
27. Xodo A., Gregio A., Pilon F., Milite D., Danesi T.H., Badalamenti G. et al. Carotid interventions in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a narrative review. *J. Clin. Med.* 2024;13(11):3019. DOI: 10.3390/jcm13113019.
28. Khan A.A., Patel J., Desikan S., Chrencik M., Martinez-Delcid J., Caraballo B. et al. Asymptomatic carotid artery stenosis is associated with cerebral hypoperfusion. *J. Vasc. Surg.* 2021;73(5):1611–1621.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2020.10.063.
29. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Лазукина И.А., Саргсян М.Т. и др. Прогрессирование прецеребрального атеросклероза и предикторы ишемических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(7):31–38. DOI: 10.17116/hirurgia202007131.

### Вклад авторов

Сырова И.Д. – написание текста, получение и интерпретация данных, составление базы данных, статистическая обработка данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Тарасова И.В. – создание концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование текста, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Трубникова О.А. – создание концепции и дизайна исследования, редактирование текста, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Соснина А.С. – получение и интерпретация данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Иванов В.И. – статистическая обработка данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Барбараш О.Л. – создание концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

### Информация об авторах

**Сырова Ирина Даниловна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, ira\_dan2011@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4339-8680>

**Тарасова Ирина Валерьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, iriz78@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6391-0170>

**Трубникова Ольга Александровна** – д-р мед. наук, зав. лабораторией нейрососудистой патологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, olgalet17@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8260-8033>

**Соснина Анастасия Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория нейро-сосудистой патологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, mamoaas@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8908-2070>

**Иванов Вадим Иванович** – канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной физиологии им. профессора Н.А. Барбараш, КемГМУ, г. Кемерово, trampvuy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2383-9768>

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д-р мед. наук, академик РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово, barbol@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

(✉) **Тарасова Ирина Валерьевна**, iriz78@mail.ru

Поступила в редакцию 26.08.2025;  
одобрена после рецензирования 11.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025

УДК 611.018.41-009.87-092  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-113-130>

## ***In vitro* и *in vivo* реакция остеогенных клеток на высокотемпературное воздействие**

**Хлусов И.А.<sup>1,2</sup>, Насибов Т.Ф.<sup>1</sup>, Горохова А.В.<sup>1</sup>, Порохова Е.Д.<sup>1,2</sup>, Кокорев О.В.<sup>1</sup>, Лешенкова А.В.<sup>1</sup>, Рыжкова А.Ю.<sup>1</sup>, Пахмурин Д.О.<sup>1,2</sup>, Анисеня И.И.<sup>2,3</sup>, Ситников П.К.<sup>2,3</sup>, Матюшков С.Ю.<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

### **РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** оценить реакцию мезенхимных стромальных/стволовых клеток (МСК) *in vitro* и состояние костных клеток (остеобластов, остеоцитов) в процессе восстановления бедренной кости после локальной термоабляции в диапазоне 55–60 °С.

**Материалы и методы.** Морфологию и жизнеспособность (МТТ-тест) культуры МСК, выделенной из жировой ткани человека, изучали при культивировании в термостатах при 37 °С или 56 °С в диапазоне 0–60 мин. На бедренную кость наркотизированных кроликов накладывали нагревательную манжету и проводили интраоперационную термоабляцию в течение 30 мин (температура в костно-мозговом канале 55–60 °С). Состояние костной ткани анализировали гистологически (окраска гематоксилином и эозином и по Эйнарсону) сразу и через 14 сут после воздействия. Проводили компьютерную морфометрию с использованием ImageJ и статистический анализ в R.

**Результаты.** Морфологические признаки массовой гибели МСК в культуре *in vitro* наблюдались через 15 мин нагревания; через 30 мин живые фибробластоподобные клетки практически отсутствовали. Прижизненная локальная термоабляция бедренной кости кроликов вызывала прямую гибель остеобластов и остеоцитов, зафиксированную по морфологическим признакам апоптоза и некроза, а также нарушению синтеза ДНК и РНК. Морфологические и молекулярные маркеры клеточного повреждения статистически значимо увеличивались к 14-м сут после нагревания.

**Заключение.** Умеренные режимы термоабляции (55–60 °С) обладают значительным прямым и отсроченным повреждающим эффектом на остеогенные клетки от стволовых до зрелых форм. Полученные результаты важны для практики комбинированного лечения опухолевых и метастатических поражений костной ткани.

**Ключевые слова:** мезенхимные стромальные стволовые клетки, клеточная культура, бедренные кости кролика, остеобласты, остеоциты, термоабляция, признаки клеточной смерти

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер проекта FEWM-2024-0003).

✉ Хлусов Игорь Альбертович, [khlusov63@mail.ru](mailto:khlusov63@mail.ru)

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено комиссией IACUC СибГМУ (заключение № 1 от 03.04.2023).

**Для цитирования:** Хлусов И.А., Насибов Т.Ф., Горохова А.В., Порохова Е.Д., Кокорев О.В., Лешенкова А.В., Рыжкова А.Ю., Пахмурин Д.О., Анисеня И.И., Ситников П.К., Матюшков С.Ю. *In vitro* и *in vivo* реакция остеогенных клеток на высокотемпературное воздействие. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):113–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-113-130>.

## **In vitro and in vivo osteogenic cell response to high temperature exposure**

**Khlusov I.A.<sup>1,2</sup>, Nasibov T.F.<sup>1</sup>, Gorokhova A.V.<sup>1</sup>, Porokhova E.D.<sup>1,2</sup>, Kokorev O.V.<sup>1</sup>, Leshenkova A.V.<sup>1</sup>, Ryzhkova A.Yu.<sup>1</sup>, Pakhmurin D.O.<sup>1,2</sup>, Anisenya I.I.<sup>2,3</sup>, Sitnikov P.K.<sup>2,3</sup>, Matyushkov S.Yu.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Siberian State Medical University

<sup>2</sup> Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics

40 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences

5 Kooperativny St., 634009 Tomsk, Russian Federation

### **ABSTRACT**

**Aim.** To evaluate the response of mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) *in vitro* and the status of bone cells (osteoblasts, osteocytes) during regeneration of the femoral bone after local thermoablation at 55–60 °C.

**Materials and methods.** Morphology and viability (MTT assay) of human adipose tissue-derived MSCs were analyzed after incubation at 37 °C or 56 °C for 0–60 minutes. *In vivo*, a heating cuff was applied to the femur of anesthetized rabbits, and intraoperative thermoablation was performed for 30 minutes (bone marrow canal temperature: 55–60 °C). Bone tissue was histologically examined (hematoxylin – eosin and Einarson staining) immediately and 14 days post-treatment. Quantitative morphometry was implemented in ImageJ, with subsequent statistical analysis performed in R.

**Results.** *In vitro*, signs of massive MSC death were observed after 15 minutes of heating; at 30 minutes, viable fibroblast-like cells were nearly absent. *In vivo*, local thermoablation caused direct death of osteoblasts and osteocytes, evidenced by morphological signs of apoptosis and necrosis, as well as impaired DNA/RNA synthesis. Morphological and molecular markers of cellular damage significantly increased by day 14 post-treatment.

**Conclusion.** Moderate thermoablation (55–60 °C) exerts significant direct and delayed damaging effects on osteogenic cells, from stem to mature forms. These findings are relevant for combined treatment of tumor and metastatic bone lesions.

**Keywords:** mesenchymal stromal/stem cells, cell culture, rabbit femurs, osteoblasts, osteocytes, thermalablation, signs of cell death

**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 the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project number FEWM-2024-0003).

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the IACUC Commission at SibSMU (Minutes No. 1 dated April 03, 2023).

**For citation:** Khlusov I.A., Nasibov T.F., Gorokhova A.V., Porokhova E.D., Kokorev O.V., Leshenkova A.V., Ryzhkova A.Yu., Pakhmurin D.O., Anisenya I.I., Sitnikov P.K., Matyushkov S.Yu. *In vitro* and *in vivo* osteogenic cell response to high temperature exposure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):113–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-113-130>.

## ВВЕДЕНИЕ

Оптимальное ремоделирование скелетных тканей при их заболеваниях и повреждениях, в том числе вокруг имплантированных материалов и изделий, остается во многих случаях нерешенной проблемой в травматологии и ортопедии и онкологической хирургии. Центральная роль в процессах физиологической, репаративной и патологической регенерации костной ткани принадлежит мезенхимным стромальным (стволовым) клеткам (МСК) [1, 2].

В настоящее время разработаны и апробируются в эксперименте и клинике разнообразные фармакологические и физико-химические способы управления репаративными процессами. Одним из активно развивающихся направлений (прежде всего, в онкологии) является использование высоких температур, которые разделяют на гипертермию (выше 41 °С) и термоабляцию (выше 55 °С) [3, 4]. Гипертермия в интервале 43–46 °С усиливает *in vivo* процессы остеогенеза [5] и минерализации костной ткани [6] через 2 нед после теплового стресса [7]. Ранее мы показали *ex vivo* или *in vivo* влияние термоабляции при локальной температуре выше 55 °С на механическую прочность костей [8, 9], а также морфологию костной ткани экспериментальных животных в ранние (до 7 сут) сроки после высокотемпературного воздействия [10].

МСК и остеобласты считаются термочувствительными клетками [11, 12], а также являются частью ассоциированного с опухолью микроокружения [12]. Соответственно, реакция остеогенных клеток на нагревание во многом определяет исход терапевтических манипуляций и репаративных процессов в условиях клинической термоабляции.

Следует отметить тот факт, что большинство исследований на клетках выполнено в гипертермических условиях (до 45 °С). В то же время в комбинированном лечении доброкачественных и злокачественных опухолей и метастатических поражений костной ткани применяют в основном термоабляцию [13, 14].

Общеизвестно, что прямой эффект термоабляции на клетки связан с развитием коагуляционного некроза, сопровождающимся денатурацией белков, нарушением целостности и проницаемости клеточных мембран [15]. Часть авторов [4] связывают не прямые термические эффекты с реакцией иммунной системы, которая в русле современной концепции «стеоиммунологии» оказывает существенное влияние на метаболические и репаративные процессы в костной ткани в норме, при экстремальных воздействиях и заболеваниях [16].

Тем не менее конкретные последствия прямых и отсроченных эффектов высокотемпературного воз-

действия на костную ткань до сих пор мало исследованы. Об этом свидетельствуют наши запросы по ключевым словосочетаниям “MSC thermoablation”, “osteoblast thermoablation” или “osteocyte thermoablation”, которые показали нулевые результаты поиска в базе данных Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

В связи с вышеперечисленной целью данного исследования было изучение *in vitro* реакции МСК, а также *in vivo* состояния костных клеток (остеобластов и остеоцитов) после локальной термоабляции, выполненной в диапазоне температур 55–60 °С.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *In vitro* исследование воздействия термоабляции на культуру МСК

Мезенхимные стромальные (стволовые) клетки получали после четырех пассажей стромально-вазкулярной фракции (СВФ), выделенной из липоаспирата жировой ткани условно здорового добровольца, как описано нами ранее [17]. Наличие МСК в СВФ выявляли согласно минимальным морфологическим критериям Международного общества клеточной терапии [18]. В нашем случае параметры культуры были следующие: 1) фибробласто-подобная морфология клеток; 2) адгезия к культуральному пластику; 3) жизнеспособность 93% в тесте с 0,4%-м раствором трипанового синего; 4) экспрессия CD73 (96%), CD90 (98%) и CD105 (95%); 5) слабая (1,3%) презентация кроветворных маркеров CD45, CD14, CD20 и CD34 согласно проточной цитометрии.

Выделенные клетки культивировали в концентрации  $5 \times 10^4$  живых клеток в 1 мл питательной среды следующего состава: 90% среды Игла модифицированной Дульбекко (DMEM) (Servicebio, Китай), 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Technozero, Россия), антибиотики (100 ед./мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (Carigricon scientific, Германия) и 2 мМ L-глутамина (ПанЭко, Россия)) при 5%-м CO<sub>2</sub> и 100%-й влажности. Экзотермическое воздействие на культуры МСК в 24-луночных планшетах (Corning Incorporated, США) проводили в двух суховоздушных термостатах ТС-1/80 (Смоленское СКТБ СПУ, Россия), настроенных на требуемую температуру 37 °С или 56 °С (термоабляция). Экспериментальные группы для *in vitro* термоабляции ранжировали по временным интервалам внешнего нагревания в следующем порядке: 1) 37 °С в течение 60 мин (контрольная группа); 2) 37 °С + 56 °С в разных комбинациях: 45 + 15, 30 + 30, 15 + 45 или 0 + 60 мин соответственно. Для каждой временной группы использовали по пять лунок. Затем

клетки дополнительно инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (МСО-170I, Alphavita Bio-Scientific, Dalian, Китай) до 20 ч при 37 °С, 5%-м CO<sub>2</sub> и 100%-й влажности.

После культивирования определяли жизнеспособность клеточных культур с помощью МТТ-теста, рекомендуемого ГОСТ ISO 10993-5-2023, как описано ранее [19]. За 4 ч до окончания 24-часового культивирования клеточные культуры снимали 0,25%-м раствором трипсин-ЭДТА (компания «ПанЭко», Россия), центрифугировали при 1 500 об/мин 10 мин и дважды отмывали фосфатно-солевым раствором. Затем добавляли 0,5%-й раствор 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромида (МТТ) (NeoFroxx, Германия) в полной питательной среде в каждую лунку. Образцы инкубировали с МТТ в течение 4 ч при 37 °С. Супернатанты осторожно удаляли и в каждую лунку добавляли раствор солюбилизирующего раствора (10%-й додецилсульфат (SDS) в 0,01 М HCl) для растворения кристаллов формазана. Определяли индекс цитотоксичности (ИЦ) с помощью спектрофотометрии проб при 540 нм на Picon (компания Picon, Uniplan, Россия) с эталонной длиной волны 630 нм.

Морфологию клеток оценивали на фазово-контрастном инвертированном микроскопе ADF I350 (ADF Optics Co Ltd., Китай) со встроенными цифровой камерой и программным обеспечением.

### **In vivo исследование воздействия термоабляции на костную ткань**

Дизайн эксперимента одобрен комиссией IACUC Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) СибГМУ (закключение № 1 от 03.04.2023). Исследование проводилось на базе vivария ЦНИЛ СибГМУ на беспородных здоровых кроликах ( $n = 6$ ) возрастом 15 нед, массой 3–4 кг, после 7-дневного карантина в амбиентных условиях, распределенных случайным образом на две экспериментальные группы. Критерием невключения в эксперимент служили признаки нездоровья животных, установленные ветеринарным врачом при внешнем осмотре (вялость, отсутствие аппетита, выпадение шерсти, зуд и покраснение кожи и слизистых оболочек, ушной клещ). Кроликов, подвергшихся термоабляции, исключали из дальнейшего наблюдения в случае обнаружения патологических переломов бедренных костей.

### **Термическое воздействие на лабораторных животных**

Процедуру локальной контролируемой интраоперационной термоабляции правой бедренной кости у всех кроликов проводили в течение 30 мин, как

подробно описано ранее [10], с помощью комплекса локальной гипертермии «Феникс-2» (ООО «Пром-Эл», Россия), разработанного в ТУСУРе [20].

Животных выводили из эксперимента методом асфиксии углекислым газом: группа 1 (Int 0 days 55–60 °С – контралатеральная конечность; Temp 0 days 55–60 °С – конечность, подвергшаяся термическому воздействию) – сразу после термоабляции ( $n = 3$ ); группа 2 (Int 14 days 55–60 °С; Temp 14 days 55–60 °С) – через 14 сут после термоабляции ( $n = 3$ ).

### **Гистологическое исследование**

Гистологическое исследование бедренных костей кроликов проводили согласно методике, подробно описанной в [10], на базе кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ. Извлеченные цельные бедренные кости от каждого животного (подвергавшиеся нагреву и интактную) фиксировали в 10%-м забуференном (pH 7,4) водном растворе формалина (Biovitrum, Россия), декальцинировали по методу Гриппа в модификации [21]. Далее декальцинированные фрагменты костей помещали в 10%-й водный раствор сульфата натрия (АО «Лен-Реактив», Россия) на 24 ч, обезвоживали в шести сменах раствора на основе изопропанола IsoPrep (Biovitrum, Россия) по схеме производителя и помещали в парафиновую смесь HISTOMIX (Biovitrum, Россия).

Парафиновые срезы костей толщиной 5–7 мкм готовили на полуавтоматическом микротоме МЗП 01 (Техном, Россия) и монтировали на предметные стекла. Препараты контралатеральной бедренной кости, а также бедра, подвергшиеся термоабляции, обзорно окрашивали гематоксилином Джилла (Biovitrum, Россия) и эозином (Biovitrum, Россия) и по методу Эйнарсона [22]. Гистохимическое окрашивание по Эйнарсону является высокоспецифичным в отношении нуклеиновых кислот, особенно в условиях повышенной кислотности среды [23].

Гистологические препараты костей изучали на световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, Германия). Цифровые фотографии получали в фиксированных условиях освещения с использованием фотоаппарата Canon PowerShot A2200 (разрешение 14,1 Мп; Canon Inc., Китай) и программного обеспечения AxioVision 4.8 (Zeiss, Германия).

Площадь, коэффициент округлости и оптическую плотность окрашенных зон интереса (ядро, цитоплазма) оценивали согласно методу компьютерной морфометрии цифровых изображений [24] с применением инструментов программы ImageJ (версия 1.38, Национальный институт здоровья, Бетезда, США; <http://www.rsbl.nih.gov/ij>). Для

оценки округлости  $CI$  использовалась формула  $CI = 4\pi \times S \div P^2$ , где  $S$  – площадь,  $P$  – периметр выделенной области, число  $\pi$  округлено до 7-го знака после запятой ( $\pi = 3,1415926$ ). Значение, равное 1, соответствует правильному кругу. Значение, близкое к 0, соответствует сильно вытянутому многоугольнику. Метод измерения оптической плотности позволяет получить фотометрические количественные характеристики непрозрачного объекта. Для этого определялась яркость фона  $SF$  и яркость исследуемого участка клетки или ткани  $ST$  на изображении в режиме градаций серого. Оптическая плотность объекта  $D$  определялась по формуле:  $D = 100 \times \log(SF \div ST)$ .

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился с помощью языка программирования R (версия 4.4.0) в среде RStudio (версия 2023.12.0 + 369) с использованием пакетов MVN [25], stats [26], brunnermunzel [27]. Нормальность распределения количественных признаков проверяли тестом Шапиро – Уилка с поправкой Ройстона [28]. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения  $M \pm SD$  для нормального распределения, медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_1; Q_3)$  – для ненормального.

Для сравнения средних двух выборок использовали тест Смита – Уэлча – Саттеруэйта [29–31], как более мощный, нежели  $t$ -критерий Стьюдента, критерий одновременно с хорошим контролем ошибок первого рода [32–34]. Для ранговых и количественных ненормальных данных применяли критерий Бруннера – Мюнцеля [35, 36], который не требует

равенства дисперсий или распределений, в отличие от  $U$ -критерия Манна – Уитни, и надежен при выполнении этих допущений [37, 38].

Сравнение категориальных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера с поправкой Шидака – Холма для множественных сравнений.

Ввиду того, что в исследуемых группах тестировались неинbredные кролики, состояние кости у которых значительно отличается, применяли подход персонализированной статистики. В рамках этого подхода проводится стандартизация значений и сравнение величин с показателями относительно интактной контралатеральной бедренной кости, не подвергавшейся локальной термоабляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *In vitro* исследование воздействия термоабляции на культуру МСК

Клетки в контрольной группе (37 °C в течение 60 мин) имели вытянутую, веретеновидную или полигональную форму, а также подобную крупному, правильному, округлому или овальному ядру (рис. 1, *a*), что соответствует типичной фибробластоподобной морфологии МСК, адгезирующих к пластику. При оценке морфофункционального состояния МСК после термоабляции (56 °C, 15 мин) клеточная культура была представлена адгезированными ко дну лунки одиночными клетками (рис. 1, *b*) с морфологией, близкой к клеткам контрольной группы. Также встречались округлые клетки разного размера, имеющие неоднородную, вспененную/пузырящуюся цитоплазму (рис. 1, *c*).

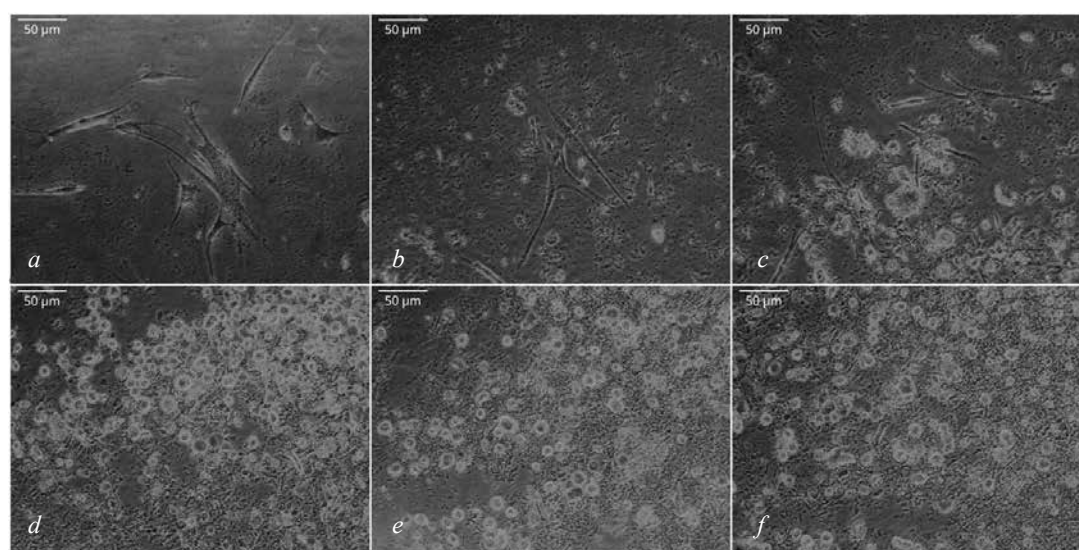


Рис. 1. Морфологическое состояние 20-часовой культуры мезенхимных стромальных (стволовых) клеток после ее нагревания при 56 °C: *a* – контроль при 37 °C; термоабляция: *b*, *c* – 15 мин; *d* – 30 мин; *e* – 45 мин; *f* – 60 мин с последующим культивированием при 37 °C. Темнопольная инвертированная микроскопия,  $\times 200$

Между клетками располагалось умеренное количество клеточного дебриса. Уменьшение размеров, изменение состояния цитоплазмы, потеря псевдоподий и округление предполагают клеточную гибель путем апоптоза, как частного случая апоптоза [39]. Данное состояние культуры говорит о повреждающем воздействии термоабляции 56 °С уже при времени экспозиции 15 мин. Действительно, МТТ-тест показал, что среднее значение ИЦ составило  $62 \pm 3\%$ .

Дальнейшее увеличение длительности температурного воздействия до 30 мин и более (45–60 мин) приводило к полному исчезновению клеток с фибробластоподобной морфологией. Клетки резко уменьшались в размерах, цитоплазма теряла гомогенность, псевдоподии отсутствовали, обнаруживалось большое количество клеточного дебриса (см. рис. 1, *d–f*). Описанные морфологические изменения свидетельствуют о массовой клеточной гибели после 30 мин термоабляции при 56 °С. МТТ-тест подтвердил описанные морфологические изменения; ИЦ для МСК достигал  $96 \pm 2\%$ .

Таким образом, проведенный эксперимент с внешней *in vitro* термоабляцией культуры МСК при 56 °С показал ее высокую чувствительность к экстремальному воздействию.

### **In vivo исследование воздействия термоабляции на костную ткань**

*Состояние костной ткани непосредственно после локальной термоабляции*

В контралатеральных левых (относительно интактных) бедренных костях кроликов сразу после термоабляции правых бедер не выявлено морфологических признаков некроза или воспаления при окраске гематоксилином и эозином (рис. 2, *a, c*). Диафиз представлен пластинчатой костной тканью, костномозговой канал заполнен красным костным мозгом. Кость покрыта периостом, к которому прилегают мышечные волокна. В эндостальной зоне видны многочисленные остеобласты (рис. 2, *c*, стрелка).

В зоне прямого нагрева диафизов правых бедренных костей (55–60 °С в костномозговом канале, 60–65 °С под манжетой со стороны периоста) наблюдались признаки венозной гиперемии крупных сосудов костного мозга (рис. 2, *b*); пластинчатая костная ткань эндоста (рис. 2, *d*) при этом не имела явных повреждений.

При микроскопическом исследовании остеоцитов в группе с мгновенным выводом из эксперимента (группа 1) обнаружено, что в зоне термоабляции в компактном веществе кости наблюдаются многочисленные запустевающие лакуны остеоцитов, число которых в периостальной зоне статистически значи-

мо возрастает на 20% в сравнении с показателем в интактной контралатеральной конечности (тест Фишера;  $p = 0,0042$ , см. рис. 3, *a*) в сравнении с состоянием контралатеральной бедренной кости. Однако при морфометрии компактной кости вблизи эндоста запустевание лакун после термоабляции возрастало, но не достигало достоверных различий (тест Фишера;  $p = 0,10$ ; рис. 3, *a*).

Запустевание лакун свидетельствует, по-видимому, о денуклеации остеоцитов и цитолизе, что является важнейшими морфологическими признаками клеточной гибели путем некроза или апоптоза. Следовательно, 30-минутная термоабляция в диапазоне температур 55–60 °С (со стороны эндоста) и 60–65 °С под манжетой со стороны периоста усиливает на 12–20% прямую гибель остеоцитов диафиза в течение самой процедуры. Более высокая температура прогрева периоста (~ на 5 °С) обуславливает и более высокие цифры (на 8%) клеточной смерти.

При окраске нуклеиновых кислот по Эйнарсону морфология ядер остеоцитов (рис. 2, *g–j*) визуально отличалась. В интактной кости они крупные, округлые или веретеновидные, интенсивно окрашенные (рис. 2, *g, i*; стрелки). После термоабляции ядра остеоцитов менее интенсивно окрашены, веретеновидной или уплощенной формы (рис. 2, *h, j*; стрелки). Тем не менее морфометрический анализ морфофункциональных показателей (площадь, округлость и оптическая плотность ядра) состояния остеоцитов периоста (рис. 2, *i, j*) и эндоста (рис. 2, *g, h*) практически не показал статистических различий (рис. 4, *a, d, g, m, p*) с соответствующими зонами интереса в интактных диафизах.

Некоторый прирост медианной площади ядра остеоцитов вблизи эндоста (на  $1,31 \text{ мкм}^2$ ; тест Брунера – Мюнзеля;  $p = 0,04$ ; см. рис. 4, *j*) может быть связан после нагревания с их набуханием, поскольку оптическая плотность окраски ядер на нуклеиновые кислоты достоверно не снижалась (рис. 4, *m*). Оценить состояние цитоплазмы остеоцитов не представляется возможным при оптической микроскопии, поскольку она практически не прокрашивается по Эйнарсону; наружные цитоплазматические мембраны клеток во многих случаях тесно контактируют со стенками лакун.

С другой стороны, визуальный анализ (рис. 2, *e, f*) выявил выраженные различия в состоянии остеобластов непосредственно после термоабляции. В интактных костях присутствуют многочисленные остеобласты с признаками высокой синтетической активности (базофильная цитоплазма большого объема, апикальное расположение ядра) (рис. 2, *c, e*; стрелки). В зоне термоабляции остеобласты единич-

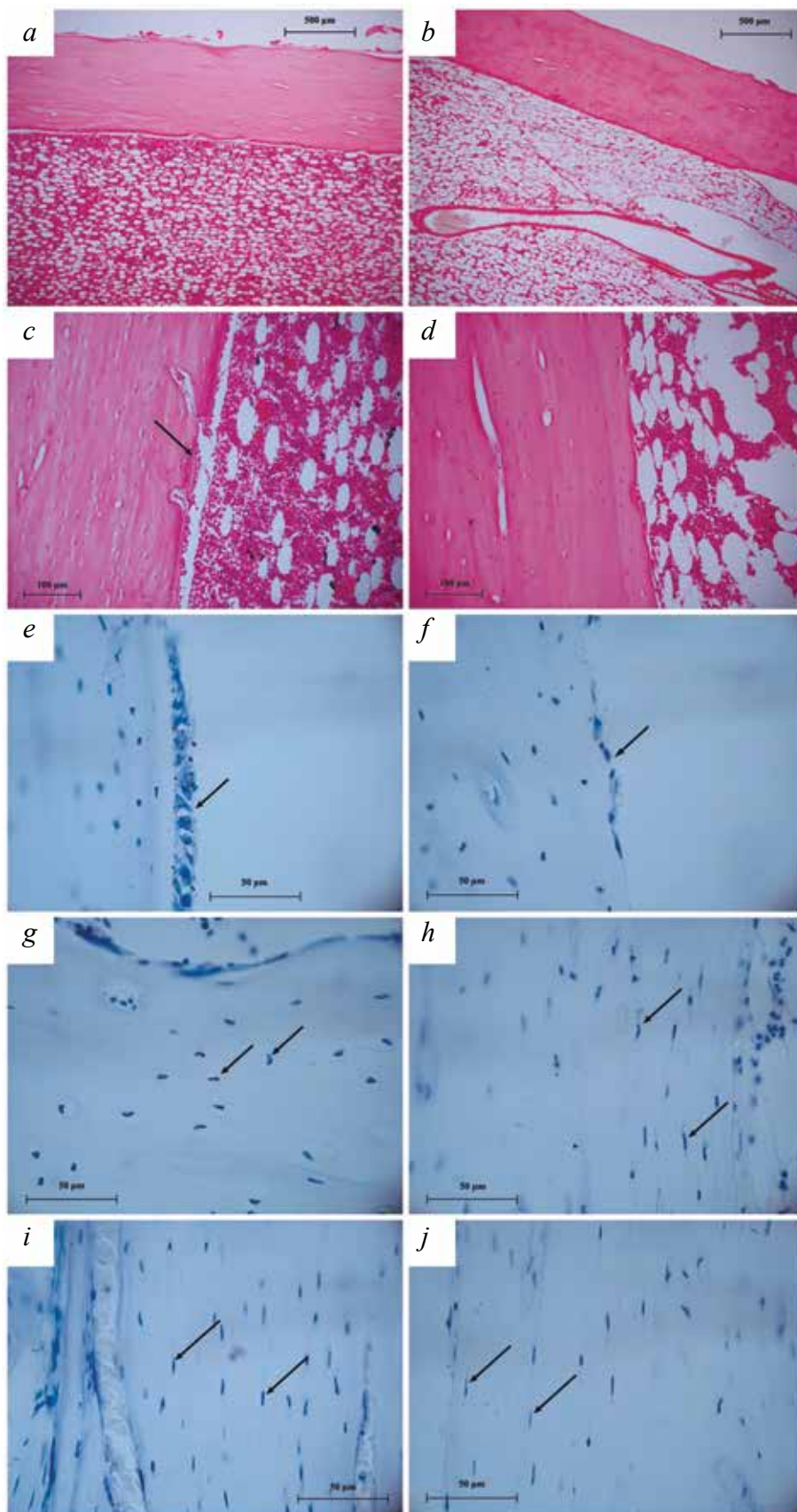
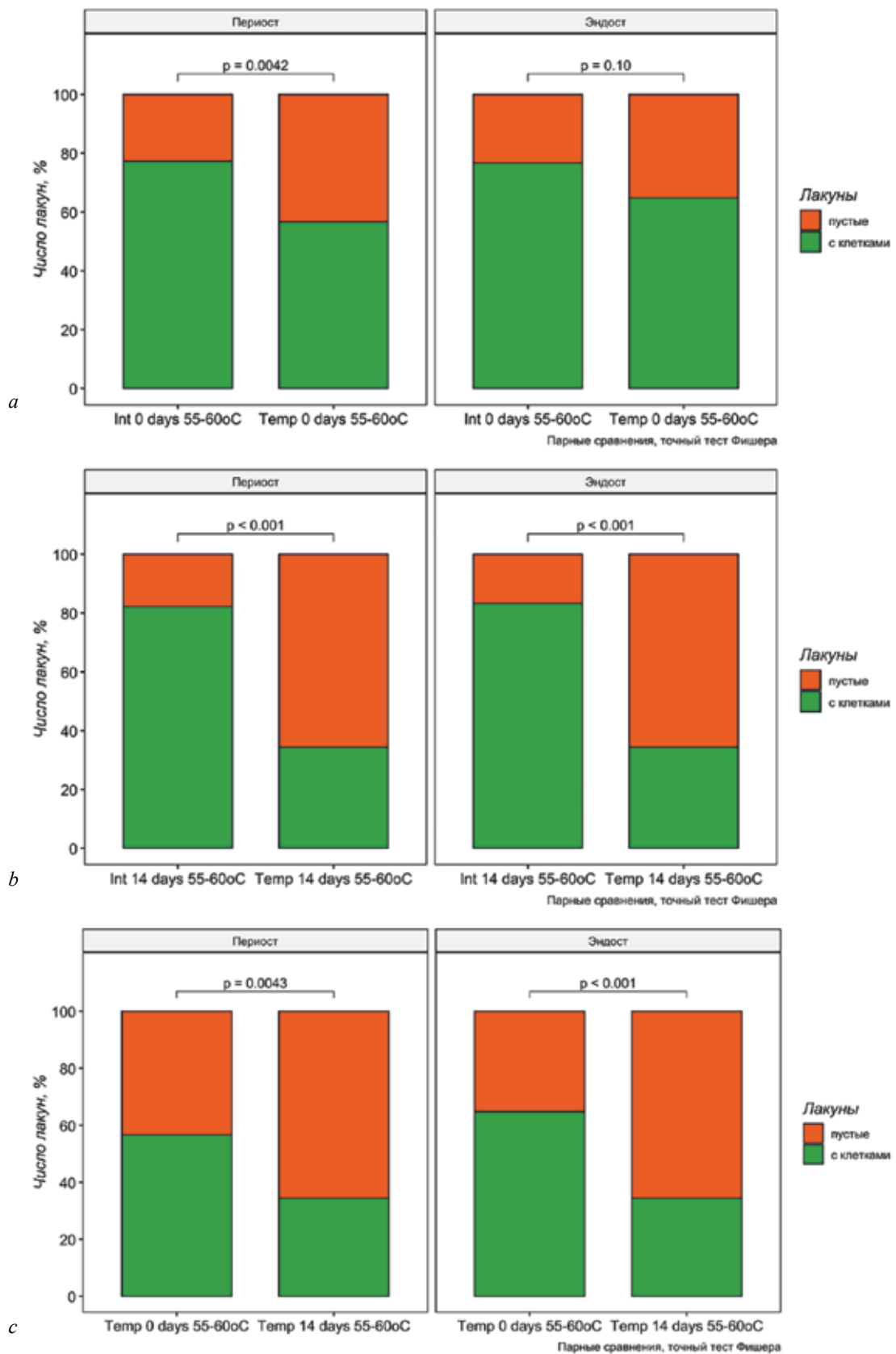


Рис. 2. Морфология intactных бедренных костей (*a, c, e, g, i*) и костей сразу после термоабляции (0-е сут) при 55–60 °С (*b, d, f, h, j*). В диафизах intactных образцов (*a, c, e, g, i*): пластинчатая костная ткань, красный костный мозг (*a*), многочисленные активные остеобласты в эндосте (стрелки), остеоциты с интенсивно окрашенными округлыми (*g*, стрелки) и веретеновидными (*i*, стрелки) ядрами. После термоабляции (*b, d, f, h, j*): гиперемия сосудов костного мозга (*b*), костная ткань в зоне эндоста без выраженных изменений (*d*), единичные неактивные остеобласты (*f*, стрелка); остеоциты с менее интенсивно окрашенными веретеновидными (*h*, стрелки) и уплощенными (*j*, стрелки) ядрами. Окраска гематоксилином и эозином (*a-d*) – по методу Эйнарсона (*e-j*);  $\times 50$  (*a, b*),  $\times 200$  (*c, d*),  $\times 630$  (*e-j*)



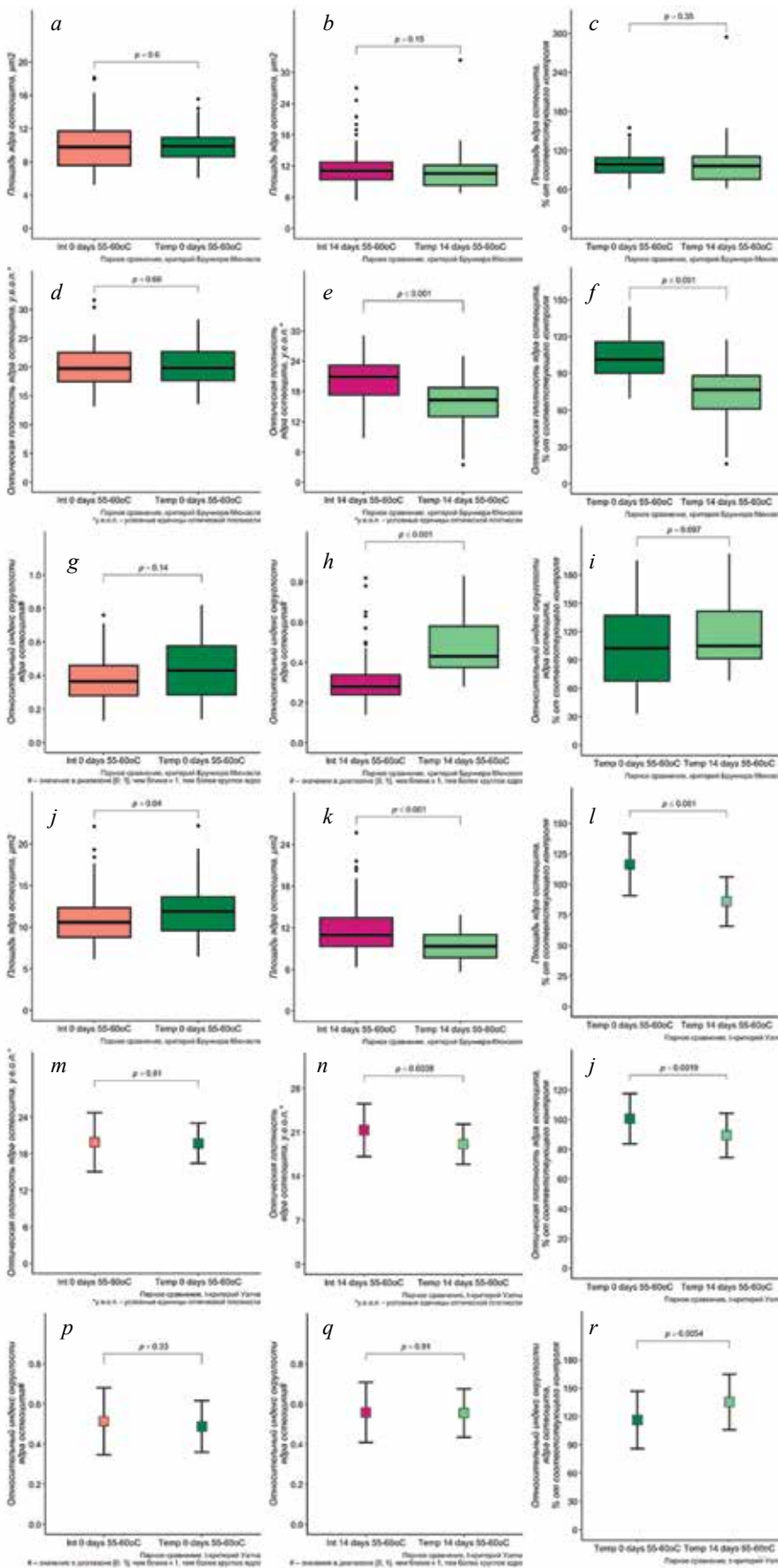


Рис. 4. Морфометрические показатели остеоцитов в периостальной (*a-i*) и эндостальной зоне (*j-r*) диафизов бедренных костей. Площадь ядер остеоцитов (*a-c*, *j-l*) в интактной кости и кости после гипертермического воздействия на 0-е сут (*a*, *j*) и 14-е сут (*b*, *k*), а также в кости после гипертермического воздействия на 0-е и 14-е сут (*c*, *l*). Оптическая плотность ядер остеоцитов (*d-f*, *m-o*) в интактной кости и кости после гипертермического воздействия на 0-е сут (*d*, *m*), 14-е сут (*e*, *n*), а также в кости после гипертермического воздействия на 0-е и 14-е сут (*f*, *o*). Относительный индекс округлости ядер остеоцитов (*g-i*, *p-r*) в интактной кости и кости после гипертермического воздействия на 0-е сут (*g*, *p*), 14-е сут (*h*, *q*), а также в кости после гипертермического воздействия на 0-е и 14-е сут (*i*, *r*). Данные представлены в виде  $Me (Q_1; Q_3)$  (*a-k*) и  $X \pm SD$  (*l-r*). Критерий сравнения – критерий Бруннера – Мюнцеля (*a-k*), *t*-критерий Уэлча (*l-r*), у.е.о.п. – условные единицы оптической плотности. Индекс округлости имеет значения в диапазоне [0; 1], чем ближе к 1, тем более круглое ядро

ны и демонстрируют низкую синтетическую активность (см. рис. 2, *f*; стрелка). Эти наблюдения нашли подтверждение в результатах морфометрии. Наблюдается сморщивание клеток (*t*-критерий Уэлча;  $p < 0,001$ ; рис. 5, *a*) и уменьшение оптической плотности цитоплазмы (тест Бруннера – Мюнзеля;  $p = 0,0036$ ;

рис. 5, *d*). Также падает площадь ядер (до 79% от интактного показателя, тест Бруннера – Мюнзеля;  $p < 0,001$ ; рис. 5, *g*) и растет их оптическая плотность (до 171 % от интактного уровня, (*t*-критерий Уэлча;  $p < 0,001$ ; рис. 5, *j*), что можно трактовать как признаки каріопикноза.

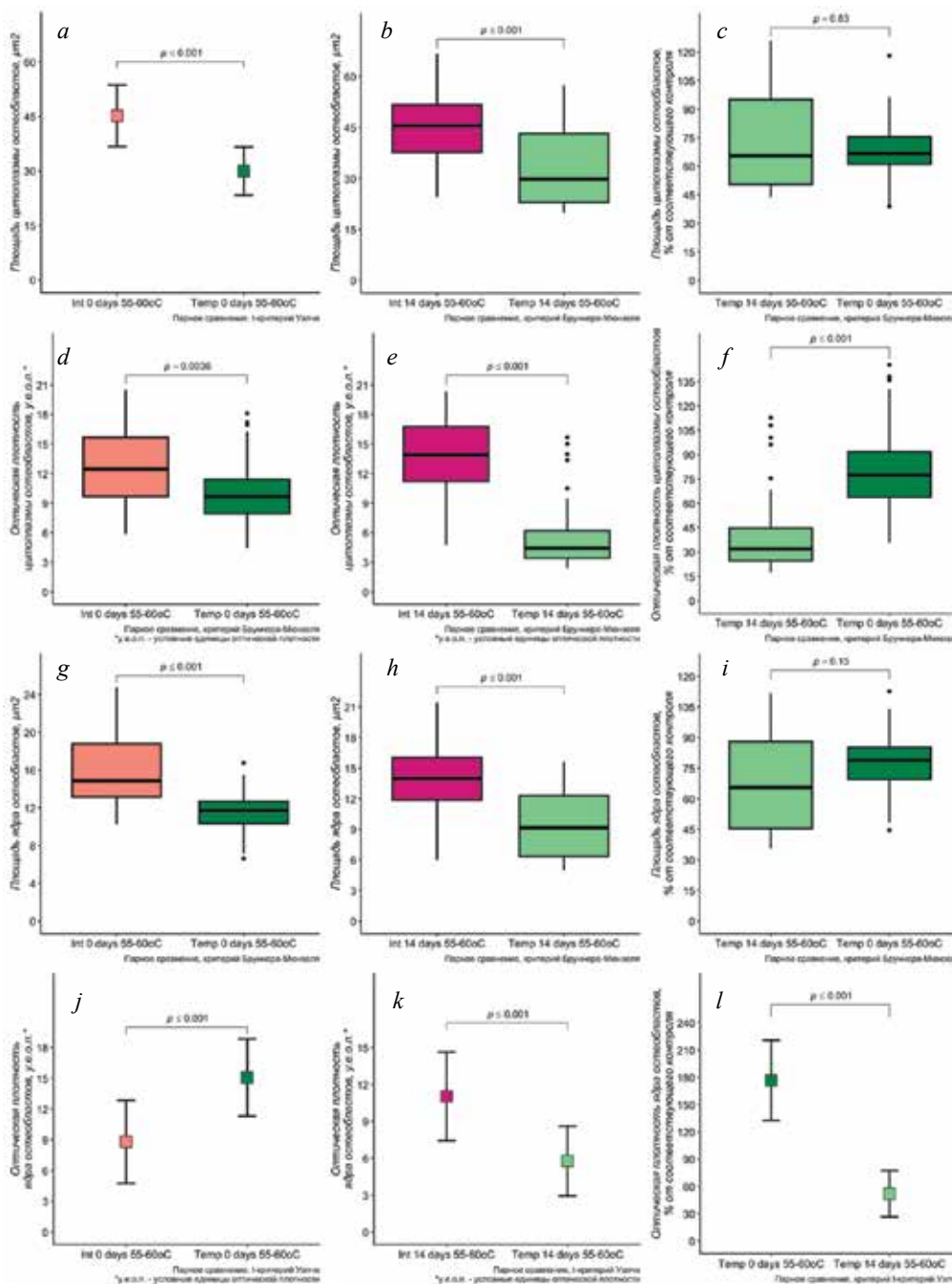


Рис. 5. Морфометрические показатели цитоплазмы (*a–f*) и ядер (*g–l*) остеобластов диафизов бедренных костей. Площадь (*a–c*) и оптическая плотность (*d–f*) цитоплазмы остеобластов в интактной кости и кости после гипертермического воздействия на 0-е сут (*a, d*), 14-е сут (*b, e*), а также в кости после гипертермического воздействия на 0-е и 14-е сут (*c, f*). Площадь (*g–i*) и оптическая плотность (*g–l*) ядер остеобластов в интактной кости и кости после гипертермического воздействия на 0-е сут (*g, j*), 14-е сут (*h, k*), а также в кости после гипертермического воздействия на 0-е и 14-е сут (*i, l*). Данные представлены в виде  $Me (Q_1; Q_3)$  (*b–i*) и  $X \pm SD$  (*a, j–l*). Критерий сравнения – критерий Бруннера – Мюнзеля (*b–i*), *t*-критерий Уэлча (*a, j–l*), у.е.о.п. – условные единицы оптической плотности

С точки зрения современной интерпретации полученных данных, можно предполагать гибель остеобластов путем апоптоза, описываемого как уменьшение размеров клеток вследствие уплотнения и фрагментации ядра, а также потери клеточной целостности посредством отделения апоптотических телец [39]. Уменьшение оптической плотности цитоплазмы при окраске по Эйнарсону свидетельствует о снижении содержания в ней нуклеиновых кислот (прежде всего, молекул РНК); как следствие, можно предполагать падение синтетической активности остеобластов непосредственно после прямого повреждающего влияния термоабляции в диапазоне температур 55–60 °С.

### Состояние костной ткани через 14 дней после локальной термоабляции

Стандартный гистологический анализ с окраской срезов бедренных костей гематоксилином и эозином контрлатеральных костей (рис. 6, *a, c*) показал, что их диафизы сохраняют в целом нормальное строение

через 14 сут после термоабляции. Однако присутствуют полости с тканевым детритом и грануляционной тканью в эндостальной зоне (рис. 6, *a*, стрелки). Полости выстланы остеобластами (рис. 6, *c*, стрелки) с высоким содержанием нуклеиновых кислот при окраске по Эйнарсону (рис. 6, *e*, стрелка), что предполагает ремоделирование костной ткани. Описанные изменения позволяют говорить о возможности дистантного повреждающего влияния локального нагревания, опосредованного через биологические среды и интегральные системы организма.

При визуальной оценке диафизов бедренных костей под манжетой нагревателя выявлены обширные кровоизлияния (по типу гематомы) в костномозговом канале и прилегающих к эндосту областях (рис. 6, *b*, стрелки). При этом пластинчатая костная ткань эндоста при окраске гематоксилином и эозином не имеет явных признаков структурных повреждений или активной регенерации. В то же время, визуализируются лишь единичные остеобласты, слабо окрашивающиеся по Эйнарсону (рис. 6, *d, f*, стрелки).

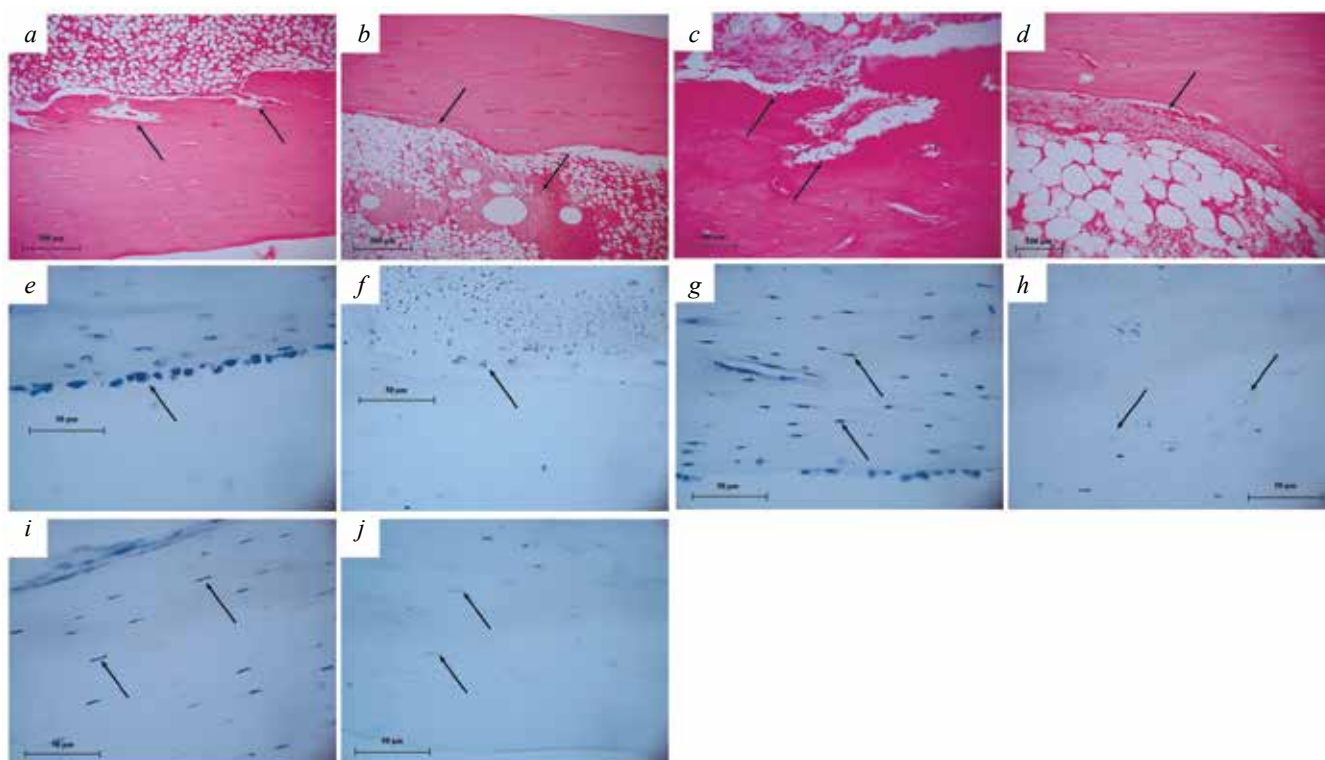


Рис. 6. Морфология intactных бедренных костей (*a, c, e, g, i*) и костей на 14-е сут после термоабляции 55–60 °С (*b, d, f, h, j*). В диафизах контрлатеральных диафизов (*a, c, e, g, i*): полости с грануляционной тканью в эндостальной области (*a*, стрелка); многочисленные активные остеобласты в эндосте и полостях (*c, e*, стрелки); остециты с крупными, интенсивно окрашенными ядрами, в эндостальной (*g*, стрелка) и периостальной (*i*, стрелки) зонах. После термоабляции (*b, d, f, h, j*): кровоизлияния в костномозговом канале и у эндоста (*b*, стрелки), единичные малоактивные остеобласты (*d, f*, стрелки), многочисленные пустые лакуны остеоцитов в эндостальной (*h*, стрелки) и периостальной (*j*, стрелки) зонах. Окраска гематоксилином и эозином (*a–d*), по методу Эйнарсона (*e–j*);  $\times 50$  (*a, b*),  $\times 200$  (*c, d*),  $\times 630$  (*e–j*)

Ухудшение морфофункционального состояния остеобластов в зоне нагревания количественно подтверждается данными компьютерной морфометрии. Так, отмечается значительное падение в 1,5–3 раза всех измеренных показателей: площади и оптической плотности цитоплазмы, площади и оптической плотности ядер (см. рис. 5, *b, e, h, k*). Морфофункциональные изменения остеобластов трактуются в современных реалиях как признаки апоптотической формы клеточной смерти [39].

Таким образом, имеет место отсроченная гибель костных клеток, отвечающих за процессы регенерации костной ткани, в течение 2 нед после экстремального воздействия.

При морфометрическом исследовании состояния лакун остеоцитов в компактном веществе кости через 14 сут после воздействия их запустевание под периостом (см. рис. 6, *j*; стрелки) возрастало на 43% в сравнении с показателем в контралатеральной бедренной кости (тест Фишера;  $p < 0,001$ ; см. рис. 3, *b*). Вблизи эндоста запустевание лакун после термоабляции (рис. 6, *h*, стрелки) достигало аналогичных значений (снижение на 44% от интактного контроля, тест Фишера;  $p < 0,001$ ; рис. 3, *b*).

Через 14 сут после нагревания правых бедренных костей в диафизах контралатеральных костей остеоциты располагаются относительно равномерно, имеют крупные, округлые или веретеновидные ядра, интенсивно окрашивающиеся на нуклеиновые кислоты (рис. 6, *g, i*; стрелки). Напротив, в зоне термоабляции отмечаются многочисленные запустевающие лакуны остеоцитов (рис. 6, *h, j*; стрелки); немногочисленные выжившие остеоциты демонстрируют признаки клеточной гибели (уменьшение размеров и окрашиваемости ядер) (рис. 6, *h, j*).

Количественная оценка морфофункционального состояния морфологически идентифицируемых остеоцитов в зоне локального нагрева диафизов показала снижение оптической плотности окраски ядерной ДНК как под периостом (до 77% (тест Бруннера – Мюнзеля;  $p < 0,001$ ); см. рис. 4, *e*), так и под эндостом (до 85% от соответствующего контроля ( $t$ -критерий Уэлча;  $p = 0,0038$ ); рис. 4, *n*). Кроме того, под эндостом уменьшалась площадь ядер зрелых костных клеток до 86% от контроля (тест Бруннера – Мюнзеля;  $p < 0,001$ ; рис. 4, *k*).

### Сравнительный анализ состояния костной ткани сразу (0-е сут) и через 14 сут после локальной термоабляции

Ввиду того, что в исследуемых группах тестировались неинbredные кролики, исходное состояние кости у которых значительно отличается, сравнение

динамики изменений костных клеток в бедренных костях сразу (точка 0) или через 14 сут после термоабляции осуществляли в относительных единицах (% от соответствующего показателя контралатерального бедра, не подвергавшегося прямому нагреванию). Это позволило в определенной степени нивелировать влияние различного исходного (до воздействия) состояния, а также не прямой гибели клеток (например, за счет интоксикации продуктами тканевого детрита) в костной ткани в группах неинbredных животных.

Результаты показали (рис. 3, *c*), что доля запустевающих лакун с погибшими остеоцитами статистически значимо нарастала к 14-м сут с 32 до 59% под эндостом (тест Фишера;  $p < 0,001$ ) и с 39 до 59% под периостом (тест Фишера;  $p = 0,0043$ ). Другими словами, имеет место отсроченное (непрямое) повреждение тканевых структур компактной кости, которые не разрушились в течение процедуры высокотемпературного нагревания. При этом морфофункциональные признаки гибели остеоцитов нарастали после прекращения гипертермического воздействия вблизи эндоста, несмотря на тот факт, что интрамедуллярная температура термоабляции примерно на 5 °С меньше, чем в области периоста (под манжетой нагревателя). Так, под эндостом к 14-м сут наблюдения, в сравнении с точкой 0, происходит уменьшение площади ( $t$ -критерий Уэлча;  $p < 0,001$ ; рис. 4, *l*) и интенсивности окраски на нуклеиновые кислоты ( $t$ -критерий Уэлча;  $p = 0,0019$ ; рис. 4, *o*) ядер остеоцитов, а также увеличение их округлости ( $t$ -критерий Уэлча;  $p = 0,0054$ ; рис. 4, *r*). В то же время под периостом наблюдается только снижение окраски (оптической плотности) ядер на нуклеиновые кислоты (тест Бруннера – Мюнзеля;  $p < 0,001$ ; рис. 4, *f*).

Таким образом, после термоабляции диафизов бедренных костей кроликов при температуре 55–60 °С имеет место нарастающая гибель остеоцитов в течение первых 14 сут после экстремального воздействия. В свою очередь, со стороны остеобластов при окраске гистологических срезов диафизов по Эйнарсону на 14-е сут (в сравнении с точкой 0) происходило выраженное снижение оптической плотности как цитоплазмы (в 2,5 раза; тест Бруннера – Мюнзеля;  $p < 0,001$ ; рис. 5, *f*), так и ядра (в 3,4 раза;  $t$ -критерий Уэлча;  $p < 0,001$ ; рис. 5, *l*). По-видимому, функциональные нарушения синтетических процессов в делящихся клетках костной ткани также нарастают после окончания экстремального термического воздействия.

### ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению К. Ahmed и соавт. [40], чувствительность к гипертермии нормальных и опухолевых клеток приблизительно одинакова. В то же время

другие авторы считают, что опухолевые ткани имеют более низкий уровень толерантности к высоко-температурному воздействию. Это объясняется не только прямым температурным повреждением, но и совокупностью вторичных эффектов, в том числе стресс-модулирующим влиянием на иммунитет [41–43] и увеличением проницаемости хорошо развитой сосудистой сети. Соответственно, прямые и опосредованные эффекты нагревания делают опухоль уязвимой для лекарственных средств и иммунокомпетентных клеток [44–48].

На сегодняшний день имеется крайне мало информации о влиянии повышенной температуры на структурно-функциональное состояние здоровых стволовых клеток. В частности, культивирование МСК с интервалами гипертермии при небольших температурах (гипертермия до 43 °С) положительно сказывается на жизнеспособности клеток. В таких культурах МСК характеризуются усиленной пролиферацией, повышенной устойчивостью к стресс-факторам, а также замедлением процессов клеточного старения [49]. Другой особенностью является их активная дифференцировка в остеобласты и адипоциты [49].

Влияние более высоких температур описано в литературе фрагментарно. При кратковременном (в течение 45 с) воздействии температуры 58 °С в клеточной мембране возникают необратимые изменения, которые приводят к массовой гибели МСК. Однако парадокс в том, что более длительное (150 с) влияние температуры 48 °С уже не оказывало значительного влияния на метаболизм и жизнеспособность МСК [50]. В клинической практике термоабляции остеосарком нагревание проводят в течение более продолжительного времени (до 2,5 ч). В связи с этим, а также с неоднозначными литературными данными, мы провели экспериментальное исследование прямого эффекта повышения температуры окружающей среды (время воздействия до 60 мин) на выживаемость МСК *in vitro*.

Результаты показали (см. рис. 1), что экзогенная термоабляция при 56 °С уже через 15 мин приводила к морфологическим изменениям МСК (потеря псевдоподий, округление клеток), которые считаются признаками клеточной гибели путем апоптоза и (или) некроза. МТТ-тест показал метаболические внутриклеточные изменения, связанные с уменьшением жизнеспособности клеточной культуры. Дальнейшее увеличение времени термоабляции вызывало полную гибель культуры МСК *in vitro* (рис. 1). Таким образом, в процессе нагревания костной ткани МСК могут быть клетками-мишенями; их гибель неизбежно оказывает значительное влияние на ди-

намику посттравматической репаративной регенерации.

Повреждающее воздействие на костную ткань имеет место не только в процессе лечебной термоабляции первичных узлов и метастазов злокачественных опухолей. Во время операций остеосинтеза и эндопротезирования крупных суставов кость подвергается воздействию высоких температур за счет трения, возникающего при использовании хирургического инструмента, например, автоматических дрелей и (или) пил [51, 52].

Считается, что при температуре до 60 °С костная ткань способна сохранять свои морфофункциональные и биомеханические свойства [8, 9]. Последующее увеличение температуры приводит к денатурации белков, участвующих в образовании межклеточного костного матрикса [53–55], в результате чего может нарушаться целостность кости. Однако повреждение костных клеток зафиксировано и при более низких температурах. Например, в работе [56] показано, что культивация остеобластов при температуре 48 °С приводит к необратимым изменениям цитоскелета с последующей активацией апоптоза через сигнальные пути p53 и JNK. Более низкие температуры 42–45 °С сопровождаются не только обратимыми изменениями структуры актиновых филаментов, но и значительным повышением уровня белка теплового шока 70 (hsp70), который отвечает за сохранность клеток [56].

Напротив, *in vivo* установлено, что гипертермия в интервале 43–46 °С способствует процессам остеогенеза [5] и минерализации костной ткани [6]; максимальный эффект развивается через 2 нед после теплового стресса [7]. Вместе с тем на сегодняшний день практически отсутствуют данные о состоянии костных клеток после локального термического воздействия в режиме термоабляции (выше 55 °С).

В нашей работе объектом исследования *in vivo* были выбраны кролики, которые часто используются для изучения состояния костной ткани и суставов при повреждениях и лечебных манипуляциях [57]. Следует подчеркнуть, что в работе [58] были выявлены существенные разбросы в морфометрических показателях бедренных костей кроликов, не подвергавшихся прямому повреждающему воздействию термоабляции. В работе [59] значительная вариабельность маркеров костной ткани выявлена также у людей. В связи с этим при проведении статистической обработки и сравнении результатов локальной термоабляции мы основывались на принципах персонализированной биомедицины. Для каждого животного нормализовали морфометрические индексы относительно соответствующих значений в контра-

латеральных бедренных костях, не подвергавшихся прямой локальной термоабляции, как описано нами ранее [10].

Остеоциты представляют собой консервативную популяцию клеток, неспособную к самоподдержанию (митотическому делению); они образуются из клеток-предшественников остеобластов [60]. Несмотря на низкую синтетическую активность, их роль в метаболизме костной ткани достаточно значима, они активно участвуют в регуляции обновления костного матрикса посредством различных механосенсорных механизмов [58]. Остеобласты – синтетически активные клетки, потомки МСК, которые локализуются преимущественно в эндосте и надкостнице, участвуют в синтезе межклеточного костного матрикса [61].

Полученные нами результаты показали (см. рис. 3–5), что в зоне локальной термоабляции диафизов бедренных костей, непосредственно после нагревания (55–60 °С в костномозговом канале, 60–65 °С под манжетой со стороны периоста), при стандартной окраске срезов гематоксилином и эозином или по Эйнарсону (для нуклеиновых кислот), отмечены морфофункциональные изменения (в сравнении с состоянием клеток в контралатеральной бедренной кости), в большей степени со стороны остеобластов (см. рис. 5). Их можно интерпретировать как клеточную гибель путем апоптоза, сопровождающуюся уменьшением размеров клеток вследствие уплотнения и фрагментации ядер, потери клеточной целостности посредством отделения апоптотических телец [39] и снижением синтеза нуклеиновых кислот.

В то же время в период восстановления костной ткани (14 сут после термического воздействия) в костных клетках синтетические процессы продолжали снижаться. Это происходит из-за дальнейшего уменьшения оптической плотности ядер и цитоплазмы клеток в сравнении с показателями сразу после нагревания (см. рис. 3, с; 4, f, l, o, r; 5, f, l). С точки зрения морфологических изменений в костных клетках, идентификация различных форм клеточной смерти (апоптоз, аутофагия, разновидности некроза) сложна и постоянно совершенствуется [62]. Тем не менее описанные выше признаки их морфофункциональных изменений можно классифицировать как клеточную смерть, в большей степени путем апоптоза. В свою очередь, нарастающее в динамике 14-суточного наблюдения запустевание костных лакун (рис. 3, с) как признак цитолита остеоцитов рассматривается в пользу некротического фенотипа [39].

Таким образом, термоабляция диафизов бедренных костей кроликов в диапазоне интрамедуллярных температур 55–60 °С, помимо прямого повреждающего влияния «под лучом», обладает длительным

периодом последствия («следовой эффект»), проявляющимся морфофункциональными признаками гибели как остеобластов, так и остеоцитов (в первую очередь, в области эндоста). Как следствие, ожидаемое постстрессорное восстановление костной ткани со стороны эндоста, несмотря на меньшую температуру нагрева, гипотетически должно быть более медленным в сравнении с периостом. Действительно, в предыдущем исследовании [10] мы зафиксировали раннюю регенерацию костной ткани, прежде всего, в области периоста, которая начиналась с области проксимального метафиза бедренной кости, не подвергавшегося термоабляции.

При термоабляции диафизов бедренных костей кроликов в диапазоне 55–60 °С мы не отметили гистологических признаков перелома бедра в ранний послеоперационный период. Тем не менее наблюдается прогрессирующая 14-суточная гибель костных клеток, которая может иметь последствия в поздние сроки хирургических процедур остеосинтеза и эндопротезирования [63].

Таким образом, эксперименты *in vitro* показали высокую термочувствительность МСК к температуре 56 °С уже в первые 15 мин прямого нагревания. В условиях *in vivo* костная ткань, по-видимому, экранирует прямое повреждающее действие 30-минутной термоабляции (55–60 °С в костномозговом канале, 60–65 °С под манжетой со стороны периоста) на остеоциты и остеобласты. Защитный эффект может иметь значение при коротких интервалах нагрева кости, например при работе электрических дрейлей и (или) пил в условиях ортопедотравматологических манипуляций [64]. Тем не менее 30 мин термоабляции достаточно для инициации механизмов отсроченной клеточной гибели.

В русле концепции остеоиммунологии отсроченные процессы гибели костных клеток могут быть опосредованы провоспалительными макрофагами, как это описано для хондроцитов [65]. В частности, при пироптозе отмечается выделение во внеклеточную среду большого числа внутриклеточных пептидных фрагментов, которые могут препятствовать клеточной адгезии [66, 67], что приводит, в свою очередь, к апоптозу неповрежденных остеобластов [68].

В условиях термического повреждения МСК возникает «порочный круг» гибели и нарушения регенерации костного дифферона, который может способствовать длительному периоду восстановления популяций костных клеток в диафизах бедренных костей, подвергшихся местной термоабляции при интрамедуллярной температуре 55–60 °С. Как следствие, процессы ремоделирования поврежденной кости будут во многом определяться интенсивно-

стью остеокондукции из неповрежденных участков, например, метафизов, как это было отмечено нами ранее [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экзотермическом воздействии уже через 15 мин со стороны культуры МСК человека наблюдается уменьшение размеров клеток, изменение состояния цитоплазмы, потеря псевдоподий и округление, что предполагает клеточную гибель путем апоптоза, как частного случая апоптоза. Через 30 мин нагревания фибробластоподобные клетки практически не встречаются.

В условиях *in vivo*, непосредственно после однократной процедуры 30-минутного локального нагрева диафизов бедренных костей у кроликов, в компактном веществе кости под периостом, но не эндостом, отмечается достоверное увеличение доли (в сравнении с состоянием контралатеральной бедренной кости) запустевающих лакун остеоцитов. Более высокая температура прогрева периоста (~ на 5 °C) обуславливает и более высокие цифры (на 8%) клеточной смерти в сравнении с эндостом. В свою очередь, имеет место уменьшение площади остеобластов и концентрации нуклеиновых кислот (синтетической активности) в цитоплазме, а также снижение площади ядер с увеличением их оптической плотности, что можно расценивать как морфологические признаки клеточной гибели путем апоптоза.

Интересно, что через 14 сут после локальной термоабляции диафизов бедренных костей кроликов признаки отсроченного повреждения костных лакун нарастают. Морфометрические показатели гибели костных клеток (остеобластов, остеоцитов) также статистически значимо увеличивались; при этом остециты погибали, прежде всего, в области эндоста, а не периоста, как было зафиксировано сразу после прямого гипертермического воздействия.

Таким образом, даже невысокие режимы термоабляции в интервале температур 55–65 °C обладают значительным, нарастающим в динамике 14-суточного наблюдения, повреждающим потенциалом в отношении костных клеток, от стволовых до зрелых форм. Полученные результаты следует учитывать в практике комбинированного лечения доброкачественных и злокачественных опухолей и метастатических поражений костной ткани, поскольку с точки зрения персонализированной биомедицины индивидуальная реакция здоровых и патологически измененных клеток на нагревание во многом определяет исход терапевтических манипуляций и репаративных процессов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Huang S., Jin M., Su N., Chen L. New insights on the reparative cells in bone regeneration and repair. *Biological Reviews*. 2021;96(2):357–375. DOI: 10.1111/brv.12659.
- Trompet D., Melis S., Chagin A.S., Maes C. Skeletal stem and progenitor cells in bone development and repair. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2024;39(6):633–654. DOI: 10.1093/jbmr/zjae069.
- Анисеня И.И., Ситников П.К., Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В., Васильев Н.В., Зельчан Р.В. и др. Радикальная интраоперационная термоабляция остеогенной саркомы: клиническое наблюдение. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2023;15(3):34–45. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-34-45.
- Payne M., Bossmann S.H., Basel M.T. Direct treatment versus indirect: Thermo-ablative and mild hyperthermia effects. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2020;12(5): e1638. DOI: 10.1002/wnan.1638.
- Ota T., Nishida Y., Ikuta K., Kato R., Kozawa E., Hamada S. et al. Heat-stimuli-enhanced osteogenesis using clinically available biomaterials. *PLoS One*. 2017;12(7): e0181404. DOI: 10.1371/journal.pone.0181404.
- Leon S.A., Asbell S.O., Arastu H.H., Edelstein G., Packer A.J., Sheehan S. et al. Effects of hyperthermia on bone. II. Heating of bone in vivo and stimulation of bone growth. *International Journal of Hyperthermia*. 1993;9(1):77–87. DOI: 10.3109/02656739309061480.
- Ikuta K., Urakawa H., Kozawa E., Hamada S., Ota T., Kato R. et al. In vivo heat-stimulus-triggered osteogenesis. *International Journal of Hyperthermia*. 2015;31(1):58–66. DOI: 10.3109/02656736.2014.988662.
- Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kashin A., Kulkov A., Khlusov I., Kostyuchenko E. et al. Compressive strength characteristics of long tubular bones after hyperthermal ablation. *Symmetry (Basel)*. 2022;14(2):303. DOI: 10.3390/sym14020303.
- Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kashin A., Kulkov A., Khlusov I., Kostyuchenko E. et al. Mechanical and histological characteristics of human tubular bones after hyperthermal treatment. *Symmetry (Basel)*. 2023;15(1):156. DOI: 10.3390/sym15010156.
- Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Порохова Е.Д., Бариев У.А., Носов В.Е., Пахмурин Д.О. и др. Состояние костной ткани в ранние сроки восстановления после термического воздействия. *Морфология*. 2024;162(3):298–315. DOI: 10.17816/morph.634692.
- Flour M.P., Ronot X., Vincent F., Benoit B., Adolphe M. Differential temperature sensitivity of cultured cells from cartilaginous or bone origin. *Biology of the Cell*. 1992;75(1):83–87. DOI: 10.1016/0248-4900(92)90127-M.
- Rühle A., Thomsen A., Saffrich R., Voglstätter M., Bieber B., Sprave T. et al. Multipotent mesenchymal stromal cells are sensitive to thermic stress—potential implications for therapeutic hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*. 2020;37(1):430–441. DOI: 10.1080/02656736.2020.1758350.
- Piras A., la Vecchia M., Boldrini L., D'Aviero A., Galanti D., Guarini A. et al. Radiofrequency thermoablation (RFA) and

- radiotherapy (RT) combined treatment for bone metastases: A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(10):3647-3654. DOI: 10.26355/eurrev\_202105\_25930.
14. Ringe K.I., Panzica M., Von Falck C. Thermoablation of bone tumors. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2016;188(06):539–550. DOI: 10.1055/s-0042-100477.
15. Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse*. 2011;2(5):28–38. DOI: 10.1109/MPUL.2011.942603.
16. Zhao Z., Du Y., Yan K., Zhang L., Guo Q. Exercise and osteoimmunology in bone remodeling. *The FASEB Journal*. 2024;38(7):e23554. DOI: 10.1096/fj.202301508RRR.
17. Khlusov I., Yurova K., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Malashchenko V., Kudryavtseva V. et al. Microcapsule-Based Dose-Dependent Regulation of the Lifespan and Behavior of Adipose-Derived MSCs as a Cell-Mediated Delivery System: In Vitro Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;24(1):292. DOI: 10.3390/ijms24010292.
18. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F.C., Krause D.S. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
19. Evtushenko D.N., Fateev A.V., Khainovsky M.A., Polishchuk J., Kokorev O.V., Nasibov T.F. et al. Intermolecular interactions, regioselectivity, and biological activity of l-ascorbic acid, nicotinic acid and their co-crystal. *Cryst. Eng. Comm.* 2024;26(46):6650–6666. DOI: 10.1039/D4CE00770K.
20. Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В., Анисеня И.И., Ситников П.К. Экспериментальное изучение распределения температуры в длинных трубчатых костях при периостальном расположении нагревателей. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(2):65–75. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75.
21. Саркисов Д.С., Петров Ю.Л. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1996:544.
22. Pearse A.G.E. Histochemistry, Theoretical and applied: theoretical and applied. London: Churchill Livingstone. 1968:759.
23. Луппа Х. Основы гистохимии. М.: Мир, 1980:343.
24. Шахов В.П., Хлусов И.А., Дамбаев Г.Ц., Зайцев К.В., Салмина А.Б., Шахова С.С. и др. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей. Томск: STT, 2004:385.
25. Korkmaz S., Goksuluk D., Zararsiz G. MVN: An R package for assessing multivariate normality. *The R Journal*. 2014;6(2):151–162.
26. Documentation for package 'stats' version 4.4.1. The R Stats Package [Internet]. Available: [cited 2024 Jul 21]. URL: Available from: <https://search.r-project.org/R/refmans/stats/html/00Index.html>
27. Brunnermunzel (version 2.0). Rdocumentation [Internet]. Available: [cited 2024 Jul 21]. URL: Available from: <https://www.rdocumentation.org/packages/brunnermunzel/versions/2.0>
28. Royston P. Remark AS R94: A Remark on Algorithm AS 181: The W-test for Normality. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*. 1995;44(4):547–551. DOI: 10.2307/2986146.
29. Smith H.F. The problem of comparing the results of two experiments with unequal errors. *Journal of the Council for Scientific and Industrial Research*. 1936;9:211–212.
30. Satterthwaite F.E. An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin*. 1946;2(6):110–114. DOI: 10.2307/3002019.
31. Welch B.L. The Significance of the difference between two means when the population variances are unequal. *Biometrika*. 1938;29(3/4):350–362. DOI: 10.2307/2332010.
32. Moser B.K., Stevens G.R., Watts C.L. The Two-Sample T Test Versus Satterthwaite's Approximate F Test. *Communications in Statistics – Theory and Methods*. 1989;18(11):3963–3975. DOI: 10.1080/03610928908830135.
33. Ruxton G.D. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann – Whitney U test. *Behavioral Ecology*. 2006;17(4):688–690. DOI: 10.1093/beheco/ark016.
34. Zimmerman D.W., Zumbo B.D. Rank transformations and the power of the Student t test and Welch t' test for non-normal populations with unequal variances. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*. 1993;47(3):523–539. DOI: 10.1037/h0078850.
35. Brunner E., Munzel U. The nonparametric chi-square-Fisher problem: asymptotic theory and a small-sample approximation. *Biometrical Journal*. 2000;42(1):17–25. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4036(200001)42:1<17::AID-BIMJ17>3.0.CO;2-U.
36. Munzel U., Brunner E. Nonparametric tests in the unbalanced multivariate one-way design. *Biometrical Journal*. 2000;42(7):837–854. DOI: 10.1002/1521-4036(200011)42:7<837::AID-BIMJ837>3.0.CO;2-S.
37. Karch J.D. Psychologists should use Brunner-Munzel's instead of Mann-Whitney's U Test as the default nonparametric procedure. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*. 2021;4(2):2515245921999602. DOI: 10.1177/2515245921999602.
38. Noguchi K., Konietzschke F., Marmolejo-Ramos F., Pauly M. Permutation tests are robust and powerful at 0.5% and 5% significance levels. *Behavior Research Methods*. 2021;53(6):2712–2724. DOI: 10.3758/s13428-021-01595-5.
39. Galluzzi L., Maiuri M.C., Vitale I., Zischka H., Castedo M., Zitvogel L. et al. Cell death modalities: Classification and pathophysiological implications. *Cell Death & Differentiation*. 2007;14(7):1237–1243. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402148.
40. Ahmed K., Tabuchi Y., Kondo T. Hyperthermia: an effective strategy to induce apoptosis in cancer cells. *Apoptosis*. 2015;20(11):1411–1419. DOI: 10.1007/s10495-015-1168-3.
41. Suzuki M., Shinkai M., Honda H., Kobayashi T. Anticancer effect and immune induction by hyperthermia of malignant melanoma using magnetite cationic liposomes. *Melanoma Research*. 2003;13(2):129–135. DOI: 10.1097/00008390-200304000-00004.
42. Vaupel P.W., Kelleher D.K. Metabolic status and reaction to heat of normal and tumor tissue in thermoradiotherapy and thermochemotherapy. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1995:483.

43. Yanase M., Shinkai M., Honda H., Wakabayashi T., Yoshida J., Kobayashi T. Antitumor immunity induction by intracellular hyperthermia using magnetite cationic liposomes. *Japanese Journal of Cancer Research*. 1998;89(7):775–782. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb03283.x.
44. Fisher D.T., Chen Q., Skitzki J.J., Muhitch J.B., Zhou L., Appenheimer M.M. et al. IL-6 trans-signaling licenses mouse and human tumor microvascular gateways for trafficking of cytotoxic T cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(10):3846–3859. DOI: 10.1172/JCI44952.
45. Kong G., Braun R.D., Dewhirst M.W. Characterization of the effect of hyperthermia on nanoparticle extravasation from tumor vasculature. *Cancer Research*. 2001;61(7):3027–3032.
46. Meyer R.E., Braun R.D., Rosner G.L., Dewhirst M.W. Local 42°C hyperthermia improves vascular conductance of the R3230Ac rat mammary adenocarcinoma during sodium nitroprusside infusion. *Radiation Research*. 2000;154(2):196–201. DOI: 10.1667/0033-7587(2000)154[0196:LCHIVC]2.0.CO;2.
47. Song C.W., Shakil A., Griffin R.J., Okajima K. Improvement of tumor oxygenation status by mild temperature hyperthermia alone or in combination with carbogen. *Seminars in Oncology*. 1997;24(6):626–632.
48. Toraya-Brown S., Sheen M.R., Zhang P., Chen L., Baird J.R., Demidenko E. et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8+ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine*. 2014;10(6):1273–1285. DOI: 10.1016/j.nano.2014.01.011.
49. Choudhery M.S., Badowski M., Muise A., Harris D.T. Effect of mild heat stress on the proliferative and differentiative ability of human mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 2015;17(4):359–368. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.11.003.
50. Reissis Y., García-Gareta E., Korda M., Blunn G.W., Hua J. The effect of temperature on the viability of human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2013;4(6):139. DOI: 10.1186/scrt350.
51. Lavelle C., Wedgwood D. Effect of internal irrigation on frictional heat generated from bone drilling. *Journal of Oral Surgery*. 1980;38(7):499–503.
52. Tetsch P. Development of raised temperature after osteotomies. *Journal of maxillofacial surgery*. 1974;2:141–145. DOI: 10.1016/S0301-0503(74)80030-5.
53. Eriksson A., Albrektsson T., Grane B., McQueen D. Thermal injury to bone: A vital-microscopic description of heat effects. *International Journal of Oral Surgery*. 1982;11(2):115–121. DOI: 10.1016/S0300-9785(82)80020-3.
54. Lehnartz E. Einführung in die Chemische Physiologie. Heidelberg: Springer Berlin, 1959:627. DOI: 10.1007/978-3-642-86501-5.
55. Matthews L.S., Hirsch C. Temperatures measured in human cortical bone when drilling. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1972;54(2):297–308.
56. Li S., Chien S., Brånemark P.I. Heat shock-induced necrosis and apoptosis in osteoblasts. *Journal of Orthopaedic Research*. 1999;17(6):891–899. DOI: 10.1002/jor.1100170614.
57. Qi H., Jin S., Yin C., Chen L., Sun L., Liu Y. Radial extracorporeal shock wave therapy promotes osteochondral regeneration of knee joints in rabbits. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(4):3478–3484. DOI: 10.3892/etm.2018.6631.
58. Robling A.G., Bonewald L.F. The osteocyte: new insights. *Annual Review of Physiology*. 2020;82(1):485–506. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034332.
59. Дружинина Т.В., Хлусов И.А., Карлов А.В., Ростовцев А.В. Маркеры остеогенеза в периферической крови как патогенетические факторы и предикторы системных эффектов имплантатов для остеосинтеза. *Гений ортопедии*. 2007;4:83–88.
60. Tate M.L.K., Adamson J.R., Tami A.E., Bauer T.W. The osteocyte. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004;36(1):1–8. DOI: 10.1016/S1357-2725(03)00241-3.
61. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.
62. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P. et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018;25(3):486–541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
63. Ruggiero C., Bonamassa L., Pelini L., Prioletta I., Cianferotti L., Metozzi A. et al. Early post-surgical cognitive dysfunction is a risk factor for mortality among hip fracture hospitalized older persons. *Osteoporosis International*. 2017;28(2):667–675. DOI: 10.1007/s00198-016-3784-3.
64. Shu L., Bai W., Shimada T., Ying Z., Li S., Sugita N. Thermographic assessment of heat-induced cellular damage during orthopedic surgery. *Medical Engineering & Physics*. 2020;83:100–105. DOI: 10.1016/j.medengphy.2020.05.014.
65. Ebata T., Terkawi M.A., Kitahara K., Yokota S., Shiota J., Nishida Y. et al. Noncanonical pyroptosis triggered by Mmacrophage-derived extracellular vesicles in chondrocytes leading to cartilage catabolism in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2023;75(8):1358–1369. DOI: 10.1002/art.42505.
66. Frisch S.M., Ruoslahti E. Integrins and anoikis. *Current Opinion in Cell Biology*. 1997;9(5):701–706. DOI: 10.1016/S0955-0674(97)80124-X.
67. Ruoslahti E., Reed J. New way to activate caspases. *Nature*. 1999;397(6719):479–480. DOI: 10.1038/17229.
68. Adams C.S., Shapiro I.M. Mechanisms by which extracellular matrix components induce osteoblast apoptosis. *Connective Tissue Research*. 2003;44(1):230–239. DOI: 10.1080/03008200390181717.

## Вклад авторов

Хлусов И.А. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование рукописи статьи. Кокорев О.В. – проведение *in vitro* исследования. Матюшков С.Ю., Анисеня И.И., Ситников П.К. – проведение экспериментального исследования *in vivo*, Порохова Е.Д., Лещенкова А.В., Рыжкова А.Ю. – проведение гистологического исследования, подготовка иллюстративного ма-

териала. Насибов Т.Ф., Горохова А.В. – статистическая обработка и анализ данных. Пахмурин Д.О. – разработка идеи и концепция исследования.

## Информация об авторах

**Хлусов Игорь Альбертович** – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии, руководитель лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ; вед. науч. сотрудник, лаборатория «Медтех», ТУСУР, г. Томск, khlusov63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

**Насибов Темур Фиррудин оглы** – лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, temur.nsbv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8056-3967>

**Горохова Анна Владимировна** – лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ, г. Томск, a.gorokhova3062@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>

**Порохова Екатерина Даниловна** – ассистент-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; мл. науч. сотрудник, лаборатория «Медтех», ТУСУР, г. Томск, rogohova\_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7317-2036>

**Кокорев Олег Викторович** – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, kokorev.ov@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

**Лешенкова Анастасия Владимировна** – студентка, медико-биологический факультет СибГМУ, г. Томск, nasya14.a@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-5358-9795>

**Рыжкова Алина Юрьевна** – студентка, медико-биологический факультет СибГМУ, г. Томск, alya.ryzhkova.20031@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7862-7992>

**Пахмурин Денис Олегович** – канд. техн. наук, доцент, зав. лабораторией «Медтех» ТУСУР; доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, pdo@ie.tusur.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5191-6938>

**Анисеня Илья Иванович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; науч. сотрудник, лаборатория «Медтех», ТУСУР, г. Томск, aii@mail.tsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-4665>

**Ситников Павел Константинович** – врач-онколог, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; мл. науч. сотрудник, лаборатория «Медтех», ТУСУР, г. Томск, sitnikov.pavel.k@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0674-2067>

**Матюшков Сергей Юрьевич** – мл. науч. сотрудник, лаборатория «Медтех», ТУСУР, г. Томск, djmatart@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8916-9995>

(✉) **Хлусов Игорь Альбертович**, khlusov63@mail.ru

Поступила в редакцию 23.08.2025;  
одобрена после рецензирования 03.09.2025;  
принята к публикации 04.09.2025



УДК 616.831-005-002-052:364-786  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-131-143>

## Роль медицинского психолога в поддержании реабилитационного потенциала пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на втором этапе медицинской реабилитации

Богатова В.Д.<sup>1,2</sup>, Кузнецова А.М.Ю.<sup>1</sup>, Поляев Б.Б.<sup>1,3</sup>, Микадзе Ю.В.<sup>1,4</sup>,  
Гордеев М.Н.<sup>1</sup>, Суворов А.Ю.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий (ФЦМН)  
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

<sup>2</sup> Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (НИУ «ВШЭ»)  
Россия, 109028, г. Москва, Покровский бульвар, 11

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова  
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

<sup>4</sup> Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова  
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1

### РЕЗЮМЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) может приводить к двигательным, когнитивным и речевым нарушениям, которые требуют продолжительной коррекционной работы. Реабилитационный потенциал (РП) является показателем уровня максимально возможного восстановления пациента в намеченный отрезок времени. Поддержание РП на втором этапе медицинской реабилитации (МР) – одна из важных задач работы медицинского психолога. Однако ее содержание и теоретический фундамент недостаточно раскрыты в современной отечественной научной литературе.

Авторы настоящей лекции проанализировали концепцию реабилитационного потенциала с теоретико-методологических позиций отечественной медицинской (клинической) психологии. Изучены актуальные исследования связи психологических факторов с механизмами нейропластичности. Научные сведения позволяют заключить, что РП является сложной и динамически изменяющейся системой, которая формируется в результате действия различных влияний, в том числе психологических. Теоретико-методологическая традиция отечественной медицинской (клинической) психологии дает основания рассматривать внутреннюю картину болезни (ВКБ) как психологический компонент РП, который 1) социален по происхождению, 2) опосредован по строению, 3) доступен произвольному контролю.

В рамках второго этапа МР пациентов с ОНМК работа над формированием и повышением качества ВКБ для поддержания РП требует совместных усилий нейропсихолога и патопсихолога. Современные исследования связи психологических факторов с механизмами нейропластичности предлагают естественно-научные основания методам работы медицинского психолога в рамках медицинской реабилитации.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, реабилитационный потенциал, острое нарушение мозгового кровообращения, медицинская психология, внутренняя картина болезни, теория деятельности, сознание, высшие психические функции

**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.

✉ Богатова Валерия Дмитриевна, vdbogatova@hse.ru

**Для цитирования:** Богатова В.Д., Кузнецова А.М.Ю., Поляев Б.Б., Микадзе Ю.В., Гордеев М.Н., Суворов А.Ю. Роль медицинского психолога в поддержании реабилитационного потенциала пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения на втором этапе медицинской реабилитации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):131–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-131-143>.

## The role of a medical psychologist in maintaining the rehabilitation potential of patients after a stroke at the second stage of medical rehabilitation

**Bogatova V.D.<sup>1,2</sup>, Kuznetsova A.M.Y.<sup>1</sup>, Polyayev B.B.<sup>1,3</sup>, Mikadze Y.V.<sup>1,4</sup>, Gordeev M.N.<sup>1</sup>, Suvorov A.Y.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FCBRN of FMBA of Russia)*

*Building 10, 1 Ostrovityanova St., 117513 Moscow, Russian Federation*

<sup>2</sup> *National Research University Higher School of Economics (HSE University)*

*11 Pokrovskiy Blvd., 109028 Moscow, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Pirogov Russian National Research Medical University*

*Building 6, 1 Ostrovityanova St., 117513 Moscow, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Lomonosov Moscow State University (Lomonosov MSU)*

*1 Leninskie Gory, 119991 Moscow, Russian Federation*

### ABSTRACT

Stroke can lead to motor, cognitive, and speech disorders that require long-term correction. Rehabilitation potential (RP) indicates the level of maximum possible recovery of a patient in the given time period. Maintaining RP at the second stage of medical rehabilitation (MR) is one of the important tasks of a medical psychologist. However, current Russian scientific literature has not sufficiently disclosed the scope and theoretical foundation of such work. The authors of this lecture analyzed the concept of RP from the theoretical and methodological perspectives of Russian medical (clinical) psychology. In addition, they investigated current studies on the relationship between psychological factors and neuroplasticity mechanisms. Scientific data allow to consider RP as a complex and dynamically changing system formed due to various effects, including psychological ones. The theoretical and methodological tradition of Russian medical (clinical) psychology gives grounds to regard illness perception (IP) as a psychological component of the RP, which is 1) social in origin, 2) mediated in structure, 3) subject to voluntary control. Within the second stage of MR of patients after stroke, formation and improvement of IP to maintain the RP require joint efforts of a neuropsychologist and a pathopsychologist. Modern studies on the relationship between psychological factors and neuroplasticity mechanisms provide scientific grounds for the methods of work of a medical psychologist in medical rehabilitation.

**Keywords:** medical rehabilitation; rehabilitation potential; stroke; medical psychology; illness perception; activity theory; consciousness; higher mental functions

**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.

**For citation:** Bogatova V.D., Kuznetsova A.M.Y., Polyayev B.B., Mikadze Y.V., Gordeev M.N., Suvorov A.Y. The role of a medical psychologist in maintaining the rehabilitation potential of patients after a stroke at the second stage of medical rehabilitation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):131–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-131-143>.

## ВВЕДЕНИЕ

В ситуации прогрессивного развития государственной системы медицинской реабилитации (МР) возрастает актуальность обращения к понятию «реабилитационный потенциал» (РП) [1]. Реабилитационный потенциал – это уровень максимально возможного восстановления<sup>1</sup> пациента в намеченный отрезок времени («Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н»). Одной из важнейших целей исследования РП выступает персонализация медицинских услуг [2]. Установленный РП побуждает специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды (МДРК), а также пациента и его социальное окружение предвосхищать тот или иной исход восстановительных мероприятий.

Таким образом, оценка РП отражает ожидания участников МР, влияет на их установки и мотивацию. Это позволяет говорить о важности психологического аспекта РП. Особенное значение он имеет для второго этапа МР пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Лидируя по инвалидизации работоспособного населения, инсульт вынуждает пациентов столкнуться с двигательными (в острой фазе около 80%; через 6 мес около 40%), речевыми (28–40%), когнитивными (до 72%) и иными нарушениями [4–6]. Это обуславливает необходимость длительной работы по преодолению трудностей и нередко коррекции всего образа жизни человека [7]. В этой связи крайне важно проанализировать, каким образом медицинский психолог может поддерживать РП пациентов с ОМНК на втором этапе МР.

Целью настоящей лекции является рассмотрение концепции реабилитационного потенциала с теоретико-методологических позиций отечественной медицинской (клинической) психологии, а также актуальных исследований связи психологических факторов с механизмами нейропластичности.

## РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ: СЛОЖНОСТЬ, МНОГОФАКТОРНОСТЬ И СИСТЕМНОСТЬ ПОНЯТИЯ

Впервые термин «реабилитационный потенциал» обнаруживается исследователями в работе Герберта С. Уайтинга «Classification of Rehabilitation Potential» (1950) [8]. Развивая идеи основоположника американской реабилитационной медицины Говарда Раска, в данной статье Уайтинг предлагает классификацию РП, состоящую из трех компонентов: 1) физический

реабилитационный потенциал, 2) домашний потенциал и 3) профессиональный потенциал. Для первого компонента автор вводит ступенчатый метод классификации из пяти иерархических уровней [8].

С развитием МР понимание РП претерпевает изменения [9]. Литературные сведения позволяют отметить два основных фактора, мотивирующих данный процесс. Во-первых, переосмыслению понятия РП способствует прогресс в развитии нейронаук [10]. Углубляется понимание механизмов восстановления нарушенных функций, повышается эффективность нацеленных на них методов реабилитации [11]. Проявляется морфофункциональная основа психических процессов и путей их влияния на соматические изменения в организме [12, 13]. Все это приводит к постепенному уходу от применения в МР узконаправленных тренировок отдельных навыков. Более важную роль начинают играть методы системного включения пациента в восстановительный процесс (сенсорная и биологическая обратная связь (СОС, БОС), виртуальная и дополненная реальность (ВР, ДР) и т.п.) [14]. В соответствии с этим при определении РП возникает необходимость учета все большего числа факторов. Осознается комплексный состав и динамичный характер РП, его зависимость от воздействий окружающей среды и личностных особенностей пациента [9].

Во-вторых, усиление позиций персонализированной медицины [15] заставляет менять постановку вопроса о цели определения РП. Если в середине XX в. основной задачей этого было понять, следует ли направлять пациента в реабилитационное учреждение, то сегодня подобная установка подвергается критике [2]. Клиент-центрированный подход требует оценивать РП ради определения, какая из доступных реабилитационных услуг принесет наибольшую пользу пациенту в его жизненных обстоятельствах.

На основании произведенного анализа работ по теме РП в авторитетных зарубежных базах научной литературы (Medline, CINAHL и Embase) Присцилла Лам Вай Шун и соавт. (2022) описали схему концепции РП при приобретенных повреждениях головного мозга (рис. 1, перевод наш. – Авт.) [9].

Данная модель подчеркивает, что РП не просто выступает объективным атрибутом отдельного пациента. Напротив, он в меньшей мере характеризует состояние среды и особенности специалистов-реабилитологов. Опыт, уровень компетенций, а также личностные особенности клиницистов влияют на то, как они воспринимают пациента и какие перспективы видят в его клинической ситуации.

<sup>1</sup> Возвращения к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранения возможности осуществления повседневной деятельности, возвращения способности к самообслуживанию.

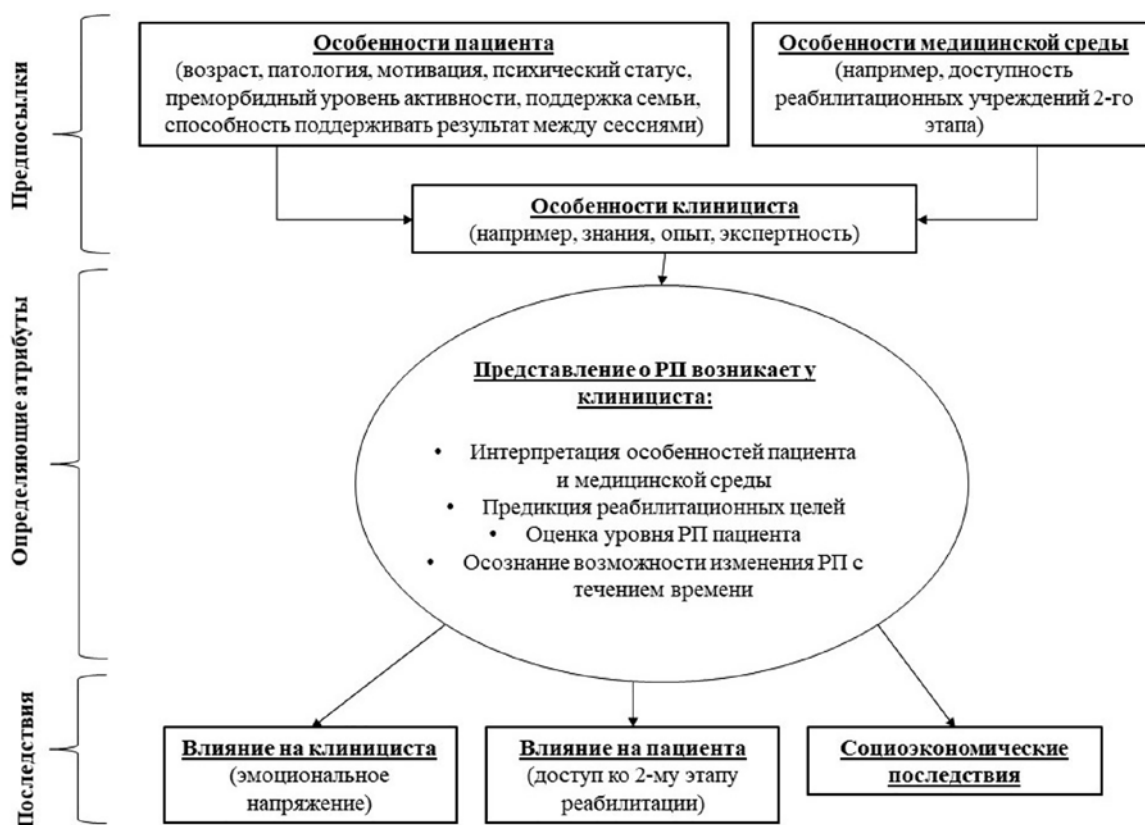


Рис. 1. Исследование РП по P. Lam Wai Shun и соавт. (2022) [9]

Состояние сферы здравоохранения, социальные стереотипы и установки по поводу тех или иных диагнозов, культурная специфика общества и другие факторы среды определяют реабилитационные возможности, которые также могут серьезно повысить или, наоборот, уменьшить РП пациента.

Таким образом, исследования РП позволяют рассматривать данное понятие в терминах сложных динамических систем. Это успешно согласуется с представлениями об особенностях предмета современных наук в отечественной методологии [16]. В частности, с идеями о сложных саморазвивающихся системах как объекте познания постнеклассического типа рациональности [17].

В отличие от традиционных для медицины и естественных наук предметов изучения, РП пациента не доступен внешнему объективному наблюдению. Его нельзя исследовать классическими эмпирическими методами. Словарное определение термина «потенциал» указывает на его отношение к категории «возможного» как противоположности категории «действительного» [9]. Реабилитационный потенциал представляет комплексную когнитивную и речевую конструкцию, которую члены МДРК выстраивают с опорой на воспринимаемые сведения. Аналогично объектам изучения в синергетике и квантовой фи-

зике, он характеризуется стохастической природой и плюрализмом возможных путей своего развития.

Все это способствует сближению исследований РП с методологией отечественной клинической психологии, для которой отмеченные эпистемологические установки являются неотъемлемыми и исконными [18]. Память, мышление, воображение, представление и т.д. – предметами психологического изучения традиционно выступают компоненты субъективной реальности, недоступные классическому объективному исследованию [19]. Для их эмпирического проявления психология выработала принципы организации исследования, которые включают комбинирование качественных и количественных методов [20, 21].

На основании данного концептуального подхода целью реабилитации выступает «создание психологически обоснованных условий для потенцирования активного самостоятельного продуктивного развития личности в новых, специфических, ограниченных болезнью условиях» [19, с. 8]. Употребление термина «потенцирование» в данном контексте показательно. Оно подчеркивает, что системный психологический подход предполагает не статичное определение РП, а процесс его постоянного поиска в совместной активности [7], создание условий для

его раскрытия и поддержания. Медицинский психолог как специалист, ориентированный на изучение и описание субъективных явлений, осуществляет мониторинг сложной системы психических процессов, способных как ограничивать доступные физические возможности человека, так и некритично игнорировать имеющиеся проблемы. Устанавливая контакт и коммуникацию с пациентом, медицинский психолог стремится организовать условия для наиболее полного осознания им: а) процесса возникновения и течения мыслей, мотивов и эмоций в каждый отдельный момент времени; б) ценности личных переживаний и индивидуального опыта; в) истинных экзистенциальных потребностей; г) объективных возможностей развития в имеющейся ситуации.

Таким образом, общение с медицинским психологом, благодаря реализации потенциалов рефлексии [22], направлено на формирование, поддержание и усиление РП пациента. Современные исследования мозга и психики описывают механизмы, способные обеспечивать материальную основу данных процессов [23].

### **ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ КАК ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА**

Одним из первых зарубежных исследователей, обратившихся к психологической составляющей РП, был автор «социальной модели инвалидности» Саад З. Наги [24]. В своей публикации «A study in the evaluation of disability and rehabilitation potential: concepts, methods, and procedures» (1964) он описал психологическое исследование РП наряду с медицинским, эрготерапевтическим и профессиональным. Согласно Наги, психологическая оценка РП должна проводиться посредством клинического интервью и психометрического тестирования. По их результатам выявляется информация как о психологических особенностях пациента, так и о его субъективном видении сущности и последствий своего заболевания [24]. Таким образом, в качестве ключевой психологической составляющей РП изначально выступило то, что в современных психологических исследованиях часто обозначается термином «внутренняя картина болезни» (ВКБ) (рис. 2, перевод наш. – *Авт.*).

Рассматривая в своей публикации методы работы медицинского психолога, Наги делает акцент на использовании стандартизированных тестов (тест интеллекта Векслера WAIS, Миннесотский личностный опросник MMPI и др.). Подобное видение психологической диагностики типично для западной традиции, ориентированной на количественный подход [25]. В отличие от зарубежных исследователей,

отечественная психология с ранних этапов своего становления склонялась к так называемой деятельностной парадигме [26]. Ее специфика связана с приданием более важной роли качественному наблюдению за процессом выполнения тех или иных методик, а не количественной оценке получаемых результатов. Психика в данном направлении рассматривается как сложная динамическая система, которая существует и развивается в неразрывной связи с предметной деятельностью человека во внешнем мире [27] (см. рис. 3).

Для исследования психики конкретного индивида необходимо качественное описание процесса разворачивания его активной деятельности вовне. Именно это позволяет медицинскому психологу (см. рис. 4) оценить: а) на какие представления субъект опирается при решении проблемной ситуации, б) как эти представления связаны между собой и в) что мотивирует и направляет данные связи.

В соответствии с деятельностным подходом и культурно-исторической концепцией высших психических функций (ВПФ), отечественная психологическая школа рассматривает внутреннюю картину болезни как процесс нозогнозии, т.е. прижизненного культурно-детерминированного развития представления субъекта о заболевании [29]. Описание семиотической модели ВКБ опирается на такие компоненты сознания, как чувственная ткань, значение и личностный смысл (рис. 5).

Таким образом, отечественная модель позволяет более качественно проанализировать порождение и развитие ВКБ у пациентов с ОНМК в рамках второго этапа МР.

*1. Чувственная ткань.* В зависимости от объема и локализации патологического очага инсульт способен привести к нарушениям в многомерном чувственном составе конкретных образов реальности [30]. Кроме того, первоначальное ошеломляющее воздействие ОНМК провоцирует переживание огромной неуверенности [31]. Пациенты ощущают потерю контроля над своим телом, которая провоцирует сильную фрустрацию. Таким образом, нейропсихологическая работа по активизации чувственных образов и восстановлению ориентировки в потоке воспринимаемой информации различных модальностей является одним из компонентов, направленных на улучшение ВКБ. Однако для более полного поддержания РП в рамках второго этапа МР не менее важны психологические интервенции, нацеленные на регуляцию эмоций и аффектов [32, 33].

*2. Значение.* Словарь доступных средств для категоризации чувственного опыта обеспечивает его «первичное означение» [29].

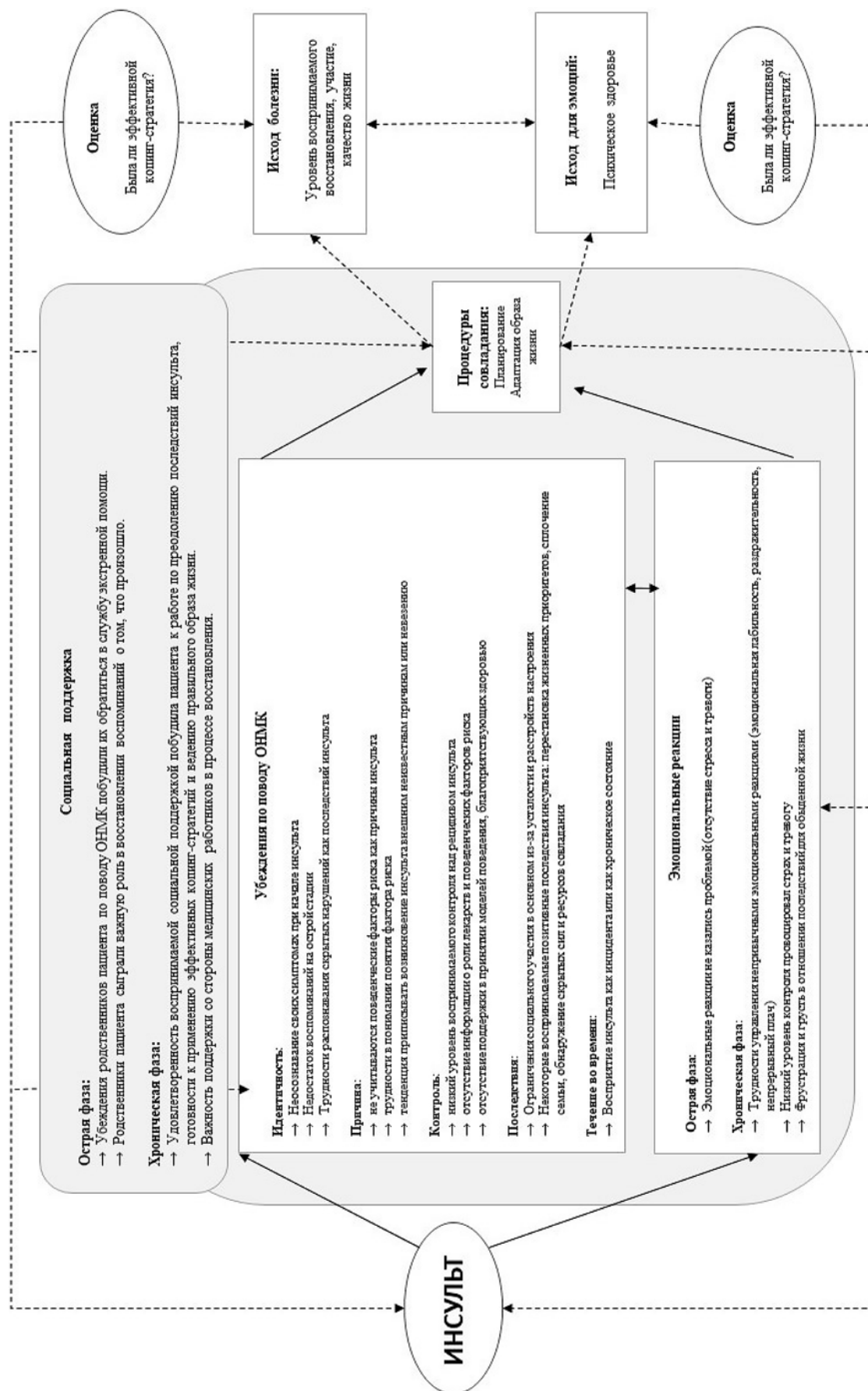


Рис. 2. Модель саморегуляции, основанная на здоровом смысле, для ОНМК по С. Della Vecchia и соавт. (2019) [28]



Рис. 3. Диалектическое единство сознания и деятельности [27]



Рис. 4. Взаимосвязь нейро- и патопсихологии в рамках второго этапа МР пациентов с ОНМК



Рис. 5. Два плана анализа сознания в теории деятельности А.Н. Леонтьева [26, 27]

Он направляет поток ассоциаций, которые постепенно приводят к выстраиванию нарратива, интерпретирующего переживание в том или ином свете. При ОНМК особые трудности в данной связи имеют пациенты с различными формами афазии. Для создания ВКБ, поддерживающей РП в рамках МР, им в первую очередь необходима нейропсихологическая и логопедическая работа по восстановлению нарушенных синтагматических и парадигматических ассоциаций вербальных процессов [34]. Однако при сохранности речевой функции система значений также может требовать внимания.

На втором этапе МР пациентов с ОНМК медицинский психолог может сталкиваться со сла-

бой дифференцированностью словаря описания ментальных процессов («я еще не совсем того?», «дурачком стал», «голова не работает» и т.п.). Подобные обобщенные штампы влекут за собой негативные эмоциональные переживания, самооценки и беспокойства по поводу своего умственного статуса, которые отрицательно влияют на РП. Интервью 57 лиц взрослого возраста в раннем восстановительном периоде инсульта выявили наличие субъективных когнитивных жалоб, которые не были связаны с психометрическими оценками познавательных процессов [35]. Регрессионный анализ данных обнаружил, что именно субъективные жалобы выступили наиболее значимым предиктором участия пациентов

в социальной активности. Соответственно, помимо нейропсихологической работы с речью, в целях поддержания РП требуются психообразовательные интервенции, направленные на обогащение языка описания психических функций и состояний.

Номинированное тем или иным термином переживание претерпевает процесс «вторичного означения» — встраивается в дискурсивную сеть мифов о болезни, которые бытуют в информационной среде индивида. История, с которой связывается субъективное представление о заболевании, оказывает определяющее влияние на дальнейшее течение психической деятельности. Она задает вектор ассоциативного знаково-символического процесса. В данном плане ОНМК выступает одной из хорошо артикулированных патологий, широко обсуждаемой в современном меди-пространстве. Лидер по уровню инвалидизации — инсульт — неслучайно имеет высокое социальное значение. С увеличением численности мирового населения количество ОНМК неуклонно растет (до 12 млн случаев в год по оценкам ВОЗ на 2025 г.) [3]. Это способствует распространению в информационном пространстве мифов, опасений и страхов вокруг тематики инсульта, которые могут оказывать негативное воздействие, будучи актуализированными и эмоционально заряженными в ситуации реального столкновения с ОНМК в жизненном опыте [28] (см. рис. 2). Компетентные представления при этом, наоборот, имеют позитивный эффект на процесс восстановления. Лонгитюдное исследование 60 пациентов с ОНМК в рамках МР показало связь качественных знаний и четких ожиданий от реабилитации с более успешными результатами на момент выписки [36].

Таким образом, работа медицинского психолога с концептуальными представлениями о болезни также является важной частью поддержания РП. Деятельность нейропсихолога при этом связана с восстановлением общих операциональных основ семантической памяти, речи и управляющих функций. В то время как патопсихолог ориентируется на содержательную сторону представлений пациента об ОНМК и помогает избавиться от иррациональных и дисфункциональных убеждений с помощью различных психотерапевтических методов.

*3. Личностный смысл.* Оформленная за счет общественно выработанных языковых средств и значений дискурсивная структура, в рамках психической деятельности конкретного живого пристрастного субъекта, наделяется тем или иным личностным смыслом. Феноменологическое исследование на основе 73 интервью, взятых у шести пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта, показало, что участники были склонны сосредотачиваться в

своих рассказах на социальном аспекте симптомов, а не на отдельно взятых способностях [31]. Пациенты, как правило, интерпретировали физический дефект как полную потерю в важной сфере жизни (например, невозможность пойти с друзьями в паб). Внутри социального аспекта их проблем выделились такие центральные темы, как смена ролей и изоляция [31]. Возможности гибкого поиска и обнаружения глубоких смыслов болезни связаны со спецификой мотивационной иерархии и другими личностными особенностями пациента.

Пример успешного выполнения подобной «задачи на смысл» [27] дает нейробиолог Джил Болт Тэйлор [37]. В своей автобиографической книге «My Stroke of Insight: A Brain Scientist's Personal Journey» она описывает личный опыт восстановления после ОНМК как то, что позволило ей обрести новые знания о природе и возможностях человека, расширило понимание предмета своей науки, а также привело к «озарению» и открытию внутреннего источника гармонии и душевного покоя. Организация условий для подобной трансформации личностного смысла болезни является важной задачей медицинского психолога рамках второго этапа МР пациентов с ОНМК. Ведь именно наличие глубокого личностного смысла мотивирует человека преодолевать трудности и ограничения [38, 39]. Нейропсихологические интервенции в данном контексте связаны с восстановлением ВПФ как операциональных основ рефлексии жизненного опыта (функций программирования, регуляции и контроля, речи, памяти и др.). Патопсихологический компонент работы, в свою очередь, характеризуется организацией условий для поощрения качественной рефлексии собственного жизненного опыта субъектом с опорой на данные ВПФ.

Следует отметить, что деятельностный подход к сознанию и культурно-историческая концепция ВПФ приобретают сегодня все более весомое значение для нейронауки [40]. Теоретико-методологические положения отечественных авторов получают эмпирическое обоснование в современных объективных экспериментальных исследованиях познавательных и аффективных процессов человека [41–43]. В нейрореабилитационной практике это обуславливает и оправдывает необходимость опоры на «Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ, ICF).

Структура МКФ стремится описать состояние пациента в комплексном многофакторном виде, учитывая влияние персональных и средовых условий. Выделение доменов активности и участия (d) наряду с функциями организма (b) позволяет проводить определенные параллели между концепцией МКФ

и представлениями об уровнях, описанных в теории деятельности А.Н. Леонтьева (см. рис. 5) [44]. В свою очередь, дифференциация реализации и kapasitasa как двух компонентов оценки активности и участия в МКФ резонирует с идеями о «зоне ближайшего развития» Л.С. Выготского [45].

## МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ВКБ НА РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК НА ВТОРОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Последние десятилетия в фундаментальной нейронауке отмечены большим количеством исследований взаимосвязи депрессивных паттернов мышления, эмоций и поведения с изменениями в механизмах пластичности мозга [46]. В своей статье, опубликованной Nature Publishing Group, Ребекка Прайс и Рональд Дьюман представили интегративную концепцию нейропластичности, обобщающую результаты экспериментов на животных с клиническими материалами и исследованиями здоровых участников (табл. 1, перевод наш. – *Авт.*).

Данная модель описывает нейропластичность как многодоменный нейробиологический, психологический и социальный конструкт [46]. Депрес-

сия, низкая когнитивная гибкость и стереотипный репертуар поведения связываются в ней с нарушениями пластических механизмов в нервной системе, которые препятствуют свободному течению энергетических процессов и целостной интеграции информации, кодируемой ими [47, 48]. Однако высокая мотивация, гибкий ум и разнообразие поведения в нейрофизиологическом плане соответствуют повышенной активности механизмов нейропластичности [13].

Обзор исследований влияния нейропластичности на восстановление после инсульта, опубликованных с 2000 по 2023 г. в ресурсах PubMed, Embase и the Cochrane Library, подтвердил ее значительные перспективы для реабилитации пациентов с ОНМК [49] (табл. 2, перевод наш. – *Авт.*). Как подчеркивают авторы статьи, все отмеченные механизмы характеризуются сильными индивидуальными различиями, обусловленными как личным опытом отдельного субъекта, так и общими социокультурными особенностями. Подобные выводы Николаса Адеринто и коллег на нейрофизиологическом уровне обосновывают необходимость персонализированных вмешательств и междисциплинарного сотрудничества для полноценного использования огромного потенциала нейропластичности в восстановлении после ОНМК [49].

Таблица 1

Маркеры нейропластичности на разных уровнях анализа по R.V. Price и R. Duman (2020) [46]		
Уровень анализа	Дисфункциональное состояние	Состояние цели лечения
Молекулярный	↓ Число и функция синапсов, атрофия нейронов	↑ Синаптогенез, ↑ нейротрофические факторы
Нейрональный	↓ Связи между префронтальным кортексом (ПФК) и лимбической системой	↑ Связи между ПФК и лимбической системой, ↑ регулирующий контроль ПФК над зонами лимбической системы
Когнитивный	↓ Гибкость, ↓ когнитивный контроль, ↓ целенаправленное подавление / активация низкоуровневых функций	↑ Гибкость и когнитивный контроль, ↑ целенаправленное торможение / запуск действий
Аффективная переработка информации	Ригидные негативные схемы в основе имплицитной переработки информации (например, внимание, память, интерпретации, представления о себе)	Свободная от предубеждений и гибкая переработка информации
Клинический / уровень самоотчета	Устойчивые негативные мысли, повторяющееся неадекватное поведение, депрессия	Нестереотипные позитивные мысли / восприятия, разнообразные репертуары поведения, эуимическое настроение, восстановленная вовлеченность

Таблица 2

Ключевые нейропластические изменения, связанные с реабилитацией после инсульта, по N. Aderinto и соавт. (2023) [49]		
Нейропластические изменения	Описание изменений	Вовлеченные нейронные структуры
Перестройка дендритов	Структурные изменения дендритов, включая прорастание и разветвление	Пораженные и непораженные области мозга
Пластичность синапсов	Усиление или ослабление синапсов в зависимости от активности и опыта	Нейротрансмиттерные системы, корковые и подкорковые области
Корковая реорганизация	Изменения в корковых картах и функциональной организации областей мозга	Моторные и сенсорные зоны коры, ассоциативные области кортекса
Нейрогенез	Образование новых нейронов в определенных областях мозга	Гиппокамп, субвентрикулярная зона
Спраутинг (разрастание) аксонов	Образование новых связей или разветвление существующих аксонов	Кортикоспинальный тракт, другие нервные пути

Анализируя возможности применения знаний о механизмах нейропластичности в клинической практике, Джойс Шаффер подчеркивает, что именно психология имеет уникальные возможности для максимизации «революции, которая призвана преобразовать диагностику и лечение психических заболеваний и преодолеть отсутствие значительного прогресса в борьбе с сопутствующими болезнями и смертностью за последние 100 лет» [50, 51]. Опираясь на работы одной из основоположниц исследований нейропластичности Мариан Даймонд, Шаффер отмечает ключевые аспекты, обеспечивающие поддержание здорового мозга. Это наличие новизны опыта и необходимости прилагать усилия, физическая активность и правильное питание, любовь, социальное принятие и низкий уровень стресса, а также здоровый сон [51]. Шаффер отмечает, что позитивная психология [52] может акцентировать положительные эмоции, усиливая взаимодействие субъекта с обогащенной средой, и тем самым потенциально способствовать повышению нейропластичности в его ЦНС [13].

Отдельное внимание многие современные исследователи психологических факторов пластичности мозга уделяют рассмотрению положительных нейрофизиологических эффектов медитации и практик осознанности («mindfulness») [53]. Так, Исаак Н. Тревес с коллегами проанализировали 68 корреляционных исследований с использованием структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), фМРТ с заданиями, фМРТ в состоянии покоя и электроэнцефалограммы. Результаты выявили ряд убедительных доказательств взаимосвязи осознанности и а) снижения реакции миндалевидного тела на эмоциональные стимулы; б) увеличенной толщиной коры во фронтальных и островковых областях неокортекса; в) повышенной дифференцированности нейросети пассивного режима работы мозга.

Среди положительных эффектов медитации, в свою очередь, многие исследователи выделяют: 1) изменения паттернов активации мозга на фМРТ; 2) изменения показателей вызванных потенциалов в ответ на зрительные стимулы (что отражает влияние медитации на внимание); 3) изменения амплитуды и синхронности высокочастотных колебаний (которые, вероятно, играют важную роль в формировании связей между крупными нейронными сетями мозга) [54]. Стоит отметить, что с точки зрения нейропсихологии, медитация и техники «mindfulness» представляют собой эффективные методы тренировки управляющих функций, обеспечиваемых активностью префронтальной коры больших полушарий [55]. Данные практики предполагают торможение

непроизвольных реакций на стимулы и длительное сосредоточение внимания на определенном содержании сознания. С позиции патопсихологии их можно рассматривать как развитие регуляторного компонента психической деятельности и поддержание сложной иерархии мотивов.

Таким образом, внутренняя картина болезни как комплексная система взаимосвязанных субъективных представлений о заболевании может рассматриваться в качестве психологической составляющей реабилитационного потенциала. Исходя из особенностей ее компонентов, субъект строит видение перспективы своего восстановления. Эмоциональное сопровождение данного представления связано с конкретными физиологическими процессами в организме, которые тем или иным образом сказываются на динамике механизмов нейропластичности.

Следовательно, для поддержания реабилитационного потенциала в рамках МР необходима психологическая работа с ВКБ, направленная на усиление позитивных переживаний, способных фасилитировать благоприятные нейропластические процессы и способствовать восстановлению нарушенных функций ЦНС. Данная ВКБ должна при этом не усиливать инфантильную иллюзию всемогущества пациентов [56], а способствовать их рациональному принятию ограничений и хорошей приверженности программе МР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реабилитационный потенциал является сложной динамической системой, претерпевающей влияния со стороны множества различных факторов, в том числе психологических. Подобно тому, как потенциал действия нейрона обеспечивается сохранностью его мембранного комплекса, реабилитационный потенциал человека в сильной степени связан с функциями его сознания как специфической границы, отделяющей внешний мир от внутреннего [57]. Тейоретико-методологическая традиция отечественной медицинской психологии позволяет рассматривать ВКБ как психологический компонент РП, который 1) социален по происхождению, 2) опосредован по строению, 3) доступен произвольному контролю.

В рамках второго этапа МР пациентов с ОНМК работа над повышением качества ВКБ для поддержания РП требует совместных усилий нейропсихолога и патопсихолога. Так, деятельность нейропсихолога обеспечивает восстановление гностических компонентов чувственной ткани сознания и ассоциативных связей внутри системы значений. Работа же патопсихолога создает условия для оптимизации и регуляции аффективных компонентов чувственной ткани созна-

ния и поиска благоприятствующего реабилитации личностного смысла болезни для пациента.

Современные исследования связи когнитивных и эмоциональных процессов с механизмами нейропластичности предлагают естественно-научные основания методам практики медицинского психолога в рамках реабилитации при ОМНК. Они показывают, на какие мозговые процессы могут влиять качественно и индивидуально подобранные психологические методики в целях повышения осознанности и производительности психической деятельности субъекта.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Буйлова Т.В. и др. Как организовать медицинскую реабилитацию? *Вестник восстановительной медицины*. 2018;2(84):2–12.
- Wade D.T. Rehabilitation potential: a critical review of its meaning and validity. *Clin. Rehabil.* 2023;37(7):869–875. DOI: 10.1177/02692155221147606.
- Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S.O., Pandian J., Lindsay P. World stroke organization: global stroke fact sheet 2025. *Int. J. Stroke*. 2025;20(2):132–144. DOI: 10.1177/17474930241308142.
- Rosso C. Prédiction de la récupération motrice après un accident vasculaire cérébral (AVC). Predicting motor recovery after stroke. *Prat. Neurol.* 2025;16(1):62–69. DOI: 10.1016/j.praneu.2025.01.002.
- Пирадов М.А., Танащян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(4):11–18.
- Renjen P.N., Gauba C., Chaudhari D. Cognitive impairment after stroke. *Cureus*. 2015;7(9):e335. DOI: 10.7759/cureus.335.
- Расказова Е.И., Тхостов А.Ш., Ковязина М.С., Варакко Н.А. Изменение образа жизни пациента как задача психологической реабилитации: организация реабилитации как совместной деятельности на личностном и межличностном уровнях. *Клиническая и специальная психология*. 2020;9(1):47–63. DOI: 10.17759/cpse.2020090103.
- Whiting H.S. Classification of rehabilitation potential. *J. Rehabil.* 1950;16(6):7–9.
- Lam Wai Shun P., Swaine B., Bottari C. Combining scoping review and concept analysis methodologies to clarify the meaning of rehabilitation potential after acquired brain injury. *Disabil. Rehabil.* 2022;44(5):817–825. DOI: 10.1080/09638288.2020.1779825.
- Варела Ф., Томпсон Э., Рош Э. Отелесненный ум. Когнитивная наука и человеческий опыт / пер. с англ. К. Тулуновой. М.: Фонд «Сохраним Тибет», 2023:456.
- Marín-Medina D.S., Arenas-Vargas P.A., Arias-Botero J.C., Gómez-Vásquez M., Jaramillo-López M.F., Gaspar-Toro J.M. New approaches to recovery after stroke. *Neurol. Sci.* 2024;45(1):55–63. DOI: 10.1007/s10072-023-07012-3.
- Damasio A.R. *Descartes' error*. New York: Putnam, 1994:312.
- Shaffer J. Neuroplasticity and positive psychology in clinical practice: A review for combined benefits. *Psychology*. 2012;3(12):1110–1115. DOI: 10.4236/psych.2012.312A164.
- Martínez-Pernía D., González-Castán Ó., Huepe D. From ancient Greece to the cognitive revolution: a comprehensive view of physical rehabilitation sciences. *Physiother. Theory Pract.* 2017;33(2):89–102. DOI: 10.1080/09593985.2016.1266720.
- Бердникович Е.С., Орлова О.С., Уклонская Д.В. Персонализированный подход в речевой реабилитации: фокус на пациенте. *Специальное образование*. 2022;1(65):20–34.
- Стёпин В.С. Типы научной рациональности и синергетическая парадигма. *Сложность. Разум. Постнеклассика*. 2013;(4):45–59.
- Стёпин В.С. Саморазвивающиеся системы и постнеклассическая рациональность. *Вопросы философии*. 2003;(8):5–17.
- Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Постнеклассическая методология в клинической психологии: научная школа Л.С. Выготского – А.Р. Лурия. *Национальный психологический журнал*. 2012;(2):32–45.
- Зинченко В.П. Толерантность к неопределенности: новизна или психологическая традиция? *Вопросы психологии*. 2007;(6):3–20.
- Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Тхостов А.Ш. Методологические основы и задачи психологической реабилитации онкологических больных. *Вестник восстановительной медицины*. 2014;(5):31–42.
- Шадриков В.Д. Возвращение души: Теоретические основания и методология психологической науки. М.: Институт психологии РАН, 2021:210.
- Старовойтенко Е.Б. Реализация потенциалов рефлексии при построении рефлексивных практик. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*. 2024;21(2):340–365. DOI: 10.17323/1813-8918-2024-2-340-365.
- Marshall P. The role of quantum mechanics in cognition-based evolution. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2023;180:131–139. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2023.04.007.
- Nagi S.Z. A study in the evaluation of disability and rehabilitation potential: concepts, methods, and procedures. *Am. J. Public Health Nations Health*. 1964;54(9):1568–1579.
- Ахутина Т.В., Меликян З.А. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурия. *Клиническая и специальная психология*. 2012;(2):1–18.
- Корнилова Т.В., Смирнов С.Д. Методологические основы психологии. М.: Юрайт, 2022:490.
- Леонтьев А.Н. Деятельность. Сознание. Личность. М.: Смысл; Издательский центр «Академия», 2005:352.
- Della Vecchia C., Préau M., Carpentier C., Viprey M., Haesebaert J., Termoz A. et al. Illness beliefs and emotional responses in mildly disabled stroke survivors: A qualitative study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223681. DOI: 10.1371/journal.pone.0223681.
- Тхостов А.Ш. Болезнь как семиотическая система. Культурно-историческая патопсихология. М.: Канон+, 2020:78–112.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер, 2021:768.

31. Burton C.R. Living with stroke: a phenomenological study. *J. Adv. Nurs.* 2000;32(2):301–309. DOI: 10.1046/j.1365-2648.2000.01477.x.
32. Первичко Е.И. Регуляция эмоций. Клинико-психологический аспект. М.: Когито-Центр, 2020:363.
33. Qian Z., Lv D., Lv Y., Bi Z. Modeling and quantification of impact of psychological factors on rehabilitation of stroke patients. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics.* 2018;23(2):683–692. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2827100.
34. Ахутина Т.В. Нейролингвистический анализ лексики, семантики и прагматики. М.: Языки славянской культуры, 2014:424.
35. Dubois L., Dussault B., Ribon-Demars A., Poulin V., Ouellet M.-C., Beaulieu-Bonneau S. Cognitive functioning following mild stroke in adults aged 18 to 64 years: association with participation. *Brain Inj.* 2025;39(12):1–10. DOI: 10.1080/02699052.2025.2513616.
36. Clark M.S., Smith D.S. Psychological correlates of outcome following rehabilitation from stroke. *Clin. Rehabil.* 1999;13(2):129–140.
37. Taylor J.B. My stroke of insight: a brain scientist's personal journey. New York: Viking, 2006:188.
38. Франкл В. Сказать жизни «Да!»: Психолог в концлагере. М.: Альпина нон-фикшн, 2025:239.
39. Асмолов А.Г., Битюцкая Е.В., Братусь Б.С., Леонтьев Д.А., Ушаков Д.В. Диалоги о/в поле смыслов: к 120-летию со дня рождения Алексея Николаевича Леонтьева. *Вестник Московского университета. Сер. 14. Психология.* 2023;(2):5–22. DOI: 10.11621/LPJ-23-13.
40. Лекторский В.А. Психологическая теория деятельности А. Н. Леонтьева и современные когнитивные исследования. *Вестник Московского университета. Сер. 14. Психология.* 2023;(2):67–83.
41. Фаликман М.В., Коул М. «Культурная революция» в когнитивной науке: от нейронной пластичности до генетических механизмов приобретения культурного опыта. *Культурно-историческая психология.* 2014;10(3):4–18.
42. Фаликман М.В. Новая волна Выготского в когнитивной науке: разум как незавершенный проект. *Психологические исследования.* 2017;10(54):2.
43. Newen A., De Bruin L., Gallagher S. The Oxford handbook of 4E cognition. Oxford University Press, 2018:952.
44. Варако Н.А., Шилко Р.С., Ковязина М.С., Рассказова Е.И., Меньшикова Г.Я., Зинченко Ю.П. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и культурно-деятельностный подход Л.С. Выготского—А.Н. Леонтьева—А.Р. Лурии. *Клиническая и специальная психология.* 2019;8(3):143–159. DOI: 10.17759/cpse.2019080308.
45. Морозова Е.В. Современные технологии психологической экспертно-реабилитационной деятельности с учетом положений МКФ. *Медико-социальные проблемы инвалидности.* 2011;(2):19–24.
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.
47. Деан С. Сознание и мозг. Как мозг кодирует мысли. М.: Карьера Пресс, 2018:440.
48. Сет А. Быть собой: Новая теория сознания. М.: Альпина нон-фикшн, 2024:400.
49. Aderinto N., AbdulBasit M.O., Olatunji G., Adejumo T. Exploring the transformative influence of neuroplasticity on stroke rehabilitation: A systematic review of current evidence. *J. Neurol. Sci.* 2023;85(9):4425–4432. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001137.
50. White C. Brain circuitry model for mental illness will transform management, NIH mental health director says. *BMJ.* 2011;343:d5581. DOI: 10.1136/bmj.d5581.
51. Shaffer J. Neuroplasticity and clinical practice: Building brain power for health. *Front. Psychol.* 2016;7:1118. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01118.
52. Seligman M.E.P., Csikszentmihalyi M. Positive psychology: An introduction. Flow and the foundations of positive psychology: The collected works of Mihaly Csikszentmihalyi. Dordrecht: Springer Science+Business Media, 2014:279–298. DOI: 10.1007/978-94-017-9088-8\_18.
53. Treves I.N., Pichappan K., Hammoud J., Bauer C.C.C., Ehmann S., Sacchet M.D. et al. The mindful brain: A systematic review of the neural correlates of trait mindfulness. *J. Cogn. Neurosci.* 2024;36(11):2518–2555. DOI: 10.1162/jocn\_a\_02230.
54. Davidson R.J., Lutz A. Buddha's brain: neuroplasticity and meditation. *IEEE Signal Process. Mag.* 2008;25(1):176–174. DOI: 10.1109/msp.2008.4431873.
55. Lutz A., Slagter H.A., Dunne J.D., Davidson R.J. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn. Sci.* 2008;12(4):163–169. DOI: 10.1016/j.tics.2008.01.005.
56. Россохин А.В. Тайны нашего бессознательного: Теория психоанализа. М.: Альпина Паблшер, 2025:373.
57. Тхостов А.Ш. Топология субъекта (опыт феноменологического исследования). *Культурно-историческая патофизиология.* М.: Канон+, 2020:15–42.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность руководителю научно-исследовательского центра медицинской реабилитации ФЦМН Галине Евгеньевне Ивановой.

## Вклад авторов

Богатова В.Д. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных. Кузнецова А.М.Ю. – анализ и интерпретация данных. Поляев Б.Б., Микадзе Ю.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Гордеев М.Н.,

Суворов А.Ю. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

## Информация об авторах

**Богатова Валерия Дмитриевна** – аспирант, департамент психологии, НИУ «ВШЭ», медицинский психолог, ФЦМН, г. Москва, vdbogatova@hse.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8740-5461>

**Кузнецова Анна Мария Юрьевна** – медицинский психолог, ФЦМН, г. Москва, kuznecova.am@fccps.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8264-3314>

**Поляев Борис Борисович** – канд. мед. наук, доцент, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы № 2, ФЦМН, г. Москва, polyaev@fccps.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7032-257X>

**Микадзе Юрий Владимирович** – д-р психол. наук, профессор, МГУ им. М.В. Ломоносова; вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией нейропсихологии, логопедии и нейролингвистики, ФЦМН, г. Москва, mikadze.u@fccps.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8137-9611>

**Гордеев Михаил Николаевич** – д-р мед. наук, канд. психол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, ФЦМН, г. Москва, gordeev.m@fccps.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5126-4132>

**Суворов Андрей Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент, ученый секретарь, руководитель образовательного отдела, ФЦМН, г. Москва, suvorov.a@fccps.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-2208>

(✉) **Богатова Валерия Дмитриевна**, vdbogatova@hse.ru

Поступила в редакцию 18.08.2025;  
одобрена после рецензирования 27.08.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616-006.311-07-08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-144-151>

## Инfantильная гемангиома: современный взгляд на патогенез и лечение

Буковецкая М.С.<sup>1</sup>, Камалтынова Е.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Областная детская больница (ОДБ)

Россия, 634009, г. Томск, ул. Карла Маркса, 44

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Инfantильная гемангиома (ИГ) – значимая и распространенная проблема междисциплинарного характера в детской популяции. Этиология данного заболевания до конца не известна. Существует несколько гипотез возникновения ИГ: плацентарная, в результате генетической мутации и воздействия внешних факторов. Подходы к лечению инфантильных гемангиом разнообразны и включают системную фармакотерапию, местное и хирургическое лечение. Каждый из них обладает как достоинствами, так и ограничениями, что делает невозможным использование одного из методов в качестве универсального для всех пациентов. Препаратом первой линии в настоящее время признан β-адреноблокатор пропранолол.

Авторы лекции представили литературный обзор современных подходов к выбору лечения инфантильных гемангиом, а также предикторы эффективности применения пропранолола и его возможный механизм действия.

**Ключевые слова:** гемангиома, мальформация, дети, пропранолол

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

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Буковецкая М.С., Камалтынова Е.М. Инfantильная гемангиома: современный взгляд на патогенез и лечение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-144-151>.

## Infantile hemangioma: modern perspectives on pathogenesis and treatment

Bukovetskaya M.S.<sup>1</sup>, Kamaltynova E.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Regional Children's Hospital

44 Karl Marx St., 634009 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Infantile hemangioma (IH) is a significant and common interdisciplinary issue in the pediatric population. The etiology of this condition is not fully understood. Several hypotheses exist regarding the origin of IH: the placental hypothesis, genetic mutations, and the influence of external factors. Treatment approaches for IH are diverse and

✉ Буковецкая Мария Сергеевна, buk.ms@mail.ru

include systemic pharmacotherapy, local treatment, and surgical intervention. Each of these methods has both advantages and limitations, making it impossible to use any single approach as a universal solution for all patients. The beta-blocker propranolol is currently recognized as the first-line medication. The authors of the lecture presented a literature review of modern approaches to selecting treatment for IH, as well as predictors of propranolol efficacy and its possible mechanism of action.

**Keywords:** hemangioma, malformation, children, propranolol

**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:** Bukovetskaya M.S., Kamal'tynova E.M. Infantile hemangioma: modern perspectives on pathogenesis and treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-144-151>.

## ВВЕДЕНИЕ

Авторы поставили для себя цель дать литературный обзор данных о патогенезе и методах лечения инфантильной (младенческой) гемангиомы (ИГ), а также представление результатов актуальных исследований о потенциальных предикторах эффективности медикаментозной терапии.

ИГ представляет собой доброкачественную сосудистую опухоль, образованную в результате пролиферации сосудистых эндотелиальных клеток вследствие нарушения местного ангиогенеза. Среди всех сосудистых патологий ИГ является самой распространенной и встречается у 5–10% детей первого года жизни [1]. Заболевание чаще диагностируется у девочек, детей европеоидной расы и близнецов. Отмечено, что ИГ особенно часто развивается у новорожденных с низкой массой тела и недоношенных. Это делает данную патологию значимой проблемой для педиатрической практики [2].

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

ИГ имеет разнообразную локализацию, однако в 60% случаев занимает область головы и шеи [3]. Клинические проявления начинаются, как правило, в первые недели жизни. Отличительной особенностью ИГ является динамический характер опухоли. В течение первых 6 мес жизни наблюдается активная пролиферация, во время которой гемангиома достигает максимальных размеров. В возрасте 8–9 мес наступает фаза стабилизации, характеризующаяся замедлением роста образования, и далее стадия регресса, которая может продолжаться от одного года до нескольких лет [4]. Средний возраст завершения самопроизвольной инволюции составляет 3,5 года [5].

Для определения тактики лечения важно дифференцировать ИГ от других сосудистых аномалий,

представленных в классификации ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) 2014 г. [6]. Дифференциальная диагностика проводится между сосудистыми мальформациями и более редкими формами сосудистых опухолей: врожденной гемангиомой, пучковой ангиомой и капошиформной гемангиоэндотелиомой [2]. Диагноз ставят на основании анамнеза и характерной клинической картины. В качестве дополнительных методов диагностики могут быть использованы ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) [5]. В сложных случаях иммуногистохимический маркер GLUT1 (glucose transporter 1) позволяет дифференцировать ИГ от других сосудистых аномалий, за исключением веррукозной венуло-капиллярной мальформации. Данный белок отвечает за транспортировку глюкозы и экспрессируется в любой форме ИГ на всех стадиях ее развития [7].

Выделяют три клинические формы ИГ: нодулярную, в виде единичного локуса (самая распространенная форма); сегментарную, ограниченную анатомическим сегментом, и мультифокальную, проявляющуюся множественными гемангиомами с висцеральными поражениями, чаще печени. В зависимости от глубины поражения кожи выделяют: поверхностную форму, затрагивающую только верхние слои дермы и составляющую около 60% всех ИГ; подкожную, расположенную в глубоких слоях дермы и гиподермы, составляющую 15% ИГ; и смешанную, имеющую оба компонента и составляющую около 25% в структуре ИГ [8].

Большинство гемангиом являются небольшими бессимптомными образованиями, склонными к самостоятельному регрессу. Однако около 10% ИГ могут приводить к осложнениям локального характера: (изъязвления, кровотечения, некроз, косметический дефект) и реже к функциональным нарушениям жиз-

ненно важных органов. Осложнения возникают в фазу пролиферации и наиболее характерны для сегментарных форм ИГ [9, 10].

Мультифокальная форма гемангиомы с поражением печени может сопровождаться тяжелой тромбоцитопенией и приводить к гипофункции щитовидной железы за счет сверхэкспрессии фермента йодотриониндейодиназы 3-го типа, инактивирующего тироксин, а также секреции ТТГ-подобного фактора тиротропина [3]. Особую настороженность вызывают ИГ лица из-за возможных осложнений со стороны глаз, нарушения дыхания и глотания. Массивные гемангиомы данной области могут сопровождаться патологией задней черепной ямки, сердечно-сосудистой, офтальмологической и эндокринной аномалиями в составе PHACE/PHACES-синдрома (Posterior fossa, Hemangioma, Arterial lesions, Cardiac abnormalities, Eye abnormalities, Sternum). Среди них цереброваскулярная аномалия встречается в 72% случаев [11]. Объемные ИГ в крестцово-копчиковой и перинеальной области могут быть симптомом LUMBAR-синдрома (Lower body, Urogenital anomaly, Myelopathy, Bone deformities, Anorectal malformations, Renal anomalies), характеризующегося сочетанием ИГ, урогенитальными аномалиями, миелопатией, деформацией костей и почечными аномалиями. У 30% пациентов с данным синдромом имеется только одна сопутствующая аномалия, а риск появления язв составляет около 70% [12].

Описанные синдромы в большинстве случаев встречаются среди девочек, распространенность их невелика и составляет около 2% всех гемангиом [13]. Очень редкими, но наиболее опасными осложнениями ИГ могут быть нарушения жизненно важных функций. Так, гемангиомы верхних дыхательных путей могут вызывать респираторный дистресс-синдром, опухоли средостения и печени формировать сердечную недостаточность, а локализация на слизистых желудочно-кишечного тракта может вызывать массивное кишечное кровотечение [8]. Объемные гемангиомы после своей инволюции оставляют резидуальные изменения в виде телеангиэктазий, фиброзно-жировых изменений и атрофии кожи, снижая качество жизни пациентов [14]. Несмотря на междисциплинарный характер проблемы, ИГ нередко остаются без должного медицинского наблюдения и своевременного лечения, что ухудшает прогноз заболевания и приводит к описанным выше осложнениям.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология данного заболевания до конца не известна и остается предметом научных исследований. Существует несколько гипотез возникновения ИГ:

плацентарная, в результате генетической мутации и воздействия внешних факторов.

Гипотеза плацентарного происхождения подтверждается экспрессией плацентарных маркеров, таких как ламинин, мерозин, GLUT-1, антиген Lewis Y и Fc гамма-рецептор II (CD32), в кровеносных сосудах ИГ [15, 16]. Согласно этому предположению, фактором риска возникновения ИГ является хорио- и амниоцентез у беременных женщин, в процессе которого может возникнуть занос мезенхимальных клеток ворсин хориона из плаценты в кровеносную систему плода и далее в восприимчивые ткани, что представляет собой иницирующий этап патологического ангиогенеза [17]. По результатам недавнего исследования F. Moisan и соавт., эндотелиальные клетки ИГ не имеют аквапорина-1 (AQP1) – водного канала, модулируемого при миграции и инвазии опухолевых клеток, тогда как эндотелиальные клетки, полученные из плацентарной ткани, демонстрируют позитивность AQP1 [18].

Есть мнение, что гемангиомы происходят в результате соматической мутации и клональной экспансии клеток-предшественников. Наличие гена *SALL4* в клетках ИГ, характерного для стволовых клеток, подтверждает это предположение [19]. Генетическая предрасположенность к развитию гемангиом на данный момент не подтверждена, но также является одной из возможных причин развития ИГ [7]. Есть данные о монозиготных близнецах с практически идентичными периорбитальными гемангиомами [20]. Ряд научных работ последних лет рассматривают мутации и полиморфизмы в генах, регулирующих ангиогенез, как возможные причины развития ИГ [21, 22].

В последнее десятилетие широко распространена гипотеза о воздействии внешних факторов, таких как гипоксия, повышенный уровень эстрогена и воспаление [23]. Среди них ведущую роль отводят гипоксии плода, возникающей вследствие: многоплодной беременности и беременности осложненной преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, патологией или отслойкой плаценты, а также позднюю беременность, недоношенность и низкую массу тела ребенка при рождении [22, 24, 25]. До конца не изучено, за счет каких механизмов гипоксия приводит к развитию ИГ, но многие исследователи сходятся во мнении, что ключевым процессом является нарушение васкулогенеза и преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными [25, 26].

Основными ангиогенными факторами в настоящий момент считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) [24, 27]. В пользу гипоксии как первопричины раз-

вития ИГ говорят данные о повышенном уровне ренина у детей с низкой массой тела при рождении и недоношенных, что способствует дифференциации стволовых клеток опухоли и приводит к разрастанию незрелой сосудистой ткани [25]. Результаты исследования R.M. Nyland и соавт. и V. Praveen и соавт. показали, что ретинопатия недоношенных и ИГ имеют единый механизм развития – ишемия микрососудов, приводящая к неоваскуляризации [28, 29].

Повышенный уровень эстрогена в послеродовом периоде и экспрессия его рецепторов на эндотелии микрососудов ИГ влияют на дальнейшую пролиферацию эндотелиоцитов, вероятно, за счет влияния на выработку FGF-2 [7]. Преобладание гемангиом у девочек также предполагает возможную роль эстрогенов в этиологии заболевания путем стимуляции ангиогенеза через экспрессию ангиогенного фактора VEGF [30]. По этой же причине считается, что более высокие уровни эстрогена у беременных женщин могут влиять на процесс васкуляризации у плода и приводить к аномальной сосудистой пролиферации [31].

Показано, что концентрация эстрогенов в периферической крови повышается в пролиферативную фазу ИГ и снижается в фазу инволюции, а в структуре гемангиом рецепторы к эстрогенам значительно больше, чем в неизмененных сосудах [30]. Так, при раке молочных желез эстроген усиливает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [31]. В другом исследовании продемонстрировали воздействие эстрогена на миграцию клеток – предшественников тучных клеток в ткани ИГ, где активированные тучные клетки секретируют ангиогенные факторы VEGF и FGF2 [32]. Кроме того, данные клетки секретируют химотрипсин, трипсин и матриксные металлопротеиназы, необходимые для разрушения внеклеточного соединительнотканного матрикса, обеспечивая пространство для роста сосудов ИГ [31].

Несмотря на активное изучение этиологии и патогенеза, ни одна из существующих гипотез пока не объясняет все особенности эпидемиологии, течения и клинических проявлений ИГ.

## ЛЕЧЕНИЕ

Подходы к лечению инфантильных гемангиом разнообразны и включают системную фармакотерапию, местное и хирургическое лечение [33]. Каждый из них обладает как достоинствами, так и ограничениями, что делает невозможным использование одного из методов в качестве универсального для всех пациентов. В настоящее время все чаще обозначают необходимость персонализированного подхода, основанного на индивидуальных характеристиках па-

циента, клинической картине заболевания и потенциальных рисках, связанных с терапией [34].

Местное лечение ИГ с использованием неселективного  $\beta$ -адреноблокатора тимолола широко применяют при небольших поверхностных поражениях кожи, как правило, он хорошо переносится и может давать отличный визуальный результат [35, 36]. Однако терапия этим препаратом не лишена побочных эффектов в виде шелушения, эритемы, местного ксероза, изъязвления и риска вторичной инфекции [37].

К хирургическим методам лечения относится криодеструкция, склерозирование, иссечение и лазерное излучение. Метод криодеструкции известен давно, однако с появлением новых методик применяется ограниченно. Воздействие жидким азотом температурой  $-195,6$  °C эффективно при поверхностных нодулярных гемангиомах. В случае более распространенных опухолей с обильным кровоснабжением метод не используют в связи с возможным риском косметических дефектов и возобновления роста гемангиом [38].

Склерозирование применяют при небольших поверхностных образованиях с мелкими питающими сосудами. Его суть заключается в введении склерозанта в питающий сосуд гемангиомы, который повреждает эндотелий и способствует образованию тромба. Минусы данного лечения заключаются в риске нарушения микроциркуляции тканей вокруг гемангиомы, вплоть до некроза опухоли. Хирургическое иссечение показано при жизнеугрожающих состояниях, связанных с локализацией ИГ или ее осложнениями, а также для устранения остаточных изменений опухоли после инволюции, например, избыточной ткани. Лазерное излучение эффективно для устранения остаточной пигментации кожи [39, 40]. Несмотря на эффективность местных и хирургических методов лечения, они сопряжены с риском развития осложнений, включая гипопигментацию, ожоги, локальную атрофию кожи и инфицирование [41].

Системная фармакотерапия используется преимущественно при потенциально опасных формах гемангиом, связанных с их локализацией, размерами или структурными особенностями зоны поражения [42]. Препаратами первой линии в настоящее время признаны  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), которые доказали высокую эффективность в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании 2015 г. Среди них выделяют неселективные  $\beta$ -АБ, действующие на  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторы, и селективные препараты, преимущественно блокирующие  $\beta_1$ -адренорецепторы [43]. Пропранолол, неселективный  $\beta$ -АБ, стал золотым стандартом терапии инфантильных гемангиом благодаря своей высокой

эффективности и удовлетворительной переносимости [44]. Однако отмечены случаи резистентности опухолей к терапии, а также рецидивы роста после завершения лечения [25, 45]. В связи с неселективностью препарата возможно развитие побочных эффектов: гипотонии, брадикардии, бронхоспазма, гипогликемии и нарушения электролитного баланса.

Механизм действия  $\beta$ -АБ при ИГ до конца не изучен. На данный момент исследователи сходятся во мнении, что основная роль пропранолола заключается в запуске аутофагии клеток гемангиомы. Вместе с тем конкретный молекулярный механизм и клеточная стадия этого процесса остаются неизученными [46]. Есть данные, подтверждающие влияние  $\beta$ -АБ на  $\beta$ -адренергические рецепторы тучных клеток ИГ, тем самым способствуя развитию апоптоза эндотелиоцитов [47]. Также было высказано предположение, что  $\beta$ -АБ могут увеличивать продукцию ангиогенного фактора VEGF-A. Эти исследования согласуются с выводом о том, что у пациентов с ИГ на фоне приема пропранолола уровень VEGF-A в крови снижается [48, 49].

На сегодняшний день большое внимание уделяется роли метаболизма глюкозы в ангиогенезе эндотелиальных клеток. Окислительное фосфорилирование, метаболизм пирувата и цикл трикарбоновых кислот потенциально играют ключевую роль в патогенезе ИГ. Пропранолол, в свою очередь, ингибирует активность пируваткиназы, подавляя гликолиз и таким образом препятствует росту гемангиом [50]. Механизм действия бета-АБ при ИГ требует дальнейшего изучения, так как может помочь в разработке новых способов лечения и выявлению ранних факторов успешной терапии. Помимо  $\beta$ -АБ, в лечении инфантильных гемангиом применяются и другие системные препараты, такие как глюкокортикостероиды и метрoномная химиотерапия винбластинoм/циклофoсфанoм. Эти методы обычно используются в случаях недостаточной эффективности терапии первой линии или в качестве дополнения к  $\beta$ -АБ при лечении тяжелых и осложненных форм гемангиом [3].

## ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОПРАНОЛОЛОМ

Ряд исследований определили ранние признаки эффективного лечения  $\beta$ -АБ, а именно пропранололом. Снижение частоты сердечных сокращений более чем на 20% по сравнению с исходным уровнем в начале терапии пропранололом может быть ранним маркером положительного ответа на лечение [51].

Начало лечения в первые 6 мес жизни считают определяющим моментом успешного лечения. Это

связано с тем, что в пролиферативной фазе гемангиомы наблюдается сверхэкспрессия  $\beta$ 1-адренергических рецепторов, что, по мнению авторов, способствует наибольшей эффективности препарата в этот период [52].

Тромбоцитарный фактор роста PDGF-BB может быть потенциальным маркером терапевтического ответа на фоне лечения пропранололом, так как статистически значимо снижается на фоне терапии. Однако данные результаты получены на выборке из пяти пациентов и требуют дополнительных исследований [53]. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) представляет собой семейство цитокинов, состоящее из четырех изоформ: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D, которые продуцируются в основном тромбоцитами, а также клетками эндотелия, гладкой мускулатуры и макрофагами. Изоформа PDGF-BB играет важную роль в ангиогенезе и регенерации тканей. Рецепторы к данному белку расположены в сосудистой стенке на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани, через которые инициируется каскад сигналов, приводящий к активации клеточной пролиферации и выработке факторов ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса [54].

Уровень цитокинов IGF-1, IL-6, IL-8, PIGF, RANTES и TGF- $\beta$ 1 снижается у пациентов с прогрессирующим ростом ИГ и может использоваться в роли предиктора роста гемангиом и быть точкой приложения иммунотерапии в качестве нового подхода в лечении [55]. При этом следует учитывать, что выборка в данном исследовании была не показательная и состояла из трех пациентов.

Результаты научных работ, посвященных роли фактора VEGF в процессе роста гемангиом, достаточно противоречивы. Большинство авторов приходят к выводу, что уровень VEGF определяет клиническое течение ИГ [56, 57], тогда как другие указывают на отсутствие значимых изменений уровня VEGF в зависимости от стадии заболевания, что ставит под сомнение его использование в качестве предиктора ответа на терапию [50]. Известно, что фактор VEGF является мощным медиатором ангиогенеза и васкулогенеза у плодов, детей и взрослых. В период эмбриогенеза он регулирует пролиферацию, миграцию и рост эндотелиальных клеток, тем самым определяя плотность и размер кровеносных сосудов. После рождения VEGF поддерживает целостность эндотелиальных клеток и выступает в качестве митогена для микро- и макрососудистых эндотелиальных клеток [58].

Также прогностическим фактором успешного лечения пропранололом при ИГ могут выступать структурные особенности образования, выявленные

с помощью инструментальных методов диагностики. Гиперваскуляризация опухоли по результатам цветной доплеровской визуализации до терапии и снижение васкуляризации в раннем периоде лечения может быть предвестником хорошего ответа. Вероятно, связано это с тем, что пропранолол вызывает вазоконстрикцию и оказывает антиангиогенный эффект, что приводит к уменьшению васкуляризации гемангиомы. Выраженный жировой компонент гемангиомы, выявленный на МРТ до лечения, чаще встречался у пациентов со слабым ответом на терапию в дальнейшем [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфантная гемангиома – значимая и распространенная проблема междисциплинарного характера в детской популяции, представлена клиническими формами от поверхностных образований, склонных к саморазрешению, до обширных опухолей, приводящих к местным осложнениям или нарушению жизненно важных функций. Этиология данного заболевания до конца не изучена. Ведущая роль в патогенезе отводится гипоксическому состоянию плода. Для своевременного и правильного выбора тактики лечения пациентов важно дифференцировать данное заболевание с другими сосудистыми мальформациями.

Диагноз, как правило, ставится на основании анамнеза и клинических данных. Выбор метода лечения должен основываться на клинической оценке, включающей индивидуальные характеристики пациента, локализацию и размеры поражения, учитывая возможные риски и осложнения выбранного подхода. Мониторинг эффективности терапии, особенно в сложных случаях, должен базироваться не только на субъективной клинической оценке, но и на объективных методах визуализации и лабораторного контроля. Лабораторный контроль может включать мониторинг биомаркеров, связанных с активностью опухоли и реакцией организма на терапию. Комплексный подход к оценке динамики лечения способствует своевременной коррекции терапии, снижая риск развития осложнений и повышая общую эффективность.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L., Haggstrom A.N., Bauman N.M., Chiu Y.E. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128–140. DOI: 10.1542/peds.2012-1691.
2. Хачатрян Л.А., Клецкая И.С. Просто о сложном: инфантная гемангиома. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(1):192–206.
3. Rodríguez Bandera A.I., Sebaratnam D.F., Wargon O., Wong L.-C.F. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(6):1379–1392. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.08.019.
4. Chang L.C., Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C. et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360–367. DOI: 10.1542/peds.2007-2767.
5. Holm A., Mulliken J. B., Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *The Journal of Clinical Investigation*. 2024;134(8):e172836. DOI: 10.1172/JCI172836.
6. Wassef M., Blei F., Adams D., Alomari A., Baselga E., Berenstein A. et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–e214. DOI: 10.1542/peds.2014-3673.
7. Хачатрян Л.А., Щербаков А.П., Чиквина И.И., Николаева Д.М. Новые подходы к решению старой проблемы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(1):122–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135.
8. Schwartz R.A., Sidor M.I., Musumeci M.L., Lin R.L., Micali G. Infantile haemangiomas: a challenge in paediatric dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(6):631–638. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03650.x.
9. Léauté-Labrèze C., Harper J.I., Hoeger P.H. Infantile haemangioma. *The Lancet*. 2017;390(10089):85–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
10. Siegel D.H. PHACE syndrome: Infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: Clues to the cause. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2018;178C(3):407–413. DOI: 10.1002/ajmg.c.31648.
11. Iacobas I., Burrows P.E., Frieden I.J., Liang M.G., Mulliken J.B., Mancini A.J. et al. LUMBAR: Association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(5):795–801.e1–e7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.05.027.
12. Хачатрян Л.А., Николаева Д.М., Щербаков А.П. Когда болезнь выходит за пределы кожи – изменения на коже могут быть признаком системного заболевания. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(3):95–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-95-104.
13. Baselga E., Roe E., Coulie J., Muñoz F.Z., Boon L.M., McCuaig C.M. et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatology*. 2016;152(11):1239–1243. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.2905.
14. Itinteang T., Tan S.T., Guthrie S., Tan C.E.S., McIntyre B.C., Brasch H.D., Day D.J. A placental chorionic villous mesenchymal core cellular origin for infantile haemangioma. *Journal of Clinical Pathology*. 2011;64(10):870–874. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200191.

15. Sun Z.Y., Yi C.G., Zhao H., Yin G.Q., Gao M., Liu Y.B. et al. Infantile hemangioma is originated from placental trophoblast, fact or fiction? *Medical Hypotheses*. 2008;71(3):444–448.
16. Bauland C.G., van Steensel M.A.M., Steijlen P.M. et al. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Diagnosis*. 2010;30(10):913–917.
17. Moisan F., Oucherif S., Kaulanjan-Checkmodine P., Prey S., Rousseau B., Bonneau M. et al. Critical role of Aquaporin-1 and telocytes in infantile hemangioma response to propranolol beta blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(7):e2018690118. DOI: 10.1073/pnas.2018690118.
18. Harbi S., Wang R., Gregory M., Hanson N., Kobylarz K., Ryan K. et al. Infantile hemangioma originates from a dysregulated but not fully transformed multipotent stem cell. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(7):1592–1597. DOI: 10.1073/pnas.1516258113.
19. Castrén E., Salminen P., Vikkula M., Pitkäranta A., Klockars T. Inheritance patterns of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20161623. DOI: 10.1542/peds.2016-1623.
20. Oszejca K., Szemraj J., Wyrzykowski D., Chrzanowska B., Salamon A., Przewratil P. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(10):1201–1207. DOI: 10.1111/ijd.14127.
21. Chen Q., Ying H., Yu Z., Chang L., Chen Z., Chen J. et al. Apelin receptor as a specific marker and promising therapeutic target for infantile hemangioma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2023;143(4):566–577.e12. DOI: 10.1016/j.jid.2022.09.657.
22. Xiang S., Gong X., Qiu T., Zhou J., Yang K., Lan Y. Insights into the mechanisms of angiogenesis in infantile hemangioma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;178:116345.
23. Wu H., Ji Y., Zheng J. Editorial: Advances in the medical management of infantile hemangioma. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1229197. DOI: 10.3389/fonc.2023.1229197.
24. De Jong S., Itinteang T., Withers A.H.J., Davis P.F., Tan S.T. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Archives of Dermatological Research*. 2016;308(4):219–227. DOI: 10.1007/s00403-016-1635-x.
25. Drolet B.A., Frieden I.J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Archives of Dermatology*. 2010;146(11):1295–1299. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.1295-1299.
26. Lo K., Mihm M., Fay A. Current theories on the pathogenesis of infantile hemangioma. *Seminars in Ophthalmology*. 2009;24(3):172–177. DOI: 10.1080/08820530902805438.
27. Hyland R.M., Komlósi K., Alleman B.W., Tolnai M., Wood L.M., Bell E.F., Ertl T. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: clues to the regulation of vasculogenesis. *European Journal of Pediatrics*. 2014;173(6):723–728.
28. Praveen V., Vidavalur R., Rosenkrantz T.S., Hussain N. Infantile hemangiomas and retinopathy of prematurity: possible association. *Pediatrics*. 2009;123(3):e484–e489. DOI: 10.1542/peds.2008-2278.
29. Kleinman M.E., Greives M.R., Churgin S.S., Blechman K.M., Chang E.I., Ceradini D.J. et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(12):2664–2670.
30. Zhang L., Wu H.W., Yuan W., Zheng J.W. Estrogen-mediated hemangioma-derived stem cells through estrogen receptor- $\alpha$  for infantile hemangioma. *Cancer Management and Research*. 2017;9:279–286. DOI: 10.2147/CMAR.S138687.
31. Przewratil P., Sitkiewicz A., Andrzejewska E. Serum levels of basic fibroblastic growth factor (bFGF) in children with vascular anomalies: Another insight into endothelial growth. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(10–11):863–867. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.03.010.
32. Macca L., Altavilla D., Di Bartolomeo L., Irrera N., Borgia F., Li Pomi F. et al. Update on treatment of infantile hemangiomas: What's new in the last five years? *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:879602. DOI: 10.3389/fphar.2022.879602.
33. Хачатрян Л.А., Чиквина И.И., Клецкая И.С. В поисках редкой болезни: врожденные гемангиомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(1):145–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-145-155.
34. Khan M., Boyce A., Prieto-Merino A., Wedgeworth E., Flohr C. The role of topical Timolol in the treatment of infantile hemangiomas: A systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(10):1167–1171. DOI: 10.2340/00015555-2725.
35. Price A., Rai S., McLeod R.W.J., Birchall J.C., Elhassan H.A. Topical propranolol for infantile haemangiomas: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(12):2083–2089. DOI: 10.1111/jdv.14963.
36. Muñoz-Garza F.Z., Ríos M., Roé-Crespo E., Bernabeu-Wittel J., Montserrat-García M.T., Puig L. et al. Efficacy and safety of topical timolol for the treatment of infantile hemangioma in the early proliferative stage. *JAMA Dermatology*. 2021;157(5):583–587. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0469.
37. Regina G., Impedovo G., Angiletta D. et al. A new strategy for treatment of a congenital arteriovenous fistula of the neck: Case report. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;32:107–109.
38. Хачатрян Л.А., Николаева Д.М. Современная терапия инфантильных гемангиом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(2):156–167.
39. David L.R., Malek M.M., Argenta L.C. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: A review of 78 patients. *British Journal of Plastic Surgery*. 2003;56(4):317–327.
40. Sajan J.A., Tibesar R., Jabbour N. et al. Assessment of pulsed-dye laser therapy for pediatric cutaneous vascular anomalies. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 2013;15(6):434–438. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.257.
41. Wedgeworth E., Glover M., Irvine A.D., Neri I., Baselga E., Clayton T.H. et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: Lessons from the European Propranolol in the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(3):594–601. DOI: 10.1111/bjd.14233.

42. Котлукова Н.П., Бельшева Т.С., Шац Л.И., Фоченкова В.А., Чавпецова Э.Д., Белогурова М.Б. и др. Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. 2022;9(2):22–28.
43. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M. et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(7):855–865. DOI: 10.1007/s00431-015-2570-0.
44. Caussé S., Aubert H., Saint-Jean M., Puzenat E., Bursztejn A.-C., Eschard C. et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(1):125–129.
45. Vlastarakos P.V., Papacharalampous G.X., Chrysostomou M., Tavoulari E.F., Delidis A., Protopapas D. et al. Propranolol is an effective treatment for airway haemangiomas: a critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2012;32(4):213–221.
46. Ye Y., Zhong H., Dou L., Song W., Dong C., Lu W. et al. Propranolol inhibits the angiogenic capacity of hemangioma endothelia via blocking  $\beta$ -adrenoceptor in mast cell. *Pediatric Research*. 2022;92(2):424–429. DOI: 10.1038/s41390-021-01683-4.
47. Lorusso B., Cerasoli G., Falco A., Frati C., Graiani G., Madeddu D. et al. B-blockers activate autophagy on infantile hemangioma-derived endothelial cells *in vitro*. *Vascular Pharmacology*. 2022;146:107110. DOI: 10.1016/j.vph.2022.107110.
48. Makkeyah S., Elseedawy M., Abdel-Kader H., Mokhtar G., Ragab I. Vascular endothelial growth factor response with propranolol therapy in patients with infantile hemangioma. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;39(3):215–224. DOI: 10.1080/08880018.2021.1961956.
49. Yang K., Li X., Qiu T., Zhou J., Gong X., Lan Y. et al. Effects of propranolol on glucose metabolism in hemangioma-derived endothelial cells. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24:663–668.
50. Rešić A., Benco Kordić N., Obuljen J., Bašković M. Importance of determining vascular endothelial growth factor serum levels in children with infantile hemangioma. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1914. DOI: 10.3390/medicina59111914.
51. Park H.J., Lee S.-Y., Rho M.H., Jung H.L. Ultrasound and MRI findings as predictors of propranolol therapy response in patients with infantile hemangioma. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247505. DOI: 10.1371/journal.pone.0247505.
52. Chong J.H., Prey S., Mya H.T., Delarue A., Labreze C. Can the extent of heart rate reduction predict the clinical response of infantile haemangiomas to propranolol? *British Journal of Dermatology*. 2018;178(3):e196–e197. DOI: 10.1111/bjd.15966.
53. Yu L., Li S., Su B., Liu Z., Fang J., Zhu L. et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(2):388–390.
54. Wu H.W., Wang X., Zhang L., Zheng J.W., Liu C., Wang Y.A. Topical timolol vs. oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:605.
55. Tani S., Kunimoto K., Inaba Y., Mikita N., Kaminaka C., Kanazawa N. et al. Change of serum cytokine profiles by propranolol treatment in patients with infantile hemangioma. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020;14(2):89–92. DOI: 10.5582/ddt.2020.03014.
56. Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Романова А.Н., Улуканов О.Б., Сеидова С.С. Анализ корреляции между уровнем сывороточного тромбоцитарного фактора роста и тяжестью острого коронарного синдрома. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(1).
57. Yamashita T., Jinnin M., Makino K., Kajihara I., Aoi J., Masuguchi S. et al. Serum cytokine profiles are altered in patients with progressive infantile hemangioma. *Bioscience Trends*. 2018;12(4):438–441. DOI: 10.5582/bst.2018.01118.
58. El-Raggal N.M., El-Farrash R.A., Saad A.A., Attia E.A.S., Saafan H.A., Shaaban I.S. Circulating levels of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor in infantile hemangioma versus vascular malformations. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(4):663–668. DOI: 10.1177/1076029617710333.

## Информация об авторах

**Буковецкая Мария Сергеевна** – врач-гематолог, ОДБ, г. Томск, buk.ms@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-1942-7773>

**Камалтынова Елена Михайловна** – д-р мед. наук, зам. гл. врача по медицинским вопросам, ОДБ; профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, гл. внештатный детский специалист по профилактической работе СФО, г. Томск, elevant21@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

(✉) **Буковецкая Мария Сергеевна**, buk.ms@mail.ru

Поступила в редакцию 15.05.2025;  
одобрена после рецензирования 17.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025

УДК 616.132.2–004.6:577.112  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-152-162>

## Механизмы восстановления и регенерации термических повреждений кожи посредством наносекундных микроволновых импульсов

Самойлова А.В.<sup>1,4</sup>, Жаркова Л.П.<sup>1,3</sup>, Большаков М.А.<sup>3</sup>, Гостюхина А.А.<sup>2</sup>, Зайцев К.В.<sup>2</sup>, Колобовникова Ю.В.<sup>4</sup>, Ростов В.В.<sup>1</sup>, Выходцев П.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук (ИСЭ СО РАН) Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/3

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства (ФНКЦ МРиК ФМБА) Россия, 141551, г.о. Солнечногорск, ул. Родниковая, стр. 6/1

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Авторы проанализировали возможные механизмы стимуляции репаративных процессов после термических повреждений кожи с помощью действия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения (ИПМИ). Проведен анализ как тепловых, так и нетепловых механизмов биологического действия электромагнитного излучения, с особым акцентом на возможные молекулярные аспекты взаимодействия ИПМИ с клеточными структурами. Особое внимание уделено роли мембранных белков, кальций-зависимых сигнальных путей и компонентов внеклеточного матрикса в реализации регенеративного потенциала низкоинтенсивного микроволнового воздействия.

В работе раскрываются сложные взаимосвязи между физическими параметрами ИПМИ (интенсивность, частота, длительность импульсов) и активацией ключевых клеточных процессов, обеспечивающих ускоренное заживление без рубцевания. Используются экспериментальные данные, полученные на моделях ожоговых повреждений у лабораторных животных (крысы линии Вистар), с применением спектрофотометрических, гематологических и гистологических методов.

ИПМИ представляет собой перспективный физический фактор для стимуляции регенерации кожи, действующий через нетепловые механизмы. Комбинация ИПМИ с клеточной терапией и фармакологическими агентами может стать основой новых протоколов лечения ожогов и других повреждений кожи. Дальнейшие исследования направлены на разработку персонализированных схем воздействия с учетом фаз раннего процесса.

**Ключевые слова:** наносекундные импульсы, микроволновое воздействие, ожоговая травма, регенерация кожи, стволовые клетки, ионы кальция, внеклеточный матрикс

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FWRM-2021-0002).

**Для цитирования:** Самойлова А.В., Жаркова Л.П., Большаков М.А., Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Колобовникова Ю.В., Ростов В.В., Выходцев П.В. Механизмы восстановления и регенерации термических повреждений кожи посредством наносекундных микроволновых импульсов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):152–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-152-162>.

✉ Самойлова Анна Викторовна, kereya21@yandex.ru

## Mechanisms of recovery and regeneration of thermal skin damage using nanosecond microwave pulses

Samoylova A.V.<sup>1,4</sup>, Zharkova L.P.<sup>1,3</sup>, Bolshakov M.A.<sup>3</sup>, Gostyukhina A.A.<sup>2,3</sup>, Zaitsev K.V.<sup>2</sup>, Kolobovnikova Yu.V.<sup>4</sup>, Rostov V.V.<sup>1</sup>, Vykhodtsev P.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of High Current Electronics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
2/3 Akademicheskiy Ave., 634055 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology (FRCC MRaB) of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) of Russia  
6/Rodnikovaya St., 141551 Solnechnogorsk, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk State University (NR TSU)  
36 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The authors of this lecture performed a comprehensive analysis of possible mechanisms for stimulating reparative processes after thermal skin damage using nanosecond repetitive pulsed microwave (RPM) radiation. The study analyzes both thermal and non-thermal mechanisms of the biological action of electromagnetic radiation, with special emphasis on the molecular aspects of the effects of nanosecond microwave pulses. Special attention is paid to the role of membrane proteins, calcium-dependent signaling pathways, and extracellular matrix components in realizing the regenerative potential of low-intensity microwave exposure. The study reveals the complex relationships between the physical parameters of RPM radiation (intensity, frequency, duration of pulses) and the activation of key cellular processes that ensure accelerated healing without scarring. The work uses experimental data obtained on models of burn injuries in laboratory animals (Wistar rats) using spectrophotometric, hematological, and histological methods. RPM radiation is a promising physical factor for stimulating skin regeneration, acting through non-thermal mechanisms. The combination of RPMs with cell therapy and pharmacological agents can become the basis of new protocols for the treatment of burns and other skin injuries. Further research is aimed at developing personalized treatment regimens, taking into account phases of the injury.

**Keywords:** nanosecond pulses, microwave exposure, burn injury, skin regeneration, stem cells, calcium ions, extracellular matrix

**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 carried out within the state assignment from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FWRM–2021–0002).

**For citation:** Samoylova A.V., Zharkova L.P., Bolshakov M.A., Gostyukhina A.A., Zaitsev K.V., Kolobovnikova Yu.V., Rostov V.V., Vykhodtsev P.V. Mechanisms of recovery and regeneration of thermal skin damage using nanosecond microwave pulses. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):152–162. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-152-162>.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный объем проведенных исследований, посвященных разработке методов лечения кожных повреждений (включая термические травмы) с применением фармакологических подходов, хирургических методов, воздействия физическими факторами (в частности, низкоинтенсивным

импульсным электромагнитным излучением) [1–6], проблема эффективной стимуляции регенерационных процессов сохраняет свою актуальность в современной медицине. Это обуславливает необходимость разработки более эффективных методов, позволяющих оптимизировать сроки и качество репарации тканей.

Целью настоящей лекции является рассмотрение возможных механизмов, а также современных спо-

сбыв восстановления поврежденных тканей, в том числе после термической травмы.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖОГОВЫХ ТРАВМ И ИХ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

Согласно статистическим данным, ожоги занимают шестое место в структуре травматизма пациентов, поступающих в медицинские учреждения Российской Федерации, с ежегодной частотой случаев, превышающей 300 тыс. Примерно у 20% пострадавших термическое поражение затрагивает открытые участки тела, что обуславливает высокую значимость реабилитации постожоговых рубцовых деформаций с последующей профилактикой для обеспечения удовлетворительного качества жизни и психосоциальной адаптации.

Клинически значимые косметические дефекты, возникающие вследствие ожоговой травмы, способны приводить к стойкой дезадаптации, включая ограничение трудоспособности, нарушения социального функционирования и развитие психоэмоциональных расстройств, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к реабилитации данной категории пациентов [7].

## **ФОРМИРОВАНИЕ РУБЦОВ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКИХ ТРАВМ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ КОРРЕКЦИИ**

Согласно исследованиям [8], окончательное формирование рубцовой ткани после ожоговой травмы завершается в среднем через 2 мес. Степень выраженности рубцовой гипертрофии определяется рядом факторов, включая глубину и площадь ожогового поражения, индивидуальные регенеративные способности организма, а также своевременность и адекватность оказания медицинской помощи на ранних стадиях раневого процесса. При ожогах III степени ключевой задачей лечения является профилактика развития грубых рубцовых деформаций, особенно при локализации повреждений в эстетически значимых зонах (лицевая область, конечности или в области суставов, где избыточное рубцевание может привести к контрактурам и ограничению подвижности) [7]. В случаях замедленной репарации или несостоятельности естественной эпителизации показано хирургическое лечение, включающее аутодермопластику, направленную на ускорение закрытия раневой поверхности и минимизацию рисков кровопотери и инфекционных осложнений.

Современные протоколы профилактики келоидных и гипертрофических рубцов предусматривают

комплексную консервативную терапию, которая включает местное лечение с применением силиконовых гелей (Kelo-Cote, дерматикс, контрактубекс, Mederma); интратрубцовые инъекции глюкокортикоидов (дипроспан, кеналог), физиотерапевтические методы (электрофорез с ферменколом или лидазой), ультразвуковую терапию с гидрокортизоном, магнитотерапию и бальнеотерапию в составе реабилитационных программ.

Указанные мероприятия наиболее эффективны в первые 12–18 мес после травмы, в период активного формирования рубцовой ткани. Учитывая это, оптимизация сроков медицинской реабилитации пациентов с ожогами представляется ключевым направлением в снижении риска инвалидизирующих последствий и улучшении качества жизни пострадавших [8].

## **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ**

Современные научные исследования демонстрируют возрастающий интерес к изучению биологической активности различных физических факторов, способных модулировать регенеративные процессы. Особое внимание привлекает наносекундное импульсно-периодическое микроволновое излучение (ИПМИ), обладающее выраженным влиянием на различные уровни биологической организации, – от клеточных структур до целостного организма [9–11].

Проведенные экспериментальные исследования позволили выявить ключевые закономерности биологического действия ИПМИ. Установлено, что характер и выраженность наблюдаемых эффектов находятся в строгой зависимости от параметров воздействия, включающих частоту повторения импульсов, интенсивность излучения, количество применяемых импульсов, общую продолжительность экспозиции [12].

Важнейшим достижением проведенных исследований стало доказательство способности ИПМИ значимо ускорять процессы репарации при полнослойных повреждениях кожных покровов [13]. Кроме того, выявлен выраженный репаративный эффект при экспериментальных моделях язвенных поражений слизистой желудка (этанол-индуцированных и нейрогенных язвах у лабораторных животных), что свидетельствует о перспективности локального применения ИПМИ в регенеративной медицине [14].

Современные экспериментальные данные свидетельствуют о выраженной регенеративной спо-

способности ИПМИ при термических поражениях кожных покровов у лабораторных животных (крыс линии Вистар) [12]. Особый научный интерес представляет комбинированное применение ИПМИ с инъекцией стволовых клеток из красного костного мозга, демонстрирующее синергетический эффект, который проявляется в ускоренном и полноценном заживлении раневого дефекта с отсутствием келоидной трансформации рубцовой ткани при минимальной выраженности воспалительной реакции [12].

Полученные результаты создают теоретическую основу для разработки инновационных методов репаративной терапии кожных повреждений. Предполагаемый механизм наблюдаемого синергизма может включать активацию пролиферативных процессов

с одновременной стимуляцией клеточной миграции и дифференцировки, а также индукцию коллагенового ремоделирования и пролиферацию эндогенных фибробластов. Гистологическим подтверждением эффективности комбинированного воздействия стволовых клеток и наносекундного ИПМИ служит трансформация грануляционной ткани в волокнистую соединительную ткань, неогенез волосяных фолликулов (появление характерных «луковиц») и в итоге полное восстановление гистоархитектоники дермы (рис. 1) [6, 12]. Указанные изменения являются достоверными маркерами заверщенного регенеративного процесса, что подтверждает перспективность дальнейшего изучения комбинированных методик с использованием физических факторов и клеточных технологий (рис. 1).

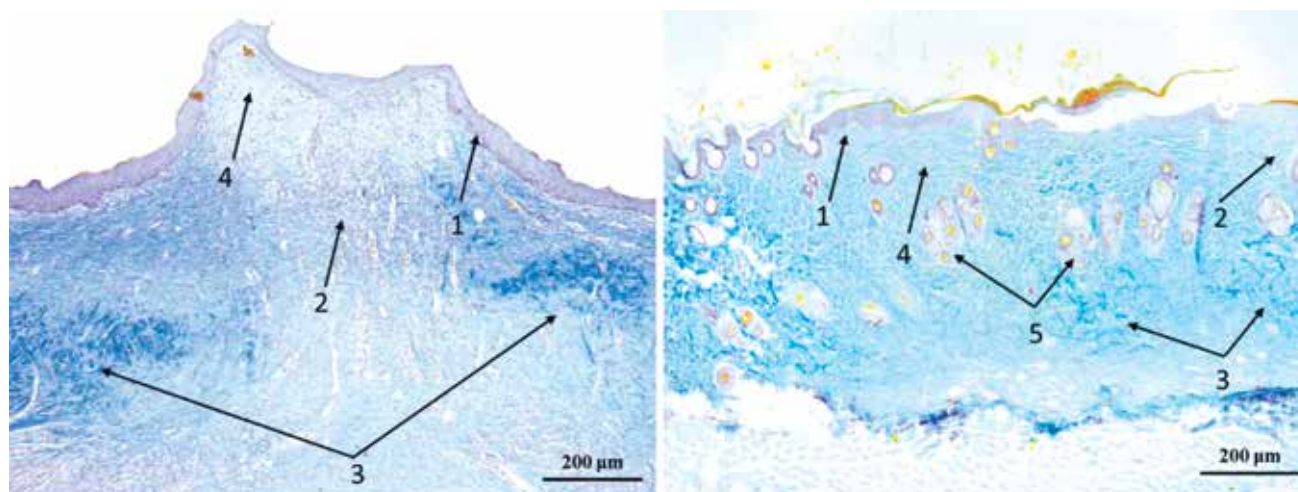


Рис. 1. Гистологические срезы регенератов кожи лабораторных крыс линии Вистар на 30-е сут после моделирования ожоговой травмы в контроле с самостоятельным заживлением без коррекции (слева) [12] и после комбинированного применения наносекундного ИПМИ и СК ККМ (справа). 1 – новообразованный эпидермис; 2 – молодая грануляционная ткань; 3 – сетчатый слой дермы, представленный мощными коллагеновыми волокнами плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью; 4 – сосочковый слой дермы, представленный фибробластами рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью; 5 – волосяные фолликулы. Окраска модифицированным азаном

Несмотря на накопленный экспериментальный материал, демонстрирующий стимулирующее влияние ИПМИ на процессы ранозаживления, до настоящего времени отсутствует единая концепция, объясняющая механизмы взаимодействия ИПМИ со структурными компонентами кожи. В связи с биоэтическими ограничениями проведение подобных исследований возможно исключительно на животных моделях, что и определило цель настоящей работы: изучение первичных механизмов поглощения энергии ИПМИ поврежденными кожными покровами и анализ стимулирующего воздействия наносекундных микроволновых импульсов на процессы репарации в эксперименте.

## ФАЗОСПЕЦИФИЧНОСТЬ ФИЗИО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ КОЖНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Для оптимизации терапевтических подходов с применением ИПМИ необходимо детальное понимание гистологических и молекулярных изменений, происходящих в поврежденной коже на различных стадиях регенеративного процесса, которые последовательно сменяют друг друга с частичным временным перекрытием.

Согласно литературным данным, кожа представляет собой сложноорганизованный орган, состоящий из двух основных слоев – эпидермиса и дермы

(рис. 2) [15]. Эпидермальный слой характеризуется выраженной структурной организацией, включающей волосяные сальные комплексы, объединяющие фолликулярные структуры и ассоциированные с ними сальные железы, а также межфолликулярный эпителий. Дермальный слой морфологически подразделяется на сосочковую зону, расположенную поверхностно, и более глубокий сетчатый слой, при этом дермальный сосочек выполняет регуляторную функцию в отношении цикла волосяного фолликула, а прикрепленная к нему мышца обеспечивает двигательную активность волоса.

В состав дермы входят многочисленные клеточные элементы (фибробласты, иммунокомпетентные клетки), сосудистые и нервные структуры, а также дермальная жировая ткань (рис. 2, *a*). Непосредственно под дермальным слоем локализуется гиподерма, представленная подкожной жировой клетчаткой. Процесс репарации кожных повреждений инициируется немедленно после травматического воздействия и включает

последовательные стадии гемостаза и воспалительной реакции (рис. 2, *b*), при этом формирующийся фибриновый матрикс не только предотвращает кровопотерю, но и создает структурную основу для миграции различных клеточных популяций. В пролиферативную фазу наблюдается активная миграция и пролиферация кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток с параллельной реорганизацией внеклеточного матрикса (рис. 2, *c*). Фаза ремоделирования характеризуется структурной перестройкой коллагеновых волокон и элиминацией временных клеточных элементов (рис. 2, *c*). Следует отметить, что, согласно экспериментальным данным [16], при небольших эксцизионных повреждениях у лабораторных мышей не происходит полной регенерации волосяных фолликулов, а дефект замещается рубцовой тканью (рис. 2, *c*), тогда как при обширных травмах после завершения эпителизации может наблюдаться феномен индуцированного раной неогенеза волосяных фолликулов (wound-induced hair neogenesis, WIHN).

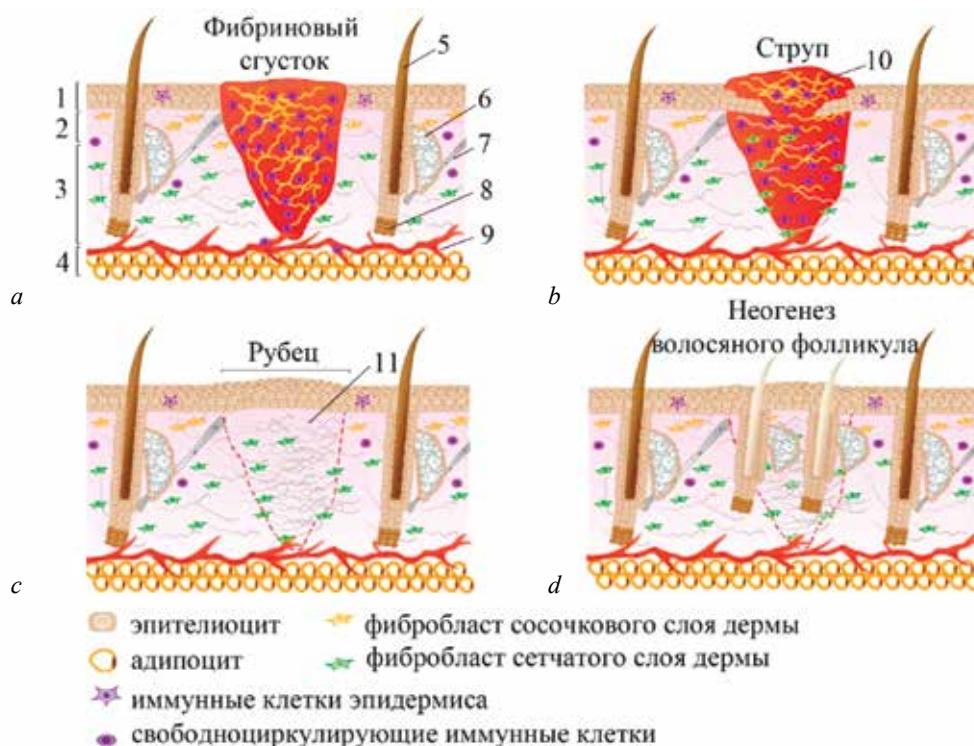


Рис. 2. Структурно-функциональная организация кожных покровов и динамика их репаративной регенерации: от гомеостатических механизмов до фазового течения раневого процесса. Схема интегрирует современные представления о гистологической архитектонике кожи и последовательных стадиях ее репарации после травмы (*a-d*), включая ключевые клеточные и молекулярные события. Динамика заживления отражает: фазы гемостаза и воспаления (*a*) с формированием фибринового сгустка и миграцией иммунных клеток; пролиферативную фазу (*b*) с активной реэпителизацией, ангиогенезом и формированием грануляционной ткани; а также ремоделирование (*c, d*), демонстрирующее либо рубцовое заживление малых ран (*c*), либо регенерацию с неогенезом придатков (волосяных фолликулов и сальных желез) при обширных повреждениях (*d*). Схема подчеркивает роль дермальных стволовых клеток, динамику ЕСМ-реорганизации и критическую значимость межклеточных взаимодействий на каждом этапе [15, 16]. 1 – эпидермис, 2 – сосочковый слой дермы, 3 – сетчатый слой дермы, 4 – белая жировая ткань дермы, 5 – волос, 6 – сальная железа, 7 – мышца, поднимающая волос, 8 – волосяная луковица, 9 – кровеносные сосуды, 10 – нити фибрина, 11 – компоненты ВКМ (коллаген, эластин) [15, 16]

## МЕХАНИЗМ ПОГЛОЩЕНИЯ ЭНЕРГИИ НАНОСЕКУНДНЫХ МИКРОВОЛНОВЫХ ИМПУЛЬСОВ

Экспериментальные данные, полученные на ожоговой модели у крыс линии Вистар, свидетельствуют о значительном улучшении регенеративных процессов как при локальном четырехкратном воздействии только ИПМИ, так и при его комбинации с инъекцией культивированных клеток красного костного мозга. Эффект проявляется в сокращении сроков полной эпителизации и, при оптимальных параметрах воздействия, в формировании безрубцового регенерата. Важно отметить, что эффективность воздействия находилась в строгой зависимости от таких параметров излучения, как частота повторения микроволновых импульсов, их интенсивность и общее количество [6, 12].

Фундаментальные исследования позволяют предположить, что инициация репаративных процессов связана с особенностями поглощения электромагнитной энергии биологическими тканями [17]. Физические механизмы этого явления включают генерацию токов проводимости (обусловленных

движением ионов под действием внешнего излучения) и токов смещения (вызванных колебаниями дипольных молекул). При этом существенное значение имеет тепловой компонент биологического действия, связанный с нагревом тканей при прохождении наведенных токов [18].

Сложная гистологическая организация кожных покровов и подлежащих структур, характеризующаяся выраженной электрофизиологической неоднородностью, приводит к пространственной неравномерности распределения индуцированного электрического поля и, как следствие, к локальным температурным градиентам. Теоретические основы этого явления были заложены в исследованиях на моделях бислойных липидных мембран в 1980-х гг. [19, 20]. Экспериментально было установлено, что разница диэлектрических проницаемостей между электролитом ( $\epsilon$  раствора) и тефлоновой перегородкой ( $\epsilon$  тефлона) приводит к концентрации электромагнитного поля в области мембраноформирующего отверстия, где удельная поглощаемая мощность (УПМ) может на 2–3 порядка превышать значения в окружающем растворе (рис. 3) [19, 20].

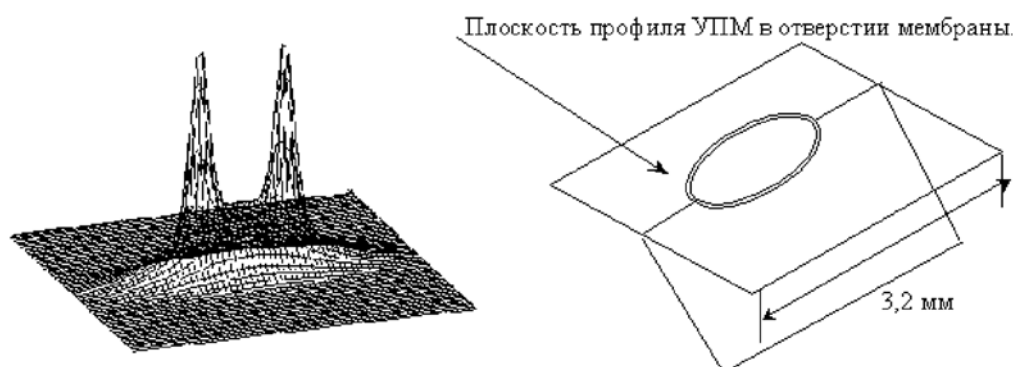


Рис. 3. Концентрация удельной поглощаемой мощности в растворе по краям плоскости бислойной липидной мембраны. Примечание: превышение концентрации УПМ в растворе, заполняющем отверстие мембраны (слева), по сравнению со средним перегревом во всем объеме [19, 20]

Аналогичный механизм фокусировки электромагнитной энергии может реализовываться в системе микрососудов кожи, где гетерогенность электрических свойств тканей создает условия для локального теплового воздействия. Примечательно, что, согласно данным [21], ключевым фактором, способствующим ускорению репарации при крайне высокочастотном электромагнитном воздействии, является именно улучшение микроциркуляторных процессов в перифокальной зоне повреждения.

Возникает закономерный вопрос о применимости модели теплового воздействия применительно к наносекундному импульсно-периодическому микро-

волновому излучению. Экспериментальные исследования на модели эпидидимальной жировой ткани лабораторных мышей [22] продемонстрировали, что воздействие 4 тыс. наносекундных импульсов с пиковой плотностью потока мощности  $1\ 500\ \text{Вт/см}^2$  вызывает повышение температуры не более чем на  $0,08\ ^\circ\text{C}$ . Учитывая электрофизиологическую неоднородность биологических тканей, можно предположить, что даже локальный перегрев крови в микрососудах вряд ли превышает десятикратное значение исходного температурного эффекта, что ограничивает максимальное локальное повышение температуры величиной порядка  $0,2\ ^\circ\text{C}$ . Столь незначительный

температурный градиент физиологически не способен индуцировать существенную вазодилатацию и, как следствие, не может объяснить наблюдаемое улучшение трофики регенерирующих тканей.

Эти данные позволяют с высокой долей вероятности исключить тепловой механизм как основной фактор, ответственный за стимуляцию репаративных процессов при воздействии ИПМИ, и предполагают существование альтернативных, нетепловых механизмов биологического действия. Одним из возможных нетепловых механизмов может служить опосредованная активация тучных клеток кожи, приводящая к высвобождению гистамина, что было продемонстрировано в экспериментах с низкоинтенсивным (до 50 мкВт/см<sup>2</sup>) крайне высокочастотным электромагнитным излучением [23].

Известно, что гистамин способен модулировать экспрессию белков теплового шока, которые, в свою очередь, активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), приводя к увеличению продукции NO [24]. Совокупность этих процессов обеспечивает развитие вазодилататорного эффекта и улучшение микроциркуляторного русла в перифокальной зоне повреждения. Полученные данные позволяют предположить, что механизм стимулирующего действия низкоинтенсивного наносекундного ИПМИ на процессы раневого заживления представляет собой сложный многоуровневый процесс, включающий как внутриклеточные сигнальные каскады, так и межклеточные взаимодействия, что требует дальнейшего детального изучения.

## **АНАЛИЗ НЕТЕПЛОВЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ПОСРЕДСТВОМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИПМИ**

В процессе репарации кожных повреждений ключевую роль наряду со стволовыми клетками играет внеклеточный матрикс (ВКМ), представляющий собой сложную динамическую систему, обеспечивающую структурную и функциональную интеграцию тканевых компонентов (рис. 4) [25]. Внеклеточный матрикс выполняет множественные функции: служит механическим каркасом соединительной ткани, опосредует межклеточные взаимодействия, регулирует транспорт веществ и клеточную миграцию, а также выступает в качестве депо для факторов роста, обеспечивая их контролируемое высвобождение в соответствии с фазами регенеративного процесса. Важнейший механизм регуляции стволовых клеток со стороны ВКМ реализуется через поддержание клеточной полярности, ориентацию митотического веретена и контроль асимметричности клеточного деления [26]. Посред-

ством связывания факторов роста и взаимодействия с клеточными поверхностными рецепторами ВКМ модулирует передачу молекулярных сигналов и регуляцию транскрипционной активности, тем самым определяя морфофункциональные характеристики регенерирующей ткани [27].

Фибробласты как основные эффекторные клетки осуществляют строгий контроль над синтезом и протеолитической деградацией компонентов ВКМ, что непосредственно влияет на процессы самообновления, пролиферации и дифференцировки стволовых клеток. Особое значение имеет участие ВКМ в формировании специализированных ниш стволовых клеток – уникальных микроокружений, поддерживающих пул прогениторных клеток [28]. В этих нишах трансмембранные интегриновые рецепторы опосредуют передачу сигналов от ВКМ к стволовым клеткам, регулируя их пролиферативную активность и мобильность (рис. 4) [28]. Интегрины специфически взаимодействуют с ключевыми лигандами ВКМ, включая фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли, интерлейкин альфа 1, IL-6) и фибронектиновые волокна. Активация интегриновых рецепторов инициирует каскад внутриклеточных сигналов, в частности через PI3K/AKT-путь, что стимулирует миграцию и эндотелиальную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, существенно усиливая их репаративный потенциал [29].

Таким образом, модуляция динамики ремоделирования ВКМ и активация компонентов стволовых клеточных ниш может рассматриваться как один из ключевых механизмов стимуляции раневого заживления под воздействием импульсно-периодического микроволнового излучения ИПМИ.

Воздействие наносекундных импульсов ИПМИ потенциально способно модулировать аффинность взаимодействия лигандов с интегриновыми рецепторами, изменяя эффективность передачи сигналов и функциональную активность соответствующих белков. Подобный механизм может реализовываться через Ca<sup>2+</sup>-зависимые процессы в соответствии с моделью Эйди [30], объясняющей частотную зависимость биологических эффектов электромагнитных воздействий. При определенных параметрах ИПМИ ионы кальция, стабилизирующие жидкокристаллическую структуру клеточных мембран, могут диссоциировать с поверхностных рецепторов, увеличивая текучесть мембранного бислоя и конформационную подвижность интегринов. Энергия микроволновых импульсов достаточна для перевода ключевых молекулярных компонентов в активное состояние, что приводит к изменению эффективности работы всего сигнального каскада.

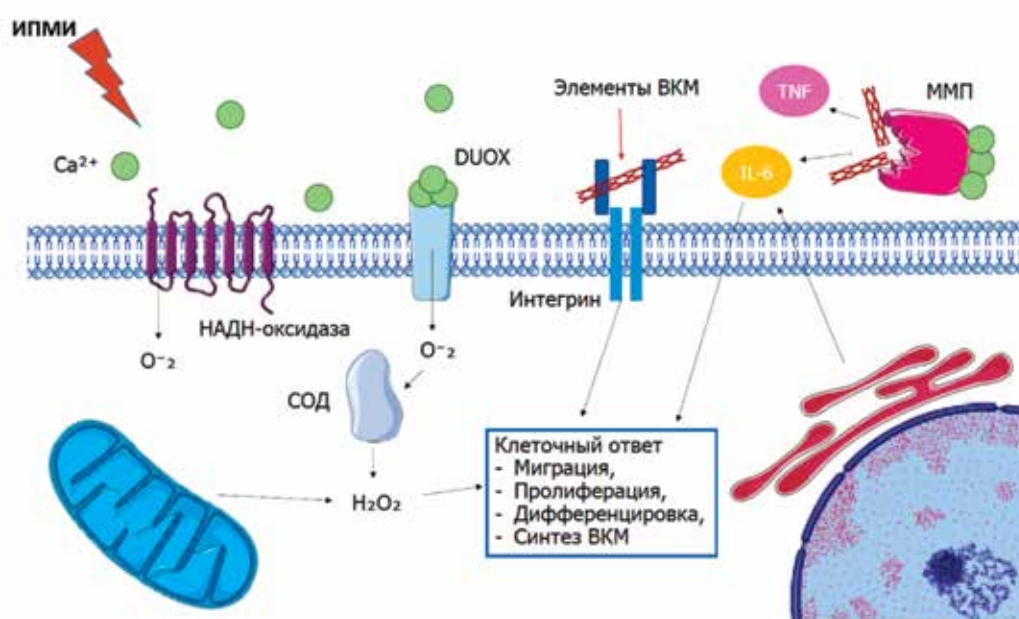


Рис. 4. Возможные мишени влияния наносекундного ИПМИ, обеспечивающие стимуляцию регенерации кожных повреждений

Электромагнитные излучения нетепловой интенсивности, к которым относятся и наносекундные импульсы ИПМИ, способны влиять на внутриклеточные сигнальные пути через несколько взаимосвязанных механизмов: изменение мембранной проницаемости для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ; модуляцию связывания кальция с поверхностными полианионными структурами; регуляцию взаимодействия кальция с кальций-связывающими белками (кальбиндин, кальретицин) [31] и матричными металлопротеиназами (ММП) [32].

ММП играют ключевую роль в ремоделировании ВКМ, контролируя процессы клеточной адгезии, дифференцировки и пролиферации в раневой зоне, что способствует минимизации рубцовых изменений [28, 32]. Наносекундные импульсы ИПМИ могут изменять кальций-зависимую активность ММП, индуцируя контролируемую деградацию компонентов ВКМ (коллагена, эластина). Этот процесс приводит к уменьшению объема рубцовой ткани и созданию пространства для миграции и дифференцировки стволовых клеток, что в конечном итоге способствует полноценной регенерации всех слоев кожи.

Важной молекулярной мишенью ИПМИ может являться кальций-активируемая дуальная оксидаза (dual oxidase, DUOX) – мембранный фермент, участвующий в генерации активных форм кислорода (АФК) [33]. Можно предположить, что воздействие ИПМИ способно модулировать каталитическую активность DUOX, изменяя кинетику превращения молекулярного кислорода в перекись водорода, ко-

торая выполняет функции важного паракринного мессенджера в клеточных сигнальных путях. Повышение локальной концентрации пероксида водорода в раневой области инициирует каскад физиологических реакций: усиливается рекрутирование лейкоцитов, активируются провоспалительные макрофаги М1 типа, ответственные за продукцию цитокинов, и противовоспалительные макрофаги М2 типа, способствующие разрешению воспаления и реэпителизации [33].

Особый интерес представляет способность DUOX участвовать в реализации «респираторного взрыва» иммунокомпетентных клеток – ключевого механизма антимикробной защиты в ране [33]. Это предположение согласуется с результатами ранее проведенных исследований, в которых было зафиксировано изменение уровня пероксидов, продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в печени и крови лабораторных животных (аутбредные мыши) после воздействия ИПМИ [34, 35].

Таким образом, можно предположить существование DUOX-опосредованного механизма, при котором ИПМИ через активацию данного фермента и последующую генерацию пероксида водорода и других АФК запускает сложную сеть сигнальных путей, регулирующих ключевые процессы раневого заживления: клеточную миграцию и пролиферацию, дифференцировку клеточных элементов, неоангиогенез и мобилизацию пула стволовых клеток. Данный механизм может объяснять наблюдаемое ускорение

репаративных процессов при ИПМИ-воздействии, хотя для окончательного подтверждения этой гипотезы требуются дополнительные экспериментальные исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ возможных молекулярных механизмов стимуляции репаративных процессов при ожоговых повреждениях кожи под воздействием импульсно-периодического микроволнового излучения нетепловой интенсивности позволяет сформировать комплексное представление о многоуровневой регуляции процессов регенерации. Однако следует учитывать, что существующие данные не исключают наличия дополнительных, еще не изученных путей биологического действия ИПМИ, которые могут вносить существенный вклад в наблюдаемый терапевтический эффект ускоренного и качественного заживления без рубцовых осложнений.

Особую важность приобретает систематическое изучение корреляционных зависимостей между параметрами воздействия (интенсивностью излучения, частотой повторения импульсов, количеством импульсов на сеанс и общим числом процедур) и динамикой репаративных процессов, что позволит оптимизировать протоколы лечения и достигать максимальной клинической эффективности. Глубокое понимание фундаментальных механизмов стимуляции регенерации термически поврежденной кожи открывает перспективы для разработки комбинированных терапевтических подходов, сочетающих воздействие ИПМИ с клеточными технологиями (инъекцией мезенхимальных стволовых клеток) или фармакологическими агентами (цитокинами, факторами роста).

Особое значение имеет раннее начало комплексного лечения, направленного на профилактику функционально значимых осложнений ожоговой травмы, в частности гипертрофического рубцевания, с использованием рациональных комбинаций медикаментозной терапии, хирургических методов (дермотензии, аутодермопластики) и физиотерапевтических процедур. Такой мультимодальный подход позволяет не только улучшить качество регенерата, но и существенно сократить сроки реабилитации пациентов с ожоговыми поражениями.

Накопленные экспериментальные данные создают теоретическую основу для разработки инновационного метода стимуляции заживления поверхностных кожных дефектов различного генеза, который может найти широкое применение как в ожоговой медицине, так и в лечении трофических язв, диабетических поражений кожи и других патологических состояний, сопровождающихся нарушением целост-

ности кожных покровов. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется детальная расшифровка молекулярно-клеточных механизмов синергического действия ИПМИ в сочетании с биологически активными веществами и клеточными препаратами, что позволит создать персонализированные протоколы лечения с учетом особенностей патологического процесса у конкретного пациента.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Taha N., Daoud H., Malik T., Shettysowkooor J., Rahman S. The Effects of Low-Level Laser Therapy on Wound Healing and Pain Management in Skin Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;28;16(10):e72542. DOI: 10.7759/cureus.72542.
2. Cao X., Wu X., Zhang Yu., Qian X., Sun W., Zhao Yu. Emerging biomedical technologies for scarless wound healing. *Bioactive Materials*. 2024;42:449–477. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.09.001.
3. Праздников Э.Н., Фархат Ф.А., Евсюкова З.А. Применение аппаратных технологий в регуляции раневого процесса у лабораторных животных. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2021;5(4):42–49. DOI: 10.17116/operhirurg2021504142.
4. Preetam S., Ghosh A., Mishra R., Pandey A., Roy D.S., Rustagi S. et al. Electrical stimulation: a novel therapeutic strategy to heal biological wounds. *Royal Society of Chemistry Advances*. 2024;14:32142–32173. DOI: 10.1039/D4RA04258A.
5. Bedja-Iacona L., Scorretti R., Ducrot M., Vollaire C., Franqueville L. Pulsed electromagnetic fields used in regenerative medicine: An in vitro study of the skin wound healing proliferative phase. *Bioelectromagnetics*. 2024;45(6):293–309. DOI: 10.1002/bem.22508.
6. Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Большаков М.А., Ростов В.В., Кутенков О.П., Зайцев К.В. и др.; ИСЭ СО РАН. Способ стимуляции заживления ожоговых травм в эксперименте. Патент № 2811662 РФ, № 2023110944; Заявл. 26.04.2023. Оpubл. 15.01.2024.
7. Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Юденич А.А., Ваганова Н.А., Гречишников М.И., Ваганов Н.В. Пластические операции на лице и шее после ожогов. *Клиническая практика*. 2013;(4):17–21. DOI: 10.17816/clinpract4417-21.
8. Прохоров Д.В., Щербенёва А.А., Нгема М.В., Испирьян М.Б., Кузнецова М.Ю. Современные методы комплексного лечения и профилактики рубцов кожи. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;(1):26–31.
9. Bolshakov M.A., Knyazeva I.R., Rostov V.V., Korovin M.S., Neverova L.P. (Zharkova L.P.), Afanas'ev K.V. et al. Initiation of free-radical oxidation in albino mice by exposure to pulse periodic microwaves and X-rays. *Biophysics*. 2005;50(1):104–109. DOI: 10.1134/S000635090507016X.
10. Zharkova L.P., Buldakov M.A., Knyazeva I.R., Kutenkov O.P., Litvyakov N.V., Mamonova N.V. et al. Sensitivity of some biological objects to repetitive submicrosecond microwave pulses. *Journal of Energy and Power Engineering*. 2012;6(6):925–932.

11. Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Жаркова Л.П., Большаков М.А., Дорошенко О.С., Цыганков Р.В. и др. Изменение скорости деления костномозговых клеток крыс Wistar после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами разной интенсивности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):162–170. DOI: 10.51871/2588-0500\_2021\_05\_01\_15.
12. Samoylova A.V., Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A., Yartsev V.V., Evseeva S.S., Doroshenko O.S. et al. Combined effects of bone marrow cells and pulsed microwaves on thermally damaged skin of laboratory rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;178:91–95. DOI: 10.1007/s10517-024-06288-5.
13. Князева И.Р., Медведев М.А., Жаркова Л.П., Гостюхина А.А., Кутенков О.П., Ростов В.В. и др. Действие наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на процессы регенерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(6):109–113. DOI: 10.20538/1682-0363-2011-6-109-113.
14. Жаркова Л.П., Мамонова Н.В., Князева И.Р., Кутенков О.П., Ростов В.В., Большаков М.А. Регенерация нейрогенных изъязвлений слизистой желудка после облучения импульсно-периодическим микроволновым излучением. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2010;(2):112–122.
15. Dekoninck S., Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nature Cell Biology*. 2019;21:18–24. DOI: 10.1038/s41556-018-0237-6.
16. Wang X., Hsi T.C., Guerrero-Juarez C.F., Pham K., Cho K., McCusker C.D. et al. Principles and mechanisms of regeneration in the mouse model for wound-induced hair follicle neogenesis. *Regeneration*. 2015;2:169–181. DOI: 10.1002/reg.2.38.
17. Tsygankov R.V., Rostov V.V., Bolshakov M.A., Samoilo-va A.V., Zharkova L.P., Gostyukhina A.A. et al. Application of nanosecond microwave pulses in batch regime for healing of burn wounds. *International Research Journal*. 2024;1(139). DOI: 10.23670/IRJ.2024.139.11.
18. Schwan H.P. History of the genesis and development of the study of low energy electromagnetic fields. Biological effects and dosimetry of non-ionizing radiation. New York: Plenum, 1981:1–17.
19. Тяжелов В.В., Алексеев С.И. Проблемы формирования представлений о первичных механизмах биологического действия высокочастотных электромагнитных полей. Проблемы экспериментальной и практической электромагнитобиологии. Пушино: ОНТИ НЦБИ, 1983:35–56.
20. Алексеев С.И., Зискин М.С., Фесенко Е.Е. К механизму действия микроволн на бислоиные липидные мембраны: роль мембраноформирующего отверстия в тефлоновой перегородке. *Биофизика клетки*. 2009;54(3):488–491.
21. Чуян Е.Н., Раваева М.Ю., Миронюк И.С., Джелдубаева Э.Р., Черетаев И.В., Ливенцов С.Ю. Механизмы влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на тканевую микрогемодинамику. *Технологии живых систем*. 2024;21(1):29–45. DOI: 10.18127/j20700997-202401-03.
22. Керей А.В., Большаков М.А., Жаркова Л.П., Иванов В.В., Князева И.Р., Кутенков О.П. и др. Эффект воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на эпидидимальную жировую ткань мышей. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014;54(6):606–612. DOI: 10.7868/S0869803114060071.
23. Попов В.И., Рогачевский В.В., Гапеев А.Б., Храмов Р.Н., Чемерис Н.К., Фесенко Е.Е. Дегрануляция тучных клеток кожи под действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты. *Биофизика*. 2001;46(6):1096–1102.
24. Kvandal P., Stefanovska A., Veber M., Kvermmo H.D., Kirkeboen K.A. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins. *Microvascular Research*. 2003;65(3):160–171.
25. Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Аргучинская Н.В., Иванов С.А., Шегай П.В., Каприн А.Д. Децеллюляризованный внеклеточный матрикс для тканевой инженерии (Обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022;14(3):57–69. DOI: 10.17691/stm2022.14.3.07.
26. Yamashita Y.M., Fuller M.T., Jones D.L. Signaling in stem cell niches: lessons from the *Drosophila* germline. *Journal of Cell Science*. 2005;118(4):665–672. DOI: 10.1242/jcs.01680.
27. Jung C.S., Kim B.K., Lee J., Min B.H., Park S.H. Development of printable natural cartilage matrix bioink for 3D printing of irregular tissue shape. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2017;15(2):155–162. DOI: 10.1007/s13770-017-0104-8.
28. Novoseletskaia E.S., Grigorieva O.A., Efimenko A.Y., Kalinina N.I. Extracellular matrix in the regulation of stem cell differentiation. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84:232–240. DOI: 10.1134/S0006297919030052.
29. Wang Q., Zhang N., Hu L., Xi Y., Mi W., Ma Y. Integrin  $\beta 1$  in adipose-derived stem cells accelerates wound healing via activating PI3K/AKT pathway. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2020;(1). DOI: 10.1007/s13770-019-00229-4.
30. Adey W.R. Frequency and power windowing in tissue interactions with weak electromagnetic fields. *Proceedings of the IEEE*. 1980;68(1):119–125.
31. Maskey D., Kim M., Aryal B., Pradhan J., Choi I.-Yo., Park K. et al. Effect of 835 MHz radiofrequency radiation exposure on calcium binding proteins in the hippocampus of the mouse brain. *Brain Research*. 2010;1313:232–241. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.11.079.
32. Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Золотарева С.Н., Атякшин Д.А. Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные клеточные и тканевые аспекты. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2022;11(3):93–108. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108.
33. Hunt M., Torres M., Bachar-Wikstrom E., Wikstrom J.D. Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Communications Biology*. 2024;7:1534. DOI: 10.1038/s42003-024-07219-w.
34. Жаркова Л.П., Князева И.Р., Иванов В.В., Большаков М.А., Кутенков О.П., Ростов В.В. Влияние импульсно-периодического рентгеновского и микроволнового

излучений на уровень перекисей в изолированных гепатоцитах. *Вестник Томского государственного университета*. 2010;333:161–163.

35. Большаков М.А., Жаркова Л.П., Иванов В.В., Керя А.В., Князева И.Р., Кутенков О.П. и др. Оценка активности

ферментов антиоксидантной защиты митохондрий печени мышей после воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2012;3:122–136.

## Информация об авторах

**Самойлова Анна Викторовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел физической электроники, ИСЭ СО РАН; доцент кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, kereya21@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4857-935X>

**Жаркова Любовь Петровна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел физической электроники, ИСЭ СО РАН; доцент кафедры физиологии человека и животных, НИ ТГУ, г. Томск, zharkova\_lubov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0293-3077>

**Большаков Михаил Алексеевич** – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных, НИ ТГУ, г. Томск, mbol@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7955-1478>

**Гостюхина Алена Анатольевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, экспериментальная лаборатория биомедицинских технологий, Томский НИИКиФ – филиал ФНКЦ МРиК, г. Томск, antariks-tomsk2015@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3655-6505>

**Зайцев Константин Васильевич** – канд. мед. наук, зав. экспериментальной лабораторией биомедицинских технологий, Томский НИИКиФ – филиал ФНКЦ МРиК, г. Томск, limdff@yandex.ru

**Колобовникова Юлия Владимировна** – д-р мед. наук, доцент, декан медико-биологического факультета, СибГМУ, г. Томск, kolobovnikova.julia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

**Ростов Владислав Владимирович** – д-р физ.-мат. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отдел физической электроники, ИСЭ СО РАН, г. Томск, rostov@lfe.hcei.tsc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1718-0111>

**Выходцев Павел Васильевич** – науч. сотрудник, зав. отделом физической электроники, ИСЭ СО РАН, г. Томск, pasha@lfe.hcei.tsc.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2569-7919>

(✉) **Самойлова Анна Викторовна**, kereya21@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.09.2025;  
одобрена после рецензирования 30.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025



УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-163-175>

## Протеомные исследования при коронарном атеросклерозе

Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Полонская Я.В.

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Богаткова, 175/1*

### РЕЗЮМЕ

Протеомные исследования внесли существенный вклад в изучение патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, создавая основу для разработки новых потенциальных биомаркеров оценки риска развития заболеваний и их осложнений.

**Цель исследования:** обобщить имеющиеся данные о протеомных исследованиях в области сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и коронарного атеросклероза. Проведен анализ основных зарубежных и отечественных источников преимущественно за последние 15 лет по базам данных PubMed/Medline, РИНЦ/ELIBRARY.RU. Приоритет был отдан исследованиям по поиску новых протеомных биомаркеров коронарного атеросклероза, в том числе протеомных маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки. Приведены данные собственных протеомных исследований потенциальных биомаркеров в области коронарного атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, протеомика, масс-спектрометрия, биомаркеры, макрофаги

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках бюджетной темы по государственному заданию № FWNR-2024-0004.

**Для цитирования:** Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Полонская Я.В. Протеомные исследования при коронарном атеросклерозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):163–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-163-175>.

## Proteomic studies in coronary atherosclerosis

Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
175/1 Bogatkov St., 630089 Novosibirsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

Proteomic studies have made a significant contribution to the study of the pathogenesis of cardiovascular diseases, creating the basis for the development of new potential biomarkers for assessing the risk of developing diseases and their complications. We analyzed the main foreign and domestic publications over the past 15 years using the PubMed/Medline and RSCI/elibrary.ru databases and summarized the available data on proteomic studies in the field of atherosclerotic cardiovascular diseases and coronary atherosclerosis. In this literature review, priority was given to studies on the search for new proteomic biomarkers of coronary atherosclerosis, including proteomic

✉ Стахнёва Екатерина Михайловна, [stakhneva@yandex.ru](mailto:stakhneva@yandex.ru)

markers of unstable atherosclerotic plaques. The data from our own proteomic studies on potential biomarkers of coronary atherosclerosis are presented.

**Keywords:** atherosclerosis, proteomics, mass spectrometry, biomarkers; macrophages

**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 carried out within the budgetary topic of the state assignment No. FWNR-2024-0004.

**For citation:** Stakhneva E.M., Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V. Proteomic studies in coronary atherosclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):163–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-163-175>.

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире изучение раннего атеросклероза и вызываемых им осложнений является одним из наиболее актуальных направлений научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Протеомные исследования внесли существенный вклад в изучение патогенеза ССЗ, создавая основу для разработки новых потенциальных биомаркеров оценки риска развития заболеваний и их осложнений.

Атеросклероз – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание артерий крупного и среднего размера, для которого характерно образование атеросклеротических бляшек. Атеросклеротические поражения возникают в результате аномального удержания липидов в интиме стенки артерий, что приводит к выработке клетками сосудов цитокинов и медиаторов воспаления, привлекающих к месту поражения циркулирующие моноциты [1, 2]. Прогрессирующее накопление липидов, липопротеинов и воспалительных клеток приводит к образованию жировой полоски, которая впоследствии эволюционирует в обширное поражение и атерому [3].

Патология развивается медленно, и, как правило, симптомы атеросклероза не проявляются в течение нескольких лет. Однако продолжающийся рост бляшки сокращает просвет сосудов до той степени, когда начинается обструкция коронарного кровотока, что приводит к стабильной стенокардии. Сама по себе она редко вызывает смертельный исход, но в обструктивных и необструктивных атеросклеротических бляшках могут произойти эрозия или разрыв, что заканчивается такими клиническими осложнениями, как ишемия, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых событий [4].

Современные методы исследования повышают понимание процессов, ответственных за прогрессирование атеросклеротической бляшки. Благодаря

имеющимся в настоящее время протеомным методам, были выявлены новые потенциальные биомаркеры для прогнозирования рисков, развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5–7].

## ПРОТЕОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Для изучения участия белков в патологическом процессе коронарного атеросклероза важно исследовать специфические отношения между белками в коронарных артериях, экспрессию и концентрацию белков. Протеомный профиль сосудистой стенки при коронарном атеросклерозе может помочь обнаружить возможные диагностически значимые белковые структуры или потенциальные биомаркеры заболевания и разработать новые подходы к диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений.

В первом крупномасштабном протеомном исследовании белков коронарных артерий человека и коронарных атеросклеротических бляшек идентифицировало 806 дифференциально экспрессированных белков. Некоторые из них участвуют в развитии атеросклероза, тогда как другие могут быть вовлечены в прогрессирование заболевания. Все они были разделены на четыре группы: 1) белки внеклеточного матрикса; 2) липид-связывающие белки и белки, связанные с метаболизмом; 3) белки, связанные с воспалением; 4) фагоцитарные лиганды и рецепторы апоптотических клеток [8].

С точки зрения молекулярной биологии, заболевание ишемической болезнью сердца (ИБС) может быть определено как сообщество из тысяч белков, которые коллективно изменяют клеточные процессы и приводят к характерному ремоделированию локальной среды коронарной артерии. Для характеристики протеома коронарных артерий человека с помощью протеомных методов исследования были изучены образцы коронарных артерий в двух случаях аутопсии (мужчины 64 и 69 лет), разделенных

на 20 сегментов. Было обнаружено 174 дифференциально экспрессированных белка в патологической и нормальной интиме. Молекулярные функции этих белков в первую очередь включали: связывание (41,47%), каталитическую активность (33,24%), активность переносчика (9,41%) и структурную молекулярную активность (7,06%) [9].

Сывороточный амилоидный Р-компонент (SAP) является белком острой фазы и играет значительную роль в биологических процессах сердечно-сосудистой системы, таких как воспаление и фиброз. В геморрагических атеросклеротических бляшках сонных артерий по сравнению с фиброзными бляшками наблюдали повышенную экспрессию SAP [10]. Аннексин 5 обнаружен в сосудистой эндотелии и обладает противовоспалительным, антикоагулянтным и антиапоптотическим действием за счет связывания молекул фосфатидилсерина [7]. Было показано, что уровень аннексина 5 в крови значительно увеличивается после разрушения атеросклеротической бляшки [11]. В более позднем исследовании на стадии нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий отмечали повышенное содержание SAP и аннексина 5 [12].

С помощью масс-спектрометрического анализа исследовали артериальный протеом человека и особенности, ассоциированные с ранним атеросклерозом коронарных артерий и образцов аорты (секционный материал от 100 человек в возрасте 15–55 лет, 200 артериальных образцов). Обнаружены значительные различия в распространенности митохондриального белка, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , инсулинового рецептора, PPAR- $\alpha$  и - $\gamma$  между коронарными и аортальными образцами, между атеросклеротическими и нормальными тканями. Было показано, что некоторые биомаркеры тканевых белков, указывающих на ранний атеросклероз, предсказывают анатомически определенный коронарный атеросклероз, тем самым подтверждая возможности использования протеомики человеческой ткани для клинико-диагностических целей. Авторы заключили, что человеческий артериальный протеом можно рассматривать как сложную сеть, архитектурные особенности которой значительно различаются в зависимости от анатомического положения и наличия или отсутствия атеросклероза [13].

Циклин-зависимые киназы (CDK) являются сериновыми или треониновыми киназами и фосфорилируют соответствующие аминокислотные остатки в белках. Известно 11 циклин-зависимых киназ, каждая из которых активируется одним или более циклинами и другими подобными молекулами после достижения их критической концентрации. CDK9 активируется циклинами T1, T2a, T2b и K. При умень-

шении внутриклеточной концентрации циклина происходит обратимая инактивация CDK. В исследовании у пациентов с коронарным атеросклерозом были обнаружены высокие концентрации фермента CDK9 по сравнению с контрольной группой. Кроме того, высокие значения фермента коррелировали с высоким содержанием антигеноподобного кластера дифференцировки 14 и моноцитов (макрофагов) в атеросклеротическом очаге. Авторы предполагают, что CDK9 может быть потенциальным биомаркером атеросклеротического воспаления [14].

В протеомном исследовании по изучению гомогенатов атеросклеротических бляшек, полученных во время операции эндартерэктомии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, авторы выявили группу из 33 белков, дифференциально экспрессирующих между стабильными и нестабильными бляшками. В нестабильных бляшках обнаружено устойчивое увеличение белков ферритина, супероксиддисмутазы (СОД) 2, фибриногена (фрагмент D) и снижение уровня глутатионтрансферазы и СОД3. Данные масс-спектрометрии были подтверждены анализом вестерн-блот. Функциональная важность разных изоформ СОД пока не ясна. Повышенный уровень фибриногена (фрагмент D), возможно, способствует нестабильности атеросклеротических бляшек. Кроме того, были получены положительные корреляции между уровнем ферритина в крови и гомогенатах атеросклеротических бляшек, что позволило авторам рассматривать ферритин как потенциальный маркер прогрессирования атеросклероза [15].

Похожие результаты были получены другой группой ученых. При сравнении протеомных профилей гомогенатов стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек одного и того же человека обнаружили, что в нестабильной бляшке высокая концентрация ферритина и фибриногена, а в стабильной атеросклеротической бляшке преобладают ароЕ, актин и L-лактатдегидрогеназа В. Выявленные белки, по мнению авторов, возможно, являются потенциальными маркерами осложнений атеросклеротических поражений [16].

При анализе атеросклеротических бляшек и плазмы крови пациентов с атеросклерозом ( $n = 34$ ), перенесших каротидную эндартерэктомию ( $n = 14$ ), по сравнению с белковым профилем здоровых добровольцев, изучили 463 белка. Получены устойчиво высокие уровни тромбоспондина-1, белка, регулирующего взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, и витамина D-связывающего белка. Данные были получены с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии и подтверждены вестерн-блот анализом [17].

В исследовании комплексом протеомных методов было обнаружено 118 белков дифференциально экспрессированных в фиброзных и геморрагических бляшках. Это позволило авторам идентифицировать три биологических процесса, связанных с атеросклерозом (дегрануляция тромбоцитов, аутофагия сосудов и отрицательная регуляция фибринолиза). Данные протеомных исследований позволили идентифицировать новые биомаркеры (кальпонин-1, DJ-1, фактор роста эндотелия сосудов и усилитель протеиназы проколлагена С) уязвимости бляшек [10].

При исследовании биомаркеров рака обнаружили, что гладкомышечные клетки сосудов имеют различную и необычную морфологию в атеросклеротической бляшке, которая коррелирует с пролиферативным состоянием клеток. Протеомный анализ выявляет белки, связанные с формированием атеросклероза, включая мимекан (остеоглицин), протеин-супрессор Ras-1 (RSUP-1) и катепсин D, которые одновременно идентифицированы как биомаркеры раковых опухолей. При этом экспрессия мимекана и RSUP-1 подавляется в атеросклеротической бляшке, тогда как экспрессия катепсина D повышается [17]. Более ранние исследования также идентифицировали снижение экспрессии остеоглицина в геморрагических атеросклеротических бляшках, что, по мнению авторов, может приводить к нестабильности бляшки [10]. Тем не менее существуют исследования с противоположной точкой зрения. Показано, что концентрация остеоглицина в крови пациентов с ИБС увеличивается. Однако у пациентов со сложными коронарными поражениями его уровень был снижен, было высказано предположение, что остеоглицин играет роль в стабилизации коронарных бляшек [18]. В исследовании, изучавшем прогностическую ценность некоторых белков-биомаркеров у пациентов с ИБС, циркулирующий остеоглицин (мимекан), экспрессия которого повышена в уязвимых атеросклеротических бляшках, был назван многообещающим биомаркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. Исследование, выполненное с помощью протеомных методов, подтвердило высокое содержание мимекана в образцах стабильных фиброзных и нестабильных некротически-дистрофического типа атеросклеротических бляшек у пациентов с коронарным атеросклерозом [12].

Эндотелиальные клетки образуют метаболически активный барьер между сосудистым просветом и сосудистой стенкой. Окислительный стресс и модификации тубулина, компонента микротрубочек эндотелиальных клеток, дестабилизируют целостность сосудов и увеличивают проницаемость, что приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска [20].

У кроликов с гиперлипидемией и атеросклеротическими изменениями повышена регуляция белков тропомиозина, актина и кератина в тканях сонной артерии и средней мозговой артерии [21]. Мутации в гене тропомиозина 1 могут вызывать наследственные кардиомиопатии, гипертрофию левого желудочка или нарушения диастолической функции при отсутствии гипертензии и стеноза аорты [22].

У пациентов с коронарным атеросклерозом в протеомном профиле стабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий показано значительное повышение содержания белков: актина, тропомиозина, виментина, кератина, тубулина и микрофибрилл ассоциированного гликопротеина 4 (MAGP-4) [12].

Человеческий сывороточный альбумин (HSA) является основным белком плазмы крови человека. Продемонстрировано, что низкая концентрация HSA в крови является прогностическим фактором атеросклероза в кровеносных сосудах независимо от традиционных факторов риска у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, отмечено, что HSA ассоциирован с маркерами системного воспаления и гиперкоагуляции (интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), С-реактивный белок, фибриноген и D-димер). Патологическим механизмом, лежащим в основе этой ассоциации, является способность HSA связывать многие лиганды, в том числе проатерогенные, тем самым предотвращая их вклад в окислительный стресс [23]. Нестабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется избыточной экспрессией различных проатерогенных факторов и лигандов, что, возможно, приводит к переносу HSA из плазмы крови в атеросклеротические очаги. Протеомное исследование нестабильной атеросклеротической бляшки коронарных артерий некротически-дистрофического типа подтвердило повышенное содержание HSA и фибриногена [12].

## ПРОТЕОМИКА МАКРОФАГОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Важнейшими компонентами атеросклеротической бляшки являются иммунные клетки, в первую очередь макрофаги [24]. Макрофаги бляшки образуются в основном за счет дифференцировки циркулирующих моноцитов, рекрутируемых из кровотока. Эти моноциты в ходе процесса трансмиграции, в котором участвуют молекулы адгезии и хемотаксические факторы, инфильтрируют артериальную стенку. Кроме того, недавно было показано, что резидентная популяция макрофагов может поддерживаться также за счет местной пролиферации. Макрофаги задействованы во всех стадиях атеросклеротического поражения, от начала до прогрессирования и разрыва.

Кроме того, макрофаги вносят свой вклад в воспаление, аккумуляцию липидов, формирование некротического ядра и деградиацию фиброзного утолщения, ведущую к разрыву бляшки. Однако макрофаги представляют собой гетерогенную и пластичную популяцию. Недавно было показано, что они также могут участвовать в стабилизации атеросклеротических бляшек и даже способствовать их регрессии [24].

## ФЕНОТИПЫ МАКРОФАГОВ

В ответ на стимулы со стороны микроокружения, такие как факторы роста, цитокины и хемокины, макрофаги дифференцируются в различные фенотипы. Ранее макрофаги подразделяли на классические (M1) и альтернативные (M2), имеющие провоспалительные характеристики. В частности, цитокины, к которым относятся ФНО- $\alpha$ , интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), или бактериальные продукты, такие как липополисахариды (ЛПС), направляют макрофаги в сторону классического фенотипа, тогда как альтернативные макрофаги индуцируются такими цитокинами, как ИЛ-4 и ИЛ-13 либо макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-КСФ).

Макрофаги M1 вырабатывают высокие уровни провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ , и низкие уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Кроме того, они демонстрируют повышенную микробицидную активность и выделяют в большом количестве активные формы кислорода и азотсодержащие радикалы.

В отличие от провоспалительных макрофагов M1, фенотипу макрофагов M2 присущи высокие уровни трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) и низкие уровни ИЛ-12 и ИЛ-23. Макрофаги M2 в большом количестве экспрессируют рецептор маннозы (CD206) и способствуют заживлению раны благодаря процессу эффероцитоза, ремоделированию матрикса и рекрутингу фибробластов [25, 26].

Подразделение макрофагов на M1 и M2 основано на наблюдениях *in vitro* и отражает крайние проявления внутри широкого ряда различных макрофагальных фенотипов. В настоящее время эта классификация представляется слишком упрощенным взглядом на сложную гетерогенность фенотипов макрофагов, особенно в атеросклеротической бляшке, где разноплановое микроокружение участвует в трансформации макрофагов в сторону либо фенотипа M1, либо фенотипа M2. Прежде всего, выделяют четыре подтипа в фенотипе M2. Макрофаги M2a индуцируются ИЛ-4 или ИЛ-13. Они стимулируют клеточный рост и репарацию тканей, и для них характерна высокая

эндоцитозная активность и повышенная экспрессия лигандов хемокинов CC – CCL17, CCL18 и CCL22. Макрофаги M2b индуцируются иммунными комплексами, ИЛ-1 $\beta$  и толл-подобными рецепторами, а также модулируют иммунные и воспалительные реакции. В сравнении с другими макрофагами M2 они демонстрируют способность вырабатывать как противовоспалительные, так и провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [27].

Фенотип M2c или инактивированные макрофаги индуцируются TGF $\beta$ , ИЛ-10 и глюкокортикоидами. Они в большом количестве секретируют CCL16 и CCL18 и показывают высокую способность к эффероцитозу [28]. Наконец, макрофаги M2d, полученные после стимуляции агонистами толл-подобного рецептора и аденозинового рецептора A2A, в высоких концентрациях вырабатывают фактор роста эндотелия сосудов и в низких концентрациях – ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$ . Кроме того, в отличие от других фенотипов M2, эта подгруппа не показывает высокий уровень рецептора CD206 [29].

В геморрагических областях атеросклеротической бляшки человека идентифицированы различные субпопуляции макрофагов, связаны с присутствием гемоглобина и эритроцитов. Макрофаги M(Hb) экспрессируют высокий уровень CD206 и CD163, рецептора-скевенджера для комплекса гемоглобина (гаптоглобина), который необходим для эффективного клиренса гемоглобина после внутрибляшечного кровоизлияния [30]. После переваривания эритроцитов высвободившаяся гемовая группа может стимулировать поляризацию макрофагов в фенотип Mhem с последующей активацией фактора транскрипции 1. Эта активация приводит к экспрессии гем-оксигеназы-1 (HO-1), печеночного X-рецептора (LXR)- $\alpha$  и АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCA1, который демонстрирует атеропротективное действие и предотвращает образование пенистых клеток [31, 32].

## РОЛЬ ФЕНОТИПОВ МАКРОФАГОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ

Развитие атеросклеротической бляшки, а также ее активность связаны с возрастанием общего количества резидентных макрофагов в бляшке. В частности, число макрофагов M1 и M2 увеличивается с ростом бляшки, и общее количество макрофагов в нестабильной бляшке больше, чем в стабильной [33, 34]. Поскольку каждый макрофагальный фенотип проявляет различные свойства и демонстрирует различные функции, преобладание определенного фенотипа может оказывать сильное влияние на развитие, стабилизацию или регрессию бляшки. Показано, что

макрофаги, локализованные в плече бляшки (месте, склонном к разрыву), в основном проявляют провоспалительный фенотип и экспрессируют маркеры M1, тогда как макрофаги, расположенные в фиброзной покрышке, экспрессируют как маркеры M1, так и маркеры M2 [33]. Таким образом, если макрофаги M1, находящиеся в фиброзной покрышке, участвуют в дестабилизации бляшки путем выработки ММП, то макрофаги M2 могут частично купировать такое дестабилизирующее действие, выделяя профибротические факторы, такие как фибронектин, инсулиноподобный фактор роста и TGF $\beta$ , что способствует стабилизации бляшки [35]. Поэтому в стабильных бляшках наблюдается преобладание макрофагов M2. Напротив, макрофаги M1 преобладают в склонных к разрыву бляшках [34–36].

Атеросклеротические бляшки из сонной артерии человека были проанализированы с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и вестерн-блоттинга. При анализе клеточного содержимого и распределения макрофагов M1 и M2 было показано, что в стабильных бляшках экспрессия CD68 была ниже в 3 раза, экспрессия ABCA1 – в 2,7 раза, а экспрессия CD206 (маркера M2) была выше в 2 раза по сравнению с нестабильными бляшками. Кроме того, показано, что макрофаги M2 в стабильных бляшках встречаются в сравнительно большом количестве ( $42 \pm 5\%$  от общей популяции макрофагов), а в нестабильных бляшках – только  $23 \pm 3\%$  [37]. Основываясь на этом, возможно выдвинуть гипотезу, что баланс между макрофагами M1 и M2, а также их распределение в бляшке может сильно влиять на судьбу атеросклеротического поражения.

Всестороннее изучение различных фенотипов макрофагов и их распространенности в бляшке могут оказаться важными для предсказания клинического исхода и профилактики смертельных событий при ССЗ. Поскольку главными действующими факторами большинства биологических процессов являются белки, протеомный профиль может стать эффективным инструментом для идентификации сложных молекулярных путей в многофакторных заболеваниях, включая атеросклероз.

## ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ МАКРОФАГОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ

Атеросклеротическая бляшка представляет собой сложную структуру, состоящую из нескольких типов клеток с различными фенотипами. Характер изменений в бляшке сильно зависит от межклеточных взаимодействий. Благодаря протеомному анализу бляшки, можно получить широкий спектр белков, принимающих участие в развитии атеросклероза.

Присутствие в атеросклеротической бляшке в высоком количестве белков, вырабатываемых макрофагами, также подтверждает важную роль этих клеток.

Анализ 35 атеросклеротических бляшек из коронарных артерий человека с помощью прямой протеомики тканей с использованием жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/ТМС) позволил идентифицировать в общей сложности 806 белков, что дало первую полномасштабную протеомную карту коронарных атеросклеротических бляшек человека. Показано, что среди этих белков в резидентных макрофагах во внутренней оболочке стенки сосудов, которые демонстрируют фенотип пенистых клеток, экспрессируется аннексин I [8]. Кроме того, в этом исследовании авторы показали, что метод прямой протеомики тканей сравним с лазерной захватывающей микродессекцией, и с помощью этого метода возможно определить абсолютное количество специфичных цитокинов и факторов роста в коронарных артериях, встречающихся в низкой концентрации.

Проведено исследование с помощью ЖХ-МС/ТМС на экстрактах стабильных участков и участков после разрыва из только что выделенных бляшек из сонной артерии человека. В ходе анализа было идентифицировано несколько белков и биологические пути, ассоциированные с разрывом бляшки, такие как потеря бляшкой белков базальной мембраны, внеклеточный протеолиз, воспаление и снижение матричной адгезии клеток, которые были подтверждены в экстрактах бляшек с разрывом из сонной артерии человека [38].

Макрофаги играют важнейшую роль в возникновении и прогрессировании развития атеросклеротической бляшки. Они представляют собой сложную гетерогенную популяцию из нескольких фенотипов, для которых характерны различные и зачастую противоположные функции. Возможность определить общий профиль каждого фенотипа – привлекательная цель для разработки терапевтических стратегий, направленных на остановку прогрессирования заболевания и стимулирование регрессии. Протеомика дает эффективный инструмент, включающий различные высокопроизводительные и постоянно развивающиеся методы, которые могут помочь понять многообразие присутствующих в атеросклеротической бляшке клеток и их поведение. Протеом представляет собой богатый источник потенциальных биомаркеров, которые могут оказаться полезными для характеристики прогрессирования атеросклероза и определения диагностических и терапевтических мишеней, направленных на стабилизацию и (или) регрессию бляшки [39].

## МЕТОД MALDI И ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

В нашем исследовании протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе мы использовали традиционный метод матрично-активированной лазерной десорбции (ионизации) (MALDI) по базе данных NCBI с разделением белков методом 2Д электрофореза. Исследовали образцы сыворотки крови от пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом и группы «без ИБС». Исследование белков проводили на пулах (смеси) сывороток крови. Были выделены группы белковых фракций, содержание белка в которых изменяется более чем в 1,5 раза между опытом и контролем ( $p < 0,05$ ). Большинство белков, уровень которых изменяется в образцах сывороток пациентов с коронарным атеросклерозом, можно отнести к белкам острой фазы воспаления и транспортным белкам: церулоплазмин, транстиретин, ретинол-связывающий белок 4, гемопексин и белки – компоненты системы комплемента С3, С4 и

С9. Также в крови больных снижался уровень кининогена и транскрипционных регуляторов – изоформы белка с цинковыми пальцами (zinc finger protein 133) и В-cell CLL/lymphoma 6 member В protein. Выявлено повышение уровня в пуле сывороток крови пациентов с коронарным атеросклерозом следующих белков: гемопексин, транстиретин, ретинол-связывающий белок 4, белки системы комплемента С4, С9 и С3 (цепь В) (табл. 1) [40].

Известно, что при атеросклерозе и ССЗ происходит активация системы комплемента [41]. В нашем исследовании выявлено повышение содержания компонентов комплемента С3 (цепь В), С4, С9, и снижение уровня компонента комплемента С3 (цепь С) в пуле сывороток пациентов с коронарным атеросклерозом. Сопоставление положений данных белков на геле с их теоретическим молекулярным весом свидетельствует о том, что, по-видимому, нами обнаружены некоторые изоформы С3 (цепь С). На сегодняшний день нет данных о связи между концентрациями в сыворотке различных изоформ цепей компонента С3 и атеросклерозом.

Таблица 1

Масс-спектрометрическая идентификация белков сыворотки крови [40]							
№ пята	Id NCBI	Название белка	Масса, кДа	pI	sc, %	score	Δ
1.1	gi 386789	Гемопексин	51 512	6,57	40	70	+1,7
1.2	gi 386789	Гемопексин	51 512	6,57	26	72	+2
1.3	gi 386789	Гемопексин	51 512	6,57	26	74	+1,6
1.4	gi 386789	Гемопексин	51 512	6,57	28	78	+5,7
2.1	gi 180249	Церулоплазмин	97 637	5,29	29	97	-1,6
2.2	gi 47125416	Церулоплазмин	24 668	8,52	57	113	-3,8
2.3	gi 47125416	Церулоплазмин	24 668	8,52	52	69	-2,0
3.1	gi 545478558	Белок с цинковыми пальцами 133 изоформа f	70 201	9,43	33	70	-11
3.2	gi 545478558	Белок с цинковыми пальцами 133 изоформа f	70 201	9,43	31	68	-10
4	gi 62898910	Кининоген I	47 823	6,29	36	74	-1,8
5.1	gi 78101271	Комплемент компонент С3с, цепь С	39 463	4,79	58	102	-3,5
5.2	gi 78101271	Комплемент компонент С3с, цепь С	39 463	4,79	43	79	-2,4
6	gi 2258128	Комплемент компонент 9	61 728	5,42	26	91	+2
7	gi 78101270	Комплемент компонент С3с, цепь В	21 482	5,84	45	114	+2,9
8	gi 401871713	Комплемент компонент С4 chain С	33 052	6,37	45	70	+1,4
9.1	gi 212374952	Транстиретин, вариант V20s, цепь А	13 741	5,35	89	176	+4,6
9.2	gi 377656323	Транстиретин, цепь А	12 869	5,33	81	82	-2,7
9.3	gi 377656323	Транстиретин, цепь А	12 869	5,33	81	83	+3,6
9.4	gi 2098255	Транстиретин, цепь А	13 829	5,35	59	67	+3,7
10	gi 305677614	Ретинол-связывающий белок 4, цепь А	20 018	5,24	77	105	+9

Примечание. Δ – изменение концентрации белков в сыворотке пациентов с коронарным атеросклерозом относительно контроля, sc – покрытие сиквенса.

Транстиретин и ретинол-связывающий белок являются функционально взаимодействующих между собой белками, образующими транспортный комплекс витамина А. В нашем исследовании было обнаружено три изоформы транстиретина (9.1, 9.3 и 9.4), концентрация которых повышалась в сыворот-

ках больных, и одна изоформа (9.2) с пониженной концентрацией (см. табл. 1). Сумма интенсивностей окрашивания всех обнаруженных изоформ показала, что общая концентрация транстиретина повышается в сыворотках больных людей. Изоформы 9.2 и 9.4 имеют одинаковую изоэлектрическую точку

и, возможно, 9.4 является мономером, а 9.2 – мультимерной формой. Таким образом, в сыворотках пациентов с атеросклерозом преобладает мономерная форма транстиретина. Транстиретин синтезируется в печени, в плазме находится в виде гомотетрамера весом 55 кДа, состоящего из субъединиц весом 13,8 кДа, обеспечивает транспорт тироксина и ретинола. Неправильная сборка тетрамера, в том числе вследствие точечных мутаций, может приводить к образованию амилоидных фибрилл, что часто происходит в пораженных артериях [42]. Концентрация тримерной формы транстиретина отрицательно взаимосвязана с риском развития ССЗ [43].

В плазме транстиретин связывается с ретинол-связывающим белком, образуя комплекс, функционирующий как система транспорта витамина А. Концентрация ретинол-связывающего белка 4 ассоциирована с сердечно-сосудистыми факторами риска, связанными с инсулинорезистентностью и ИБС, поэтому этот белок может быть маркером метаболических осложнений, атеросклероза и использован для оценки ИБС [44]. Кроме того, известно, что у пациентов с коронарным атеросклерозом повышенный уровень ретинол-связывающего белка 4 коррелирует с тяжестью течения заболевания [45].

Гемопексин, гликопротеин острой фазы, связывающий гемоглобин и свободный гем, защищает организм от возможных окислительных повреждений. Известно, что железо накапливается в атеросклеротических бляшках и пораженных участках артерий, и в каталитически активной форме способно вызывать проатерогенные события, такие как производство активных форм кислорода и перекисное окисление липидов [46]. Поэтому гем-связывающий гемопексин некоторые исследователи рассматривают как защитный белок в этом процессе, хотя до конца его роль в атеросклерозе не выяснена [47]. Нами выявлено повышение концентрации четырех изоформ гемопексина в сыворотках пациентов с коронарным атеросклерозом [40].

Церулоплазмин – специфический медьсодержащий гликопротеин плазмы, относится к белкам острой фазы. Церулоплазмин обладает про- и противовоспалительными свойствами, поэтому его роль в атеросклерозе противоречива. Есть данные о том, что сниженный уровень церулоплазмينا может быть неблагоприятным прогностическим признаком у больных ишемической болезнью сердца при сочетании с высокими концентрациями С-реактивного белка, известного маркера острой фазы [48]. Однако существуют исследования, ассоциирующие высокий уровень церулоплазмينا с сердечной недостаточностью [49]. Анализ белков, снижающихся в пуле

сывороток крови больных с коронарным атеросклерозом, показал снижение уровня одной изоформы и двух фрагментов церулоплазмينا [50].

## МЕТОД MRM ПРИ ИССЛЕДОВАНИЯХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С НЕСТАБИЛЬНОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКОЙ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Метод MALDI с идентификацией белков по их пептидным картам стал настоящим стандартом в протеомных исследованиях. Но дальнейшее усовершенствование методов и приборов позволило анализировать сложные смеси и достичь более высокой точности. Современный количественный протеомный анализ, используемый для идентификации и определения биологических молекул на основе масс-спектрометрии, является методом с точным количественным одновременным определением большого количества белков в различных биологических образцах. Мониторинг множественных реакций (MRM) с пептидами внутреннего стандарта, меченными стабильными изотопами, является наиболее широко используемым методом абсолютного количественного анализа белков-мишеней в области протеомики [51].

Мы исследовали образцы сыворотки крови 40 мужчин. В 1-ю группу (St) включили пациентов, у которых, по данным гистологического анализа, в образцах атеросклеротических бляшек (АБ) были только стабильные формы; во 2-ю группу (Ns) – пациенты, у которых присутствовали только нестабильные [52]. Концентрации белков в образцах сыворотки крови измеряли с помощью набора PeptiQuant Plus Proteomics Kit (Cambridge Isotope Laboratories, США), идентификацию белков осуществляли методом MRM на тройном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения с ионизацией электроспреем, комбинированным с высокоэффективным жидкостным хроматографом. В результате сравнительного анализа были выделены белки, концентрация которых статистически значимо различалась в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В образцах сыворотки крови у пациентов с нестабильными АБ выявили повышенные концентрации белков аттрактина, фактора комплемента Н, фибриногена и фибулина-1, а также сниженное содержание белков, участвующих в развитии воспалительного процесса и реализации иммунного ответа организма, таких как церулоплазмин, гемопексин, гаптоглобин, афамин, компоненты комплемента (С3, С7, С9), и фактора комплемента В.

Таблица 2

Количественная масс-спектрометрическая идентификация белков в крови, $M \pm SD$ [52]				
№	Название белка	Концентрация белка, fmol/ $\mu$ l		<i>p</i>
		1-я группа (St)	2-я группа (Ns)	
1	Сывороточный альбумин	374440,00 $\pm$ 61793,83	354465,00 $\pm$ 58076,57	0,140
2	Церулоплазмин	1891,77 $\pm$ 511,66	1646,48 $\pm$ 418,60	0,021
3	$\alpha$ -1-кислый гликопротеин	18027,10 $\pm$ 7298,18	13287,65 $\pm$ 4678,42	0,001
4	$\alpha$ -1-антихимотрипсин	6224,75 $\pm$ 3299,37	4545,25 $\pm$ 2367,32	0,011
5	$\alpha$ -1-антитрипсин	27696,0 $\pm$ 7929,29	23672,0 $\pm$ 9887,34	0,048
6	Гемоглобин (subunit $\alpha$ )	4785,9 $\pm$ 2342,02	4204,15 $\pm$ 2608,95	0,297
7	Гаптоглобин	589,55 $\pm$ 261,55	479,60 $\pm$ 194,18	0,036
8	Гемопексин	1973,6 $\pm$ 247,48	1756,55 $\pm$ 310,65	0,001
9	Серотрансферрин	19999,50 $\pm$ 3002,74	18329,50 $\pm$ 3243,45	0,019
10	Ретинол-связывающий белок 4	1237,08 $\pm$ 287,36	1372,42 $\pm$ 413,33	0,093
11	Транстретин	510,13 $\pm$ 179,43	640,23 $\pm$ 456,87	0,098
12	Афамин	330,12 $\pm$ 117,85	264,59 $\pm$ 73,53	0,004
13	Аполипопротеин А-I	21096,25 $\pm$ 6127,08	21626,0 $\pm$ 3662,74	0,640
14	Аполипопротеин В-100	276,24 $\pm$ 79,53	211,04 $\pm$ 68,84	0,0001
15	Аполипопротеин С-I	5019,2 $\pm$ 1251,40	5069,6 $\pm$ 1353,80	0,863
16	Аполипопротеин L1	590,28 $\pm$ 158,45	501,25 $\pm$ 200,51	0,031
17	Компонент комплемента C1q (subunit B)	75,86 $\pm$ 31,96	67,07 $\pm$ 17,17	0,129
18	Компонент комплемента C1q (subunit C)	117,84 $\pm$ 36,25	120,22 $\pm$ 35,42	0,768
19	Компонент комплемента C1r	230,49 $\pm$ 51,37	210,20 $\pm$ 70,84	0,147
20	Компонент комплемента C1s	47,18 $\pm$ 10,83	48,99 $\pm$ 22,84	0,652
21	Компонент комплемента C3	590,51 $\pm$ 137,97	516,46 $\pm$ 139,39	0,019
22	Компонент комплемента C7	73,23 $\pm$ 19,38	61,94 $\pm$ 11,18	0,002
23	Компонент комплемента C9	167,05 $\pm$ 66,10	138,93 $\pm$ 56,85	0,045
24	Фактор комплемента B	4951,7 $\pm$ 1358,16	4215,7 $\pm$ 1135,39	0,010
25	Фактор комплемента H	530,54 $\pm$ 79,29	577,37 $\pm$ 84,59	0,014
26	Аттрактин	48,43 $\pm$ 9,97	55,17 $\pm$ 17,14	0,035
27	Фибриноген, $\alpha$ -chain	143,55 $\pm$ 4,79	261,0 $\pm$ 21,88	0,001
28	Фибриноген, $\gamma$ -chain	55,3 $\pm$ 32,9	113,04 $\pm$ 72,14	0,001
29	Фибулин-1	660,54 $\pm$ 98,04	713,33 $\pm$ 131,49	0,045

При одновременном сниженном уровне белков, участвующих в каскаде коагуляции, процессе фибринолиза и белков, связанных с ними функционально ( $\alpha$ -2-антиплазмин,  $\alpha$ -2-макроглобулин, кофактор гепарина 2, коагуляционный фактор XII, протромбин, плазминоген, PAI-1, витронектин). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил связь нестабильности с концентрацией аттрактин (отношение шансов (ОШ) = 1,045;  $p$  = 0,027), афамин (ОШ = 0,988;  $p$  = 0,001), гемопексин (ОШ = 0,997;  $p$  = 0,020), гаптоглобин (ОШ = 0,967;  $p$  = 0,001) и компонентов системы комплемента. Кроме того, многофакторный логистический регрессионный анализ показал связь нестабильности с повышенной концентрацией фибулина-1 (ОШ = 1,008;  $p$  = 0,05) у пациентов с нестабильными АБ.

### ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ ТКАНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Чтобы изучить участие белков в патологическом процессе коронарного атеросклероза, важно исследовать специфические отношения между белками

различных стадий развития атеросклеротических поражений в коронарных артериях. В дополнение к изменениям в известных липидных и воспалительных молекулах некоторые белки могут влиять на развитие атеросклеротических поражений в нестабильные бляшки. Временной анализ протеомного профиля сосудистой стенки при коронарном атеросклерозе может помочь обнаружить возможные диагностически значимые белковые структуры или потенциальные биомаркеры заболевания и разработать новые подходы к диагностике коронарного атеросклероза и его осложнений.

Мы исследовали образцы ткани атеросклеротических бляшек, содержащие комплексы «интима – медиа» коронарных артерий. Все образцы были получены от пациентов, поступивших на операцию коронарного шунтирования, которым в ходе операции по интраоперационным показаниям была проведена эндартерэктомия из коронарных артерий. Для исследования были взяты образцы от пациентов (мужчин) со сходными клиническими характеристиками. По результатам морфологического и гистологического анализа все образцы были классифицированы как стабильные или нестабильные АБ. Для протеомного анализа были подготовлены пулы гомогенатов ате-

росклеротических бляшек на разных стадиях развития: 1) пул гомогенатов стабильных атеросклеротических бляшек на стадии липидоза и фиброза (StL); 2) пул гомогенатов стабильных атеросклеротических бляшек в стадия фиброза и кальцификации (StF); 3) пул гомогенатов нестабильных атеросклеротических бляшек некротически-дистрофического типа (Ns). Кроме того, были определены протеомные профили каждой атеросклеротической бляшки.

Белки были идентифицированы методом масс-спектрометрии MALDI по картам триптической массы с помощью алгоритма поиска Mascot. Для поиска различий применяли количественный критерий разницы как минимум в 1,5 раза между средними значениями интенсивности окрашивания белковых пятен (в относительных единицах интенсивности, отн. ед. инт.) в группах, соответствующих трем стадиям (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнение количества белка для пулов и индивидуальных гелей в гомогенатах атеросклеротических бляшек, отн. ед. инт., ×10 <sup>5</sup> [53]				
№	Название белка	MIX / INDIVID		
		StL, n = 5	StF, n = 5	Ns, n = 5
1–3	Сывороточный альбумин	4,3 / 5,2	12,3 / 7,7	46,3 / 22,6
4–6	Виментин	101 / 12,9	2,4 / 5	4,1 / 13,2
7	Тубулин (β chain)	2,5 / 7,6	1,4 / 3,1	1,1 / 4,3
8–10	Актин (α cardiac muscle 1) Актин (aortic smooth muscle)	84 / 98,3*	29,2 / 43,5	33,4 / 32,1
11	Актин (cytoplasmic)	91,3 / 92,6	18,4 / 53,1	37,7 / 33,4
12–14	Фибриноген (β chain)	1,3 / –	3,2 / 19,2	2,9 / 331,2
15	Тропомиозин (β chain)	40,3 / 37,9	2 / 17,0	2 / 12,9
16	Тропомиозин (α1 chain)	– / 7,8	– / 2,7	– / 4
17–19	Микрофибрилл-ассоциированный гликопротеин 4	22,4 / 39,4	4,5 / 54,9	3,2 / 26,7
20	Мимекан	26,5 / 44,0	126,5 / 63,7	55,4 / 49,3
21	Аннексин А5	2,8 / 8	0,7 / 16,1	2,2 / 8,4
22	Кератин (type I cytoskeletal 9)	6,4 / 23,8*	– / 7,5	1,7 / 2
23–24	Сывороточный амилоид (P-component)	25,3 / 40	5,9 / 48,8	22,2 / 61
25	Пероксиредоксин-2	– / 1	– / 4,7	– / 2,5

Примечание. MIX – средние данные для пулов гомогенатов бляшек; INDIVID – средние данные для индивидуальных гелей гомогенатов бляшек. \*статистически достоверные различия, *p* < 0,05.

Сравнение индивидуальных гелей атеросклеротических бляшек показало существование значительных индивидуальных различий в интенсивности конкретных пятен между образцами бляшек внутри одной стадии. По мере развития бляшки от стабильной на стадии липидоза и фиброза до нестабильной, эти различия возрастают. Этот факт не позволил обнаружить статистически достоверные различия между группами образцов разных стадий в большинстве случаев. Изоформы одного и того же белка, различающиеся только по точке pI, были сгруппированы вместе. Сводные данные по сравнению количества белка (относительные единицы интенсивности) в соответствующих пятнах в группах StL, StF, Ns показаны в табл. 3. На стадии липидоза и фиброза стабильных атеросклеротических бляшек повышено содержание белков цитоскелета: актинов, тубулина, тропомиозина, кератина и виментина. На стадии фиброза и кальциноза стабильных атеросклеротических бляшек обнаружено значи-

тельное повышение уровня белков, ответственных за регуляцию миграции, пролиферации клеток и участвующих в окислительно-восстановительном гомеостазе клеток: микрофибрилл-ассоциированного гликопротеина-4, мимекана, аннексина А5 и пероксиредоксина-2. Нестабильные атеросклеротические бляшки (некротически-дистрофический тип) характеризуются высоким содержанием сывороточного альбумина, фибриногена, сывороточного амилоида (P-компонент) и максимумом содержания виментина [53].

Результаты этих исследований представляют собой потенциальную протеомную платформу для дальнейшего изучения нестабильности бляшек при коронарном атеросклерозе. Определение потенциальной роли исследованных белков в развитии коронарного атеросклероза, а также их прогностической ценности в качестве биомаркеров нестабильности атеросклеротических бляшек должно стать предметом дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Попытки прояснить молекулярные механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, предпринимались неоднократно, тем не менее эти заболевания по-прежнему остаются одной из основных причин смерти во всем мире. Атеросклероз является морфологической основой ИБС и ее осложнений. Протеомика сердечно-сосудистой системы – новая область, в которой за последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в определении новых биомаркеров-кандидатов диагностики и получении информации о молекулярной патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Протеом плазмы крови человека отражает физиологическое состояние сердечно-сосудистой системы, в течение десятилетий используется для исследования биомаркеров плазмы в стандартном анализе, предназначенном для диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний.

Диагностика пациентов с атеросклеротическими бляшками высокого риска до проявления клинических проявлений остается сложной задачей и требует улучшения подхода к прогнозированию появления симптомов. Развитие протеомных технологий сделало возможным анализ белков, связанных с развитием заболевания. Эти изменения отражают молекулярные и клеточные механизмы и могут дать возможность прогнозировать динамику заболевания.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wolf D., Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2019;124(2):315–327. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazooq Z.I. Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153–e639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.
3. Bobryshev Y.V. Monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis. *Micron.* 2006;37:208–222. DOI: 10.1016/j.micron.2005.10.00.
4. Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* 2014;114(12):1852–1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
5. Mohamed Bakrim N., Mohd Shah A.N.S., Talib N.A., Ab Rahman J., Abdullah A. Identification of haptoglobin as a potential biomarker in young adults with acute myocardial infarction by proteomic analysis. *Malays. J. Med. Sci.* 2020;27(2):64–76. DOI: 10.21315/mjms2020.27.2.8.
6. Navas-Carrillo D., Marín F., Valdés M., Orenes-Piñero E. Deciphering acute coronary syndrome biomarkers: High-resolution proteomics in platelets, thrombi and micro-particles. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017;54(1):49–58. DOI: 10.1080/10408363.2016.1241214.
7. Stöhr R., Schurgers L., van Gorp R., Jaminon A., Marx N. Reutlingsperger C. Annexin A5 reduces early plaque formation in ApoE –/– mice. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190229. DOI: 10.1371/journal.pone.0190229.
8. Bagnato C., Thumar J., Mayya V., Hwang S.I., Zebroski H., Claffey K.P. et al. Proteomics analysis of human coronary atherosclerotic plaque: a feasibility study of direct tissue proteomics by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Mol. Cell Proteomics.* 2007;6(6):1088–1102. DOI: 10.1074/mcp.M600259-MCP200.
9. Zhou Y., Yuan J., Fan Y., An F., Chen J., Zhang Y. et al. Proteomic landscape of human coronary artery atherosclerosis. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46(1):371–383. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4600.
10. Malaud E., Merle D., Piquer D., Molina L., Salvetat N., Rubrecht L. et al. Local carotid atherosclerotic plaque proteins for the identification of circulating biomarkers in coronary patients. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):551–558. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.019.
11. Lee R., Fischer R., Charles P.D., Adlam D., Valli A., Di Gleria K. et al. A novel workflow combining plaque imaging, plaque and plasma proteomics identifies biomarkers of human coronary atherosclerotic plaque disruption. *Clin. Proteomics.* 2017;14:22. DOI: 10.1186/s12014-017-9157-x.
12. Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A., Starostin K.V., Sadovski E.V., Peltek S.E. et al. A proteomic study of atherosclerotic plaques in men with coronary atherosclerosis. *Diagnostics.* 2019;9(4):177. DOI: 10.3390/diagnostics9040177.
13. Herrington D.M., Mao C., Parker S.J., Fu Z., Yu G., Chen L. et al. Proteomic architecture of human coronary and aortic atherosclerosis. *Circulation.* 2018;137(25):2741–2756. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034365.
14. Han Y., Zhao S., Gong Y., Hou G., Li X., Li L. Serum cyclin-dependent kinase 9 is a potential biomarker of atherosclerotic inflammation. *Oncotarget.* 2016;7(2):1854–1862. DOI: 10.18632/oncotarget.6443.
15. Lepedda A.J., Cigliano A., Cherchi G.M., Spirito R., Maggioni M., Carta F. et al. A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):112–118. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.001.
16. Olson F.J., Sihlbom C., Davidsson P., Hulthe J., Fagerberg B., Bergström G. Consistent differences in protein distribution along the longitudinal axis in symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;401(4):574–580. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.09.103.
17. Rocchiccioli S., Pelosi G., Rosini S., Marconi M., Viglione F., Citti L. et al. Secreted proteins from carotid endarterectomy: an untargeted approach to disclose molecular clues of plaque progression. *J. Transl. Med.* 2013;11:260. DOI: 10.1186/1479-5876-11-260.
18. Seki T., Saita E., Kishimoto Y., Ibe S., Miyazaki Y., Miura K. et al. Low levels of plasma osteoglycin in patients with complex coronary lesions. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(11):1149–1155. DOI: 10.5551/jat.43059.
19. Cheng J.M., Akkerhuis K.M., Meilhac O., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., van Geuns R.J. et al. Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiog-

- raphy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(5):1078–1084. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303486.
20. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. *Front. Physiol.* 2015;6:365. DOI: 10.3389/fphys.2015.00365.
  21. Tu Z.L., Yu B., Huang D.Y., Ojha R., Zhou S.K., An H.D. et al. Proteomic analysis and comparison of intra- and extracranial cerebral atherosclerosis responses to hyperlipidemia in rabbits. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(3):2347–2354. DOI: 10.3892/mmr.2017.6869.
  22. Matyushenko A.M., Koubassova N.A., Shchepkin D.V., Kopylova G.V., Nabiev S.R., Nikitina L.V. et al. The effects of cardiomyopathy-associated mutations in the head-to-tail overlap junction of  $\alpha$ -tropomyosin on its properties and interaction with actin. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019;125:1266–1274. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.105.
  23. Dirajlal-Fargo S., Kulkarni M., Bowman E., Shan L., Sattar A., Funderburg N. et al. Serum albumin is associated with higher inflammation and carotid atherosclerosis in treated human immunodeficiency virus infection. *Open Forum Infect. Dis.* 2018;5(11):ofy291. DOI: 10.1093/ofid/ofy291.
  24. Lin P., Ji H.H., Li Y.J., Guo S.D. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:679797. DOI: 10.3389/fmolb.2021.679797.
  25. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: Mechanism and functions. *Immunity.* 2010;32(5):593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
  26. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(11):723–737. DOI: 10.1038/nri3073.
  27. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J. Leukoc. Biol.* 2019;106(2):345–358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
  28. Zizzo G., Hilliard B.A., Monestier M., Cohen P.L. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction. *J. Immunol.* 2012;189(7):3508–3520. DOI: 10.4049/jimmunol.1200662.
  29. Ferrante C.J., Pinhal-Enfield G., Elson G., Cronstein B.N., Hasko G., Outram S., Leibovich S.J. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4Ralpha) signaling. *Inflammation.* 2013;36(4):921–931. DOI: 10.1007/s10753-013-9621-3.
  30. Nielsen M.J., Moller H.J., Moestrup S.K. Hemoglobin and heme scavenger receptors. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010;12(2):261–273. DOI: 10.1089/ars.2009.2792.
  31. Boyle J.J. Heme and haemoglobin direct macrophage M2 phenotype and counter foam cell formation in areas of intraplaque haemorrhage. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012;23(5):453–461. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328356b145.
  32. Boyle J.J., Johns M., Kampf T., Nguyen A.T., Game L., Schaer D.J. et al. Activating transcription factor 1 directs M2 atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection. *Circ. Res.* 2012;110(1):20–33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247577.
  33. Stoger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Nguyen A.T., Game L., Schaer D.J. et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):461–468. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
  34. Cho K.Y., Miyoshi H., Kuroda S., Yasuda H., Kamiyama K., Nakagawara J. et al. The phenotype of infiltrating macrophages influences arteriosclerotic plaque vulnerability in the carotid artery. *J. Stroke Cereb. Dis.* 2013;22(7):910–918. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.020.
  35. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12(1):10–17. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.173.
  36. Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(1):20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802.
  37. De Gaetano M., Crean D., Barry M., Belton O. M1- and M2-type macrophage responses are predictive of adverse outcomes in human atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2016;7:275. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00275.
  38. Vaisar T., Hu J.H., Airhart N., Fox K., Heinecke J., Nicosia R.F. et al. Parallel murine and human plaque proteomics reveals pathways of plaque rupture. *Circ. Res.* 2020;127(8):997–1022. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317295.
  39. Baetta R., Banfi C. Dkk (dickkopf) proteins. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(7):1330–1342. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312612.
  40. Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A., Starostin K.V., Peltek S.E., Voevoda M.I., Ragino Y.I. Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis. *J. Med. Biochem.* 2020;39(2):208–214. DOI: 10.2478/jomb-2019-0022.
  41. Patzelt J., Verschoor A., Langer H.F. Platelets and the complement cascade in atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2015;6:49. DOI: 10.3389/fphys.2015.00049.
  42. Teoh C.L., Griffin M.D., Howlett G.J. Apolipoproteins and amyloid fibril formation in atherosclerosis. *Protein Cell.* 2011;2(2):116–127. DOI: /10.1007/s13238-011-1013-6.
  43. Cubedo J., Padró T., Alonso R., Cinca J., Mata P., Badimon L. Differential proteomic distribution of TTR (pre-albumin) forms in serum and HDL of patients with high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):263–269. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.024.
  44. Li F., Xia K., Li C., Yang T. Retinol-binding protein 4 as a novel risk factor for cardiovascular disease in patients with coronary artery disease and hyperinsulinemia. *Am. J. Med. Sci.* 2014;348(6):474–479. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000347.
  45. Lambadiari V., Kadoglou N.P., Stasinou V., Maratou E., Antoniadis A., Kolokathis F. et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014;13:121. DOI: 10.1186/s12933-014-0121-z.
  46. Vinchi F., Muckenthaler M.U., Da Silva M.C., Balla G., Balla J., Jeney V. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level. *Front. Pharmacol.* 2014;5:94. DOI: 10.3389/fphar.2014.00094.
  47. Mehta N.U., Reddy S.T. Role of hemoglobin/heme scavenger protein hemopexin in atherosclerosis and inflammatory diseases. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015;26(5):384–387. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000208.

48. Daybanyrova L.V., Shevchenko O.P. Clinical significance levels of C-reactive protein and ceruloplasmin in patients with ischemic heart disease. *Wiad Lek.* 2015;68(4):517–519.
49. Dadu R.T., Dodge R., Nambi V., Virani S.S., Hoogeveen R.C., Smith N.L. et al. Ceruloplasmin and heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(5):936–943. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000270.
50. Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A., Starostin K.V., Ragino Y.I., Peltek S.E. et al. Proteomic study of blood serum in coronary atherosclerosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;162(3):343–345. DOI: 10.1007/s10517-017-3611-7.
51. Kim K.H., Ahn Y.H., Ji E.S., Lee J.Y., Kim J.Y., An H.J. et al. Quantitative analysis of low-abundance serological proteins with peptide affinity-based enrichment and pseudo-multiple reaction monitoring by hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta.* 2015;882:38–48. DOI: 10.1016/j.aca.2015.04.033.
52. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Гарбузова (Стрюкова) Е.В., Шрамко В.С., Садовский Е.В. и др. Связь белков острой фазы в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек при коронарном атеросклерозе. *Профилактическая медицина.* 2023;26(8):76–81. DOI: 10.17116/profmed20232608176.
53. Стахнёва Е.М., Мещерякова И.А., Демидов Е.А., Старостин К.В., Садовский Е.В., Пельтек С.Е. и др. Сравнение белкового состава атеросклеротических бляшек коронарных артерий на разных стадиях развития. *Молекулярная медицина.* 2021;19(5):58–64. DOI: 10.29296/24999490-2021-05-09.

## Информация об авторах

**Стахнёва Екатерина Михайловна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, гл. науч. сотрудник, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

**Каштанова Елена Владимировна** – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekastanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>.

**Полонская Яна Владимировна** – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>.

(✉) **Стахнёва Екатерина Михайловна**, stahneva@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.07.2025;  
одобрена после рецензирования 03.09.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 575.112

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-176-184>

## Генная онтология для геномики и биологии

Часовских Н.Ю.

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – рассмотреть роль генной онтологии (GO) и Консорциума GO в формировании базиса знаний для геномики, протеомики и биологии. Генная онтология позволяет систематизировать и постоянно обновляет данные о молекулярных функциях и биологических процессах, в которых участвуют гены и их продукты.

Рассмотрена структура GO, особенности иерархии терминов GO и отношения между ними, элементы каждого из терминов. Приведены особенности сервисов, обеспечивающих возможности работы исследователей с базой знаний с помощью различных способов доступа к данным GO. Помимо характеристик терминов в GO большое внимание уделяется аннотациям – утверждениям, связывающим продукт гена с конкретным термином онтологии. Процесс аннотации фиксирует действие и локализацию генного продукта с помощью терминов, предоставляя ссылку и вид доказательств.

Рассмотрены направления применения генной онтологии, связанные с анализом данных геномики и протеомики. Основные подходы, используемые исследователями, – это функциональная аннотация генов, анализ обогащения путей. Анализ больших объемов данных (например, при оценке экспрессии генов) позволяет получить знания о вовлеченности тех или иных генов и их продуктов в различные процессы в организме, извлечь биологический смысл и оценить особенности молекулярных механизмов при различных заболеваниях. Показана возрастающая роль GO в формировании новых знаний в соответствующей области.

**Ключевые слова:** биоинформатика, генная онтология, функциональная аннотация, биологический процесс, молекулярная функция, клеточный компонент, GO аннотация, функция гена

**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. Генная онтология для геномики и биологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):176–184. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-176-184>.

---

## Gene ontology for genomics and biology

Chasovskikh N.Yu.

*Siberian State Medical University  
2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**The aim** of the lecture was to consider the role of gene ontology (GO) and the GO Consortium in shaping the knowledge base for genomics, proteomics, and biology. GO organizes and continually updates data on the molecular functions and biological processes in which genes and their products are involved.

---

✉ Часовских Наталья Юрьевна, nch03@mail.ru

The structure of GO, the features of GO term hierarchy and the connections between them, as well as the elements of each term are considered. The features of services for working with basic knowledge and various ways to access civil defense data are given. In addition to term characteristics, GO pays great attention to annotations – statements that link a gene product to a certain ontology term. The annotation process captures the action and location of a gene product using terms, providing a reference and a type of evidence.

The areas of application of GO related to the analysis of genomics and proteomics data are considered. The main approaches used by researchers are functional annotation of genes and pathway enrichment analysis. Analysis of large volumes of data (for example, when assessing gene expression) allows to gain knowledge about the involvement of genes and their products in various processes, extract biological meaning, and evaluate the features of molecular mechanisms in various diseases. The increasing role of GO in the formation of new knowledge in the relevant field is shown.

**Keywords:** bioinformatics, gene ontology, functional annotation, biological process, molecular function, cellular component, GO annotation, gene function

**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 states that no funding was received for the study.

**For citation:** Chasovskikh N.Yu. Gene ontology for genomics and biology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):176–184. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-176-184>.

## ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования в области геномики дают возможность оперировать большим количеством данных. При этом должна решаться задача поиска биологического смысла в полученной информации. Основной вопрос – как сопоставить данные о последовательностях с известными результатами функционального анализа генов и как получить новые знания о функциях генов? На помощь приходят инструменты онтологии – согласованного описания конкретной предметной области, в данном случае – геномики и молекулярной биологии [1].

Онтология с точки зрения информатики – это модель представления объектов, свойств объектов и отношений между ними [2]. Данная модель в рамках конкретной предметной области содержит набор понятий (терминов) с определениями и атрибутами, соответствующее множество аксиом и правил вывода [3]. При этом обычно базы знаний предметной области включают базы, содержащие общие знания о множестве классов понятий, свойствах и отношениях между ними, а также базы знаний об индивидуальных объектах, их свойствах и связях с другими объектами (т. е. с конкретными данными). В базе знаний обе компоненты взаимосвязаны [1].

Применительно к области геномики, для разработки онтологии функций генов также создавался словарь терминов с определениями, устанавливалась иерархия взаимосвязей между ними. Большим плюсом явилось то, что одна и та же онтология позволяла изучать функциональные аспекты геномов раз-

личных организмов, а также аннотировать функции новых последовательностей [4].

При разработке геномной онтологии особое внимание уделялось вопросам, которые необходимо описывать в терминах: место экспрессии гена в организме и субклеточная локализация продукта гена; время экспрессии гена (в понятиях онтогенеза организма); функция геномного продукта и место в иерархии процессов; какими генами регулируется активность продукта данного гена. Первоначально решение данных задач было реализовано применительно к базе данных геномов дрозофилы FlyBase [4]. При этом в качестве основных измерений классификации использовались понятия молекулярной функции и биологического процесса. Впервые созданная таким образом геномная онтология была описана в статье М. Ashburner и соавт. [5].

На примере первого сравнения двух полных эукариотических геномов (дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и червь *Caenorhabditis elegans*) было показано, что значительная часть генов в этих организмах является ортологами. При этом 12% генов червей кодируют белки, биологическое значение которых может быть экстраполировано из их сходства с ортологами в дрожжах (27% генов последних). Оказалось, что такие белки вовлечены в общие для всех эукариот биологические процессы (например, репликация ДНК, транскрипция и метаболизм). Дальнейшее сравнение геномов дрожжей, червей и плодовых мушек также подтвердило наличие у них гомологов [6]. Показано также, что гены и белки, которые вовлечены в основные биологические процес-

сы, с большой долей вероятности являются ортологами, что уже подтверждено для млекопитающих и модельных организмов (например, дрожжей) [7–12].

Высокая степень подобия и функциональной консервативности для геномов разных видов, показанная в дальнейшем, открыла новые возможности для автоматизированного переноса биологических аннотаций из экспериментально исследованных модельных организмов в менее исследованные организмы, тем самым упрощая формирование генной онтологии.

## КОНСОРЦИУМ ГЕННОЙ ОНТОЛОГИИ

Изначально генная онтология (консорциум генной онтологии, GO Consortium) являлась совместным проектом трех баз данных модельных организмов: FlyBase16, Mouse Genome Informatics17,18 (MGI) и Saccharomyces Genome Database19 (SGD). Позднее к ним присоединились и другие базы данных организмов [5].

Цель Консорциума – создание структурированного, точно определенного, общего, контролируемого словаря для описания ролей генов и генных продуктов в любом организме – остается неизменной, несмотря на прогресс в ее реализации и динамичном развитии системы терминологии. Каждый элемент в GO связан с другими видами информации, базами данных генов и белков, таких как SwissPROT [13], Gen-Bank [14], DDBJ [15], PIR [16], MIPS [17], YPD и WormPD [18], Pfam [19], SCOP [20] и ENZYME [21], что позволяет учитывать постоянное пополнение и изменение знаний об объектах [5].

Основная терминология GO описывает гены и их продукты в рамках трех категорий (аспектов). Биологический процесс включает одну или несколько упорядоченных совокупностей молекулярных функций, подразумевающую часто химическое или физическое преобразование. Примеры высокоуровневых, общих терминов биологических процессов (рисунок) – *GO:0065007 biological regulation* (биологическая регуляция) или *GO:0050896 response to stimulus* (ответ на стимул), низкоуровневых – *GO:0042770 signal transduction in response to DNA damage* (передача сигнала в ответ на повреждение ДНК) или *GO:0072331 signal transduction by p53 class mediator* (передача сигнала медиаторами класса p53). Молекулярная функция описывает биохимическую активность продукта гена. Примеры общих терминов «фермент», «транспортер» или «лиганд», а более узких – «аденилатциклаза» или «лиганд Toll-рецептора». Клеточный компонент – место активности продукта гена в клетке, примеры – «рибосома», «ядерная мембрана» или «аппарат Гольджи» [5].

По состоянию на 2025 г. в онтологии содержалось 26037 терминов в аспекте «биологический процесс», 10154 – «молекулярная функция», 4023 – «клеточный компонент» [22].

Структура GO является графом, в котором каждый термин – узел, а связи между узлами – ребрами, а также присутствует иерархия т. е. дочерний термин более детализирован, чем родительский (рисунок), узел может иметь более одного родительского термина. В GO также заложены определения и категории для отношений между терминами. Часто используемыми отношениями являются: *is a* (является подтипом); *part of* (часть); *has part* (имеет часть); *regulates* (регулирует), *negatively regulates* (отрицательно регулирует), *positively regulates* (положительно регулирует) [23].

Особенности отношений между терминами:

– *is a* формирует базовую структуру GO. Если *A is a B*, подразумевается, что узел *A* является подтипом узла *B*. Например, митотический клеточный цикл *is a* (является подтипом) клеточного цикла;

– *part of* используется для представления отношений «часть–целое», *part of* добавляется между *A* и *B* только в том случае, если *B* обязательно является частью *A*, и присутствие *B* подразумевает присутствие *A*;

– *has part* представляет собой отношение «часть–целое» с точки зрения родителя. Как и в случае с *part of*, данное отношение используется только в случаях, когда *A* всегда содержит *B* как часть, т. е. когда *A* обязательно имеет часть *B*. Если *A* существует, *B* всегда будет существовать;

– *regulates* используется для описания отношений, когда один процесс напрямую влияет на другой процесс, т. е. регулирует его. Применяется для обозначения обязательной регуляции: если присутствуют *A* и *B*, *B* всегда регулирует *A*, но *A* не всегда может регулироваться *B*) [23].

Все термины (за исключением корневых, представляющих каждый аспект) имеют отношение подкласса к другому термину. Так, *GO:0023052 signaling* (сигналинг) *is a* (является подтипом) *GO:0050789 regulation of biological process* (регуляция биологического процесса) (см. рисунок).

На сегодняшний день принят ряд способов (в соответствии с терминологией, основанной на графе) ссылаться на логические отношения и представлять их в GO. Подразумевается, что узел ссылается на термин GO, при этом родительский узел ссылается на узел, который ближе к корню графа, а дочерний узел – на узел, который ближе к конечным узлам. Для отношений *is a* и *part of* родительский узел будет более общим термином GO, а дочерний – более конкретным термином [23]. Стрелка указывает направление отношения (на рисунке черная стрелка *is a*

направлена от *GO:0023052 signaling* к *GO:0050789 regulation of biological process*, а пунктирные линии обозначают предполагаемое отношение, т.е. то, которое не было явно указано в онтологии.

Узлы (то есть термины) в графе GO могут иметь любое количество и тип отношений с другими узлами. Подобно иерархиям – генеалогическому древу или таксономии видов – узел может иметь связи с более чем одним дочерним (с более конкретизированным описанием) узлом, но также может иметь более одного родительского (с более общим описанием) узла и различные отношения с его различными родителями [5, 23, 24]. На рисунке термин *GO:0051716 cellular response to stimulus* (клеточный ответ на стимул) имеет два родительских узла: является подтипом *GO:0050896 response to stimulus* (ответ на стимул) и в то же время подтипом *GO:0009987 cellular process* (клеточный процесс).

Каждый термин GO включает следующие элементы:

Accession (идентификационный номер – уникальный семизначный идентификатор с префиксом GO:. Например, GO:0005739, GO:1904659 или GO:0016597).

Name (наименование термина, понятное человеку – например, митохондрия).

Ontology (обозначает, к какой из трех категорий принадлежит термин). Указывается как *molecular\_function* (MF, молекулярная функция), *biological\_process* (BP, биологический процесс) и *cellular\_component* (CC, клеточный компонент).

Synonyms (синонимы).

Alternate Ids (альтернативный идентификатор).

Definition (определение – текстовое описание термина и ссылка на источник информации).

Comment (комментарии).

History (история).

Chem. react. (участие в химических реакциях).

Subset (подмножество).

В тех случаях, когда информации для какого-либо элемента нет, указывается ее отсутствие (None). Обязательно прописывается, как термин соотносится с другими терминами в онтологии [5].

Помимо терминов в GO также включен блок аннотаций – утверждений, связывающих продукт гена с конкретным термином онтологии. Таким образом, все связанные с определенным геном аннотации позволяют комплексно охарактеризовать его биологическую роль. На 2025 г. GO включает 8 683 287 аннотаций, из них для категории биологического процесса – 3 064 581, молекулярной функции – 2 791 054, клеточного компонента – 2 791 054 [22].

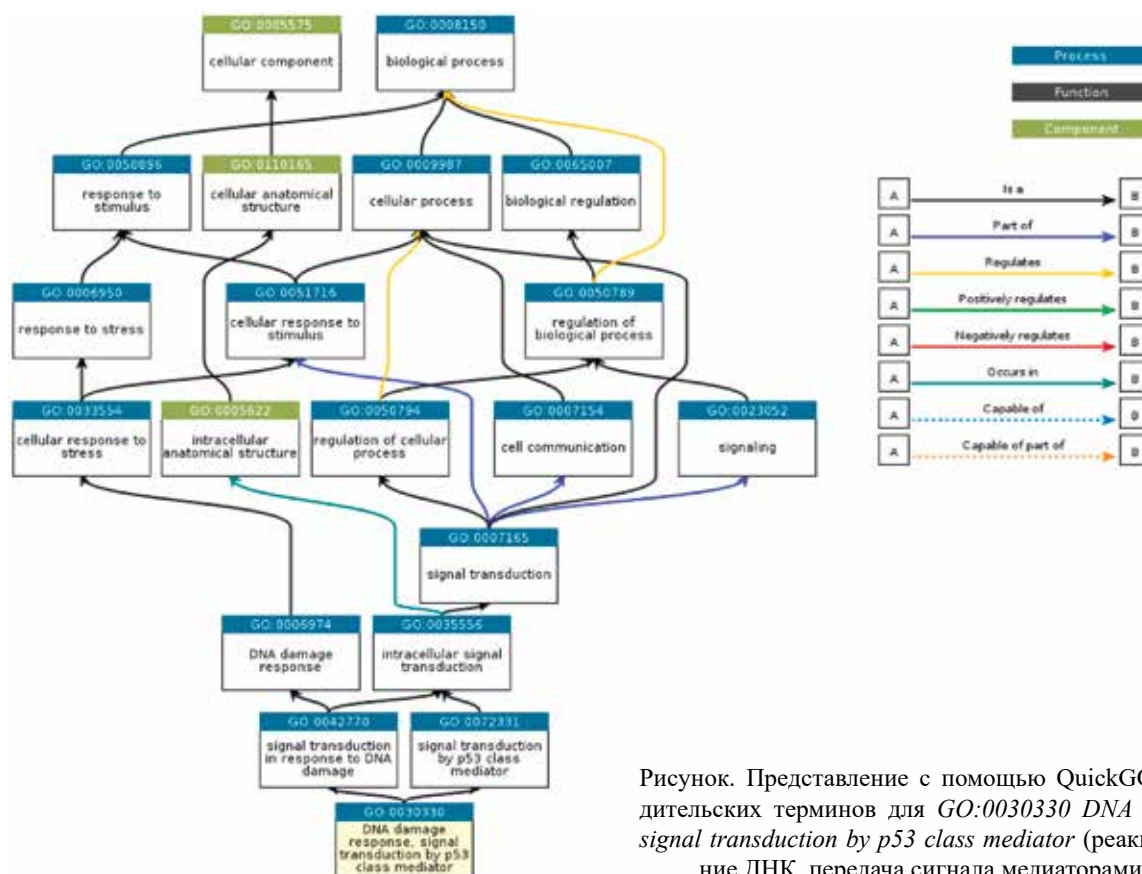


Рисунок. Представление с помощью QuickGO диаграммы родительских терминов для *GO:0030330 DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator* (реакция на повреждение ДНК, передача сигнала медиаторами класса p53)

Онтология доказательств и заключений (The Evidence and Conclusion Ontology, ECO) служит для описания различных типов доказательств, возникающих в ходе научного исследования и используемых для поддержки утверждений. Это могут быть: доказательства, полученные в результате экспериментальных исследований; филогенетические доказательства, в основе которых анализ функций генов в определенных ветвях филогенетического дерева и вывод о взаимосвязи между генами; доказательства, полученные в результате вычислительных методов; заявления, сделанные авторами (имеют доказательства либо нет); выводы, сделанные по литературе [25]. Также указывается, вручную или автоматически была произведена аннотация. Пользователи могут выбирать данные, связанные с определенными типами доказательств. На 2025 г. в GO содержится 3 971 399 филогенетических доказательств, 1 049 834 доказательства, полученных из экспериментов, и 2 460 718 – автоматических [22].

Как показано выше, в GO процесс аннотации фиксирует активность и локализацию генного продукта с помощью терминов, предоставляя ссылку и вид доказательств (в том числе указывая код доказательства). Формат вывода информации об аннотации в GO стандартизован – это файл ассоциаций генов. Каждая строка в текстовом файле представляет ассоциацию между генным продуктом и термином GO, содержит коды доказательств, ссылки и другую информацию [23].

Ресурсы GO также включают программное обеспечение для функционирования базы знаний, веб-доступ к онтологии и аннотациям и аналитические инструменты [23]. Кроме того, GO, как динамическая онтология, поддерживает актуальное состояние информации, пересматривая ее, расширяясь и обновляясь по мере накопления биологических знаний.

## СЕРВИСЫ

Помимо наполнения базы знаний и аннотации важное место в поддержании GO играет разработка и совершенствование инструментов онтологии. На сегодняшний день существуют различные способы доступа к данным GO – через веб-порталы, загружаемые файлы и API. Веб-интерфейсы позволяют с помощью обычных веб-браузеров получать доступ к данным GO. Ниже представлены наиболее популярные сервисы.

AmiGO (<http://amigo.geneontology.org>) [24] – официальный инструмент работы с онтологиями генов и аннотациями, собранными из баз данных модельных организмов, UniProtKB, InterPro и других источни-

ков, всего 37 в настоящий момент. Инструмент предоставляет возможность загрузки собственных данных для анализа и разнообразные режимы поиска [25]. AmiGO является продуктом Консорциума GO и официальным каналом распространения наборов данных GO.

QuickGO (<http://www.ebi.ac.uk/QuickGO>) – проект Gene Ontology Annotation (GOA) в Европейском институте биоинформатики [26], является продуктом Европейской лаборатории молекулярной биологии (EMBL-EBI), также предоставляет широкие возможности для поиска данных по запросам.

DAVID (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) – база данных для аннотации генов и ее визуализации, позволяет проводить функциональный анализ для интерпретации больших наборов данных по экспрессии генов в контексте терминов GO [27, 28].

Blast2GO (<https://www.blast2go.com/>) – осуществляет полный анализ генома, присваивает термины генной онтологии путем интеграции данных о сходстве последовательностей генов с функциональными аннотациями, прогнозирует молекулярные функции [29].

PANTHER (<https://www.pantherdb.org/>) – курируемая база данных семейств генов и белков, используемая для определения функций продуктов генов, является частью GO [30].

Одна из важнейших задач, решаемых с помощью GO, – это анализ обогащения наборов генов. Данный метод с использованием доступных аннотаций позволяет выяснить, какие термины GO представлены (или нет) для конкретной совокупности генов. Веб-сайт GO позволяет напрямую связать пользователей с инструментом анализа обогащения из системы классификации PANTHER [31].

Файлы данных GO содержат текущие и долгосрочные результаты онтологии и аннотации, причем в ряде случаев удобнее извлекать необработанные данные непосредственно из этих файлов с помощью различных инструментов. Наиболее часто используют файлы онтологии и файлы ассоциаций.

Существует три различные версии GO в порядке возрастания сложности – go-basic, go и go-plus [23]. Версия go-basic – базовая редакция GO, аннотации могут распространяться вверх по графу. Отношения между элементами описываются как *is\_a*, *part\_of*, *adjustable*, *negatively\_regulates* и *positively\_regulates* (расшифрованы в предыдущем разделе статьи). В связи с тем, что многие устаревшие инструменты продолжают пользоваться данной версией, она пока остается доступной.

Версия go – основная редакция GO, включает дополнительные типы отношений в иерархии, такие как

has\_part (имеет часть) и comes\_in (входит), соединяющие несвязанные в go-basic элементы. Версия go-plus – наиболее содержательная версия GO, включает больше отношений, чем предыдущие, и связей с внешними онтологиями, в том числе с ChEBI [32], Uberon anatomy [33] и Plant Ontology для растений [34].

В современных исследованиях часто приходится анализировать большие наборы генов, в том числе применять методы геной аннотации. Однако осмысление таких результатов ввиду их значительно объема и сложности взаимоотношений элементов является трудной задачей. Для ее упрощения применяют методы визуализации больших списков терминов GO.

В ряде случаев при исследованиях необходимо охарактеризовать десятки или сотни генов, экспрессия которых может меняться при различных состояниях организма. При этом с точки зрения раскрытия механизмов происходящих процессов важно понимать, участвуют ли эти гены в одних и тех же метаболических или сигнальных путях, биохимических процессах. Данные наборы генов подвергаются статистическим тестам на обогащение для выявления различных функциональных категорий [35].

Анализ обогащения терминами GO может приводить к формированию длинных и избыточных списков значимых терминов, что также затрудняет интерпретацию. Именно в этом случае методы визуализации помогают выявить биологический смысл, обобщая основные тенденции охарактеризованных данных. Как правило, для этого используют группировку сходных терминов GO [35].

Возможности визуализации предоставляются браузерами для интерактивного просмотра (AmiGO и QuickGO), инструментами построения сетей, которые не являются специфическими для GO, но могут отображать любой вид графика, включая GO или его часть (Cytoscape [36], Gephi [37] и Pajek [38]). Также для Cytoscape разработаны плагины, специализированные на обработке групп терминов GO, например, EnrichmentMap [39], BINGO [40], ClueGo [41]. Кроме того, для визуализации применяются методы, отображающие особенности группировки терминов GO в «облаке тегов» (с текстом разных цветов и размеров) или в древовидной карте иерархической организации (REVIGO [42], GOSummaries [43]).

Обработку терминов GO и аннотаций GO можно осуществлять с помощью Python, а также других языков – Java, R, Perl и Matlab. На веб-сайте консорциума Gene Ontology содержится список программных библиотек, доступных из [ftp://ftp.geneontology.org/pub/go/www/GO.tools\\_by\\_type.software.shtml](ftp://ftp.geneontology.org/pub/go/www/GO.tools_by_type.software.shtml).

## ПРИМЕНЕНИЕ

Генная онтология играет важную роль в развитии биомедицинских исследований и получении новых биологических знаний. Основные области применения GO связаны с анализом данных геномики и протеомики с помощью следующих подходов.

Функциональная аннотация. Позволяет классифицировать в трех категориях (биологический процесс, молекулярная функция и клеточный компонент) гены, что помогает оценить их биологическое назначение. Таким образом можно идентифицировать гены, участвующие в определенных метаболических путях, передаче сигнала и других процессах, лучше понять их роль, а также роль соответствующих белковых продуктов в реализации функций клеток и организма в целом. Аннотации GO активно применяются для идентификации генов, связанных с определенными заболеваниями и для прояснения механизмов этих заболеваний. Выделяя ключевые гены, вовлеченные в пути, связанные с развитием патологического процесса, исследователи могут определять потенциальные терапевтические мишени. Такие исследования проводятся при анализе различных молекулярных механизмов в организме человека [44–49], животных [50–52], растений [53–56]. Аннотация GO стала незаменимой для анализа больших объемов данных экспрессии генов. При этом кластеризация и классификация профилей экспрессии генов позволяют определять биологически значимые тенденции в зависимости от условий эксперимента [57].

Анализ обогащения путей, при котором термины GO можно использовать для сопоставления генов с определенными биологическими путями (клеточного цикла, апоптоза, иммунного ответа и другими) и выявлять гены, вовлеченные в реализацию разных этапов одного пути. Полученная таким образом информация позволяет идентифицировать потенциальные механизмы заболеваний на клеточном уровне [58–61]. Данный подход статистически оценивает представленность тех или иных биологических путей или процессов в определенных наборах генов. Это позволяет анализировать наборы данных об экспрессии генов в контексте функций. Используя термины GO, можно идентифицировать биологические процессы или молекулярные функции, которые значительно обогащены в различных экспериментальных условиях, что помогает интерпретировать биологическое значение изменений экспрессии генов [62–65].

Также аннотации GO помогают осуществлять сравнение функций генов у разных видов с помо-

пью согласованных терминов ГО. Такой подход позволяет оценить, как эволюционируют функции гомологичных генов, отследить эволюционные связи. При этом термины ГО позволяют предсказывать функции генов на основе гомологии последовательностей у видов плохо аннотированных геномов [66–69].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренная выше система генной онтологии и генной аннотации постоянно развивается, обновляя базу знаний и данных, откликаясь на появление новых экспериментальных результатов. ГО является открытым общественным проектом, концепция которого призвана сделать, по возможности, гибкой и динамичной аннотацию гомологичных последовательностей генов и белков во многих организмах с использованием общего словаря. При этом обращение к различным внешним базам знаний, курация аннотаций обеспечивают охват большинства известных на сегодняшний день данных в этой предметной области. Генная онтология и генная аннотация открывают новые возможности для исследовательского сообщества по изучению больших объемов данных геномики и протеомики, идентификации и осмыслению тенденций биологических процессов, возникающих при различных состояниях организма, в том числе по поиску терапевтических мишеней. В целом генная онтология является базисом для формирования системы знаний, осмысления и пересмотра данных биологии, генетики и протеомики в динамике, предоставляя новые возможности исследователям и в будущем.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Подколотный Н.Л., Подколотная О.А. Онтологии в биоинформатике и системной биологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(6):652–660. DOI: 10.18699/VJ15.090.
2. Chandrasekaran B., Josephson J.R., Benjamins V.R. What are ontologies and why do we need them? *IEEE Intelligent Systems*. 1999;14(1):20–26. DOI: 10.1109/5254.747902.
3. Gruber T.R. Toward principles for the design of ontologies used for knowledge sharing. *Int. J. Human-Computer Studies*. 1995;43(5–6):907–928. DOI: 10.1006/ijhc.1995.1081.
4. Ashburner M. On the representation of “gene function” in databases [Internet]. EMBL – European Bioinformatics Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge; 1998 June 19. Availabel: 2025 May 15. DOI: 10.5281/zenodo.5504412.
5. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., Botstein D., Butler H., Cherry J.M. et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat. Genet.* 2000;25(1):25–29. DOI: 10.1038/75556.
6. Rubin G.M., Yandell M.D., Wortman J.R., Gabor Miklos G.L., Nelson C.R., Hariharan I.K. et al. Comparative genomics of the eukaryotes. *Science*. 2000;287:2204–2215. DOI: 10.1126/science.287.5461.2204.
7. Tang Z., Kuo T., Shen J., Lin R.J. Biochemical and genetic conservation of fission yeast Dsk1 and human SR protein-specific kinase 1. *Mol. Cell. Biol.* 2000;20:816–824. DOI: 10.1128/mcb.20.3.816-824.2000.
8. Vajo Z., King L.M., Jonassen T., Wilkin D.J., Ho N., Munnich A. et al. Conservation of the *Caenorhabditis elegans* timing gene *clk-1* from yeast to human: a gene required for ubiquinone biosynthesis with potential implications for aging. *Mamm. Genome*. 1999;10:1000–1004. DOI: 10.1007/s003359901147.
9. Ohi R., Feoktistova A., McCann S., Valentine V., Look A.T., Lipsick J.S. et al. Myb-related *Schizosaccharomyces pombe* *cdc5p* is structurally and functionally conserved in eukaryotes. *Mol. Cell. Biol.* 1998;18:4097–4108. DOI: 10.1128/mcb.18.7.4097.
10. Bassett D.E. Jr., Boguski M.S., Spencer F., Reeves R., Kim S., Weaver T. et al. Genome cross-referencing and XREFdb: implications for the identification and analysis of genes mutated in human disease. *Nat. Genet.* 1997;15:339–344. DOI: 10.1038/ng0497-339.
11. Kataoka T., Powers S., Cameron S., Fasano O., Goldfarb M., Broach J. et al. Functional homology of mammalian and yeast RAS genes. *Cell*. 1985;40:19–26. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90304-6.
12. Botstein D., Fink G.R. Yeast: an experimental organism for modern biology. *Science*. 1988;240:1439–1443. DOI: 10.1126/science.3287619.
13. Bairoch A., Apweiler R. The SWISS-PROT protein sequence database and its supplement TrEMBL in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:45–48. DOI: 10.1093/nar/28.1.45.
14. Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Rapp B.A., Wheeler D.L. et al. *GenBank Nucleic Acids Res.* 2000;28:15–18. DOI: 10.1093/nar/28.1.15.
15. Tateno Y., Miyazaki S., Ota M., Sugawara H., Gojobori T. DNA data bank of Japan (DDBJ) in collaboration with mass sequencing teams. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):24–26. DOI: 10.1093/nar/28.1.24.
16. Barker W.C., Garavelli J.S., Huang H., McGarvey P.B., Orcutt B.C., Srinivasarao G.Y. et al. The Protein information resource (PIR). *Nucleic Acids Res.* 2000;28:41–44. DOI: 10.1093/nar/28.1.41.
17. Mewes H.W., Frishman D., Gruber C., Geier B., Haase D., Kaps A. et al. MIPS: a database for genomes and protein sequences. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:37–40. DOI: 10.1093/nar/28.1.37.
18. Costanzo M.C., Hogan J.D., Cusick M.E., Davis B.P., Fancher A.M., Hodges P.E. et al. The Yeast Proteome Database (YPD) and *Caenorhabditis elegans* Proteome Database (WormPD): comprehensive resources for the organization and comparison of model organism protein information. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:73–76. DOI: 10.1093/nar/28.1.73.
19. Bateman A., Birney E., Durbin R., Eddy S.R., Howe K.L., Sonnhammer E.L. The pfam protein families database. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:263–266. DOI: 10.1093/nar/28.1.263.
20. Lo Conte L., Ailey B., Hubbard T.J., Brenner S.E., Murzin A.G., Chothia C. SCOP: a structural classification of pro-

- teins database. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:257–259. DOI: 10.1093/nar/28.1.257.
21. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:304–305. DOI: 10.1093/nar/28.1.304.
  22. The Gene Ontology Resource. Release statistics. Consortium is funded by the National Human Genome Research Institute (US National Institutes of Health). Availabel: 2025 May 15. URL: <https://geneontology.org/stats.html>
  23. Gaudet P., Škunca N., Hu J.C., Dessimoz C. Primer on the gene ontology. In: Dessimoz C., Škunca N. (eds.). *The gene ontology handbook. Methods in molecular biology*, vol. 1446. Humana Press, 2016: Chapter 3. DOI: 10.1007/978-1-4939-3743-1.
  24. Carbon S., Ireland A., Mungall C.J., Shu S., Marshall B., Lewis S. et al. AmiGO: online access to ontology and annotation data. *Bioinformatics.* 2009;25(2):288–289. DOI: 10.1093/bioinformatics/btn615.
  25. Gene Ontology Consortium. Gene Ontology Consortium: going forward. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D1049–1056. DOI: 10.1093/nar/gku1179.
  26. Binns D., Dimmer E., Huntley R., Barrell D., O'Donovan C., Apweiler R. QuickGO: a web-based tool for Gen Ontology searching. *Bioinformatics.* 2009;25(22):3045–3046. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp536.
  27. Huang D.W., Sherman B.T., Lempicki R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat. Protoc.* 2018;4(1):44–57. DOI: 10.1038/nprot.2008.211.
  28. Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C. et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W216–W221. DOI: 10.1093/nar/gkac194.
  29. Conesa A., Götz S. Blast2GO: A comprehensive suite for functional analysis in plant genomics. *Int. J. Plant. Genomics.* 2008;2008:619832. DOI: 10.1155/2008/619832.
  30. Thomas P.D., Kejariwal A., Campbell M.J., Mi H., Diemer K., Guo N. et al. “PANTHER: a browsable database of gene products organized by biological function, using curated protein family and subfamily classification”. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):334–341. DOI: 10.1093/nar/gkg115.
  31. Mi H., Muruganujan A., Casagrande J.T., Thomas P.D. Large-scale gene function analysis with the PANTHER classification system. *Nat. Protoc.* 2013;8(8):1551–1566. DOI: 10.1038/nprot.2013.092.
  32. Hastings J., de Matos P., Dekker A., Ennis M., Harsha B., Kale N. et al. The ChEBI reference database and ontology for biologically relevant chemistry: enhancements for 2013. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D456–463. DOI: 10.1093/nar/gks1146.
  33. Mungall C., Torniai C., Gkoutos G., Lewis S., Haendel M. Uberon, an integrative multi species anatomy ontology. *Gen. Biol.* 2012;13(1):R5. DOI: 10.1186/gb-2012-13-1-r5.
  34. Cooper L., Walls R.L., Elser J., Gandolfo M.A., Stevenson D.W., Smith B. et al. The Plant Ontology as a tool for comparative plant anatomy and genomic analyses. *Plant Cell Physiol.* 2013;54(2):e1. DOI: 10.1093/pcp/pcs163.
  35. Rivals I., Personnaz L., Taing L., Potier M.C. Enrichment or depletion of a GO category within a class of genes: which test? *Bioinformatics.* 2007;23(4):401–407. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl633.
  36. Smoot M.E., Ono K., Ruschinski J., Wang P.L., Ideker T. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization. *Bioinformatics.* 2011;27(3):431–432. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq675.
  37. Bastian M., Heymann S., Jacomy M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks. *Proceedings of the International AAAI Conference on Web and Social Media.* 2009;3(1):361–362. DOI: 10.1609/icwsm.v3i1.13937.
  38. Batagelj V. *Exploratory social network analysis with Pajek (Structural analysis in the social sciences)*. Cambridge, Cambridge University Press, 2011:442. DOI: 10.1017/9781108565691.
  39. Merico D., Isserlin R., Stueker O., Emili A., Bader G.D. Enrichment map: a network-based method for gene-set enrichment visualization and interpretation. *PLoS One.* 2010;5(11):e13984. DOI: 10.1371/journal.pone.0013984.
  40. Maere S., Heymans K., Kuiper M. BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks. *Bioinformatics.* 2005;21(16):3448–3449. DOI: 10.1093/bioinformatics/bti551.
  41. Bindea G., Mlecnik B., Hackl H., Charoentong P., Tosolini M., Kirilovsky A. et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. *Bioinformatics.* 2009;25(8):1091–1093. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp101.
  42. Supek F., Bošnjak M., Škunca N., Šmuc T. REVIGO summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. *PLoS One.* 2011;6(7):e21800. DOI: 10.1371/journal.pone.0021800.
  43. Kolde R., Vilo J. GOSummaries: an R Package for Visual Functional Annotation of Experimental Data. *F1000Res.* 2015;4:574. DOI: 10.12688/f1000research.6925.1.
  44. Bright L.A., Mujahid N., Nanduri B., McCarthy F.M., Costa L.R., Burgess S.C. et al. Functional modelling of an equine bronchoalveolar lavage fluid proteome provides experimental confirmation and functional annotation of equine genome sequences. *Anim. Genet.* 2011;42(4):395–405. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2010.02158.x.
  45. Chloe Li K.Y., Cook A.C., Lovering R.C. GOing forward with the cardiac conduction system using Gene Ontology. *Front Genet.* 2022;13:802393. DOI: 10.3389/fgene.2022.802393.
  46. Vinterhalter G., Kovačević J.J., Uversky V.N., Pavlović-Lazetić G.M. Bioinformatics analysis of correlation between protein function and intrinsic disorder. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;167:446–456. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.211.
  47. Luo Z., Li W., Li J., Zhang Y. A new Tec family-based clinical model predicts survival in differentiated thyroid cancer patients via machine learning. *Thyroid Res.* 2025;18(1):18. DOI: 10.1186/s13044-025-00234-x.
  48. Wang W., Wang H.T., Liu X., Zhu L.M., Lin T.T. Proteomic analysis of meibomian gland carcinoma cells after overexpression of thrombospondin 1. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2025;61(5):376–383. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240709-00294.
  49. He S., Nie H., Yin X., Zhong Z. Identification of key extracellular proteins as the potential biomarkers in thyroid eye disease. *PLoS One.* 2025;20(4):e0322415. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0322415.
50. Buza T.J., McCarthy F.M., Burgess S.C. Experimental confirmation and functional-annotation of predicted proteins in the chicken genome. *BMC Genomics*. 2007;8:425. DOI: 10.1186/1471-2164-8-425.
  51. Piovesan D., Profiti G., Martelli P.L., Fariselli P., Fontanesi L., Casadio R. SUS-BAR: a database of pig proteins with statistically validated structural and functional annotation. *Database (Oxford)*. 2013;2013:bat065. DOI: 10.1093/database/bat065.
  52. Zhu Z., McClintock T.S., Bieberich E. Transcriptomics analysis reveals potential regulatory role of nSMase2 (Smpd3) in nervous system development and function of middle-aged mouse brains. *Genes Brain Behav*. 2024;23(4):e12911. DOI: 10.1111/gbb.12911.
  53. Lohse M., Nagel A., Herter T., May P., Schroda M., Zrenner R. et al. Mercator: a fast and simple web server for genome scale functional annotation of plant sequence data. *Plant Cell Environ*. 2014;37(5):1250–1258. DOI: 10.1111/pce.12231.
  54. Wimalanathan K., Lawrence-Dill C.J. Gene Ontology Meta Annotator for Plants (GOMAP). *Plant Methods*. 2021;17(1):54. DOI: 10.1186/s13007-021-00754-1.
  55. Foulger R.E., Denny P., Hardy J., Martin M.J., Sawford T., Lovering R.C. Using the gene ontology to annotate key players in parkinson's disease. *Neuroinformatics*. 2016;14(3):297–304. DOI: 10.1007/s12021-015-9293-2.
  56. Sessa E.B., Masalia R.R., Arrigo N., Barker M.S., Pelosi J.A. GOgetter: A pipeline for summarizing and visualizing GO slim annotations for plant genetic data. *Appl. Plant Sci*. 2023;11(4):e11536. DOI: 10.1002/aps3.11536.
  57. Yue Q., Huang C., Song P., Wang S., Chen H., Wang D. et al. Transcriptomic analysis reveals the molecular mechanisms underlying osteoclast differentiation in the estrogen-deficient pullets. *Poult. Sci*. 2023;102(3):102453. DOI: 10.1016/j.psj.2022.102453.
  58. Zhai J., Lyu T., Guo Y., An Y., Xiang Y., Xie L. et al. OTX2 expression contributes progression of gastric cancer in young adults. *Sci. Rep*. 2025;15(1):16146. DOI: 10.1038/s41598-025-99632-2.
  59. Huang Z., Liu D., Zhang Y., Lu W., Hu L., Zhang J. et al. PITX1 as a grading, prognostic and tumor-infiltrating immune cells marker for chondrosarcoma: a public database-based immunoassay and tissue sample analysis. *Front. Oncol*. 2025;15:1477649. DOI: 10.3389/fonc.2025.1477649.
  60. Sun X., Cheng Y.M., Sun M.W., Zhang X.D., Yu X.Y. et al. High expression of SOX10 is correlated with poor prognosis and immune infiltrates in skin cutaneous melanoma. *Front. Oncol*. 2025;15:1444670. DOI: 10.3389/fonc.2025.1444670.
  61. Li B.Y., Li H.L., Zeng F.E., Luan X.Y., Liu B.Q., Wang Z.Z. et al. Identification of PD-L1-related biomarkers for selecting gastric adenocarcinoma patients for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy. *Discov. Oncol*. 2025;16(1):689. DOI: 10.1007/s12672-025-02515-1.
  62. Shakeri Abroudi A., Azizi H., Djamali M., Qorbane A., Skutella T. Integration of Microarray and Single-Cell RNA-Seq Data and Machine Learning Allows the Identification of Key Histone Modification Gene Changes in spermatogonial stem cells. *Biology (Basel)*. 2025;14(4):387. DOI: 10.3390/biology14040387.
  63. Zheng Y., Yu S.Y., Yan X., Li J.P., Zhang Q., Yuan X. [Gene expression profiling analysis of stress-sensitive genes and their potential functions in myoblasts]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2025;34(1):7–13. (In Chin.).
  64. Wang Y., Li Q. Integrated multiomics analysis identifies potential biomarkers and therapeutic targets for autophagy associated AKI to CKD transition. *Sci. Rep*. 2025;15(1):13687. DOI: 10.1038/s41598-025-97269-9.
  65. Qian X., Jia W., Li Y., Chen J., Zhang J., Sun Y. COL4A1 promotes gastric cancer progression by regulating tumor invasion, tumor microenvironment and drug sensitivity. *Curr. Med. Chem*. 2025. DOI: 10.2174/0109298673351943250314074632.
  66. Peng S., Zhang Q., Yang Y., Li Y., Feng W., Zhao D. et al. Genome-wide identification and expression profiling of MYB transcription factors in *Artemisia argyi*. *BMC Genomics*. 2025;26(1):384. DOI: 10.1186/s12864-025-11441-z.
  67. Tang H., Finn R.D., Thomas P.D. TreeGrafter: phylogenetic tree-based annotation of proteins with Gene Ontology terms and other annotations. *Bioinformatics*. 2019;35(3):518–520. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty625.
  68. Gaudet P., Livstone M.S., Lewis S.E., Thomas P.D. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. *Brief Bioinform*. 2011;12(5):449–462. DOI: 10.1093/bib/bbr042.
  69. Gaudet P., Dessimoz C. Gene ontology: pitfalls, biases, and remedies. *Methods Mol. Biol*. 2017;1446:189–205. DOI:

## Информация об авторе

**Часовских Наталья Юрьевна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, nch03@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6077-0347>

✉ **Часовских Наталья Юрьевна**, nch03@mail.ru

Поступила в редакцию 22.05.2025;  
одобрена после рецензирования 30.05.2025;  
принята к публикации 04.09.2025

УДК 616.079:004.85

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-185-196>

## Интеллектуальная одежда для мониторинга медико-биологических показателей здоровья: применение в клинической медицине, спорте и социальной сфере

Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Германова О.А., Решетникова Ю.Б.,  
Ермолаева К.В., Гайсин Ш.И.

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)  
Россия 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

### РЕЗЮМЕ

Современные научные достижения стимулируют разработку эффективных носимых биомедицинских технологий, которые позволят повысить качество жизни и персонализировать подходы к профилактике, терапии и реабилитации. Технология интеллектуальной, или «умной, одежды» привлекает значительное научное и практическое внимание благодаря открытию новых горизонтов для мониторинга медико-биологических показателей здоровья.

В обзоре представлен обобщенный критический анализ современных возможностей использования интеллектуальной одежды для регистрации физиологических параметров организма и мониторинга здоровья. Обсуждаются преимущества, текущие ограничения и будущие перспективы, а также связанные с ними исследования и разработки, необходимые для реализации практических решений в области электронных текстильных изделий для медицинского мониторинга. Интеллектуальная одежда может использоваться для сбора и обработки данных о биомеханике человеческого тела, биопотенциалов или химических сигналов в режиме реального времени для различных медицинских и повседневных целей. Носимые устройства являются перспективной биомедицинской технологией из-за ее инновационного и многообещающего потенциала для модернизации системы здравоохранения, профессионального спорта и социальной сферы, обеспечивая непрерывную и неинвазивную регистрацию медико-биологических показателей состояния человека.

В перспективе научно-технологический прогресс в разработке материалов с улучшенной биосовместимостью и долговечностью, оптимизация аналитики и более точная оценка больших массивов биомедицинских данных позволят ускорить внедрение носимых электронных текстильных изделий и их интеграцию с другими цифровыми приложениями для интеллектуального мониторинга здоровья и достижения целевых стратегий профилактики и терапии. Дальнейшее развитие технологии «умной одежды» повысит ее диагностическую эффективность и в целом качество жизни пациентов и пользователей.

**Ключевые слова:** интеллектуальная одежда, мониторинг здоровья, носимые биомедицинские технологии, медико-биологические показатели, «умная одежда»

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

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

**Для цитирования:** Шиrolапов И.В., Захаров А.В., Германова О.А., Решетникова Ю.Б., Ермолаева К.В., Гайсин Ш.И. Интеллектуальная одежда для мониторинга медико-биологических показателей здоровья: применение в клинической медицине, спорте и социальной сфере. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):185–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-185-196>.

✉ Шиrolапов Игорь Викторович, [ishirolapov@mail.ru](mailto:ishirolapov@mail.ru)

## Smart e-textiles for monitoring health parameters: application in clinical medicine, sports, and social sphere

Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Germanova O.A., Reshetnikova Yu.B., Ermolayeva K.V., Gaysin Sh.I.

Samara State Medical University  
89 Chapayevskaya St., 443099 Samara, Russian Federation

### ABSTRACT

Modern scientific advancements promote the development of effective wearable biomedical technologies that will improve the quality of life and personalize approaches to prevention, therapy, and rehabilitation. E-textiles or smart clothing technology are attracting significant attention due to the opening of new horizons for monitoring medical and biological health indicators.

The review provides a critical analysis of possible modern applications of smart textiles for monitoring physiological health indicators. The article discusses the advantages, current limitations, and future prospects, as well as related research and development needed to implement practical solutions in the field of e-textiles. Smart clothing can be used to collect and process data on human body movement and bioelectric potentials or chemical signals in real time for various medical and everyday purposes. Wearable devices are a promising biomedical technology due to their innovative potential for modernizing healthcare, professional sports, and social sphere, providing continuous and non-invasive recording of physiological parameters.

Continuous scientific and technological progress in the development of materials with improved biocompatibility and durability, optimization of analytics based on artificial intelligence, and more accurate assessment of big biomedical data will accelerate the implementation of smart textiles and their integration with other digital applications for intelligent health monitoring. Further development of wearable e-textiles will contribute to improving both their diagnostic efficiency and the quality of life of users.

**Keywords:** e-textile; textile electrode; health monitoring; wearable technology; medical and biological indicators; smart clothing

**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:** Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Germanova O.A., Reshetnikova Yu.B., Ermolayeva K.V., Gaysin Sh.I. Smart e-textiles for monitoring health parameters: application in clinical medicine, sports, and social sphere. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):185–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-185-196>.

## ВВЕДЕНИЕ

Ввиду разнородности и большого объема регистрируемой медико-биологической информации постепенно сформировалась необходимость в разработке и внедрении передовых, интеллектуальных и при этом доступных технологий, способных собирать, хранить, анализировать и передавать данные [1]. Среди таких инновационных медицинских технологий – носимые системы для мониторинга физиологических показателей, реализуемые путем междисциплинарных решений и научно-технологической интеграции цифрового здравоохранения, микроэлектроники, беспроводной связи, аналитики и текстильного производства [2, 3].

Добавление электродов и датчиков на текстильные изделия и одежду является многообещающим способом регистрации физиологических параметров [4]. Данная технология получает признание за ее потенциал в диагностике, длительном мониторинге повседневной активности и регистрации динамики различных жизненно важных показателей. Благодаря научным исследованиям и технологическому прогрессу, носимая электроника в настоящее время становится востребованным продуктом на рынке в секторах здравоохранения и спорта (спортивная медицина). Массовое производство и интегрирование сенсоров в текстильные изделия открывают новые возможности для контроля за показателями здоровья, физической формы и общей производительности.

сти в клинической среде, повседневной жизни и в условиях спортивных тренировок [5].

Ранее датчики для регистрации медико-биологических сигналов размещались непосредственно на теле или помещались в специальные отсеки в текстильных изделиях. Современная концепция носимых биомедицинских технологий Wearable 2.0 предусматривает полную интеграцию носимой электроники в одежду. В научной литературе такие системы известны как интеллектуальная, или «умная одежда», (ИО), электронные текстильные изделия и носимые текстильные электроды [6–8].

Целью настоящего обзора является критический и конструктивный анализ результатов научных исследований с определением потенциала использования интеллектуальной одежды для мониторинга и регистрации медико-биологических параметров. Обсуждаются преимущества, текущие ограничения и будущие возможности, а также связанные с ними исследования и разработки, необходимые для реализации практических решений в области электронных текстильных изделий и их применения в клинической медицине.

## ПРОТОКОЛ РАБОТЫ С ИСТОЧНИКАМИ: ПОИСК И ОТБОР СТАТЕЙ

Для реализации поставленной цели и подготовки обзора был выполнен поиск публикаций в наукометрических базах данных PubMed, Scopus, Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) с использованием поисковых запросов и ключевых слов. Систематический поиск включал статьи, опу-

бликованные за последние 10 лет (2015–2025 гг.), языком запроса и анализа был английский (русский язык – для базы РИНЦ). В частности, использовались следующие ключевые слова и их комбинации: e-Textile, Wearable, Textile electrode, Smart textile technology, Wearable electronic devices, Biosensors, Health monitoring, Digital health. Исследование литературных источников ориентировалось на рекомендации «Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов» и полагалось на методы поиска литературы, описанные в консорциуме RELISH. Чтобы расширить систематический поиск, использовались операторы «И» и «ИЛИ» для объединения ключевых слов. Согласно поставленной цели поиска, для анализа результатов тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, материалы конференций, клинические случаи не использовались.

В обобщенный анализ использования технологии включены публикации результатов исследований, в которых были адекватно представлены исходные данные – характеристики и параметры разработки и применения ИО для неинвазивной регистрации и мониторинга медико-биологических показателей физиологического состояния человека. На начальном этапе было идентифицировано 598 статей по всем базам данных. Выполнен отбор на основании заголовков и аннотаций. После удаления дубликатов и публикаций, не соответствующих тематике и цели исследования, получены данные и проанализированы полные тексты 62 статей в соответствии с их методологией, результатами и выводами (рис. 1).



Рис. 1. Блок-схема, описывающая результаты поиска публикаций

Для комплексного описания возможностей применения ИО, выявления преимуществ, ограничений и будущих перспектив технологии и расширения критического взгляда на поставленную проблему в обобщенный анализ и список используемой литературы включены данные оригинальных исследований, технологических разработок, валидационных и наблюдательных клинических испытаний, мета-анализов и работ по смежным направлениям исследований.

## РАЗРАБОТКА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ОДЕЖДЫ

Разработка гибких, растягивающихся электродов и схем является ключевым компонентом электронных функциональных носимых текстильных изделий, способных воспринимать, передавать и анализировать данные. Большинство материалов одежды, которые человек носит каждый день, изготовлены из гибких текстильных тканей, состоящих из одного или нескольких типов натуральных или искусственных волокон, при этом основными требованиями к

ним являются способность обеспечивать комфорт и физиологические, в том числе сенсорные, свойства для потребителя [9, 10]. Одновременно ткани должны быть износостойкими в процессе чистки (стирки) и многократного использования. Однако реализация таких требований значительно затруднена, когда жесткие или хрупкие электронные системы интегрируются с текстильными материалами, что является основным текущим ограничением при проектировании ИО. Поэтому общая тенденция в разработке прототипов электронных текстильных изделий направлена на решение задачи минимального нарушения комфорта пользователя при ношении такой одежды и возможности открепления электронных компонентов. Другая задача заключается в точном позиционировании соответствующих электродов над целевой областью, чтобы воспринимать биосигналы максимально качественно и без артефактов [11, 12].

Потенциальные области применения ИО можно разделить на три группы (рис. 2): для клинического использования в секторе здравоохранения (основное направление) – регистрация и мониторинг физиологиче-



Рис. 2. Интеллектуальная одежда для мониторинга биомедицинских показателей

ских параметров, медицинских состояний, динамики терапевтического процесса или восстановительного лечения; применение в спорте – наблюдение за физическим статусом и производительностью, расширение реабилитационного потенциала спортсменов; для социальной сферы – в целях облегчения любой непрофессиональной деятельности и повседневной активности пациентов, пользователей и в особенности лиц с ограниченными возможностями здоровья (ЛСОВ) [13, 14]. В равной степени электронные текстильные изделия могут использоваться в вышеперечисленных секторах в зависимости от их базовой функциональности и выбора потребителя (что определяет более выраженную востребованность в технологии со стороны индустрии фитнеса или спорта и цифровой медицины). На современном этапе наблюдается смещение акцента в сторону проектирования и разработки технически продвинутой высокопроизводительной ИО, которая не только комфортна и интерактивна, но и предлагает существенную добавленную стоимость с точки зрения функциональности. Электронные текстильные изделия являются перспективным активом, поскольку технологически продвинутые прототипы адаптируемы и имеют потенциал для использования как в медицинском или спортивном секторах, а также в социальной сфере в рамках глобального старения населения и для ЛСОВ [15, 16].

## **ЭВОЛЮЦИЯ В ИНТЕГРАЦИИ КОМПОНЕНТОВ, ВИДЫ ДАТЧИКОВ И РЕГИСТРИРУЕМЫХ БИМЕДИЦИНСКИХ СИГНАЛОВ**

Интеллектуальной одежде требуются электронные компоненты для взаимодействия со стимулами – механическими, электрическими или химическими сигналами состояния организма. Различные характеристики ИО различаются в зависимости от интегрированной электроники или технологической платформы, что создает новый функционал для традиционной одежды и обеспечивает дополнительную ценность [17, 18]. Вполне вероятно, что наиболее эффективные из разрабатываемых прототипов электронных текстильных изделий со временем масштабируются в коммерческие продукты и значительно увеличат размер рынка, особенно в секторах здравоохранения и спорта. По существующим прогнозам, рынок носимых электронных текстилей будет расти со скоростью более 1 млрд долл. в год [5, 19]. За последние 5–10 лет достижения в области нанотехнологий и методов производства привели к колоссальным изменениям в области гибкой электроники и разработки ИО с включением дополнительных

функций для повышения ее коммерческой ценности, что увеличивает спрос на разработку систем, направленных на мониторинг биомедицинских показателей состояния организма [20–23].

С начала разработок ИО были продемонстрированы различные способы интеграции электроники в текстиль [24]. Электронные текстильные изделия «первого поколения» включали в себя жесткий компонент (электронное устройство, электрод), прикрепленный или пришитый к поверхности одежды или погруженный в специальные отсеки. Такие изделия, как правило, более громоздкие и менее долговечные при постоянном использовании и обслуживании. Последующее развитие и производственная трансформация сместили акцент на более комфортные для пользователя электронные текстильные изделия с носимыми технологиями, интегрированными в саму одежду. В ИО «второго поколения» проводящие нити и биомедицинские сенсоры фактически вплетаются в текстильную структуру для изготовления полностью функциональных носимых электронных текстильных изделий. Таким образом, современные прототипы интеллектуальных тканей характеризуются полной интеграцией текстиля и электродов [25]. В последующем технология будет все больше развиваться в направлении так называемого «Интернета вещей» (IoT) и глубокой интеграции с искусственным интеллектом, человеко-машинными интерфейсами и облачными технологиями [7, 26].

Сенсоры, которые могут воспринимать медико-биологические сигналы, условно классифицируются на физические, электрические или химические в зависимости от целей применений [27]. Для регистрации физиологических параметров используются различные виды специализированных электродов, которые могут быть как неинвазивными – размещаемыми на поверхности кожи, так и инвазивными. На современном этапе текстильные ткани служат базовой платформой для интеграции различных электронных подсистем в них или на них. Качество и надежность регистрируемого сигнала и самого датчика, интегрированного в ИО, зависят от составных компонентов сенсорного блока [28, 29]. Сенсоры ИО значительно различаются по целевому назначению и могут быть, например, биомеханическими, температурными или датчиками биопотенциалов. Так, известными датчиками движения и положения являются акселерометр, магнитометр и гироскоп (по отдельности или в комбинации в одном блоке).

Электрические потенциалы кардиомиоцитов и вариабельность сердечного ритма являются одними из наиболее распространенных биосигналов, регистрируемых для мониторинга здоровья человека в

клинической практике, а также в спортивной медицине и социальной сфере [30, 31]. Классические гидрогелевые электроды на основе хлорида серебра не подходят для долгосрочного ношения, поэтому для носимых сенсорных блоков были разработаны сухие электроды на текстильной основе. Такие датчики в основном изготавливаются путем нанесения проводящих чернил (пасты) на текстиль методом промышленного или лабораторного принтинга [32, 33]. Материалы и процесс изготовления электродов для регистрации электрических биопотенциалов мышц и индикации паттернов мышечной активации (электромиография, ЭМГ) соответствуют описанной для регистрации электрокардиограмме (ЭКГ). Интегрированные в текстильные изделия пьезорезистивные датчики, чувствительные к изменению сопротивления и емкости, используются для мониторинга частоты дыхания в реальном времени [34, 35]. Также разрабатываются прототипы ИО с сенсорами изменения температуры, влажности или регистрирующими насыщение крови кислородом и уровень глюкозы [14, 36, 37]. Такая носимая электроника позволяет отслеживать состояние здоровья пациентов и следить за их клиническим статусом в течение длительного периода времени. Поэтому ИО для мониторинга физиологических сигналов может быть эффективным инструментом для раннего выявления и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных событий, нарушения сна, нейродегенеративных и психофизиологических нарушений, а также контроля процесса реабилитации и повседневной активности [38–42], что определяет широкие возможности для применения технологии в клинической медицине, спорте и социальной сфере.

## НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ЦИФРОВОЙ МЕДИЦИНЫ

Благодаря технологическому прогрессу и необходимости повышения качества медицинской помощи при снижении существующих затрат, огромный объем получаемых медико-биологических данных имеет высокую добавленную пользу в таких областях, как поддержка клинических решений, мониторинг хронических процессов, антивозрастная и персонализированная медицина, когнитивное благополучие, а также в направлении оптимизации производительности персонала и многоуровневом управлении в здравоохранении. С глобальным переходом к персонализации, профилактическим и основанным на фактических данных моделям оказания медицинской помощи в клинической практике растет спрос на использование безопасного и длительного мониторинга, анализа и хранения больших объемов ин-

формации. Носимые технологии открывают новые горизонты и признаются в качестве важнейшего элемента цифровой медицины, поскольку обуславливают преимущества для экономически эффективного и безопасного применения современных медицинских технологий [43–46].

Системы, разрабатываемые как одежда с интегрированной электроникой, предлагают технологию, способную к неинвазивному отслеживанию и анализу физиологических биопотенциалов и биомеханических данных, что открывает дополнительные возможности для улучшения профилактической медицины, ранней диагностики и своевременной коррекции физического и психического здоровья [47, 48]. В частности, носимые технологии с интегрированными сенсорами движения и поверхностной ЭМГ потенциально могут использоваться у пациентов с моторными нарушениями, патологией нервно-мышечной и опорно-двигательной функции, в период реабилитации после острых цереброваскулярных событий, при фибромиалгии, рассеянном склерозе, нейродегенеративных заболеваниях или нарушениях в цикле «сон – бодрствование» и в целом для мониторинга повседневной активности. Электронные текстильные изделия, чувствительные к химическим веществам, электрофизиологической реакции кожи и биопотенциалам, открывают перспективы для непрерывной регистрации жизненно важных показателей в целях раннего выявления патологических изменений и эффективного мониторинга при широком спектре хронических и возраст-ассоциированных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, метаболические и психофизиологические нарушения [1, 49–55].

Таким образом, современные технологии в здравоохранении, в том числе носимые устройства, могут стать ключевым элементом телемедицины, удаленного мониторинга и восстановительного лечения пациентов, предоставляя возможности для персонализированных медицинских услуг за пределами традиционных клинических условий [56–58]. Более того, рост распространенности хронических заболеваний и глобальное старение населения только увеличивают необходимость во внедрении инновационных технологий для повышения качества медицинской помощи и направляют трансформацию здравоохранения в сторону широкого использования и ускоренной клинической апробации ИО [59–60].

## ОБОБЩЕННЫЙ АНАЛИЗ ТЕХНОЛОГИИ

Систематический обзор демонстрирует три основных направления в научных исследованиях ИО для мониторинга медико-биологических параметров: техническая разработка прототипов устройств,

валидационные испытания для широкого использования практикующими врачами и профильными исследователями, которым требуются валидные и надежные измерения, и наблюдательные клинические исследования [3, 21, 25, 34, 61–63].

### **Технологические особенности и методы изготовления интеллектуальной одежды**

Благодаря высокой электропроводности и биосовместимости, металлы (серебро или медь) часто используются в прототипировании ИО для изготовления проводящих элементов и сенсоров. Хотя существует много типов тканей, которые технологически возможно комбинировать с металлами, их долговечность при многократном использовании и уходе за изделиями остается ограничением и требует дальнейшей научной разработки и практического совершенствования [64, 65]. Полистиролсульфонат, полипиррол и полианилин относятся к классу органических полимеров, которые ввиду особенностей своей химической структуры являются электропроводящими и поэтому представляют интерес для разработки электронных текстильных изделий. Основными ограничениями таких полимеров являются их низкая механическая стабильность и плохая гибкость, что потенцирует поиск композитов с другими эластичными полимерами для повышения прочности и снижения хрупкости [66, 67]. Материалы на основе углерода востребованы в области биосенсоров из-за их биологической совместимости, гибкости, термической и химической стабильности. Графит или графен могут производиться в больших количествах и являются сравнительно недорогими, поэтому коммерциализация таких электродов для носимых биомедицинских технологий вполне реализуема, однако требуется совершенствование разработок, обеспечивающее однородное стабильное покрытие материала на текстиле [68, 69].

Простыми и недорогими методами, которые используются для изготовления ИО, являются послойное покрытие проводящим красителем (полимером), нанесение напылением и покрытие погружением. В частности, в обсервационных клинических исследованиях и оценке прототипов ИО применение таких методов для нанесения углеродных проводящих материалов показало, что электронные текстильные изделия сохраняли механическую прочность и стабильность после 20–30 циклов стирки и позволяли регистрировать качественные биосигналы [70, 71]. Современные технологии с использованием компьютерной графики, методов электроспиннинга или промышленного принтинга (печати) делают возможным массовое производство ИО. Методом

электроспиннинга получают сверхтонкие нановолокна диаметром от нескольких микрометров до сотен нанометров, которые демонстрируют хорошую механическую прочность и высокую удельную площадь, а получаемые текстильные электроды имеют пористую структуру, что улучшает воздухопроницаемость, электропроводность и адгезию к коже, требуемые для получения качественных сигналов ЭМГ и ЭКГ. При лабораторном принтинге тестируются различные виды проводящих «чернил» на текстильных изделиях, включая металлические наночастицы, проводящие полимеры и углеродные материалы. Стоит отметить, что используемые для печати проводящие материалы должны не только прочно связываться с поверхностью ткани, но также быть устойчивыми и не терять проводимость при растяжении и многократном применении ИО [61, 72–75].

### **Преимущества технологии**

1. Решения на основе интеллектуальных текстильных изделий обеспечивают простую, удобную и понятную платформу, при этом содержат неинвазивные датчики.

2. Повышение комплаентности – интеграция электронных систем в одежду способствует приверженности пациентов и лучшему выполнению диагностических рекомендаций.

3. Многофункциональность – несколько датчиков могут быть встроены в одну платформу (предмет одежды) в разных целевых областях, что исключает использование несколько отдельных устройств и позволяет измерять широкий диапазон сигналов.

4. Многоцветные сухие текстильные электроды в составе ИО более экономически целесообразны для долгосрочного мониторинга.

5. В перспективе незаметная и бесшовная интеграция миниатюрных электронных компонентов будет обеспечивать тесный и позиционированный контакт биосенсоров с областью регистрации, что снизит ошибки измерения, вызванные перекрестными помехами, смещением и дискомфортом жестких и больших датчиков.

### **Выявленные ограничения**

Несмотря на высокое научное и прикладное внимание к разработке и масштабированию ИО для медико-биологических целей, анализ выявил ряд текущих ограничений и проблем:

1. Снижение качества и точности сигнала в зависимости от условий внешней среды и сторонних помех, частоты дискретизации, качества контакта.

2. Отсутствие единых стандартов процесса производства, методологии и законодательства при разработке и валидации продуктов.

3. Энергоэффективность – необходимость в источнике энергии многоразового действия и интеграции с аккумуляторами, которые негативно влияют на размерность, комфорт и гибкость изделий.

4. Ограниченная площадь контакта и сложность точного позиционирования датчиков без смещения, высокая чувствительность сенсоров к артефактам движения.

5. Комфорт и безопасность: обеспечение длительного использования без дискомфорта или раздражения.

6. Износостойкость и ограниченный срок службы.

7. Необходимость в специалистах для анализа больших объемов регистрируемой информации и выявления пригодных данных для трансляции научных результатов в клиническую сферу, а также систематическая валидация изделий.

8. Этические и конфиденциальные вопросы – надежное шифрование и безопасные решения в целях защиты информации пациентов.

### Перспективы и будущие возможности технологии

Валидационные исследования и клинические апробации прототипов позволили выделить следующие характеристики «идеального» электронного текстильного изделия для регистрации медико-биологических показателей [2, 9, 11, 27, 33, 68, 76–78]: биосовместимость; гибкость и растяжимость с точным позиционным размещением над областью регистрации; низкое сопротивление и устойчивость к артефактам движения; механическая прочность; простота использования для пациента; технологическая совместимость, интеграция и коммуникация с другим оборудованием; избирательность интегрированных биосенсоров.

Решение описанных проблем и ограничений требует дальнейших исследований и создания дополнительных возможностей для совершенствования ИО. Для повышения качества регистрируемых биосигналов, надежности, долговечности и уровня интеграции носимых технологий требуется постоянная разработка новых материалов и компонентов. Взаимодействие электронных текстильных изделий с другими инновационными технологиями добавляет новые функции и способствует развитию концепции носимых биомедицинских технологий следующего уровня в направлении персонализации ИО. Так, использование инструментов ИИ и цифровых технологий для улучшения алгоритмов анализа позволит разрабатывать персонализированные планы диагностики и лечения, прогнозировать прогресс реабилитации или тренировочного процесса [79–81]. В целом при междисциплинарном подходе и одновре-

менном участии различных заинтересованных сторон, включая разработчиков технологий и производителей, специалистов в области здравоохранения и профессионального спорта, а также конечных пользователей и государственного регулирования, возможна эффективная трансформация научных достижений в области электронных текстильных изделий в ориентированные на потребителя экономически востребованные и устойчивые решения. Поэтому дополнительные усилия по созданию общепромышленных стандартов и оптимизации процессов валидации и внедрения будут играть решающую роль в развитии носимых биомедицинских технологий.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные достижения в разработке ИО демонстрируют большой потенциал технологии для неинвазивного мониторинга физиологических параметров и последующего эффективного и массового внедрения в практическом здравоохранении в целях профилактики, терапии и реабилитации. Однако необходимы дальнейшие исследования для преодоления ряда проблем и текущих ограничений с максимальной реализацией возможностей. Новые шаги в дальнейшем научно-техническом развитии технологии включают не только разработку новых материалов и компонентов, но также систематическую валидацию, совершенствование производственных процессов, а также повышение доступности для пользователей и пациентов. Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке материалов с улучшенной биосовместимостью и долговечностью, оптимизации аналитики и более точной оценке больших массивов биомедицинских данных. Комплексное рассмотрение этих направлений позволит ускорить внедрение носимых электронных текстильных изделий и их интеграцию с другими цифровыми приложениями для интеллектуального мониторинга здоровья, что в целом повысит диагностическую эффективность технологии и качество жизни пациентов и пользователей в реальных условиях.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Li S., Li H., Lu Y., Zhou M., Jiang S., Du X. et al. Advanced textile-based wearable biosensors for healthcare monitoring. *Biosensors*. 2023;13(10):909. DOI: 10.3390/bios13100909.
2. Júnior H.L.O., Neves R.M., Monticeli F.M., Dall Agnol L. Smart fabric textiles: Recent advances and challenges. *Textiles*. 2022;2(4):582–605. DOI: 10.3390/textiles2040034.
3. Veske-Lepp P., Van Steenkiste G., Thienpondt S., Cools J., De Pauw H., Bossuyt F. et al. Development of 3D-formed textile-based electrodes with flexible interconnect ribbon. *Sensors*. 2025;25(2):414. DOI: 10.3390/s25020414.

4. Ding Y., Jiang J., Wu Y., Zhang Y., Zhou J., Zhang Y. et al. Porous conductive textiles for wearable electronics. *Chem. Rev.* 2024;124(4):1535–1648. DOI: 10.1021/acs.chemrev.3c00507.
5. Meena J.S., Choi S.B., Jung S.B., Kim J.W. Electronic textiles: New age of wearable technology for healthcare and fitness solutions. *Mater. Today Bio.* 2023;19:100565. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100565.
6. Fernández-Caramés T.M., Fraga-Lamas P. Towards the Internet of Smart Clothing: A Review on IoT Wearables and Garments for Creating Intelligent Connected E-Textiles. *Electronics*. 2018;7:405. DOI: 10.3390/electronics7120405.
7. Круглов А.В., Телегин Е.С., Матрохин А.Ю., Грузинцева Н.А. Современные тенденции и перспективы использования «умной одежды». *Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности*. 2023;1(403):192–195. DOI: 10.47367/0021-3497\_2023\_1\_192.
8. Perera N., Shahidi A.M., Marasinghe K., Kaner J., Oliveira C., Wickenden R. et al. Exploring sustainable approaches for electronic textile products and prototypes. *Sensors*. 2024;24(17):5472. DOI: 10.3390/s24175472.
9. Гетманцева В.В., Иванова М.С. Настоящее и будущее «умных» материалов и «умной» одежды. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2023;8:37–43. DOI: 10.31044/1994-6260–2023-0-8-37-43.
10. Zhao J., Kim C., Li W., Wen Z., Xiao Z., Wang Y. et al. 3D e-textile for exercise physiology and clinical maternal health monitoring. *ArXiv*. 2024;arXiv.2407.07954. DOI: 10.48550/arXiv.2407.07954.
11. Goncalvas C., da Silva A.F., Gomes J., Simoes R. Wearable E-textile Technologies: A Review on Sensors, Actuators and Control Elements. *Inventions*. 2018;3:14. DOI: 10.3390/inventions3010014.
12. Ali I., Islam M.R., Yin J., Eichhorn S.J., Chen J., Karim N. et al. Advances in smart photovoltaic textiles. *ACS Nano*. 2024;18(5):3871–3915. DOI: 10.1021/acsnano.3c10033.
13. Rumon M.A., Cay G., Ravichandran V., Altekreeti A., Gitelson-Kahn A., Constant N. et al. Textile knitted stretch sensors for wearable health monitoring: design and performance evaluation. *Biosensors*. 2023;13:34. DOI: 10.3390/bios13010034.
14. Yang K., McErlain-Naylor S.A., Isaia B., Callaway A., Beeby S. E-textiles for sports and fitness sensing: current state, challenges, and future opportunities. *Sensors*. 2024;24(4):1058. DOI: 10.3390/s24041058.
15. Shirvan A.R., Nouri A. Medical textiles, advances in functional and protective textiles. The Textile Institute Book Series. Elsevier Ltd., 2020:333.
16. Islam M.R., Afroj S., Yin J., Novoselov K.S., Chen J., Karim N. Advances in printed electronic textiles. *Adv. Sci.* 2024;11(6):e2304140. DOI: 10.1002/adv.202304140.
17. Libanori A., Chen G., Zhao X. Smart textiles for personalized healthcare. *Nat. Electron.* 2022;5:142–156. DOI: 10.1038/s41928-022-00723-z.
18. Sunstrum F.N., Khan J.U., Li N.W., Welsh A.W. Wearable textile sensors for continuous glucose monitoring. *Biosens. Bioelectron.* 2025;273:117133. DOI: 10.1016/j.bios.2025.117133.
19. Andrew T.L. The future of smart textiles: User interfaces and health monitors. *Matter*. 2020;2(4):794–795. DOI: 10.1016/j.matt.2020.03.011.
20. Eskandarian L., Toossi A., Nassif F., Golmohammadi Rostami S., Ni S., Mahnam A. et al. 3D-knit dry electrodes using conductive elastomeric fibers for long-term continuous electrophysiological monitoring. *Adv. Mater. Technol.* 2022;7:2101572. DOI: 10.1002/admt.202101572.
21. Солодилова Н.З., Ахмеджанов Ф.М., Крымский В.Г., Будеева О.Н. Основы разработки аппаратного и программного обеспечения интеллектуальной одежды. *Электротехнические и информационные комплексы и системы*. 2020;16(3):50–62. DOI: 10.17122/1999-5458-2020-16-3-50-62.
22. Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Shirolapov I.V. Recent medical techniques for peripheral nerve repair: clinico-physiological advantages of artificial nerve guidance conduits. *Adv. Gerontol.* 2017;7(2):148–154. DOI: 10.1134/S2079057017020126.
23. Hassan R., Acerbi F., Terzi S., Rosa P. Enabling the twin transition of the textile industry: A systematic literature review. *Waste Manag.* 2025;195:294–307. DOI: 10.1016/j.wasman.2025.02.025
24. Vidhya C.M., Maithani Y., Singh J.P. Recent Advances and Challenges in Textile Electrodes for Wearable Biopotential Signal Monitoring: A Comprehensive Review. *Biosensors*. 2023;13(7):679. DOI: 10.3390/bios13070679.
25. Khundaqji H., Hing W., Furness J., Climstein M. Smart Shirts for Monitoring Physiological Parameters: Scoping Review. *JMIR Mhealth. Uhealth.* 2020;8(5):e18092. DOI: 10.2196/18092.
26. Luo Y., Abidian M.R., Ahn J.H., Akinwande D., Andrews A.M., Antonietti M. Technology roadmap for flexible sensors. *ACS Nano*. 2023;17(6):5211–5295. DOI: 10.1021/acsnano.2c12606.
27. Trovato V., Sfameni S., Rando G., Rosace G., Libertino S., Ferri A. et al. A Review of Stimuli-Responsive Smart Materials for Wearable Technology in Healthcare: Retrospective, Perspective, and Prospective. *Molecules*. 2022;27(17):5709. DOI: 10.3390/molecules27175709.
28. Dutta T., Chaturvedi P., Llamas-Garro I. Smart materials for flexible electronics and devices: hydrogel. *RSC Adv.* 2024;14(19):12984–13004. DOI: 10.1039/d4ra01168f.
29. Dulal M., Afroj S., Ahn J., Ahn J., Cho Y., Carr C. et al. Toward sustainable wearable electronic textiles. *ACS Nano*. 2022;16(12):19755–19788. DOI: 10.1021/acsnano.2c07723.
30. Королев В.В., Пятин В.Ф., Еськов В.М., Шиrolapov И.В. Особенности восстановления variability сердечного ритма у молодых испытуемых после вибрационной физической нагрузки. *Вестник восстановительной медицины*. 2010;1:13–16.
31. Palix J., Akselrod M., Cungi C., Giuliani F., Favrod J. Changes in Heart Rate Variability Recorded in Natural Situation with T-Shirt Integrated Sensors and Level of Observed Behavioral Excitation: A Pilot Study of Patients with Intellectual Disabilities and Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry*. 2017;8:4. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00004.
32. Arquilla K., Devendorf L., Webb A.K., Anderson A.P. Detection of the complete ECG waveform with woven tex-

- tile electrodes. *Biosensors*. 2021;11(9):331. DOI: 10.3390/bios11090331.
33. Abd-Elbaki M.K.M., Ragab T.M., Ismael N.E.R., Khalil A.S.G. Robust, self-adhesive and anti-bacterial silk-based LIG electrodes for electrophysiological monitoring. *RSC Adv*. 2023;13(45):31704–31719. DOI: 10.1039/d3ra05730e.
34. Romano C., Lo Presti D., Silvestri S., Schena E., Massaroni C. Flexible textile sensors-based smart T-shirt for respiratory monitoring: design, development, and preliminary validation. *Sensors*. 2024;24:2018. DOI: 10.3390/s24062018.
35. Massaroni C., Venanzi C., Silvatti A.P., Lo Presti D., Saccomandi P., Formica D. et al. Smart textile for respiratory monitoring and thoraco-abdominal motion pattern evaluation. *J. Biophotonics*. 2018;11(5):e201700263. DOI: 10.1002/jbio.201700263.
36. Yin J., Li J., Reddy V.S., Ji D., Ramakrishna S., Xu L. Flexible textile-based sweat sensors for wearable applications. *Biosensors*. 2023;13(1):127. DOI: 10.3390/bios13010127.
37. Naik A.R., Zhou Y., Dey A.A., Arellano D.L.G., Okoroanyanwu U., Secor E.B. et al. Printed microfluidic sweat sensing platform for cortisol and glucose detection. *Lab. Chip*. 2021;22(1):156–169. DOI: 10.1039/d1lc00633a.
38. Shirolapov I.V., Zakharov A.V., Smirnova D.A., Lyamin A.V., Gayduk A.Ya. The role of the glymphatic clearance system in the mechanisms of the interactions of the sleep-waking cycle and the development of neurodegenerative processes. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2024;54(2):199–204. DOI: 10.1007/s11055-024-01585-y.
39. Sun F., Yi C., Li W., Li Y. A wearable H-shirt for exercise ECG monitoring and individual lactate threshold computing. *Comput. Ind.* 2017;92:1–11. DOI: 10.1016/j.compind.2017.06.004.
40. Munch Nielsen J., Zibrandtsen I.C., Masulli P., Lykke Sørensen T., Andersen T.S., Wesenberg Kjaer T. Towards a Wearable Multi-Modal Seizure Detection System in Epilepsy: A Pilot Study. *Clin. Neurophysiol.* 2022;136:40–48. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.005.
41. Shirolapov I., Zakharov A., Gochhait S., Pyatin V., Sergeeva M., Romanchuk N. et al. Aquaporin-4 as the Main Element of the Glymphatic System for Clearance of Abnormal Proteins and Prevention of Neurodegeneration: A Review. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*. 2023;20:110–118. DOI: 10.37394/23208.2023.20.11.
42. Channa A., Popescu N., Ciobanu V. Wearable Solutions for Patients with Parkinson's Disease and Neurocognitive Disorder: A Systematic Review. *Sensors*. 2020;20:2713. DOI: 10.3390/s20092713.
43. Широлапов И.В., Захаров А.В., Булгакова С.В., Хивинцева Е.В., Сергеева М.С., Романчук Н.П. и др. Глимфатическая дисфункция в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и патологического старения. *Гены и клетки*. 2023;18(4):309–322. DOI: 10.23868/gc546022.
44. Seshadri D.R., Li R.T., Voos J.E., Rowbottom J.R., Alfes C.M., Zorman C.A. et al. Wearable sensors for monitoring the internal and external workload of the athlete. *NPJ Digit. Med.* 2019;2:71. DOI: 10.1038/s41746-019-0149-2.
45. Popescu M., Ungureanu C. Green nanomaterials for smart textiles dedicated to environmental and biomedical applications. *Materials*. 2023;16(11):4075. DOI: 10.3390/ma16114075.
46. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В., Широлапов И.В., Булгаков А.С. Влияние питания и эпигенетики на развитие нейродегенеративных заболеваний у людей пожилого и старческого возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;8:89–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-89-95.
47. Bazanova O.M., Balioz N.V., Ermolaeva S.A., Zakharov A.V., Zonov A.A., Larkova I.V. et al. Study of psychophysiological indicators of sensorimotor integration in PTSD. Justification of the choice of targets for biofeedback. *Human Physiology*. 2024;50(3):249–259. DOI: 10.1134/S036211972360056X.
48. Chen G., Xiao X., Zhao X., Tat T., Bick M., Chen J. Electronic textiles for wearable point-of-care systems. *Chem. Rev.* 2022;22(3):3259–3291. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00502.
49. Di Rienzo M., Vaini E., Lombardi P. Development of a smart garment for the assessment of cardiac mechanical performance and other vital signs during sleep in microgravity. *Sens Actuators A Phys.* 2018;274:19–27. DOI: 10.1016/j.sna.2018.02.034.
50. Широлапов И.В., Захаров А.В., Смирнова Д.А., Лямин А.В., Гайдук А.Я. Роль глимфатического клиренса в механизмах взаимосвязи цикла «сон – бодрствование» и развития нейродегенеративных процессов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):31–36. DOI: 10.17116/jnevro202312309131.
51. Naranjo-Hernández D., Talaminos-Barroso A., Reina-Tosina J. Smart vest for respiratory rate monitoring of COPD patients based on non-contact capacitive sensing. *Sensors*. 2018;18(7):2144. DOI: 10.3390/s18072144.
52. Neupokoeva A., Bratchenko I., Bratchenko L., Khivintseva E., Shirolapov I., Shusharina N. et al. Raman liquid biopsy: a new approach to the multiple sclerosis diagnostics. *Front. Neurol.* 2025;16:1516712. DOI: 10.3389/fneur.2025.1516712.
53. Robinson T., Condell J., Ramsey E., Leavey G. Self-management of subclinical common mental health disorders (anxiety, depression and sleep disorders) using wearable devices. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20:2636. DOI: 10.3390/ijerph20032636.
54. Shirolapov I., Zakharov A., Smirnova D., Khivintseva E., Sergeeva M. Aging brain, dementia and impaired glymphatic pathway: causal relationships. *Psychiatr. Danub.* 2023;35(Suppl. 2):236–244. PMID: 37800234.
55. Fernandes S., Ramos A., Vega-Barbas M., García-Vázquez C., Seoane F., Pau I. Smart textile technology for the monitoring of mental health. *Sensors*. 2025;25(4):1148. DOI: 10.3390/s25041148.
56. Schulte T., Bohnet-Joschko S. How can big Data Analytics Support People-Centred and Integrated Health Services: A Scoping Review. *Int. J. Integr. Care*. 2022;22(2):23. DOI: 10.5334/ijic.5543.
57. Пятин В.Ф., Широлапов И.В. Нейромышечная стимуляция в условиях вибрационной физической нагрузки для профилактики остеопороза. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(3):87–93. DOI: 10.17116/kurort20209703187.
58. Anwer A.H., Khan N., Ansari M.Z., Baek S.S., Yi H., Kim S. et al. Recent advances in touch sensors for flexible wearable devices. *Sensors*. 2022;22(12):4460. DOI: 10.3390/s22124460.

59. Wang K., Liu W., Wu J., Li H., Peng H., Zhang J. et al. Smart wearable sensor fuels noninvasive body fluid analysis. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2025;17(9):13279–13301. DOI: 10.1021/acsami.4c22054.
60. Широлапов И.В., Захаров А.В., Шишкина А.А., Сергеева М.С., Комарова Ю.С., Романчук Н.П. и др. Эффективность компьютеризированного когнитивного тренинга для профилактики когнитивных нарушений и стимуляции нейропластичности. *Успехи геронтологии*. 2024;37(3):221–229. DOI: 10.34922/AE.2024.37.3.007.
61. Montes J., Young J.C., Tandy R., Navalta J.W. Reliability and validation of the hexoskin wearable bio-collection device during walking conditions. *Int. J. Exerc. Sci.* 2018;11(7):806–816. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002005.
62. Banerjee T., Peterson M., Oliver Q., Froehle A., Lawhorne L. Validating a commercial device for continuous activity measurement in the older adult population for dementia management. *Smart Health*. 2018;5–6:51–62. DOI: 10.1016/j.smhl.2017.11.001.
63. Еремина А.А., Гетманцева В.В. Материалы с фазовым изменением в текстиле, способы получения и методы исследования. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2024;1:37–44. DOI: 10.31044/1994-6260-2024-0-1-37-44.
64. Ren K., Ma R., Nikkiah M.R., Eggleston S., Ren Y.-J., Behdad N. Contact ECG recording using copper and E-textile based flexible dry electrodes. *Progress. Electromagn. Res.* 2021;101:47–58. DOI: 10.2528/PIERM20092902.
65. Wang Y., Jiao Y., Wang J., Zhang H., Ye T., Lu J. et al. Metal-gel fiber with excellent electrical and mechanical properties. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2025;17(5):8198–8208. DOI: 10.1021/acsami.4c19418.
66. Ryan J.D., Mengistie D.A., Gabrielsson R., Rahman H., Rahman R., Akon T. et al. Machine-washable PEDOT:PSS dyed silk yarns for electronic textiles. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017;9(10):9045–9050. DOI: 10.1021/acsami.7b00530.
67. Tseghai G.B., Malengier B., Fante K.A., Nigusse A.B., Van Langenhove L. Development of a flex and stretchy conductive cotton fabric via flat screen printing of PEDOT:PSS/PDMS conductive polymer composite. *Sensors*. 2020;20:1742. DOI: 10.3390/s20061742.
68. Lund A., Wu Y., Fenech-Salerno B., Torrisi F., Carmichael T.B., Müller C. Conducting materials as building blocks for electronic textiles. *MRS Bull.* 2021;46(6):491–501. DOI: 10.1557/s43577-021-00117-0.
69. Islam M.R., Afroj S., Beach C., Islam M.H., Parraman C., Abdelkader A. et al. Fully printed and multifunctional graphene-based wearable e-textiles for personalized healthcare applications. *iScience*. 2022;25:103945. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103945.
70. Jeon J.W., Cho S.Y., Jeong Y.J., Shin D.S., Kim N.R., Jin H.J. et al. Pyroprotein-based electronic textiles with high stability. *Adv. Mater.* 2017;29(6). DOI: 10.1002/adma.201605479.
71. Ojstršek A., Jug L., Plohl O. A Review of Electro Conductive Textiles Utilizing the Dip-Coating Technique: Their Functionality, Durability and Sustainability. *Polymers*. 2022;14:4713. DOI: 10.3390/polym14214713.
72. Stramarkou M., Tzegiannakis I., Christoforidi E., Krokida M. Use of electrospinning for sustainable production of nanofibers: a comparative assessment of smart textiles-related applications. *Polymers*. 2024;16(4):514. DOI: 10.3390/polym16040514.
73. Yan X., Chen S., Zhang G., Shi W., Peng Z., Liu Z. et al. Highly breathable, surface-hydrophobic and wet-adhesive silk based epidermal electrode for long-term electrophysiological monitoring. *Compos. Sci. Technol.* 2022;230:109751. DOI: 10.1016/j.compscitech.2022.109751.
74. Murciego L.P., Komolafe A., Peřinka N., Nunes-Matos H., Junker K., Díez A.G. et al. A novel screen-printed textile interface for high-density electromyography recording. *Sensors*. 2023;23:1113. DOI: 10.3390/s23031113.
75. Im H., Roh J.S. Characterization of silver conductive ink screen-printed textile circuits: effects of substrate, mesh density, and overprinting. *Materials*. 2024;17(19):4898. DOI: 10.3390/ma17194898.
76. Ankhili A., Tao X., Cochrane C., Coulon D., Koncar V. Washable and reliable textile electrodes embedded into underwear fabric for electrocardiography monitoring. *Materials*. 2018;11(2):256. DOI: 10.3390/ma11020256.
77. Патина Т.Е., Ковалева О.В. Дизайн современного костюма в контексте «умного текстиля»: проблематика и проектные возможности. *Дизайн и технологии*. 2020;75(117):114–118.
78. Seesaard T., Wongchoosuk C. Flexible and stretchable pressure sensors: from basic principles to state-of-the-art applications. *Micromachines*. 2023;14(8):1638. DOI: 10.3390/mi14081638.
79. Eagleton A.M., Ambroggi E.K., Miller S.A., Vereshchuk N., Mirica K.A. Fiber integrated metal-organic frameworks as functional components in smart textiles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2023;62(49):e202309078. DOI: 10.1002/anie.202309078.
80. Khundaqji H., Hing W., Furness J., Climstein M. Wearable technology to inform the prediction and diagnosis of cardio-respiratory events: a scoping review. *Peer J.* 2021;9:e12598. DOI: 10.7717/peerj.12598.
81. Lee C., Tan J., Tan J.J., Tang H.T., Yu W.S., Lam N.Y.K. Intelligent thermochromic heating E-textile for personalized temperature control in healthcare. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025;17(3):5515–5526. DOI: 10.1021/acsami.4c19174.

## Информация об авторах

**Широлапов Игорь Викторович** – канд. мед. наук, доцент, зав. лабораторией научно-исследовательского института (НИИ) нейронаук, доцент кафедры физиологии, СамГМУ, г. Самара, ishirolapov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7670-6566>

**Захаров Александр Владимирович** – канд. мед. наук, доцент, директор НИИ нейронаук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СамГМУ, г. Самара, a.v.zaharov@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>

**Германова Ольга Андреевна** – д-р мед. наук, доцент, директор МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, доцент кафедры пропедевтической терапии, СамГМУ, г. Самара, o.a.germanova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4833-4563>

**Решетникова Юлия Борисовна** – зам. директора МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, СамГМУ, г. Самара, yu.b.reshetnikova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-4885>

**Ермолаева Ксения Владимировна** – специалист, МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, СамГМУ, г. Самара, k.v.ermolaeva@samsmu.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6522-7800>

**Гайсин Шамиль Ильдарович** – специалист, МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации СамГМУ, г. Самара, sh.i.gaysin@samsmu.ru, <https://orcid.org/0009-0001-2639-5501>

(✉) **Широлапов Игорь Викторович**, [ishirolapov@mail.ru](mailto:ishirolapov@mail.ru)

Поступила в редакцию 29.05.2025;  
одобрена после рецензирования 16.06.2025;  
принята к публикации 04.09.2025



УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-197-201>

## Несовершенный остеогенез в семье с новым вариантом в гене *COL1A1* и гонадным мозаицизмом: описание клинического случая

Забудская К.Г.<sup>1</sup>, Восканян А.Э.<sup>1</sup>, Курамагомедова Р. Г.<sup>2</sup>, Рыжкова О.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр (МГНЦ) им. академика Н.П. Бочкова  
Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова  
Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2

### РЕЗЮМЕ

Несовершенный остеогенез (НО) – генетически гетерогенное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются склонность к рецидивирующим патологическим переломам и прогрессирующая деформация скелета. В клинической практике встречаются случаи, когда у родителей пробанда отсутствуют явные признаки заболевания, несмотря на наличие нескольких пораженных детей, что может указывать на гонадный мозаицизм – состояние, при котором каузативный вариант присутствует только в части половых клеток родителя.

Гонадный мозаицизм остается недостаточно изученным механизмом наследования моногенных заболеваний, что создает сложности в генетическом консультировании и оценке репродуктивных рисков. В случае НО этот феномен может объяснять спорадические случаи или рекуррентные рождения больных детей у клинически здоровых родителей.

В статье представлен клинический случай семьи, в которой у пробанда и его младшей сестры диагностирован *COL1A1*-ассоциированный НО, тогда как родители и другие дети не имеют признаков заболевания. На основании клинических и генетических данных обсуждается вероятность гонадного мозаицизма у одного из родителей, а также рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики, тактики ведения пациентов и медико-генетического консультирования семьи.

Это наблюдение подчеркивает важность молекулярно-генетического тестирования не только пробанда, но и его родителей для уточнения механизма наследования и прогнозирования рисков повторных случаев заболевания в семье.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, гонадный мозаицизм, *COL1A1*

**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 лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (протокол № 4/1 от 19.04.2021).

**Для цитирования:** Забудская К.Г., Восканян А.Э., Курамагомедова Р.Г., Рыжкова О.П. Несовершенный остеогенез в семье с новым вариантом в гене *COL1A1* и гонадным мозаицизмом: описание клинического случая. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):197–201. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-197-201>.

✉ Забудская Ксения Геннадьевна, [ishirolapov@mail.ru](mailto:ishirolapov@mail.ru)

## Osteogenesis imperfecta in a family with a novel variant in the *COL1A1* gene and gonadal mosaicism: a clinical case

Zabudskaya K.G.<sup>1</sup>, Voskanyan A.E.<sup>1</sup>, Kuramagomedova R.G.<sup>2</sup>, Ryzhkova O.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics  
1 Moskvorechye St., 115522 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Vetlishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University  
2 Taldomskaya St., 125412 Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a clinically heterogeneous genetic disorder whose primary clinical manifestations include susceptibility to recurrent pathological fractures and progressive skeletal deformities. In clinical practice, cases are observed where the proband's parents show no overt signs of the disease despite having multiple affected children. This may suggest gonadal mosaicism – a condition in which the causative variant is present only in a subset of parent's germ cells.

Gonadal mosaicism remains an understudied inheritance mechanism in monogenic diseases, complicating genetic counseling and reproductive risk assessment. In OI, this phenomenon may account for sporadic cases or recurrent births of affected children to clinically healthy parents.

This article presents a case report of a family in which the proband and his younger sister were diagnosed with *COL1A1*-associated OI, while the parents and other children showed no disease manifestations. Based on clinical and genetic data, the likelihood of gonadal mosaicism in one parent is discussed, along with considerations for differential diagnosis, patient management strategies, and family genetic counseling.

This case highlights the importance of molecular genetic testing not only for the probands but also for their parents to clarify the inheritance mechanism and predict the risks of disease recurrence in the family.

**Keywords:** osteogenesis imperfecta; gonadal mosaicism; *COL1A1*

**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 individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at N.P.Bochkov Research Center for Medical Genetics (Minutes No. 4/1 dated April 19, 2021).

**For citation:** Zabudskaya K.G., Voskanyan A.E., Kuramagomedova R.G., Ryzhkova O.P. Osteogenesis imperfecta in a family with a novel variant in the *COL1A1* gene and gonadal mosaicism: a clinical case. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):5–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-5-13>.

## ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (НО), также известный как болезнь «хрустального человека», представляет собой заболевание соединительной ткани, которое характеризуется хрупкими костями и подверженностью переломам. У людей с НО обычно низкая костная масса, они подвержены переломам длинных костей, компрессии позвонков, различным костным деформациям, сколиозу и дефициту роста. Несовершенный остеогенез также может привести

к ряду внескелетных проявлений, включая голубые склеры, потерю слуха, нарушение дентиногенеза, базилярную инвагинацию, сердечно-сосудистые и легочные аномалии [1].

Оценочная распространенность НО составляет приблизительно 0,4–1,1 на 10 тыс. человек на основе данных обследования населения и регистров пациентов [2–4].

Около 90% случаев вызвано гетерозиготными патогенными вариантами в генах *COL1A1* и *COL1A2*, которые кодируют коллаген I типа ( $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  цепи

соответственно) [1, 5]. Оставшиеся 10% случаев НО вызваны патогенными вариантами в «неколлагеновых» генах НО с аутосомно-рецессивным (*P3H1, CRTAP, SPARC, TENT5A, KDELR2, BMP1, TMEM38B, CREB3L1, SERPINH1, PHLDB1, WNT1, SP7, PPIB, MESD, SERPINF1, FKBP10, CCDC134*), X-сцепленным рецессивным (*MBTPS2*) и аутосомно-доминантным (*IFITM5*) типом наследования (по данным базы OMIM®) [6].

Коллаген I типа является основным белковым компонентом внеклеточного матрикса в костях, коже и сухожилиях и в основном секретируется остеобластами, дермальными фибробластами и теноцитами. Тройная спираль коллагена I типа состоит из двух  $\alpha 1$ -цепей и одной  $\alpha 2$ -цепи, которая играет важную роль в стабильности всей молекулярной структуры коллагена. В целом варианты в гене *COL1A1* вызывают более тяжелый клинический фенотип, чем варианты в гене *COL1A2*, что можно объяснить молекулярной формулой белка коллагена I типа, которая подразумевает наличие мутантной цепи в 75 и 50% тройных спиралей коллагена из-за дефектов в цепях  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  соответственно [5, 7].

Согласно наблюдениям S.M. Ruott и соавт., в 32% семей с бессимптомными родителями и первым ребенком с НО, заболевание рецидивировало у последующих детей [8]. Рецидив НО у sibсов объясняется аутосомно-рецессивным типом наследования или родительским гонадным мозаицизмом, который, по оценкам, составляет 5–8% во всех случаях НО [9–12].

Мозаицизм представляет собой генетический феномен, при котором в организме одного индивида сосуществуют две или более клеточных популяций с различными генотипами. В контексте НО это означает, что каузативный вариант присутствует лишь в определенной части клеточного пула. Особый клинический интерес представляет гонадный мозаицизм – специфическая форма мозаицизма, при которой генетическая аномалия обнаруживается исключительно в части половых клеток (гамет), тогда как соматические клетки остаются генетически нормальными.

Данное обстоятельство имеет принципиальное значение для генетического консультирования, поскольку клинически здоровый родитель с гонадным мозаицизмом может передавать патогенный вариант потомству, что объясняет возникновение спорадических случаев НО в семьях без отягощенного анамнеза. При этом степень риска передачи варианта варьирует в зависимости от пропорции пораженных гамет в половых железах, что создает существенные сложности при оценке репродуктивных рисков. Механизм возникновения мозаицизма связан с постзиготическими вариантами нуклеотид-

ной последовательности, возникающими на ранних стадиях эмбрионального развития, что подчеркивает необходимость применения современных методов молекулярно-генетической диагностики для точного определения характера и распространенности мозаицизма в каждом конкретном случае.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пробанд: мальчик, 7 лет. Семейный анамнез: родители в смешанном браке (мать – татарка, отец – казах). Имеет старшего брата и двух старших сестер (клинически здоровы), а также одну младшую сестру (2,5 года), у которой отмечаются голубоватые склеры и был перелом костей голени в возрасте до 1 года. Акушерско-гинекологический анамнез матери: 8 беременностей (5 родов, 3 аборта). Данная беременность седьмая, протекала на фоне анемии и токсикоза. Перинатальный период: роды 4-е, срочные, самостоятельные. Масса ребенка при рождении – 3 450 г, длина – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. При рождении выявлена кефалогематома. Моторное и психоречевое развитие пробанда соответствовало возрасту.

Основные жалобы: множественные переломы (6 эпизодов), снижение зрения. Переломы в анамнезе: 11 мес – перелом левой большеберцовой кости, 1 год 4 мес – перелом правой большеберцовой кости, 2 года – консолидированный перелом обеих костей правой голени, 3 года и 5 лет – повторные переломы правой голени, 5 лет 8 мес – закрытый перелом обеих костей левой голени со смещением, 6 лет 1 мес – впервые клинически установлен диагноз «несовершенный остеогенез», тогда же начата терапия бисфосфонатами.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Денситометрия (на фоне терапии бисфосфонатами): выявлено снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) – Z-score = –2,1. Минеральная плотность костной ткани в режиме протокола TOTAL BODY не снижена (Z-score –0,3).

Биохимический анализ крови: однократное снижение уровня ионизированного кальция до 1,02 ммоль/л (при норме 1,13–1,32), дефицит витамина D – 24,6 нг/мл, остальные показатели кальций-фосфорного обмена (щелочная фосфатаза, общий кальций, фосфор неорганический, паратгормон) – в норме.

Рентгенография костей голени: форма костей умеренно вальгусная; разрежение костной структуры с горизонтальными полосами склероза в метафизах. Тональная пороговая аудиометрия: патологии слуха не выявлено.

## ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Антропометрические данные: окружность головы – 51 см (–0,85 SD), рост – 116 см (–0,89 SD), масса тела – 20 кг (ИМТ –0,52 SD). Лицевой фенотип: синофриз, серо-голубые склеры, длинные ресницы, уплощенная переносица. Другие особенности: выраженная гипермобильность суставов, гипертелоризм сосков, плоско-вальгусные стопы, нарушение осанки.

Течение заболевания: на фоне терапии бисфосфонатами новых переломов не зафиксировано, отмечается положительная динамика за счет увеличения минеральной плотности костной ткани по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника через год, увеличение Z-score L1–L4 до –1,5; в режиме протокола TOTAL BODY Z-score –0,2.

Для верификации клинического диагноза пробанду, его младшей сестре и родителям выполнено полногеномное секвенирование с анализом панели генов «Артрогрипоз и сходные фенотипы» в формате квадрата. Секвенирование проведено в сотрудничестве с ООО «Биотехнологический кампус» (Россия) в рамках национальной генетической инициативы «100 000+Я».

Анализ ДНК пациента и членов семьи (выделена из лимфоцитов периферической крови) проведен на генетическом анализаторе DNBSEQ-T7 (MGI, США) методом парно-концевого прочтения PE150. Для пробоподготовки была использована методика PCR-free с ферментативной фрагментацией (MGI).

Выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 39 гена *COL1A1* (chr17:50189527del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания (NM\_000088.4: c.2679del, p.(Pro895LeufsTer213)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v3.1.2). Варианты в гене *COL1A1* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с Osteogenesis imperfecta, type II (OMIM: 166210), Caffey disease (OMIM: 114000), Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 1 (OMIM: 130060), Osteogenesis imperfecta, type I (OMIM: 166200), {Bone mineral density variation QTL, osteoporosis} (OMIM: 166710), Combined osteogenesis imperfecta and Ehlers-Danlos syndrome 1 (OMIM: 619115), Osteogenesis imperfecta, type IV (OMIM: 166220), Osteogenesis imperfecta, type III (OMIM: 259420). Глубина покрытия точки x37.

По совокупности сведений данный вариант классифицирован как вероятно патогенный (согласно «Руководству по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS)») [13]. Также

вариант выявлен в гетерозиготном состоянии у младшей сестры пробанда и не выявлен у отца и матери пробанда. На основании полученных данных предполагается гонадный мозаицизм у родителей. В настоящее время планируется исследование биоматериала отца (сперма) для поиска выявленного варианта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ клинического случая НО, ассоциированного с новым вариантом в гене *COL1A1* и предполагаемым гонадным мозаицизмом, демонстрирует сложности диагностики и медико-генетического консультирования при данной патологии. Выявление у пробанда и его сестры вероятно патогенного варианта при отсутствии клинических проявлений у родителей подтверждает необходимость тщательного генетического обследования всех членов семьи, включая поиск мозаичных форм, которые, по данным литературы, встречаются в 5–8% случаев НО [9, 10].

Предположение о гонадном мозаицизме существенно меняет оценку репродуктивных рисков. Эмпирический усредненный риск рецидива в семье с ребенком с аутосомно-доминантным заболеванием превышает общепопуляционный и составляет 1–3%, но в каждом конкретном случае на риск повторного заболевания влияет доля пораженных гамет, что создает значительные сложности при проведении генетического консультирования [14]. Важным аспектом является применение методов секвенирования нового поколения (NGS) с высоким покрытием для выявления низкоуровневого мозаицизма. Отцовский гонадный мозаицизм может быть обнаружен при молекулярно-генетическом анализе сперматозоидов [15]. Отдельной проблемой остается выявление материнского гонадного мозаицизма ввиду невозможности исследования яйцеклеток. Для пары с высоким риском гонадного мозаицизма (наличие нескольких больных детей) возможно применение методов экстракорпорального оплодотворения с ПГТ-М, инвазивной пренатальной диагностики.

Данное наблюдение подчеркивает важность разработки стандартизированных подходов к диагностике мозаичных форм НО, включая применение методов секвенирования, а также необходимость создания регистров пациентов с подобными случаями для лучшего понимания клинического значения различных уровней мозаицизма. Полученные результаты расширяют представления о генетической гетерогенности НО и подчеркивают важность междисциплинарного взаимодействия при ведении таких пациентов, что имеет существенное значение для совершенствования диагностических алгоритмов, оптимизации терапевтических подходов и улучшения качества

медико-генетического консультирования семей с подозрением на мозаичные формы заболевания.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением корреляции между уровнем мозаицизма и клиническими проявлениями, разработкой новых патогенетических методов лечения и совершенствованием протоколов ведения пациентов с редкими формами несовершенного остеогенеза.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Chaugule S., Constantinou C.K., John A.A., Micha D., Eekhoff M., Gravallesse E. et al. Comprehensive Review of Osteogenesis Imperfecta: Current Treatments and Future Innovations. *Hum. Gene Ther.* 2025;36(5-6):597–617. DOI: 10.1089/hum.2024.191.
2. Orioli I.M., Castilla E.E., Barbosa-Neto J.G. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J. Med. Genet.* 1986;23(4):328–332. DOI: 10.1136/jmg.23.4.328.
3. Stevenson D.A., Carey J.C., Byrne J.L., Srisukhumbowornchai S., Feldkamp M.L. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012;158A(5):1046–1054. DOI: 10.1002/ajmg.a.35327.
4. Andersen P.E., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clinical Genetics.* 1989;36(4):250–255. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb03198.x.
5. Maioli M., Gnoli M., Boarini M., Tremosini M., Zambrano A., Pedrini E. et al. Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019;27(7):1090–1100. DOI: 10.1038/s41431-019-0373-x.
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Available: 2025 Jul. 14. URL: <https://omim.org/>
7. Li L.J., Lyu F., Song Y.W., Wang O., Jiang Y., Xia W.B. et al. Genotype-phenotype relationship in a large cohort of osteogenesis imperfecta patients with COL1A1 mutations revealed by a new scoring system. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019;132(2):145–153. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000013.
8. Pyott S.M., Pepin M.G., Schwarze U., Yang K., Smith G., Byers P.H. Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance. *Genet. Med.* 2011;13(2):125–130. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318202e0f6.
9. Chen C.P., Lin S.P., Su Y.N., Chern S.R., Su J.W., Wang W. Prenatal diagnosis of recurrent autosomal dominant osteogenesis imperfecta associated with unaffected parents and paternal gonadal mosaicism. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2013;52(1):106–109. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.01.013.
10. Zhytnik L., Simm K., Salumets A., Peters M., Märtson A., Maasalu K. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020;15(1):128. DOI: 10.1186/s13023-020-01404-w.
11. Cohn D.H., Starman B.J., Blumberg B., Byers P.H. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *Am. J. Hum. Genet.* 1990;46(3):591–601.
12. Sharma A., George L., Erskin K. Osteogenesis imperfecta in pregnancy: two case reports and review of literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2001;56(9):563–566. DOI: 10.1097/00006254-200109000-00022.
13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
14. Bernkopf M., Abdullah U.B., Bush S.J., Wood K.A., Ghaffari S., Giannoulatou E. et al. Personalized recurrence risk assessment following the birth of a child with a pathogenic de novo mutation. *Nat. Commun.* 2023;14(1):853. DOI: 10.1038/s41467-023-36606-w.
15. Yang X., Breuss M.W., Xu X., Antaki D., James K.N., Stanley V. et al. Developmental and temporal characteristics of clonal sperm mosaicism. *Cell.* 2021;184(18):4772–4783. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.024.

### Информация об авторах

**Забудская Ксения Геннадьевна** – врач лабораторный генетик, МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, г. Москва, [ksenya-zabudskaya@mail.ru](mailto:ksenya-zabudskaya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1290-574X>

**Восканян Анаит Эдуардовна** – врач-генетик, МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, г. Москва, [voskanyan@med-gen.ru](mailto:voskanyan@med-gen.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>

**Курамагомедова Рабиат Газимагомедовна** – врач педиатр, педиатрическое отделение врожденных и наследственных заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, [kuramagomedova.r@pedklin.ru](mailto:kuramagomedova.r@pedklin.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0198-2053>

**Рыжкова Оксана Петровна** – канд. мед. наук, начальник информационно-аналитического отдела, зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики, МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, г. Москва, [ryzhkova@dnalab.ru](mailto:ryzhkova@dnalab.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

✉ **Забудская Ксения Геннадьевна**, [ksenya-zabudskaya@mail.ru](mailto:ksenya-zabudskaya@mail.ru)

Поступила в редакцию 16.07.2025;  
одобрена после рецензирования 02.09.2025;  
принята к публикации 04.09.2025



К участию приглашаются научные и научно-педагогические работники, специалисты в области общей патологии и патологической физиологии, аспиранты и молодые ученые.

Формат конференции – гибридный (очный + онлайн).

Формы участия в конференции: пленарные доклады ведущих ученых (20-25 минут), устные доклады участников (15 минут), стендовые доклады, публикация материалов (тезисы) в сборнике РИНЦ.

В рамках конференции будет организована секция молодых ученых с конкурсом на лучший доклад.

### КЛЮЧЕВЫЕ ДАТЫ

- Регистрация участников и направление материалов тезисов до 1 мая 2026 года
- Информирование участников о включении в программу до 15 мая 2026 года
- Направление видеопрезентации стендового доклада в оргкомитет до 25 мая года
- Публикация предварительной программы конференции до 25 июня 2026 года
- Публикация сборника тезисов до 20 сентября 2026 года

### РЕГИСТРАЦИЯ

Регистрация необходима на каждый доклад/тезисы. Заявки на участие и тезисы принимаются до 1 мая 2026 г. Заявки на участие могут быть поданы только через автоматическую систему регистрации участников:

<https://forms.yandex.ru/u/69a6bdbb9029022e4b5a5d14>

После регистрации тезисы необходимо направить в оргкомитет по электронной почте [pathophysiolgist80org@ya.ru](mailto:pathophysiolgist80org@ya.ru).

После получения тезисов Вам придет подтверждение на указанный при регистрации адрес электронной почты (до 1 мая 2026 года). Если вы не получили такого подтверждения, пожалуйста, обратитесь в оргкомитет по электронной почте (см. контактную информацию).

Оргкомитет оставляет за собой право отказать во включении устного доклада в научную программу или предложить вместо устного сделать стендовый доклад.

По вопросам оплаты участия обращаться к Васильевой Ольге Александровне, e-mail: [vasileva.oa@ssmu.ru](mailto:vasileva.oa@ssmu.ru)



## ТЕЗИСЫ

Файл следует назвать по фамилии первого автора с указанием города (например, Иванов, Томск).

От одного автора принимается не более 2 тезисов.

Размер страницы (А4), ориентация книжная; поля левое, правое, верхнее, нижнее 2 см; стиль обычный; шрифт Times New Roman, размер 12 пт, межстрочный интервал полуторный (1,5). Объем – 2 страницы. В первом абзаце указывается название тезисов ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ, во втором абзаце строчными буквами – фамилии и инициалы авторов. В третьем абзаце приводится название учреждения (без указания ведомственной принадлежности), город, страна. Далее – пустая строка, после которой с четвертого абзаца начинается основной текст тезисов, включая основные его разделы: актуальность и цель работы, материал и методы, результаты и их обсуждение, заключение. Иллюстрации, таблицы и формулы не принимаются. Текст форматируется по левому краю без абзацного отступа. Все сокращения, за исключением единиц измерения, должны быть расшифрованы при первом их упоминании по тексту. Ссылки на литературу (не более 3-х) указываются прямо в тексте в сокращенном виде в квадратных скобках по образцу [Иванов И.И., Петров П.П. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(2): 147-159]. При наличии гранта указывается: «Работа поддержана грантом РФФИ...» (указывается только номер гранта без названия проекта).

Оргкомитет оставляет за собой право отклонять материалы, которые не соответствуют научным критериям и требованиям оформления, и тезисы, полученные после 1 мая 2026 года.

Сборник тезисов будет опубликован в электронном виде и индексируется в РИНЦ.

Ссылка на сборник будет направлена оргкомитетом на электронный адрес, указанный при регистрации.

## СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

Стендовая сессия будет проходить в интерактивном режиме. Стендовые доклады оформляются как видеопрезентация формата mp4. После подтверждения включения стендового доклада в научную программу конференции работу необходимо предоставить в оргкомитет на адрес электронной почты [pathophysiologicalist80org@ya.ru](mailto:pathophysiologicalist80org@ya.ru) до 25 мая 2026 г.

Требования к оформлению стендового доклада:

1. Видеофайл формата mp4.
2. Хронометраж не более четырех минут (5 слайдов).
3. Аудиокомментарий каждого демонстрируемого слайда.

Этапы подготовки стендового доклада: создание презентации, запись аудиокомментариев к слайдам, сохранение (конвертация) презентации в формате mp4.

Рекомендации для подготовки видеопрезентации:

1. Программа Power Point (или другие программы для создания презентаций).
2. Фон слайдов – белый; шрифт текста – черный. Размер слайдов – широкоформатный 16:9.
3. В оформлении использовать таблицы, графики, фото, изображения, диаграммы и прочие визуальные средства передачи информации.
4. Текстовую информацию записать как пояснения к слайдам на аудиосопровождение к презентации.
5. После записи аудиокомментариев к слайдам проверить качество воспроизведения звука: громкость, отсутствие шумовых помех.

Оргкомитет оставляет за собой право исключить из программы стендовые доклады, не соответствующие техническим требованиям, и стендовые доклады, полученные после 25 мая 2026 г.



## 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, лекции, 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 (ESCI) с 2016 года
- Scopus (годы охвата: 2018–2023)

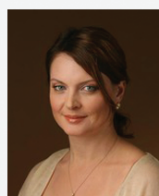
Продолжая традиции первых медицинских журналов, на сегодняшний день «Бюллетень сибирской медицины» публикует

[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)

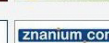
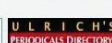
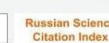
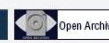


ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Уразова О.И.

### ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация артериальная гипертензия  
бронхиальная астма воспаление дети



ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2026. Т. 25. № 1. 1–202