

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE



Том 25

№ 2. 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, № 2, 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

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 26.06.2026 г.

Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Гарнитура «Times».

Печ. л. 24,25. Усл. печ. л. 24.

Тираж 500 экз. Заказ 388.

Цена – свободная.

Дата выхода в свет 30.06.2026.

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)*

A. Antsaklis, *профессор (Греция)*

A.A. Avagimyan (Армения)

F. Chervenak, *профессор (США)*

C. Dadak, *профессор (Австрия)*

Y. Dekhtyar, *профессор (Латвия)*

M. Epple, *профессор (Германия)*

D. Gailani, *профессор (США)*

S.B.A. Hamid (Малайзия)

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. 2, 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

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 makeup, cover design: L.D. Krivtsova

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

Signed to print on 26.06.2026
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Times font.
P.s. 24,25. C.p.s. 24.
500 copies. Order No. 388.

The price – free.
Date of publication 30.06.2026.

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)
P. Odermatt (Switzerland)
J. Odland (Norway)
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
M. Sheibani (Iran)
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Иванов С.В.,
Фанаскова Е.В., Груздева О.В.

Эффекты метформина на продукцию церамидов в локальных
жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца

5

Жданкина А.А., Осипенко А.Н., Чернышева Г.А.,
Смольякова В.И., Логвинов С.В., Потапов А.В., Герасимов А.В.,
Ласукова Т.В., Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Тихоновская О.А.,
Плотников М.Б.

Морфологические изменения нейронов и глии коры головного
мозга крыс в условиях глобальной церебральной ишемии-репер-
фузии их коррекция п-тирозолом

13

Зенин О.К., Горбаченко В.И., Грибков Д.Н., Сергиенко А.А.,
Ilias Miltiadis

Математическое моделирование структуры внутрипочечного
артериального русла с помощью регрессионных моделей и гра-
фовой нейронной сети

21

Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И.,
Ким А.Э., Ким Т.Э., Туршечева О.О.

Обострение поллиноза сопровождается спонтанным формиро-
ванием нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологиче-
ской форме нейтрофильных сетей

32

Кит О.И., Шихлырова А.И., Францянц Е.М., Ильченко С.А.,
Нескубина И.В., Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К., Родькин С.В.,
Черярина Н.Д., Колесников Е.Н., Кожушко М.А.,
Анисимов А.Е., Легенко Н.Н.

Морфологические особенности митохондрий, изолированных из
опухоли и условно здоровой ткани прямой кишки, у пациентов в
зависимости от наличия метастазов

38

Кононыхин А.А., Жданова Е.В.

Роль системных воспалительных индексов в прогнозировании
атеросклероза сонных артерий у пациентов с ревматоидным
артритом

49

Корнетов А.Н., Галкин С.А., Меднова И.А., Петкун Д.А.,
Корнетова Е.Г.

Конституционально-морфологическая predisposition суицидаль-
ного поведения при шизофрении

58

Макарова М.В., Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Брусенцова А.Е.

Содержание костных морфогенетических белков в плазме крови
крыс с метаболическим синдромом при восстановлении дефекта
нижней челюсти

66

Новик Г.А., Тамразова О.Б., Сухотина А.Г., Тамразова А.В.,
Жданова М.В.

Эффективность и безопасность применения аминокислотных
смесей у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровье-
го молока: открытое проспективное контролируемое исследова-
ние

73

ORIGINAL ARTICLES

Dyleva Yu.A., Gorbatskaya E.E., Dolmatova S.E., Ivanov S.V.,
Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V.

Effects of metformin on ceramide production in local fat depots in
patients with coronary artery disease

Zhdankina A.A., Osipenko A.N., Chernysheva G.A.,
Smolyakova V.I., Logvinov S.V., Potapov A.V., Gerasimov A.V.,
Lasukova T.V., Gereng E.A., Akbasheva O.E., Tikhonovskaya O.A.,
Plotnikov M.B.

Morphological changes in cortical neurons and glia of rats in the con-
text of global cerebral ischemia – reperfusion injury and its treatment
with p-tyrosol

Zenin O.K., Gorbachenko V.I., Gribkov D.N., Sergienko A.A.,
Ilias Miltiadis

Mathematical modeling of the intrarenal arterial bed structure using
regression models and a graph neural network

Kazimirsky A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I.,
Kim A.E., Kim T.E., Turishcheva O.O.

Spontaneous neutrophil extracellular trap formation during pollinosis
exacerbation

Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Ilchenko S.A.,
Neskubina I.V., Kirichenko E.Yu., Logvinov A.K., Rodkin S.V.,
Cheryarina N.D., Kolesnikov E.N., Kozhushko M.A.,
Anisimov A.E., Legenko N.N.

Morphological features of mitochondria isolated from tumor and
apparently healthy tissue of the rectum in patients depending on the
presence of metastases

Kononykhin A.A., Zhdanova E.V.

The role of systemic inflammatory indices in predicting carotid
atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

Kornetov A.N., Galkin S.A., Mednova I.A., Petkun D.A.,
Kornetova E.G.

Constitutional and morphological predisposition to suicidal behavior
in schizophrenia

Makarova M.V., Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Brusentsova A.Ye.

Content of bone morphogenetic proteins in blood plasma of rats with
metabolic syndrome during mandibular defect restoration

Novik G.A., Tamrazova O.B., Sukhotina A.G., Tamrazova A.V.,
Zhdanova M.V.

Efficacy and safety of amino acid-based formulas in the management
of infants with cow's milk protein allergy: an open-label prospective
controlled study

Родионов В.Э., Авдальян А.М., Ничипоров А.И., Чернов И.А.,
Кукушкин В.И., Авраамова С.Т., Кириллов Ю.А.

Влияние преаналитических факторов на алгоритм мультиплексного спектроскопического анализа образцов плаценты

Студеникина А.А., Михайловский М.А., Тимофеев В.С.,
Архипов С.А., Аутенилюс А.И.

Возможность использования метода «случайного леса» для поиска взаимосвязи микроРНК с тканевыми и молекулярно-генетическими маркерами рака молочной железы

Хлусов И.А., Кокорев О.В., Горохова А.В., Насибов Т.Ф.,
Кривошеков С.В., Чебодаева В.В., Бразовский К.С.,
Хлусова М.Ю., Саблина Т.Ю., Кандаурова М.Ю., Зятиков И.А.,
Панченко Ю.Н.

Метаболическая реакция клеток на изменение физико-химического состояния поверхности никелида титана, индуцированное ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 266 нм

Часовских Н.Ю., Шестакова Е.Е., Новицкий Д.Е.

Компьютерное моделирование взаимодействия ксантотоксина с каспазой 3

Чигрина В.П., Тюфилин Д.С., Кобякова О.С., Деев И.А.,
Никитина С.Ю.

Оценка уровня распространенности ожирения и факторов, ассоциированных с ним, в Российской Федерации по данным выборочного исследования Росстата, 2024 г.

Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Панкова И.В., Гракова Е.В.,
Копьева К.В., Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Коваленко Г.В.,
Колмакова А.М., Калюзин В.В.

Активность цитомегаловирусной инфекции как предиктор неблагоприятных клинических событий при хронической сердечной недостаточности

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Завьялова М.В., Завьялов А.В., Неклюдов А.А., Белоусова О.А.,
Письменный Д.С., Миллер С.В., Перельмутер В.М.

Молекулярно-генетические параметры прогноза и новые стратегии терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка

Куражов А.П., Алифиров В.М., Королёва Е.С., Дегтярев И.Ю.,
Лойко Ю.Н., Кучерова К.С., Суханова К.С., Завадовская В.Д.

Мультимодальная магнитно-резонансная томография головного мозга в оценке реабилитационного потенциала у пациентов после перенесенного ишемического инсульта

Наумова Л.А., Яллыев М.Б.

Современные аспекты отдельных механизмов патогенеза сепсиса

Порядин Г.В., Захватов А.Н., Яснецов В.В., Мосина Л.М.,
Хайдар Д.А., Захаркин И.А., Тарасова Т.В., Шаев А.А.

Роль дислипидемии и ожирения в патогенезе асептического некроза головки бедренной кости

Юрастова К.А., Яровой Н.Д., Беспалова И.Д., Тетенева А.В.

Регистры хронической болезни почек как инструмент мониторинга, диагностики и улучшения качества медицинской помощи

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Галямова М.Р., Валиева О.В., Андрианов В.В., Осипенко А.Н.,
Александрович Е.А., Попова М.А.

Программа по регулированию платформенных технологий как инструмент ускорения разработки лекарственных средств: анализ и перспективы для России

Rodionov V.E., Avdalyan A.M., Nichiporov A.I., Chernov I.A.,
Kukushkin V.I., Avraamova S.T., Kirillov Yu.A.

The influence of preanalytical factors on the algorithm of multiplex spectroscopy of placental samples

Studenikina A.A., Mihailovsky M.A., Timofeev V.S.,
Arkhipov S.A., Autenshlyus A.I.

The potential application of the random forest method to explore the association between microRNAs and tissue and molecular genetic biomarkers of breast cancer

Khlosov I.A., Kokorev O.V., Gorokhova A.V., Nasibov T.F.,
Krivoshchekov S.V., Chebodaeva V.V., Brazovsky K.S.,
Khlusova M.Yu., Sablina T.Yu., Kandaurova M.Yu., Zyatikov I.A.,
Panchenko Yu.N.

Metabolic reaction of cells to changes in the physical and chemical state of the nitinol surface induced by ultraviolet laser radiation with a wavelength of 266 nm

Chasovskikh N.Yu., Shestakova E.E., Novitsky D.E.

Computer simulation of xanthotoxin interaction with caspase 3

Chigrina V.P., Tyufilin D.S., Kobayakova O.S., Deev I.A.,
Nikitina S.Yu.

Assessment of obesity prevalence and associated factors in the Russian Federation based on the 2024 Rosstat sample survey data

Shilov S.N., Berezikova E.N., Pankova I.V., Grakova E.V.,
Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Mayanskaya S.D., Kovalenko G.V.,
Kolmakova A.M., Kalyuzhin V.V.

Cytomegalovirus infection activity as a predictor of adverse clinical events in chronic heart failure

REVIEWS AND LECTURES

Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Neklyudov A.A., Belousova O.A.,
Pismenny D.S., Miller S.V., Perelmutter V.M.

Molecular and genetic parameters of prognosis and new strategies for the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer

Kurazhov A.P., Alifirova V.M., Koroleva E.S., Degtyarev I.Yu.,
Loiko Yu.N., Kucheroval K.S., Sukhanova K.S., Zavadovskaya V.D.

Multimodal magnetic resonance imaging of the brain at different stages of rehabilitation after ischemic stroke

Naumova L.A., Yallyev M.B.

Modern aspects of separate mechanisms of sepsis pathogenesis

Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Yasnetsov V.V., Mosina L.M.,
Khaydar D.A., Zakharkin I.A., Tarasova T.V., Shaev A.A.

The role of dyslipidemia and obesity in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head

Yurastova K.A., Yarovoy N.D., Bepalova I.D., Teteneva A.V.

Chronic kidney disease registries as a tool for monitoring, diagnosis, and quality improvement in medical care

SHOT REPORTS

Galyamova M.R., Valieva O.V., Andrianov V.V., Osipenko A.N.,
Alexandrovich E.A., Popova M.A.

Platform Technology Regulation as a Tool for Accelerating Drug Development: Analysis and Prospects for Russia

УДК 616.12-005.4:616.399:615.27
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-5-12>

Эффекты метформина на продукцию церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца

Дылева Ю.А.¹, Горбатовская Е.Е.^{1,2}, Долматова С.Е.^{1,2}, Иванов С.В.¹, Фанаскова Е.В.¹, Груздева О.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, б-р им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6

² Кемеровский государственный медицинский университет Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффекты метформина на уровень экспрессии генов ферментов синтеза церамидов (Cer) и общее содержание и спектр церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В исследование включен 41 пациент с ИБС, которому планировалось проведение аортокоронарного шунтирования. Образцы подкожной, эпикардальной и периваскулярной жировой ткани (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ) были получены во время оперативного вмешательства, адипоциты ЖТ изолировали и культивировали в течение суток с добавлением метформина (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 1 и 10 ммоль/л. Оценку экспрессии ферментов синтеза церамидов *de novo* проводили методом количественной полимеразной цепной реакции на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Общее содержание и спектр Cer устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного пакета Statistica 12.

Результаты. Метформин в концентрации 1 ммоль/л статистически значимо снижал генную экспрессию ферментов серинпальмитоилтрансферазы-1 (SPTLC1) в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ, церамидсинтазы-2 (CERS2) в ЭЖТ и ПЖТ, церамидсинтазы-4 (CERS4) в ЭЖТ и ПВЖТ и повышал экспрессию ферментов дигидроцерамиддесатуразы (DEGS1) в ЭЖТ и ПЖТ. Метформин в концентрации 10 ммоль/л снижал уровень мРНК SPTLC1 и CERS2 в ЭЖТ, CERS4 в ЭЖТ и ПВЖТ. Выявлено снижение содержания Cer d18:1/16:0 в ЭЖТ при концентрации метформина 1 ммоль/л и Cer d18:1/18:0 в ЭЖТ и ПВЖТ, Cer d18:1/20:0 в ПЖТ и ЭЖТ при концентрациях 1 и 10 ммоль/л.

Заключение. Показана потенциальная способность метформина в экспериментах *in vitro* ингибировать синтез церамидов *de novo* в изолированных адипоцитах ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и снижать содержание в жировых клетках церамидов, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.

Ключевые слова: церамиды, метформин, жировая ткань, ишемическая болезнь сердца

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 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».

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023).

✉ Горбатовская Евгения Евгеньевна, eugenia.tarasowa@yandex.ru

Для цитирования: Дылева Ю.А., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Иванов С.В., Фанаскова Е.В., Груздева О.В. Эффекты метформина на продукцию церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):5–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-5-12>.

Effects of metformin on ceramide production in local fat depots in patients with coronary artery disease

Dyleva Yu.A.¹, Gorbatovskaya E.E.^{1,2}, Dolmatova S.E.^{1,2}, Ivanov S.V.¹,
Fanaskova E.V.¹, Gruzdeva O.V.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6 Academician Barbarash Blvd., 650002 Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
22a Voroshilov St., 650029 Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effects of metformin on the expression level of ceramide (Cer) synthesis enzyme genes, and on the total content and spectrum of ceramides in local fat depots in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. The study included 41 patients with CHD, who were scheduled to undergo coronary artery bypass graft. Samples of subcutaneous, epicardial, and perivascular adipose tissue (SAT, EAT, and PVAT) were obtained during surgery, adipose tissue adipocytes were isolated and cultured for 24 hours with the addition of metformin (Sigma-Aldrich, USA) at concentrations of 1 and 10 mmol/l. The expression characteristics of *de novo* ceramide synthesis enzymes were assessed by quantitative polymerase chain reaction on a ViiA 7 amplifier (Applied Biosystems, USA). The total content and spectrum of Cer were determined by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 12 software package.

Results. Metformin at a concentration of 1 mmol/l statistically significantly decreased the gene expression of the enzymes serine palmitoyltransferase-1 (SPTLC1) in SAT, EAT and PVAT, ceramide synthase-2 (CERS2) in EAT and SAT, ceramide synthase-4 (CERS4) in EAT and PVAT, and increased dihydroceramide desaturase (DEGS1) in EAT and SAT. Metformin at a concentration of 10 mmol/l decreased the level of SPTLC1 and CERS2 mRNA in EAT, CERS4 in EAT and PVAT. A significant decrease in the content of Cer d18:1/16:0 in EAT at a metformin concentration of 1 mmol/l, and Cer d18:1/18:0 in EAT and PVAT, Cer d18:1/20:0 in SAT and EAT at concentrations of 1 and 10 mmol/l was revealed.

Conclusion. Thus, the potential ability of metformin to inhibit *de novo* ceramide synthesis in isolated SAT, EAT and PVAT adipocytes and to reduce the content of ceramides associated with adverse cardiovascular events in fat cells was demonstrated in *in vitro* experiments.

Keywords: ceramides, metformin, adipose tissue, coronary heart disease

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

Source of financing. This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 “Development of Innovative Models for Managing the Risk of Developing Diseases of the Circulatory System, Taking into Account Comorbidity Based on the Study of Fundamental, Clinical, and Epidemiological Mechanisms and Organizational Technologies of Medical Care in the Industrial Region of Siberia”.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Minutes No. 12 dated March 20, 2023).

For citation: Dyleva Yu.A., Gorbatovskaya E.E., Dolmatova S.E., Ivanov S.V., Fanaskova E.V., Gruzdeva O.V. Effects of metformin on ceramide production in local fat depots in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):5–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-5-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Метформин является старейшим пероральным гипогликемическим препаратом первой линии для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. За последние два десятилетия метформин помимо своей эффективности в контексте гипогликемической терапии продемонстрировал ряд других положительных эффектов как в экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях.

Среди наиболее значимых плеiotропных эффектов препарата следует отметить его кардиопротективные свойства [1] и влияние на модифицируемые сердечно-сосудистые факторы риска, такие как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность [2–4], подавление окислительного стресса в клетках сосудов и снижение воспалительных реакций [5–7]. Кроме того, растет количество данных, демонстрирующих эффективность метформина во вторичной кардиоваскулярной профилактике [8]. Плеiotропные эффекты скорее всего опосредуются, как было показано в исследованиях, через способность препарата подавлять дифференцировку адипоцитов и модулировать их функциональную активность, уменьшая воспаление жировой ткани, тем самым потенциально снижая риск сердечного фиброза, который приводит к структурным изменениям, систолической и диастолической дисфункции миокарда.

С помощью методов нецелевой и целевой липидомики, комплексного и передового аналитического подхода изучения изменений в липидоме было оценено влияние метформина на липидом сыворотки крови при ожирении и СД. Препарат продемонстрировал положительные эффекты, в значительной степени снижая некоторые классы липидов, роль которых на сегодняшний день показана в развитии ожирения, СД и кардиоваскулярной патологии [9–12]. Вместе с тем жировая ткань (ЖТ) сердца и сосудов также может выступать в качестве потенциального источника сложных липидов, поскольку ее эпикардиальный и периваскулярный компартменты локализованы в непосредственной близости к очагу атеросклеротического поражения.

В этой связи особый интерес представляет класс сфинголипидов, в особенности их представители церамиды (Cer), которые, согласно экспериментальным и клиническим исследованиям, ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза [13, 14]. В настоящее время остается открытым вопрос, способен ли метформин модулировать функциональную активность локальных жировых депо сердца и регулировать синтез церамидов, ассоциированных с коронарогенными заболеваниями.

Цель исследования: оценить эффекты метформина на уровень экспрессии генов ферментов синтеза церамидов *de novo* и общее содержание и спектр церамидов в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование были наличие стабильной ИБС, показания для проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). Критериями исключения из исследования являлись возраст пациентов старше 75 лет, инфаркт миокарда, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 1-го и 2-го типа), а также наличие клинически значимых сопутствующих патологий (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, анемия, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания).

Таким образом в исследование был включен 41 пациент, соответствующий критериям включения и исключения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023) и соответствовало принципам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с учетом изменений, принятых в 2013 г., а также «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003).

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили сбор анамнеза, измеряли рост (м) и вес (кг), производили расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца	
Показатель	Пациенты с ИБС, n = 41
Мужчины, n (%)	27 (66)
Возраст, лет, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	66,2 (48,5; 70,3)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	26,9 (22,1; 29,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (73)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	21 (56)
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (61)
Дислипидемия, n (%)	20 (49)
Курение, n (%)	21 (56)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	3 (7)
Атеросклероз одной коронарной артерии, n (%)	6 (15)
Атеросклероз двух коронарных артерий, n (%)	7 (17)

Окончание табл. 1

Показатель	Пациенты с ИБС, <i>n</i> = 41
Атеросклероз трех и более коронарных артерий, <i>n</i> (%)	28 (68)
Атеросклероз других бассейнов, <i>n</i> (%)	8 (20)
Хроническая сердечная недостаточность I ФК, <i>n</i> (%)	28 (68)
Хроническая сердечная недостаточность II ФК, <i>n</i> (%)	13 (32)
Хроническая сердечная недостаточность III ФК, <i>n</i> (%)	0
Хроническая сердечная недостаточность IV ФК, <i>n</i> (%)	0
Отсутствие стенокардии, <i>n</i> (%)	3 (7)
Стенокардия I ФК, <i>n</i> (%)	0
Стенокардия II ФК, <i>n</i> (%)	14 (34)
Стенокардия III ФК, <i>n</i> (%)	24 (57)
Стенокардия IV ФК, <i>n</i> (%)	0
Фракция выброса, %, <i>Me</i> (Q_{25} ; Q_{75})	53,6 (46,3; 58,9)
Аспирин, <i>n</i> (%)	38 (93)
Клопидогрель, <i>n</i> (%)	6 (15)
Варфарин, <i>n</i> (%)	0
Бета-блокаторы, <i>n</i> (%)	37 (90)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, <i>n</i> (%)	31 (76)
Статины, <i>n</i> (%)	41 (100)
Блокаторы Са-каналов, <i>n</i> (%)	31 (76)
Нитраты, <i>n</i> (%)	1 (2)
Диуретики, <i>n</i> (%)	33 (81)

Примечание. ФК – функциональный класс.

В анамнезе пациентов, включенных в исследование, чаще фиксировали такие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение. Фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу была сохранной. В течение госпитального периода пациенты получали стандартное медикаментозное лечение, соответствующее рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (2020) и Европейского общества кардиологов (2020) (см. табл. 1).

Получение образцов жировой ткани сердечной локализации и выделение изолированных адипоцитов осуществляли согласно ранее изложенной методике [15]. Для оценки влияния препарата на функциональную активность адипоцитов подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани (ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ соответственно) клетки культивировали в течение 24 ч с добавлением метформина (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 1 и 10 ммоль/л. Для получения необходимых концентраций метформина разводили полной культуральной средой M199, содержащей раствор глюкозы в концентрации 5,3 ммоль/л и дексаметазон 10-9М. Данные вещества необходимы для создания максималь-

но приближенного к физиологическому состоянию адипоцитов в организме.

Далее в лунки стерильного 24-луночного планшета (Greiner, Германия) вносили адипоциты в количестве 2×10^6 и доводили до объема 1 мл содержимое лунки полной культуральной средой M199. Среда содержала глюкозу в конечной концентрации 5,3 ммоль/л, дексаметазон 10-9М и метформин в заданной концентрации. Клетки культивировали в течение суток в CO₂-инкубаторе (CB-53, BINDER, Германия) при 37 °C и 5%-м CO₂. По истечении времени инкубации культивируемые клетки аккуратно забирали для последующего определения экспрессии генов.

Экспрессию ферментов синтеза церамидов в изолированных адипоцитах оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США) с использованием праймеров (ЗАО «Евроген», Россия), указанных в табл. 2.

Таблица 2

Последовательность нуклеотидов в праймерах ферментов, участвующих в синтезе церамидов <i>de novo</i>			
Ген	Направленность	Sequence (5'→3')	Длина праймера
Серинпаль-митоилтрансферазы субъединицы C1 (<i>SPTLC1</i>)	Forward primer	aggaagcggctaactatggc	20
	Reverse primer	ccagagatcagaatcccttc	22
Церамид-синтазы 2 (<i>CERS2</i>)	Forward primer	ggacgtgtctacgccaaagc	20
	Reverse primer	atgttcaagagggcagccagt	21
Церамид-синтазы 4 (<i>CERS4</i>)	Forward primer	caggactgtgtggcagccct	20
	Reverse primer	cgttgggcttactgtgcctc	20
Дигидро-церамид-десатуразы 1 (<i>DEGS1</i>)	Forward primer	ccactgagctggagtttct	20
	Reverse primer	caggaattgtagtggagggt	22

Общее содержание и спектр церамидов в адипоцитах оценивались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием ионов-прекурсоров фрагмента с *m/z* 264 в диапазоне отношения масса/заряд от 500 до 700 (ВЭЖХ-МС). Предварительно проводили жидкостно-жидкостную экстракцию с помощью хлороформа, метанола и воды. Расчет концентрации церамидов проводили с использованием калибровочных стандартов (нг/мл). Система ВЭЖХ-МС/МС состояла из tandemного тройного квадрупольного масс-спектрометрического детектора Sciex QTRAP 5500 (ab Sciex, США) и жидкост-

ного хроматографа Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США). Для хроматографического определения церамидов в адипоцитах ЖТ применяли колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18, $2,1 \times 100$ мм, 1,8 мкм (Agilent Technologies, США) с предколонкой Security Guard (Phenomenex, США). Идентификация церамидов была проведена с помощью скриптов LipidMatch с использованием номенклатуры липидов LipidMaps.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 12. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$, качественные данные – частотными показателями в абсолютных и относительных единицах $n (\%)$. Определение межгрупповых различий проведено с помощью непараметрических критериев. Для сравнения трех зависимых групп использовали критерий Фридмана, попарное сравнение осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. Используя поправку

Бонферрони, за критический уровень значимости принимали $p \leq 0,017$ при сравнении трех исследуемых групп, при сравнении двух групп различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным проведенного исследования было установлено модулирующее влияние метформина на функциональную активность адипоцитов жировой ткани сердца. Изученные концентрации метформина 1 и 10 ммоль/л одинаково влияли на экспрессию генов ферментов синтеза церамидов *de novo* в культуре адипоцитов подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации лиц с ИБС. Однако эффект препарата в концентрации 1 ммоль/л был более выражен по сравнению с 10 ммоль/л. Так, среди пациентов с ИБС отмечалось снижение экспрессии гена фермента первой реакции синтеза церамидов *de novo* серинпальмитоилтрансферазы-1 (*SPTLC1*) в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ (рис.).

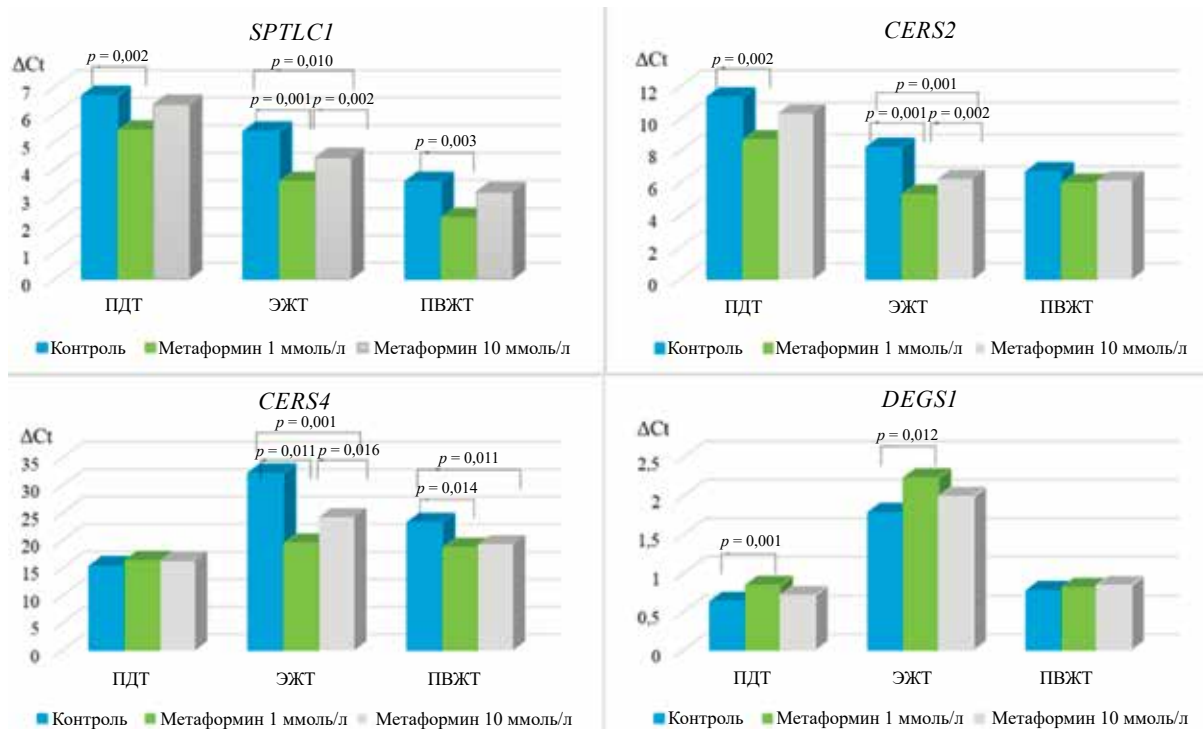


Рисунок. Оценка влияния метформина на уровень экспрессии серинпальмитоилтрансферазы-1 (*SPTLC1*), церамидсинтазы 2 (*CERS2*), церамидсинтазы 4 (*CERS4*), дигидроцерамиддесатуразы (*DEGS1*) в адипоцитах различной локализации у пациентов с ИБС. ΔCt (дельта Ct) – разница между пороговыми циклами (Ct) для исследуемого гена и референсного гена в одной и той же пробе

У лиц с ИБС 1 ммоль/л метформина также подавлял экспрессию генов ферментов, ответственных за видовое разнообразие церамидов: церамидсинтазы-4 (*CERS4*) в ЭЖТ и ПВЖТ, церамидсинтазы-2 (*CERS2*) в ЭЖТ и ПЖТ, синтезирующих церамиды с длинной

углеводородной цепью C16-C24. Кроме того, метформин в концентрации 1 ммоль/л повышал уровень экспрессии гена дигидроцерамиддесатуразы (*DEGS1*) – фермента заключительной стадии синтеза церамидов *de novo* в ЭЖТ и ПЖТ.

При изучении церамидного профиля адипоцитов, культивированных с метформином, у пациентов с ИБС выявлены церамиды, содержащие остатки насыщенных жирных кислот: Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/24:0. Показано, что метформин в концентрациях 1 и 10 ммоль/л модулировал уровень церамидов в адипоцитах. Эффекты препарата соответствовали выявленным закономерностям изменения экспрессии генов ферментов синтеза церамидов *de novo*. Метформин обладал однонаправленным эффектом вне зависимости от кон-

центрации. Однако влияние препарата в концентрации 1 ммоль/л на содержание некоторых церамидов было более выраженным.

Адипоциты эпикардиальной локализации были наиболее подвержены действию метформина. Выявлено значимое снижение содержания Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0 в ЭЖТ. В периваскулярных адипоцитах снижался уровень только Cer d18:1/18:0, в подкожных адипоцитах Cer d18:1/20:0. Метформин не оказывал статистически значимого влияния на продукцию Cer d18:1/24:0 (табл. 3).

Таблица 3

Оценка концентрации церамидов в адипоцитах локальных жировых депо пациентов с ишемической болезнью сердца при добавлении метформина, Me (Q_{25} ; Q_{75})									
Церамиды, нг/мл	ПЖТ			ЭЖТ			ПВЖТ		
	К	1 ммоль/л	10 ммоль/л	К	1 ммоль/л	10 ммоль/л	К	1 ммоль/л	10 ммоль/л
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cer d18:1/16:0	42,18 (21,07; 49,28)	44,20 (22,03; 50,32)	45,16 (22,21; 51,32)	75,33 (53,07; 87,25)	60,07 (47,82; 79,45)	71,21 (51,17; 86,02)	37,67 (32,13; 51,04)	35,61 (29,53; 49,81)	36,35 (28,44; 45,22)
	$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} = 0,012$ $p_{Wt4,5} = 0,021$			$p_{Ft} \geq 0,05$		
Cer d18:1/18:0	12,04 (9,22; 15,91)	13,00 (9,27; 16,42)	13,03 (9,32; 16,63)	25,27 (17,15; 30,37)	15,32 (10,22; 19,54)	19,63 (11,53; 21,64)	18,75 (11,03; 23,68)	15,13 (10,30; 20,63)	15,60 (10,61; 23,21)
	$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} = 0,015$ $p_{Wt4,5} = 0,003$ $p_{Wt4,6} = 0,018$			$p_{Ft} = 0,001$ $p_{Wt7,8} = 0,014$ $p_{Wt7,9} = 0,027$		
Cer d18:1/20:0	22,01 (18,11; 30,11)	16,93 (11,31; 22,49)	19,83 (12,98; 23,83)	15,95 (9,35; 21,80)	10,30 (8,38; 13,11)	12,26 (8,57; 18,95)	13,04 (9,11; 19,50)	10,13 (8,01; 12,53)	12,15 (8,38; 17,44)
	$p_{Ft} = 0,001$ $p_{Wt1,2} = 0,003$			$p_{Ft} = 0,001$ $p_{Wt4,5} = 0,002$ $p_{Wt4,6} = 0,009$ $p_{Wt5,6} = 0,011$			$p_{Ft} \geq 0,05$		
Cer d18:1/24:0	60,54 (33,78; 71,24)	59,55 (34,19; 67,51)	60,05 (32,55; 69,33)	45,85 (24,51; 53,22)	45,97 (24,88; 58,04)	45,92 (24,61; 58,31)	42,03 (21,32; 52,12)	41,29 (23,08; 50,76)	43,53 (22,14; 53,35)
	$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} \geq 0,05$			$p_{Ft} \geq 0,05$		

Примечание. К – контроль, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань. Уровень статистической значимости: p_{Ft} – при сравнении трех групп методом Фридмана, p_{Wt} – при сравнении двух групп методом Вилкоксона, 1 ммоль/л и 10 ммоль/л – концентрация метформина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метформин является широко используемым бигуанидом с антигипергликемическим эффектом, однако потенциал его применения давно выходит за рамки лечения сахарного диабета 2-го типа. Так, все чаще обсуждается положительное влияние метформина на сердечно-сосудистое здоровье.

Механизмы этого феномена до конца не изучены и связаны со способностью метформина модулировать липидный гомеостаз, но молекулярно-генетиче-

ские аспекты требуют уточнения [16]. Церамиды – ключевые молекулы в метаболизме сфинголипидов, считаются важными модуляторами различных клеток и тканей, включая жировую ткань сердца и сосудов [17]. Согласно экспериментальным данным, метформин ингибирует синтез церамидов и других сложных липидов в скелетных мышцах животных [18, 19], значительно снижает уровень некоторых классов липидов в миокарде, а также экспрессию генов ферментов, их синтезирующих; регулирует состав жирных кислот [20].

Полученные результаты свидетельствуют о способности метформина регулировать метаболизм церамидов *in vitro* в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в большей степени, чем в подкожных, среди пациентов с ИБС. Плейотропный эффект метформина выражался в способности регулировать пути синтеза церамидов в адипоцитах сердечной локализации. Так, в низкой концентрации (1 ммоль/л) метформин, в большей степени чем в высокой, подавлял синтез церамидов *de novo* из пальмитоила-CoA и серина на стадии первой ферментативной реакции, о чем свидетельствует сниженная экспрессия гена *SPTLC1*. Одновременно с этим метформин подавлял экспрессию генов некоторых церамидсинтаз *CERS2* и *CERS4*, в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах, ответственных за синтез церамидов, содержащих в своем составе C-16, C-18, C-20, C-24 остатки жирных кислот, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21]. При этом препарат повышал экспрессию гена фермента заключительной реакции синтеза церамидов *de novo* (*DEGS1*).

На основании полученных результатов установлено, что использование метформина *in vitro* способствует изменению концентрации церамидов в адипоцитах, преимущественно в ЭЖТ и ПВЖТ, у пациентов с ИБС. При этом влияние препарата было более выраженным при использовании концентрации 1 ммоль/л по сравнению с 10 ммоль/л. Так, в ЭЖТ и ПВЖТ снижалось содержание церамидов тесно взаимосвязанных с развитием и прогрессированием ССЗ.

Выраженное влияние метформина у пациентов с ИБС, вероятно, связано с тем, что одними из плейотропных эффектов препарата является способность подавлять дифференцировку и гипертрофию адипоцитов, уменьшать воспаление ЖТ [22], следовательно, потенциально метформин способен снижать и церамид-продуцирующую способность адипоцитов. Снижение церамидной продукции реализуется за счет регуляции генной экспрессии ферментов синтеза церамидов *de novo*, благодаря чему происходит сдерживание накопления Сер в ЖТ сердца и коронарных сосудах, обладающих кардионегативными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показана потенциальная способность метформина в экспериментах *in vitro* ингибировать синтез церамидов *de novo* в изолированных адипоцитах ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ и снижать содержание в жировых клетках церамидов, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Drzewoski J., Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin-the good old drug. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):122. DOI: 10.3390/ph14020122.
2. Miklankova D., Markova I., Hüttl M., Zapletalova I., Poruba M., Malinska H. Metformin affects cardiac arachidonic acid metabolism and cardiac lipid metabolite storage in a prediabetic rat model. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7680. DOI: 10.3390/ijms22147680.
3. Seifarth C., Schehler B., Schneider H.J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2013;121(1):27–31. DOI: 10.1055/s-0032-1327734.
4. Halabi A., Sen J., Huynh Q., Marwick T.H. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19(1):124. DOI: 10.1186/s12933-020-01100-w.
5. Lascu A., Ionică L.N., Merce A.P., Dănilă M.D., Petrescu L., Sturza A. et al. Metformin Acutely Mitigates Oxidative Stress in Human Atrial Tissue: A Pilot Study in Overweight Non-Diabetic Cardiac Patients. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2058. DOI: 10.3390/life12122058.
6. Bai B., Chen H. Metformin: a novel weapon against inflammation. *Front. Pharmacol.* 2021;12:622262. DOI: 10.3389/fphar.2021.622262.
7. Kristófi R., Eriksson J.W. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. *J. Endocrinol.* 2021;251(2):R11–R22. DOI: 10.1530/JOE-21-0194.
8. Bu Y., Peng M., Tang X., Xu X., Wu Y., Chen A.F. et al. Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms. *J. Cell Mol. Med.* 2022;26(19):4886–4903. DOI: 10.1111/jcmm.17519.
9. Aleidi S.M., Dahabiyeh L.A., Gu X., Al Dubayee M., Alshahrani A., Benabdelkamel H. et al. Obesity connected metabolic changes in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Front. Pharmacol.* 2021;11:616157. DOI: 10.3389/fphar.2020.616157.
10. Dahabiyeh L.A., Mujammami M., Arafat T., Benabdelkamel H., Alfadda A.A., Abdel Rahman A.M. A metabolic pattern in healthy subjects given a single dose of metformin: a metabolomics approach. *Front. Pharmacol.* 2021;12:705932. DOI: 10.3389/fphar.2021.705932.
11. Dahabiyeh L.A., Mujammami M., AlMalki R.H., Arafat T., Benabdelkamel H., Alfadda A.A. et al. Lipids alterations associated with metformin in healthy subjects: an investigation using mass spectrometry shotgun approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):11478. DOI: 10.3390/ijms231911478.
12. Mujammami M., Aleidi S.M., Buzatto A.Z., Alshahrani A., AlMalki R.H., Benabdelkamel H. et al. Lipidomics profiling of metformin-induced changes in obesity and type 2 diabetes mellitus: insights and biomarker potential. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(12):1717. DOI: 10.3390/ph16121717.
13. Zietzer A., Düsing P., Reese L., Nickenig G., Jansen F. Ceramide metabolism in cardiovascular disease: a network with high therapeutic potential. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022;42(10):1220–1228. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318048.

14. Zhu Q., Scherer P.E. Ceramides and atherosclerotic cardiovascular disease: a current perspective. *Circulation*. 2024;149(21):1624–1626. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065409.
15. Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G. et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;163(5):608–611. DOI: 10.1007/s10517-017-3860-5.
16. Turkistani A., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alexiou A., Papadakis M., Bahaa M.M. et al. Pharmacological characterization of the antidiabetic drug metformin in atherosclerosis inhibition: A comprehensive insight. *Immun. Inflamm. Dis.* 2024;12(8):e1346. DOI: 10.1002/iid3.1346.
17. Delcheva G., Stefanova K., Stankova T. Ceramides-emerging biomarkers of lipotoxicity in obesity, diabetes, cardiovascular diseases, and inflammation. *Diseases*. 2024;12(9):195. DOI: 10.3390/diseases12090195.
18. Zabielski P., Chacinska M., Charkiewicz K., Baranowski M., Gorski J., Blachnio-Zabielska A.U. Effect of metformin on bioactive lipid metabolism in insulin-resistant muscle. *J. Endocrinol.* 2017;233(3):329–340. DOI: 10.1530/JOE-16-0381.
19. Grycel S., Markowski A.R., Hady H.R., Zabielski P., Kojta I., Imierska M. et al. Metformin treatment affects adipocytokine secretion and lipid composition in adipose tissues of diet-induced insulin-resistant rats. *Nutrition*. 2019;63-64:126–133. DOI: 10.1016/j.nut.2019.01.019.
20. Miklankova D., Markova I., Hüttl M., Zapletalova I., Poruba M., Malinska H. Metformin affects cardiac arachidonic acid metabolism and cardiac lipid metabolite storage in a prediabetic rat model. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7680. DOI: 10.3390/ijms22147680.
21. Hilvo M., Vasile V.C., Donato L.J., Hurme R., Laaksonen R. Ceramides and ceramide scores: clinical applications for cardiometabolic risk stratification. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:570628. DOI: 10.3389/fendo.2020.570628.
22. Fujita K., Iwama H., Oura K., Tadokoro T., Hirose K., Watanabe M. et al. Metformin-suppressed differentiation of human visceral preadipocytes: Involvement of microRNAs. *Int. J. Mol. Med.* 2016;38(4):1135–1140. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2729.

Вклад авторов

Дылева Ю.А. – разработка концепции и дизайна, написание текста статьи. Горбатовская Е.Е. – подготовка иллюстративного материала, написание текста статьи. Долматова С.Е. – анализ и интерпретация данных. Иванов С.В., Фанаскова Е.В. – сбор и обработка материала. Груздева О.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Горбатовская Евгения Евгеньевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ; ст. преподаватель, кафедра медицинской биохимии, КемГМУ, г. Кемерово, eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Долматова Софья Евгеньевна – лаборант-исследователь, лаборатория исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ; очный аспирант кафедры патологической физиологии, ассистент кафедры медицинской биохимии, КемГМУ, г. Кемерово, soniad_30_09@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2997-4497>

Иванов Сергей Васильевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, <https://orcid.org/0000-0002-9070-5527>

Фанаскова Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. трансфузиологическим кабинетом, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, fanaskova70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ; зав. кафедрой медицинской биохимии КемГМУ, г. Кемерово, o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

(✉) Горбатовская Евгения Евгеньевна, eugenia.tarasowa@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.07.2025;
одобрена после рецензирования 20.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616.831-092.9:576.7:615.214
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-13-20>

Морфологические изменения нейронов и глии коры головного мозга крыс в условиях глобальной церебральной ишемии-реперфузии и их коррекция п-тирозолом

Жданкина А.А.¹, Осипенко А.Н.¹, Чернышева Г.А.², Смольякова В.И.²,
Логвинов С.В.¹, Потапов А.В.¹, Герасимов А.В.¹, Ласукова Т.В.¹, Геренг Е.А.¹,
Акбашева О.Е.¹, Тихоновская О.А.¹, Плотников М.Б.²

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

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФРМ)
Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634028, г. Томск. пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить морфологические изменения нейронов и глии коры больших полушарий на модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга (ТТИГМ) у крыс и на фоне коррекции п-тирозолом.

Материалы и методы. Опыты проведены на крысах линии Вистар ($n = 30$). Животные были разделены случайным образом на три группы – ложнооперированные, контрольные с воспроизведением ТТИГМ, опытные с моделью ТТИГМ и введением п-тирозола. Глионейрональный комплекс коры больших полушарий изучали при помощи световой и электронной микроскопии с применением морфоколичественного анализа.

Результаты. В группе животных с ТТИГМ отмечено значимое снижение численной плотности нейронов. В сохранившихся нейронах происходило значительное уменьшение удельного объема мембранных оргanelл, а также повышение удельного объема липофусцина, лизосом и вакуолей. У животных, получавших п-тирозол после ТТИГМ, отмечалось усиление выживаемости нейронов.

Заключение. Впервые на данной модели ТТИГМ охарактеризованы структурные и ультраструктурные изменения нейронов и глии коры больших полушарий у крыс, которые свидетельствуют о состоятельности модели. В условиях ТТИГМ впервые продемонстрированы нейропротективные эффекты п-тирозола на светомикроскопическом и ультраструктурном уровнях.

Ключевые слова: головной мозг, ишемия, световая микроскопия, электронная микроскопия, п-тирозол, нейропротекция

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комиссией по биоэтике СибГМУ (протокол № 2203201 от 22.12.2014).

Для цитирования: Жданкина А.А., Осипенко А.Н., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Логвинов С.В., Потапов А.В., Герасимов А.В., Ласукова Т.В., Геренг Е.А., Акбашева О.Е., Тихоновская О.А., Плотников М.Б. Морфологические изменения нейронов и глии коры головного мозга крыс в условиях глобальной церебральной ишемии-реперфузии и их коррекция п-тирозолом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-13-20>.

Morphological changes in cortical neurons and glia of rats in the context of global cerebral ischemia – reperfusion injury and its treatment with p-tyrosol

Zhdankina A.A.¹, Osipenko A.N.¹, Chernysheva G.A.², Smolyakova V.I.², Logvinov S.V.¹, Potapov A.V.¹, Gerasimov A.V.¹, Lasukova T.V.¹, Gereng E.A.¹, Akbasheva O.E.¹, Tikhonovskaya O.A.¹, Plotnikov M.B.²

¹ Siberian State Medical University (SSMU)

2 Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMС) of the Russian Academy of Sciences

3 Lenin Ave., 634028 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate morphological alterations in neurons and glial cells in the cerebral cortex using a rat model of total transient global cerebral ischemia (GCI) and to evaluate the neuroprotective effects of p-tyrosol.

Materials and methods. Experiments were performed on Wistar rats ($n = 30$), randomly divided into three groups: sham-operated, GCI control, and GCI with p-tyrosol treatment. The glioneuronal elements of the cerebral cortex were analyzed by light and transmission electron microscopy combined with a quantitative morphometric assessment.

Results. In the GCI group, a significant reduction in neuron density was observed. Surviving neurons showed a marked decrease in the relative volume of membrane-bound organelles, accompanied by an increase in lipofuscin, lysosomes, and vacuoles. Administration of p-tyrosol after GCI enhanced neuronal survival.

Conclusion. For the first time in this rat model of GCI, structural and ultrastructural changes of cortical neurons and glial cells in rats were characterized, confirming the validity of the model. Neuroprotective effects of p-tyrosol in the context of GCI were demonstrated at both the light-microscopic and ultrastructural levels.

Keywords: brain, ischemia, light microscopy, electron microscopy, p-tyrosol, neuroprotection

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. The study was approved by the Bioethics Committee at SSMU (Minutes No. 2203201 dated 22.12.2014).

For citation: Zhdankina A.A., Osipenko A.N., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Logvinov S.V., Potapov A.V., Gerasimov A.V., Lasukova T.V., Gereng E.A., Akbasheva O.E., Tikhonovskaya O.A., Plotnikov M.B. Morphological changes in cortical neurons and glia of rats in the context of global cerebral ischemia – reperfusion injury and its treatment with p-tyrosol. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-13-20>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в России и большинстве других стран в структуре общей смертности населения инсульт занимает второе место [1] с преобладанием ишемических типов. Острая ишемия-реперфузия головного мозга вызывает массовую гибель нервных и глиальных клеток и приводит к тяжелому неврологическому дефициту [2], что создает потребность в нейропро-

текции [3]. В связи с ведущей ролью окислительного стресса при ишемии-реперфузии патогенетически оправдано использование нейропротекторов с антиоксидантным эффектом [4]. Одним из них является фенол природного происхождения – п-тирозол, имеющий высокую биодоступность для тканей мозга [5].

Для изучения патогенеза ишемии-реперфузии и доклинической оценки нейропротекции используется модель тотальной транзиторной ишемии головного мозга (ТТИГМ) у крыс [6]. Нами была разра-

ботана модификация одного варианта такой модели, предложенной Н.С. Щербак и соавт., с преимуществами низкой травматичности и смертности животных [7]. Фармацевтическая субстанция п-тирозола (99,5%-й чистоты) была предоставлена Институтом проблем химико-энергетических технологий СОРАН (г. Бийск).

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений нейронов и глии коры больших полушарий на модели ТТИГМ у крыс линии Вистар и на фоне коррекции п-тирозолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 30 аутбредных самцов крыс линии Вистар массой 220–240 г. Животные были разделены на три группы (по 10 в каждой): группа ложнооперированных животных (интактный контроль), группа с воспроизведением ТТИГМ (контроль) и группа с воспроизведением ТТИГМ с введением п-тирозола (опыт). Модель ТТИГМ воспроизводили по методу трехсосудистой окклюзии [7].

У ложнооперированных животных проводили аналогичное оперативное вмешательство, но без наложения окклюдеров на артерии. Крысам опытной группы вводили п-тирозол внутривентриально в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 5 сут с момента воспроизведения ТТИГМ. Крысы контрольной группы получали дистиллированную воду по той же схеме.

По завершении эксперимента проводили эвтаназию изофлураном с изъятием мозга. Все процедуры соответствовали Директиве 2010/63/EU; исследование одобрено комиссией по биоэтике СибГМУ (протокол № 2203201 от 22.12.2014).

Для морфологических исследований мозг экспериментальных животных фиксировали путем транскраниальной перфузии смеси 4%-го раствора параформальдегида, 1%-го раствора глутарового альдегида в течение 15–20 мин под давлением 90 мм рт. ст. После фиксации мозг извлекали и дофиксировали в аналогичной смеси фиксатора. Для световой микроскопии материал заливали в парафин и изготавливали тонкие парафиновые серийные фронтальные срезы всего мозга на уровне сенсомоторной коры с последующей окраской их гематоксилином и эозином, а также крезильным фиолетовым по Нислю. Просмотр и фотографирование срезов проводили на микроскопе Carl Zeiss Axiostar plus (Германия).

Для электронномикроскопического исследования выделяли сенсомоторную область коры большого мозга (поля Fpa и Fpp) с использованием стереотаксических атласов. Затем кусочки сенсомоторной коры (по пять из каждого полушария) постфиксировали в 2%-м растворе OsO_4 , дегидратировали в

спиртах восходящей концентрации, заливали в смесь эпон-аралдит и резали на ультратоме LKB-4 (Швеция) на полутонкие срезы с последующей окраской 0,1%-м толудиновым синим и ультратонкие срезы, которые помещали на медные сетки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

На парафиновых срезах, окрашенных крезильным фиолетовым, подсчитывали процент нейронов с очаговым и тотальным хроматолизом, гиперхромных и пикноморфных нейронов в слоях II, IV, V коры большого мозга на 500 нервных клеток каждого слоя от каждого животного, численную плотность нейронов в единице плоскости среза (N_s), среднее количество нейронов, общей суммарной глии и перинейроглии в окулярной рамке $0,029 \text{ мкм}^2$ и высчитывали глионейрональный индекс (ГНИ). На электронных микрофотографиях с помощью программы ImageJ (NIH, США) высчитывали удельную суммарную площадь митохондрий, эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи (КГ), вакуолей и липофусцина нейронов V слоя.

Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с последующими парными сравнениями при помощи критерия Манна – Уитни. Для учета множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, скорректированный уровень значимости составил 0,01 при исходном уровне значимости 0,05. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате ишемии численная плотность нейронов в IV и V слоях коры снижалась на 29 и 22% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с ложнооперированными животными. При этом также значительно снижается численная плотность общей глии, однако показатель численной плотности перинейроглии остается на уровне контрольных значений, что говорит о выраженности прогрессивно-пролиферативных глиальных реакций. Исследование глионейрональных взаимодействий показало, что у животных контрольной группы в IV и V слоях коры больших полушарий происходит статистически значимое увеличение ГНИ на 19 и 35% соответственно ($p < 0,05$; табл. 1).

Нормализации цитоархитектоники исследуемых областей мозга способствовал п-тирозол (20 мг/кг), о чем свидетельствовала сохранность численной плотности нейронов и глии IV и V слоя коры на уровне значений ложнооперированных крыс, при этом наблюдалась нормализация показателя ГНИ (см. табл. 1).

Таблица 1

Количественная характеристика глионейронального комплекса слоев II, IV и V затылочной доли коры большого мозга крыс с экспериментальной тотальной ишемией и реперфузией головного мозга на фоне введения п-тирозолов, Me (Q_1-Q_3)					
Группа животных		Численная плотность нейронов (на 1 мм ² среза)	Численная плотность обшей глии (на 1 мм ² среза)	Численная плотность перинейроглии (на 1 мм ² среза)	Глионейрональный индекс
Ложно-оперированные	II слой коры	2142,39 (2095,67–2151,71)	1040,54 (1025,03–1133,89)	385,24 (377,46–409,11)	0,18 (0,18–0,19)
	IV слой коры	2149,61 (2140,12–2171,22)	1195,64 (1195,58–1208,57)	352,37 (348,87–371,53)	0,17 (0,16–0,17)
	V слой коры	1972,8 (1872,8–2041,46)	975,17 (969,45–982,54)	294,44 (259,73–316,58)	0,13 (0,13–0,19)
Контроль	II слой коры	2028,16 (1916,77–2132,14)	922,28* (902,26–944,47)	373,29 (351,54–374,49)	0,18 (0,17–0,20)
	IV слой коры	1506,50 (1449,76–1675,83)*	844,18* (827,38–881,27)	329,14 (311,58–331,59)	0,21 (0,19–0,24)*
	V слой коры	1338,67 (1330,65–1338,81)*	976,68 (793,98–893,59)	276,30 (221,87–278,91)	0,20 (0,17–0,21)*
п-Тирозол	II слой коры	1992,51 (1991,98–2132,18)	999,29 (914,94–1171,46)	396,22 (373,93–429,14)	0,19 (0,18–0,22)
	IV слой коры	2116,55 (2092,19–2126,80)^	931,87 (931,53–966,87)	338,84 (325,37–369,45)	0,17 (0,15–0,18)
	V слой коры	1743,45 (1642,22–1748,28)^	1071,07 (1007,17–1078,49)	316,44 (316,43–316,45)	0,18*^ (0,18–0,19)

Здесь и в табл. 2, 3: * $p < 0,01$ по сравнению с показателями ложнооперированных животных; ^ – $p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольной группы.

Среди сохранившихся нейронов II, IV и V слоев изучаемой области коры больших полушарий крыс с ТТИГМ значительная часть подвергалась хроматолиту различной выраженности, а также изменениям по темному типу с пикнозом ядра и уменьшением объема цитоплазмы.

Количественный анализ показал, что во II и IV слоях коры контрольной группы животных были сильнее выражены хроматолитические повреждения нейронов, тогда как в V слое преобладает темный тип деструкции с пикнозом ядра и повышением ос-

миофлии цитоплазмы (табл. 2). Введение п-тирозолов после ишемии ослабляло развитие обратимых и необратимых изменений нейронов коры больших полушарий по сравнению с соответствующими величинами у крыс контрольной группы. Причем сохранность нейронов во всех исследуемых слоях была примерно одинакова, изучаемые показатели деструкции были в 1,5–2 раза ниже группы контроля ($p < 0,05$), но все же оставались значимо выше таковых значений в группе ложнооперированных животных (табл. 2).

Таблица 2

Морфологические изменения нейронов коры больших полушарий крыс различных экспериментальных групп, %, Me (Q_1-Q_3)					
Группа животных		Нейроны с очаговым хроматолитом	Нейроны с тотальным хроматолитом	Гиперхромные нейроны без сморщивания	Гиперхромные нейроны со сморщиванием
Ложно-оперированные	II слой коры	0,82 (0,82–0,88)	0,97 (0,83–1,11)	1,23 (0,94–1,34)	1,40 (1,02–1,57)
	IV слой коры	1,2 (0,39–1,26)	0,78 (0,42–0,88)	1,39 (1,32–1,41)	1,34 (1,31–1,62)
	V слой коры	2,23 (2,15–2,29)	0,47 (0,45–0,57)	10,06 (9,82–10,23)	4,66 (3,31–5,10)
Контроль	II слой коры	58,22* (54,27–59,36)	7,84* (7,17–10,23)	7,15* (6,88–8,91)	3,43* (2,57–3,85)
	IV слой коры	58,21* (58,11–58,40)	10,67* (9,15–11,81)	7,04* (6,94–8,45)	2,78* (2,36–3,04)
	V слой коры	12,91* (11,42–15,16)	3,36* (3,31–4,44)	13,88 (12,40–14,21)	7,41* (7,41–7,54)
п-Тирозол	II слой коры	42,57*^ (27,44–43,98)	3,45*^ (3,13–3,81)	7,77 (7,31–8,70)	2,67 (2,53–2,69)
	IV слой коры	35,02*^ (34,43–37,42)	4,94* (4,18–5,16)	9,11 (8,07–9,64)	1,90^ (1,65–2,12)
	V слой коры	10,63*^ (10,62–11,29)	2,55*^ (2,41–2,86)	6,59*^ (6,50–6,90)	4,94^ (4,53–5,76)

При электронномикроскопическом исследовании образцов животных с ТТИГМ наблюдается резкое уменьшение количества цистерн гРЭПС по всей площади, при этом встречаются единичные полисомы и

свободные рибосомы. Отмечается заметное уменьшение количества митохондрий, сохранившиеся митохондрии набухают, в них наблюдается просветление матрикса, деструкция крист. В значительной части

нейронов отмечается усиление процессов вакуолизации. Ядра сохранившихся нейронов нередко имеют неровный контур, отмечаются глубокие инвагинации кариолеммы, локальные расширения перинуклеарно-

го пространства. В части нейронов ядрышко увеличивается в размерах, что можно расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию нейронов в ответ на повреждение (рис. 1, *a*).

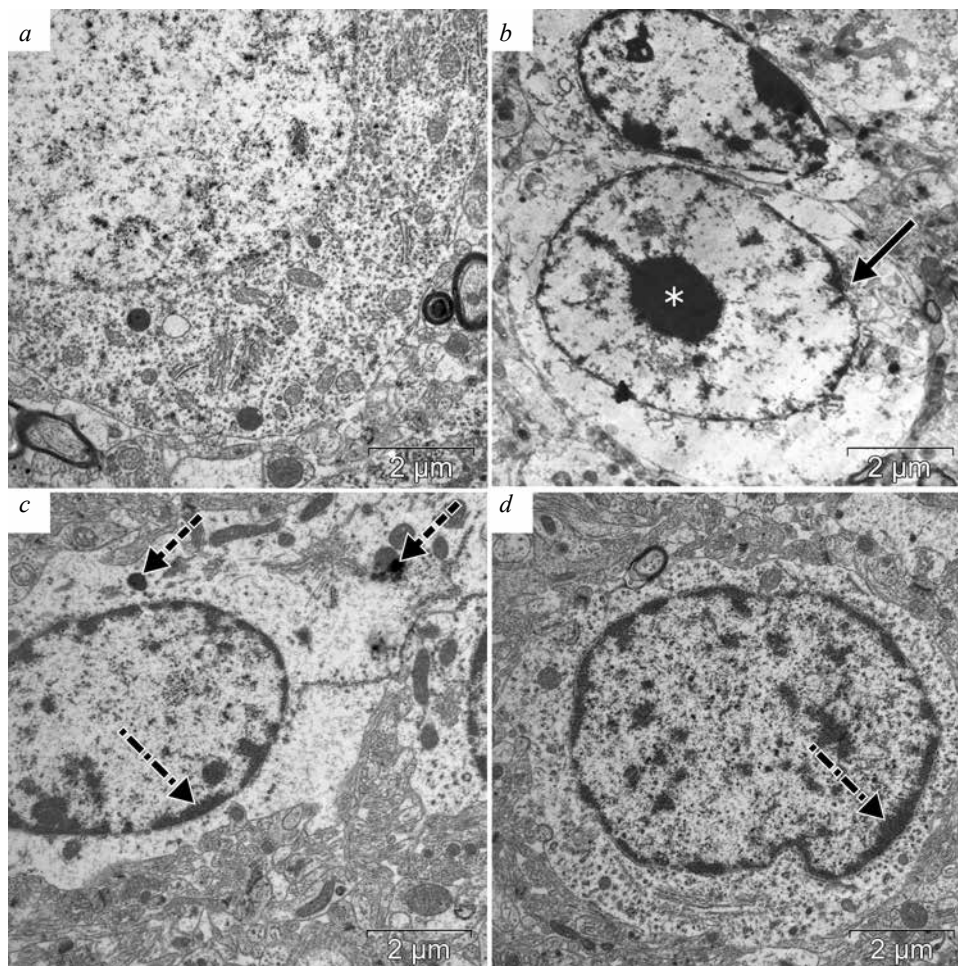


Рис. 1. IV слой коры больших полушарий крыс различных экспериментальных групп: *a* – неизмененный нейрон коры большого мозга крысы ложнооперированной группы; *b, c* – нейроны коры большого мозга крыс контрольной группы. Распад гранулярной ЭС, единичные ее фрагменты в цитоплазме (черные стрелки), появление гранул липофусцина (пунктирная стрелка), уплотнение ядрышка нейрона (звездочка), прикраевая фрагментация хроматина в ядре (стрелки точка-пунктир); *d* – нейрон коры большого мозга крыс опытной группы. Сохранность органелл, прикраевая конденсация хроматина в ядре (стрелки точка-пунктир). Электронограммы; $\times 4\,500$

Количественно в группе животных с ишемией-реперфузией наблюдается уменьшение удельного объема грЭПС в 4,4 раза, митохондрий – в 1,9 раза, КГ – на 21,4% от показателей ложнооперированных

животных ($p < 0,05$). В то же время было выявлено десятикратное повышение удельного объема липофусцина и лизосом, а также пятикратное увеличение удельного объема вакуолей ($p < 0,05$; табл. 3).

Таблица 3

Удельная площадь органелл в цитоплазме пирамидных нейронов V слоя коры больших полушарий крыс различных экспериментальных групп, %, $Me (Q_1-Q_3)$					
Группа животных	грЭПС	Митохондрии	Лизосомы	КГ	Вакуоли
Ложнооперированные	24,33 (19,52–27,21)	9,67 (8,72–11,51)	1,38 (1,12–1,72)	2,34 (2,15–3,29)	1,8 (1,6–2,3)
Контроль	5,48* (4,97–5,86)	5,09* (4,089–5,14)	13,9* (12,15–15,02)	1,84* (1,7–2,05)	8,82* (8,12–9,91)
п-Тирозол	10,15*^ (9,58–11,51)	6,85*^ (6,15–7,71)	7,1*^ (6,88–7,65)	1,86* (1,85–2,52)	8,9* (8,1–9,65)

Введение п-тирозола крысам после ТТИГМ в значительной степени препятствует развитию описанных выше ультраструктурных нарушений нейронов. Удельный объем органелл остается выше, чем в группе контроля в 1,9 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$), но в 1,6 раза ниже, чем в группе ложнооперированных животных. Так, п-тирозол препятствует накоплению в перикарионах липофусцина и лизосом, удельный объем которых почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 3, $p < 0,05$).

Гибель нейронов при ТТИГМ способствует активации перинеуроглии, в цитоплазме которой отмечается появление многочисленных вакуолей и фагосом, миелиноподобных телец. Часто на препаратах можно увидеть погружение в нейроны глиальных клеток-сателлитов, что указывает на начало нейронафагии. Отмечается активация микроглии: клетки теряют свои отростки, округляются, в ядре хорошо различимо ядрышко, в цитоплазме отмечается сильное развитие комплекса Гольджи и, следовательно, вакуолярного аппарата (рис. 2).

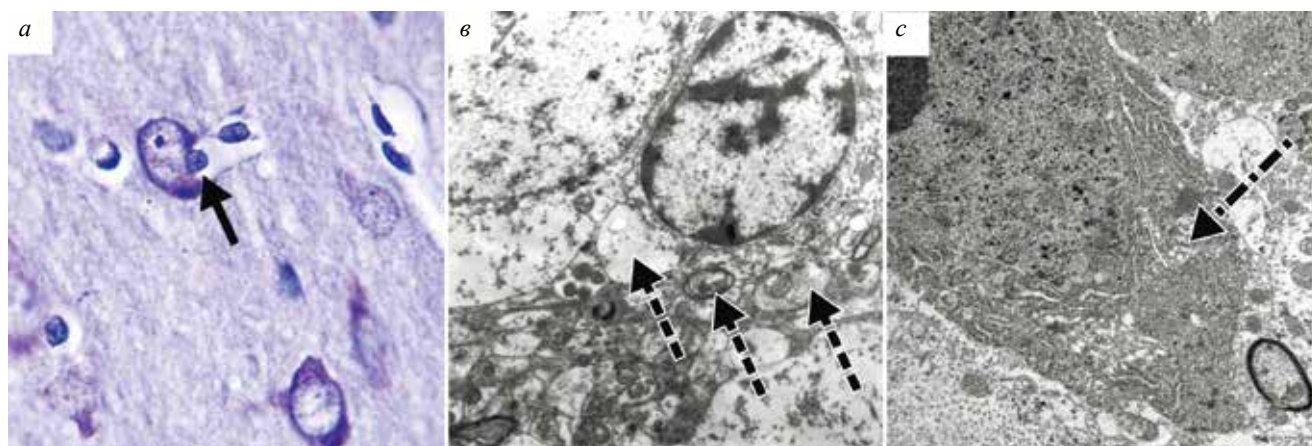


Рис. 2. Нейроглиальные взаимодействия в коре больших полушарий крыс с тотальной транзиторной ишемией головного мозга: а – нейронафагия – погружение сателлитного глиоцита в цитоплазму нейрона (стрелка). Окраска метиленовым синим по методу Ниссля, $\times 1\,000$; б – вакуоли, фагосомы, миелиноподобные тельца в цитоплазме глиоцита (пунктирные стрелки); в – активированный микроглиоцит (стрелка точка-пунктир). Электронограммы; $\times 5\,000$

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное исследование II, IV и V слоев сенсомоторной коры крыс на модели ТТИГМ выявило существенные изменения структуры и численности нейронов и глии при расстройстве гемодинамики. В нейронах обнаружены гиперхромия, хроматолиз разной степени, отмечена постишемическая гибель нейронов. Очаговый хроматолиз к пятым суткам проявлялся периферическим и сегментарным растворением хроматофильной субстанции, что является наиболее типичной реакцией на гипоксию [8]. Тотальный хроматолиз характеризовался равномерным растворением глыбок по перикариону и дендритам, а крайняя стадия («клетки-тени») расценивается как необратимая деструкция [9]. По данным различных авторов, гиперхромия может быть как следствием усиления ядерно-цитоплазматического транспорта РНК, так и признаком подавления синтеза белка, что совпадает с развитием гидролитических процессов и свидетельствует о необратимом повреждении нейронов [8].

Электронная микроскопия подтвердила данные морфометрии: после ТТИГМ в нейронах V слоя про-

исходила дегрануляция грЭПС, наблюдалось расширение цистерн ЭПР и КГ, деструкция мембранных органелл с формированием вакуолей, что количественно выражалось в снижении удельного объема грЭПС, митохондрий и КГ, увеличении удельного объема липофусцина, лизосом и вакуолей. Цистерны КГ в сохранившихся нейронах были расширены и фрагментированы, возрастало число лизосом, липидных включений и липофусцина, что подтверждается и на других моделях ТТИГМ [10–12].

Глионейрональное взаимодействие в норме поддерживает аксональную проводимость и синаптическую передачу [13]. В исследовании выявлена прогрессивная реакция нейроглии: рост ГНИ, усиление контактов нейронов с телами и отростками глиальных клеток, увеличение числа клеток-сателлитов, что характерно для начальной стадии постишемического состояния [8]. При этом численная плотность глии у крыс контрольной группы снижалась, что отражает гибель, прежде всего, астроглиоцитов.

Окислительный стресс при ишемии-реперфузии повреждает мембраны эритроцитов и эндотелия, нарушая микроциркуляцию и доступность кислорода

для тканей [14]. Описанные ранее антиоксидантные эффекты п-тирозола при ишемии головного мозга [5] могут объяснять нейропротекцию и в условиях ТТИГМ. Введение п-тирозола уменьшало численные потери нейронов во всех слоях, снижало очаговый и тотальный хроматолиз во II и IV слоях и долю пикноморфных нейронов в V слое. Аналогично при фокальной ишемии п-тирозол снижал уровень свободных радикалов, препятствовал некрозу и апоптозу, уменьшал размер «инсультного ядра» и увеличивал выживаемость нейронов в префронтальной коре и гиппокампе [15].

На ультраструктурном уровне отмечалась сохранность грЭПС, митохондрий и меньшее количество лизосом по сравнению с контрольной группой. Помимо антиоксидантного действия, важны гемореологические свойства п-тирозола: повышение деформируемости и снижение агрегации эритроцитов, уменьшение вязкости крови и плазмы [16], что, вероятно, улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода, снижая деструкцию нейронов и глиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, п-тирозол обладает нейропротективной активностью, уменьшая численные потери нейронов коры больших полушарий, а также снижая долю нейронов с патоморфологическими изменениями после глобальной церебральной ишемии-реперфузии благодаря сохранности мембранных оргanelл в нейронах, нормализации глио-нейрональных взаимоотношений и улучшению микроциркуляции. Продemonстрированная нами в доклинических испытаниях эффективность п-тирозола при ишемии-реперфузии головного мозга является важной предпосылкой для проведения клинического исследования препарата в терапии ишемических поражений ЦНС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;17;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Sekhon M.S., Ainslie P.N., Griesdale D.E. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Crit. Care*. 2017;21(1):90. DOI: 10.1186/s13054-017-1670-9.
- Dammavalam V., Lin S., Nessa S., Daksla N., Stefanowski K., Costa A., Bergese S. Neuroprotection during thrombectomy for acute ischemic stroke: a review of future therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):891. DOI: 10.3390/ijms25020891.
- George P.M., Steinberg G.K. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. *Neuron*. 2015;87(2):297–309. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.041.
- Plotnikov M.B., Plotnikova T.M. Tyrosol as a neuroprotector: strong effects of a “weak” antioxidant. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;19(4):434–448. DOI: 10.2174/1570159X18666200507082311.
- Neuhaus A.A., Couch Y., Hadley G., Buchan A.M. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility. *Brain*. 2017;140(8):2079–2092. DOI: 10.1093/brain/awx126.
- Atochin D.N., Chernysheva G.A., Aliev O.I., Smol'yakova V.I., Osipenko A.N., Logvinov S.V. et al. An improved three-vessel occlusion model of global cerebral ischemia in rats. *Brain Res. Bull.* 2017;132:213–221. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.06.005.
- Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. М.: Медицина, 1979:167.
- Ярыгин Н.Е. Патологические и приспособительные изменения нейрона. М.: Медицина, 1973:190.
- Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* 2004;29(11):1943–1949. DOI: 10.1007/s11064-004-6869-x.
- Rafols J.A., Daya A.M., O'Neil B.J., Krause G.S., Neumar R.W., White B.C. Global brain ischemia and reperfusion: Golgi apparatus ultrastructure in neurons selectively vulnerable to death. *Acta Neuropathologica*. 1995;90(1):17–30. DOI: 10.1007/BF00294455.
- Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфологические изменения в теменной коре крыс после субтотальной ишемии головного мозга и на фоне введения L-NAME. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(1):14–20. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.1.14.
- Hatton G.I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Advances in Physiology Education*. 2002;26(4):225–237. DOI: 10.1152/advan.00038.2002.
- Stoltz J.F., Donner M. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* 1991;43:41–49.
- Bu Y., Rho S., Kim J., Kim M.Y., Lee D.H., Kim S.Y. et al. Neuroprotective effect of tyrosol on transient focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* 2007;414(3):218–221. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.08.094.
- Осипенко А.Н., Плотникова Т.М., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. Механизмы нейропротективного действия п-тирозола в условиях тотальной транзиторной ишемии-реперфузии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):65–72. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.03.015.

Вклад авторов

Жданкина А.А., Плотников М.Б. – разработка концепции и дизайна. Геренг Е.А., Акбашева О.Е. – методология исследования. Чернышева Г.А., Смольякова В.И. – постановка эксперимента. Осипенко А.Н. – анализ и интерпретация данных. Ласукова Т.В. – валидизация. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Тихоновская О.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Потапов А.В., Акбашева О.Е. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Жданкина Анна Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, annazhdank@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-7416>

Осипенко Антон Николаевич – ассистент, кафедра фармакологии, СибГМУ, г. Томск, osipenko-an@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4763-3214>

Чернышева Галина Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, bona2711@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6438-5734>

Смольякова Вера Ивановна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, light061265@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9501-4664>

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

Потапов Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, potapov.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0468-3959>

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

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

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

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>

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

Плотников Марк Борисович – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, mbr2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0548-6586>

(✉) Жданкина Анна Александровна, annazhdank@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.08.2025;
одобрена после рецензирования 16.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616.136.7:616.61-073.75-047.58
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-21-31>

Математическое моделирование структуры внутрипочечного артериального русла с помощью регрессионных моделей и графовой нейронной сети

Зенин О.К.¹, Горбаченко В.И.¹, Грибков Д.Н.¹, Сергиенко А.А.¹, Ilias Miltiadis²

¹ Пензенский государственный университет (ПГУ)
Россия, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

² Университет Палермо
Италия, 90133, г. Палермо, ул. Пиацца Марина, 61

РЕЗЮМЕ

Цель – разработать модели для численного моделирования диаметров и длин сегментов бифуркаций – структурных единиц внутрипочечного артериального русла (ВАР).

Материалы и методы. Исследование основано на ранее полученных морфометрических данных о структуре 9 642 артериальных бифуркаций (АБ) 60 коррозионных препаратов ВАР. Артериальная бифуркация – участок ВАР, состоящий из проксимального артериального сегмента (АС) (D), двух дистальных АС (с большей (d_{max}) и меньшей (d_{min}) величиной внутреннего диаметра) и точки ветвления. Для численного моделирования диаметров (АС) использовали регрессионные модели, для моделирования длин АС – графовую нейронную сеть внимания (GAT).

Результаты. Разработаны модели, которые демонстрируют высокую точность прогнозирования: для диаметров АС с d_{max} обучающий набор достиг значения $R^2 = 0,89$, для АС с d_{min} – $R^2 = 0,8$. Для длины АС с d_{max} обучающий набор достигал значения $R^2 = 0,75$, а тестовый набор – $R^2 = 0,74$; для длины АС с d_{min} обучающий набор достиг значения $R^2 = 0,77$, а тестовый набор – $R^2 = 0,73$.

Заключение. Предложенные модели могут быть использованы для численного моделирования структуры ВАР и оценки адекватности почечного кровоснабжения.

Ключевые слова: внутрипочечное артериальное русло, артериальная бифуркация, численное моделирование, нейронные сети

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

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

Для цитирования: Зенин О.К., Горбаченко В.И., Грибков Д.Н., Сергиенко А.А., Ilias Miltiadis. Математическое моделирование структуры внутрипочечного артериального русла с помощью регрессионных моделей и графовой нейронной сети. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):21–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-21-31>.

Mathematical modeling of the intrarenal arterial bed structure using regression models and a graph neural network

Zenin O.K.¹, Gorbachenko V.I.¹, Gribkov D.N.¹, Sergienko A.A.¹, Ilias Miltiadis²

¹ Penza State University (PSU)

40 Krasnaya St., 440026 Penza, Russian Federation

² The University of Palermo

61 Piazza Marina St., 90133 Palermo, Italy

ABSTRACT

The aim was to develop models for numerical modeling of the diameters and lengths of bifurcation segments, structural units of the intrarenal arterial bed (IAB).

Materials and methods. The study is based on previously obtained morphometric data on the structure of 9,642 arterial bifurcations (AB) of 60 corrosion casts of the IAB. AB is a section of the IAB consisting of a proximal arterial segment (AS) (D), two distal AS (with a larger (d_{max}) and smaller (d_{min}) internal diameter) and a branching point. Regression models were used for numerical modeling of the AS diameters, while a graph attention network (GAT) was used for the lengths of AS.

Results. The developed models demonstrate high prediction accuracy: for AS diameters with a larger value (d_{max}), the training set reached an R^2 value of 0.89, for AS with a smaller value (d_{min}) – $R^2 = 0.8$. For the length of the AS with a larger diameter, the training set reached an R^2 value of 0.75, and the test set reached an R^2 value of 0.74; for the length of the AS with a smaller diameter, the training set reached an R^2 value of 0.77, and the test set reached an R^2 value of 0.73.

Conclusion. The proposed models can be used for numerical modeling of the IAB structure and assessment of the adequacy of renal blood supply.

Key words: intrarenal arterial bed, arterial bifurcation, numerical modeling, neural networks

Conflict of interest. The authors declare no apparent 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 research.

For citation: Zenin O.K., Gorbachenko V.I., Gribkov D.N., Sergienko A.A., Ilias Miltiadis. Mathematical modeling of the intrarenal arterial bed structure using regression models and a graph neural networks. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):22–32. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-22-32>.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность заболеваний почек неуклонно увеличивается с каждым годом [1–3]. В последнее время концепция 4P – персонализация, прогнозирование, профилактика и участие (participation) – приобретает все более важное значение для современной медицины, в том числе и для борьбы с почечной патологией [4]. Современные цифровые технологии визуализации *in vivo* предлагают новые возможности для диагностики [5, 6]; прогнозирования результатов ангиопластики [7]; решения педагогических задач, связанных с анатомией и патологией внутрипочечного артериального русла (ВАР) [8, 9]. Несмотря на большое количество работ, эти проблемы остаются нерешенными, что, по нашему мнению, во многом связано с отсутствием цифровой модели, адекватно описывающей структуру ВАР.

Ранее предпринимались попытки численного моделирования и создания цифровой модели ВАР, описывающей ее структуру как фрактальную систему, состоящую из артериальных бифуркаций (АБ), в состав которой входят материнский (D) и два дочерних артериальных сегмента (АС): с большим (d_{max}) и меньшим (d_{min}) внутренними диаметрами. Впервые этот вопрос был рассмотрен в докторской диссертации немецкого анатома и эмбриолога Вильгельма Ру (Wilhelm Roux) [10]. На основании своих наблюдений он пришел к выводу, что структура АБ напоминает форму струи жидкости, вытекающей из отверстия трубки. Он первым установил связь между углом ветвления АБ и диаметрами просветов материнского и его дочерних АС [10]. Впоследствии этот вопрос изучали С.Д. Мюррей [11], Х.Б.М. Уйлингс [12], М. Кретовски М. и соавт. [13], Ф. Кассо и соавт. [14], П. Бланко и соавт. [15], Т. Фредрих

и соавт. [16], Ф.М. Кашкули и соавт. [17] и П. Ли и соавт. [18].

Тем не менее адекватное количественное (цифровое) описание ВАР остается нерешенной задачей по двум основным причинам: во-первых, русло охватывает широкий диапазон масштабов диаметров АС – от нескольких микрометров до нескольких миллиметров [19], что незаслуженно игнорируется большинством авторов; во-вторых, сложность визуализации и получения надежных сведений о длинах АС, что крайне необходимо для их численного моделирования.

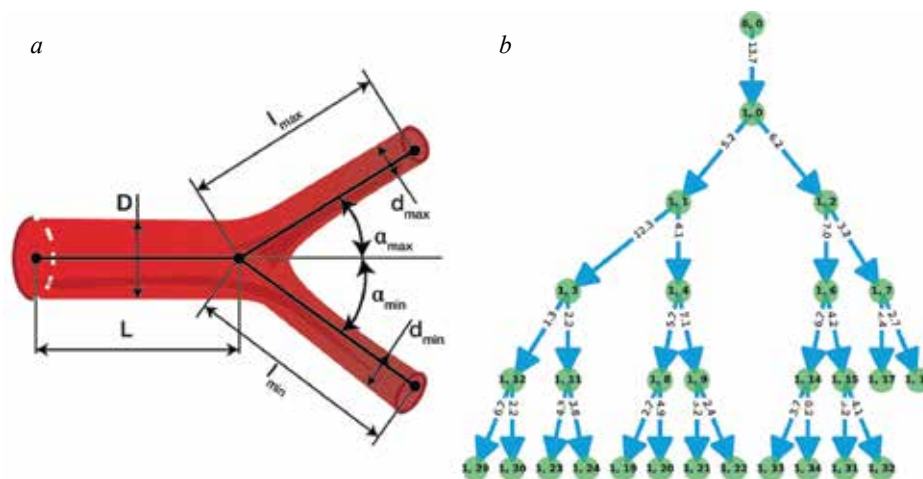


Рис. 1. Схема ВАР как фрактальной системы: *a* – схема АБ ВАР; *b* – графическое представление протокола; 1 – в узлах графа указаны уникальные номера, а ребра – длины АС. D – диаметр проксимального сегмента; d_{max} – диаметр дистального сегмента с большим значением; d_{min} – диаметр дистального сегмента с меньшим значением; L – длина проксимального сегмента; l_{max} – длина дистального сегмента с большим диаметром; l_{min} – длина дистального сегмента с меньшим диаметром; α_{max} – угол ветвления между дистальным сегментом с большим диаметром и проксимальным сегментом; α_{min} – угол ветвления между дистальным сегментом с меньшим диаметром и проксимальным сегментом

В исследование были включены 9 642 АБ ВАР, расположенные на 22 уровнях деления (i) 60 коррозионных препаратов ВАР. Артериальные бифуркации были разделены: на две группы по половому признаку – принадлежащие ВАР мужчин или женщин; две возрастные группы – принадлежащие ВАР лиц 2-го периода среднего возраста (мужчины от 36 до 60 лет, женщины от 36 до 55 лет) и пожилого возраста (мужчины от 61 до 75 лет, женщины от 56 до 75 лет) (Классификация АПН СССР (1965)); а также на АБ, принадлежащие коррозионным препаратам ВАР левой и правой почки. Предыдущие исследования говорят о морфологических отличиях артериального русла почек у лиц разного пола [21], а также левой и правой почки [22].

Для численного описания такой структуры использовали следующие показатели: i – порядковый номер уровня деления – новообразованного ряда АС; D – диаметр материнского проксимального АС, находящегося на исходном уровне деления; d_{max} – диаметр дочернего дистального АС с большим зна-

Чель статьи: разработать модели для численного моделирования диаметров и длин сегментов бифуркаций – структурных единиц ВАР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили ранее полученные результаты морфометрии 60 коррозионных препаратов ВАР [20]. Эта технология позволяет измерять АС с внутренним диаметром от 0,1 мм с точностью 0,01 мм. ВАР рассматривали как фрактальную систему, состоящую из взаимосвязанных АБ (рис. 1, *a*, *b*).

чением; d_{min} – диаметр дочернего дистального АС с меньшим значением; L – длина материнского проксимального АС, находящегося на исходном уровне деления расстояние между ближайшими точками разветвления; l_{max} – длина дочернего дистального АС с большим диаметром; l_{min} – длина дочернего дистального АС с меньшим диаметром.

Для диаметров сегментов АБ ВАР были произведены расчеты и сравнения нескольких вариантов моделей регрессии. Формальное описание модели в статистике предполагает наличие наблюдений – совокупности всех измеренных пар признаков – отклик, выражающимися в виде $\{(x_i, y_i)\}_{(i=1)}^n$, где вектор наблюдения x_i – это один элемент выборки. В нашем случае это одна строка имеющейся базы данных [20], где i – индекс наблюдения, x_i – значение предиктора (признака) для i -го наблюдения, y_i – значение отклика для данного наблюдения.

При применении модели простой линейной регрессии вектор наблюдения содержит только один

элемент x_i . С математической точки зрения простая линейная регрессия имеет вид $y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$, где α – интерцепт (свободный член), общий для всех наблюдений, который не зависит от x ; β – коэффициент наклона, описывающий, как в среднем меняется y при изменении x на одну единицу, предполагается, что связь линейная (прямая); ε_i – случайная ошибка (шум), т.е. часть вариации y , не объясненная линейной зависимостью.

Задача регрессии решалась методом наименьших квадратов. Точность каждого предсказанного значения измеряется квадратом его остатка (вертикальным расстоянием между точкой набора данных и построенной линией), а цель метода наименьших квадратов состоит в том, чтобы свести сумму этих квадратов отклонений к минимуму. В случае простой линейно регрессии метод наименьших квадратов приводит к системе двух линейных уравнений, решением которых являются коэффициенты α и β .

Также применялась множественная линейная регрессия, отличающаяся использованием вместо вектора признаков $x_i = [x_{i1} \ x_{i2} \dots \ x_{ip}]^T$ для p признаков.

Тогда уравнение регрессии имеет вид $y_i = \sum_{j=0}^p a_j x_{ji}$, где $x_{0i} = 1$. В матричной форме уравнение регрессии имеет вид $\mathbf{X}\mathbf{a} = \mathbf{y}$, где $\mathbf{y} = [y_1 \ y_2 \dots \ y_n]^T$ – вектор значений зависимой переменной, $\mathbf{T}$ – символ транспонирования, $\mathbf{a} = [a_1 \ a_2 \dots \ a_k]^T$ – вектор коэффициентов регрессии,

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1k} \\ 1 & x_{21} & \dots & x_{2k} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 1 & x_{n1} & \dots & x_{nk} \end{bmatrix}$$

– матрица независимых переменных (матрица плана).

В современных библиотеках уравнение регрессии решается методом сингулярного разложения, а не методом наименьших квадратов.

Кроме того, была предпринята попытка использования полиномиальной регрессии степени 2 и 3. Она представляет собой линейную модель в пространстве расширенных базисных признаков, полученных путем возведения исходных переменных в степень и перемножения их между собой. С математической точки зрения общий вид полиномиальной регрессии будет представляться в виде записи $y = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x^2 + \dots + \beta_n x^n + \varepsilon$, где y – зависимая переменная отклик, β_n – неизвестные члены, ε – шум, n – степень полинома. В общей матричной форме $\vec{y} = \mathbf{X}\vec{\beta} + \vec{\varepsilon}$, решение: $\hat{\vec{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \vec{y}$.

Для регрессионного моделирования диаметров исходные данные были разбиты в пропорции трени-

ровочные: 7 710, тестовые: 1 930 (80 и 20% от всего набора соответственно). В простом линейном регрессионном подходе в качестве единственного предиктора использовался диаметр родительского сегмента. Для всех остальных моделей использовали полный набор признаков, включавший в себя диаметр родительского сосуда, пол, возраст и уровень деления.

Для проверки качества результатов были выбраны следующие метрики. R^2 – коэффициент детерминации: близко к 1 – модель почти полностью объясняет вариацию, 0 – модель не лучше среднего, меньше 0 – модель хуже, чем простое предсказание среднего. Формула состоит из отношения суммы квадратов остатков и общей суммы квадратов, вычитенных из единицы:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2},$$

где y_i – фактические значения, $\hat{y}_i$ – предсказанные значения, $\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i$ – среднее значение наблюдаемых данных.

Для оценки точности прогнозирования применялись метрики RMSE и MAE. RMSE – это корень квадратный из среднеквадратичной ошибки, измеряется в тех же единицах, что и целевая переменная. Формула:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2},$$

где n – количество наблюдений, $\hat{y}_i$ – прогнозируемое значение. MAE – средняя абсолютная ошибка, менее чувствительная к выбросам, чем RMSE:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i|.$$

Модели реализованы на языке Python версии 3.11.11 в программной среде Ubuntu 24.04 с использованием библиотеки scikit-learn версии 1.7.2. Визуализация прогнозов выполнена с помощью библиотеки matplotlib версии 3.10.6. Для прогнозирования l_{max} и l_{min} были использованы те же модели линейной регрессии, что и для d_{max} и d_{min} . Единственное изменение для простой линейной регрессии – исследовалась зависимость дочерних длин от единственного предиктора L – длины сосуда, а для множественной регрессии и полиномиальной регрессии набор признаков расширился параметрами для d_{max} и d_{min} .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Математическое моделирование АБ как структурного элемента фрактальной системы ВАР является непростой задачей. Для построения точной цифровой модели АБ были одновременно решены

четыре задачи. А именно определены: 1) диаметры d_{max} дистальных АС с большими значениями; 2) диаметры d_{min} дистальных АС с меньшими значениями; 3) длины l_{max} дистальных АС с большими диаметра-

ми; 4) длины l_{min} дистальных АС с меньшими диаметрами.

Результаты вычислений для d_{max} и d_{min} представлены в табл. 1 и на рис. 2, а.

Таблица 1

Модель/метрики	Предсказание d_{max}			Предсказание d_{min}		
	R^2	RMSE, мм	MAE, мм	R^2	RMSE, мм	MAE, мм
Линейная регрессия	0,87	0,21	0,15	0,78	0,22	0,15
Множественная линейная регрессия	0,87	0,21	0,15	0,78	0,21	0,14
Полиномиальная 2-й степени регрессия	0,88	0,20	0,15	0,78	0,21	0,14
Полиномиальная 3-й степени регрессия	0,83	0,24	0,17	0,75	0,23	0,16

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: d_{max} – диаметр дочернего дистального АС с большим значением; d_{min} – диаметр дочернего дистального АС с меньшим значением; R^2 – коэффициент детерминации; RMSE – корень квадратный из среднеквадратичной ошибки; MAE – средняя абсолютная ошибка.

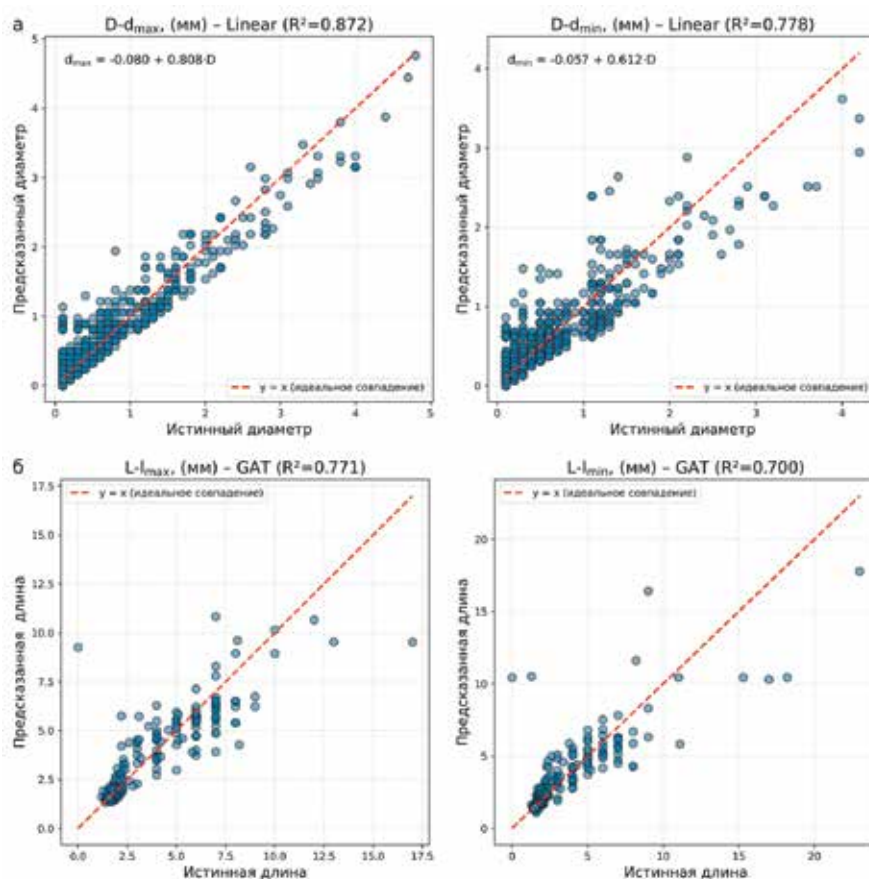


Рис. 2. Графики предсказанные/истинные для: а – простой линейной регрессии для d_{max} и d_{min} уравнения связи: $d_{max} = -0,080 + 0,808D$ ($R^2 = 0,87$) и $d_{min} = -0,057 + 0,612D$ ($R^2 = 0,77$); б – графовая нейронная сеть внимания GAT для l_{max} и l_{min} : коэффициент детерминации для l_{max} – $R^2 = 0,77$ и l_{min} – $R^2 = 0,70$

Как следует из приведенного (см. табл. 1 и рис. 2, а), все модели показывают хорошие результаты ($R^2 \geq 0,70$). Лучшие результаты показывают оба варианта линейной регрессии и полиномиальной регрессии второй степени. Модели полиномиальной регрессии третьей степени переобучаются: R^2 падает до 0,83 (для d_{max}) и 0,75 (для d_{min}), а RMSE возрастает примерно на 10–15% (табл. 1).

Результаты вычислений для l_{max} и l_{min} представлены в табл. 2.

Результаты регрессионного анализа показывают, что для простой линейной регрессии зависимость слишком сложная для обнаружения. По мере усиления архитектуры регрессий результаты улучшаются, но даже для полиномиальной регрессии второй и третьей степени результаты R^2 не превышают 58%.

Таблица 2

Показатели качества моделей для предсказания l_{max} и l_{min}						
Модель/метрики	Предсказание l_{max}			Предсказание l_{min}		
	R^2	RMSE, мм	MAE, мм	R^2	RMSE, мм	MAE, мм
Линейная регрессия	0,55	1,43	0,93	0,42	1,48	0,88
Множественная линейная регрессия	0,57	1,40	0,90	0,51	1,35	0,86
Полиномиальная 2-й степени регрессия	0,58	1,38	0,85	0,55	1,31	0,79
Полиномиальная 3-й степени регрессия	0,56	1,41	0,85	0,56	1,30	0,77

Примечание. Здесь и в табл. 3: l_{max} – длина дочернего дистального АС с большим диаметром; l_{min} – длина дочернего дистального АС с меньшим диаметром.

В связи с этим предлагается использовать нейронные сети, которые могут аппроксимировать произвольно сложные функции [23] и улавливать скрытые зависимости между переменными, недоступные стандартным регрессорам [24].

Это явилось предпосылкой использования нейросетевого подхода для решения данных задач. Первой использованной архитектурой была основа и прародитель всех других сетей – многослойный перцептрон [24]. Преимуществами многослойного перцептрона являются простота реализации, быстрое обучение и легкое встраивание в рабочий пайплайн (так же, как и в регрессорах). Основным недостатком является отсутствие учета структуры входящих данных (к примеру, временная или графовая).

Основная идея многослойного перцептрона – каждый нейрон слоя l соединен со всеми нейронами предыдущего слоя $l-1$. Такая связь задает линейное преобразование, за которым обычно следует нелинейная активация, что с математической точки зрения можно представить как $z^{(l)} = W^{(l)}a^{(l-1)} + b^{(l)}$, $a^{(l)} = f(z^{(l)})$, где $W^{(l)}$ – матрица весов слоя l , $b^{(l)}$ – вектор смещения слоя l , $f(z^{(l)})$ – нелинейная функция активации (ReLU, tanh, sigmoid и др.), $a^{(l-1)}$ – вектор активации предыдущего слоя, $a^{(l)}$ – вектор активации текущего слоя. Обучение MLP реализовано с помощью алгоритма обратного распространения ошибки, который вычисляет градиенты функции потерь по параметрам сети. Оптимизация параметров проводится методами стохастического градиентного спуска или его современными адаптивными вариантами, такими как Adam. Выбор функции потерь зависит от решаемой задачи, для регрессии часто используется MSE.

Следующей архитектурой была выбрана рекуррентная нейронная сеть LSTM [25] – сеть длительной кратковременной памяти. Выбор обусловлен тем, что сегменты сосудистой системы представлены в виде последовательностей, характеристики которых потенциально может прогнозировать LSTM. Главным достоинством LSTM является сохранение длительной зависимости в памяти и устойчивость

к исчезающему градиенту (в отличие от обычных рекуррентных сетей). В применении к сосудистой структуре каждый отдельный сегмент АБ можно представить как временной ряд, где из большего сосуда вырастает дочерний сосуд, и т.д. В моделировании сосудистого русла аналогом шага временного ряда выступает уровень деления сосудистого русла.

В качестве недостатков LSTM следует отметить трудоемкость обучения и ограничение в распараллеливании. Основным преимуществом LSTM является способность эффективно запоминать информацию на протяжении многих шагов, решая проблему затухания градиента. Это позволяет сети выявлять долгосрочные зависимости в данных, что невозможно для обычных рекуррентных сетей. Это достигается за счет введения ячейки памяти, передающей информацию по шагам, и трех управляющих шлюзов, регулирующих поток информации. Шлюзы представляют собой полносвязные слои с сигмоидальными функциями активации, выдающими значения близкие к 0 («закрыт») и к 1 («открыт»).

На шаге t компоненты LSTM работают следующим образом. Шлюз забывания (Forget Gate) f_t определяет, какую долю информации из предыдущего состояния ячейки C_{t-1} необходимо «забыть». Шлюз забывания описывается выражением $f_t \sigma(W_f[h_{t-1}, x_t] + b_f)$, где $[h_{t-1}, x_t]$ – конкатенация предыдущего скрытого состояния h_{t-1} и текущего входа x_t , b_f – вектор смещений. Шлюз входа (Input Gate) $i_t = \sigma(W_i[h_{t-1}, x_t] + b_i)$ решает, какую часть новой информации обновить, а кандидат на обновление (Candidate Value) создает новые значения-кандидаты, которые могут быть добавлены в ячейку $\hat{c}_t = \tanh(W_c[h_{t-1}, x_t] + b_c)$. Обновление состояния ячейки (Cell State Update) производится путем комбинации забывания старой информации и добавления новой $c_t = f_t \odot c_{t-1} + i_t \odot \hat{c}_t$, где символ $\odot$ обозначает поэлементное умножение. Старая информация умножается на «забывающий» коэффициент, а новая – на «входной». Выходной шлюз (Output Gate) решает, какая часть обновленного состояния ячейки (c_t) будет использована для

формирования выходного сигнала $o_t = \sigma(W_o [h_{t-1}, x_t] + b_o)$. Новое скрытое состояние (Hidden State) формируется по формуле $h_t = o_t$

$$h_t = o_t \odot \tanh(c_t).$$

Обучение LSTM, как и других рекуррентных сетей, происходит с помощью алгоритма обратного распространения ошибки во времени (Back-Propagation Through Time, BPTT). Ключевой механизм LSTM, аддитивное обновление состояния через шлюзы, позволяет распространяться градиентам не затухая. Это дает сети возможность запоминать информацию на большом количестве шагов, поскольку модель сама обучается решать, когда «открывать» или «закрывать» шлюзы.

Для сравнения с многослойным перцептроном была избрана новая архитектура нейронных сетей, названной в честь Колмогорова – Арнольда KAN [26]. Архитектура сети KAN основана на теореме Колмогорова – Арнольда, утверждающей, что любую непрерывную функцию многих переменных можно представить как суперпозицию непрерывных функций одной переменной. Для входного вектора $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ KAN, решающая задачу регрессии для прогноза диаметров сосудов, описывается выражение

$$y = \sum_{j=1}^{2n+1} \Phi_j \left(\sum_{i=1}^n \varphi_{ij}(x_i) \right),$$

где φ_{ij} – В-сплайны (аппроксимирующие базисные функции), Φ_j – нелинейные функции выходного слоя (В-сплайны). Сеть имеет два слоя с активациями на ребрах, а не на узлах. В качестве функций активации используются В-сплайны с обучаемыми коэффициентами. Основным преимуществом сетей Колмогорова – Арнольда является высокая точность при меньшем количестве параметров.

Поскольку АС составляющие АБ в системе ВАР можно представить в виде графа, то для прогнозирования диаметров сосудов предложено использовать графовые нейронные сети (GAT) [27]. Наилучшие результаты были получены при использовании графовых нейронных сетей внимания [28]. В работе для реализации графовой сети внимания использовано специализированное расширение PyTorch для работы с графовыми нейронными сетями – PyTorch Geometric (PyG) [29].

Рассмотрим реализацию графовой нейронной сети внимания с учетом особенностей PyG. Граф на входе графовой нейронной сети представлялся двумя матрицами: матрицей вершин и матрицей смежности. Матрица вершин представляет собой конкатенацию (объединение) векторов (эмбеддингов), описывающих вершины. С учетом бифуркаций дли-

ны дочерних сосудов представлялись в эмбеддингах узлов, что позволило исключить матрицу ребер. Матрица смежности, как принято в теории графов, это бинарная матрица, в которой элемент (i, j) равен единице, если вершина i соединена с вершиной j . Так как матрица смежности является разреженной, то в PyG она представляется в виде массива ребер, содержащего индексы ребер графа.

Графовая многоголовая сеть внимания (Multi-Head Graph Attention Network) – это архитектура графовых нейронных сетей, в которой каждый узел графа обучается динамически взвешивать важность своих соседей одновременно в нескольких независимых проекциях пространства признаков («головах внимания»). Многоголовое внимание использует K независимых механизмов внимания («голов») параллельно для повышения стабильности и выразительности. Каждая голова k имеет собственные обучаемые матрицу весовых коэффициентов W^k размером $f \times f$, где f – размерность эмбеддингов узлов на входе слоя, и обучаемую матрицу внимания A_{att}^k размером $n \times n$, где n – количество узлов графа. Структура матрицы внимания совпадает со структурой матрицы смежности графа, но элементы матрицы смежности являются постоянными, равными 0 или 1, а элементы матрицы внимания – обучаемыми и учитывают различную степень влияния соседних узлов. Каждая голова внимания выполняет следующие операции (в PyG операции векторизованы и выполняются параллельно):

- линейное преобразование $H^k = XW^k$ для $k = 1, K$, где X – матрица входных эмбеддингов слоя размером $n \times f$;

- вычисление матриц внимания A_{att}^k ;

- агрегация $Z^k = A_{att}^k H^k$ для $k = 1, \dots, K$.

Результаты работы всех голов объединяются. Для скрытых слоев используется конкатенация $X' = \text{Concat}[\sigma(Z^1), \sigma(Z^2), \dots, \sigma(Z^K)]$, где σ – функция активации, обычно ReLU. Размерность выхода слоя сети при этом увеличивается $n \times (K \cdot f)$. В входном слое используется усреднение

$$X' = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \sigma(Z^k)$$

и размерность выхода сети становится равной размерности входного массива эмбеддингов. Так как решается задача регрессии, то в выходном слое используется линейная функция активации.

Эмбеддинги узлов одного слоя многоголовой графовой сети внимания учитывают свойства соседних узлов. Область восприятия (как далеко распространяется влияние) контролируется количеством слоев сети. Графовая сеть с m слоями будет агрегировать информацию от узлов на расстоянии до m переходов.

Для реализации нейронных сетей к вышеуказанной информации добавляется использование библиотеки cuda версии 12.8 вместе с библиотекой PyTorch для реализации нейросетей на python версии 2.7.0. Для реализации KAN использовалась библиотека Русан версии 0.0.2. В связи с ограничениями данной библиотеки обучение KAN было выполнено на CPU также с использованием библиотеки PyTorch. Для реализации графовой модели GAT использовалась библиотека PyTorch-Geometric версии 2.6.1 [29].

Каждая из четырех нейронных сетей была обучена на идентичном Data Set. Все сети использовали единый набор признаков: диаметр родителя, диаметр дочернего большего и меньшего АС, длина родительского АС, пол, возраст и уровень деления. Искомые данными были длины дочерних АС: большего и меньшего. Для каждой из обучаемой сети был использован оптимизатор Adam и валидация по MSE для ранней остановки, что предотвращает переобучение на тренировочном наборе. MLP представлен из одного скрытого слоя размерностью 128 с функцией активации ReLU, learning rate = 0,0005. LSTM представлена из четырех слоев, скрытых нейронов – 1 024, на выходе линейный слой для сжатия выходных данных в 1 нейрон, learning rate = 0,005. KAN состоит из двух скрытых слоев по два нейрона в каждом, размер сетки (количества «узлов» в каждой функции) равен 5, диапазон сетки от –5 до 5, learning rate = 0,01. GAT представлена двумя слоями с 1 024 нейронами, одной головкой внимания, learning rate = 0,001, угасание весов (L2 регуляризация) – 0,00001.

Графовые модели (GAT) демонстрируют наилучшее качество предсказаний как для максимальной длины АС ВАР (l_{max}) так и для минимальной (l_{min}). Это подтверждает идею о том, что взаимосвязи между отдельными АС играют ключевую роль в оценке морфологии сосудистой системы: на превосходит все остальные модели по всем метрикам; для GAT сохраняет лучшую способность к объяснению ($R^2 = 0,70$) и самый низкий MAE, но ее RMSE (1,46 мм) несколько выше, чем у MLP. Это может указывать на то, что при предсказании меньших длин (l_{min}) модель более чувствительна к «выбросам» в данных, тогда как MLP более стабилен в среднем; слабые результаты LSTM свидетельствуют о том, что в текущем наборе данных нет явно выраженной последовательной структуры, которую могла бы использовать рекуррентная архитектура.

Нейронные сети используют нелинейные преобразования, которые невозможно записать в виде фиксированных аналитических формул без полного раскрытия всех весов и смещений. Поэтому в статье представлено структурное описание моделей, их гиперпараметров и результаты, что полностью отвечает требованиям научной публикации и позволяет воспроизвести эксперимент. В нейронных сетях предсказание представляет собой последовательность матричных умножений и нелинейных функций активации с огромным числом параметров (весов и смещений). Записать их в виде нескольких формул бессмысленно; вместо этого публикуются архитектура, гиперпараметры и результаты метрик, что позволяет другим исследователям воспроизвести модель.

Результаты представлены в табл. 3 и на рис. 2, б.

Таблица 3

Результаты обучения нейронных сетей l_{max} и l_{min}						
Модель/метрики	Предсказание l_{max}			Предсказание l_{min}		
	R^2	RMSE, мм	MAE, мм	R^2	RMSE, мм	MAE, мм
Нейронная сеть MLP	0,61	1,32	0,79	0,61	1,21	0,73
Нейронная сеть LSTM	0,43	1,59	0,95	0,34	1,51	0,93
Нейронная сеть KAN	0,63	1,28	0,78	0,55	1,29	0,77
Нейронная сеть GAT	0,77	1,11	0,56	0,70	1,45	0,66

ОБСУЖДЕНИЕ

Две модели были обучены находить диаметры дочерних АС с большим и меньшим значениями. Для практической реализации можно использовать простые уравнения линейной регрессии: $d_{max} = -0,080 + 0,808 D (R^2 = 0,87)$ и $d_{min} = -0,057 + 0,612 D (R^2 = 0,77)$ (см. рис. 2, а). Две модели были обучены находить длину АС с большим и меньшим диаметрами, обе из которых решают задачу регрессии (см. рис.

2, б). Обучение использовало признаки, которые были явно известны или могли быть точно рассчитаны, включая следующие: текущий диаметр АС; диаметры АС с большими значениями; диаметры АС с меньшими значениями; уровень деления (i); пол; возрастная группа; текущая длина АС.

Исследования показали, что использование положения почки (т.е. правая или левая) ухудшает силу предсказания моделей. Использование длин АС с большими и меньшими значениями диаметров увеличи-

чивает точность прогнозирования модели, но эти характеристики нельзя использовать из-за их неопределенности при прогнозировании длин дистальных АС.

В результате экспериментов лучшим оказалась графовая сеть, состоящая из двух слоев GAT и двух голов внимания, реализованная в библиотеке PyTorch Geometric [29–31]. Лучшие результаты показал оптимизатор Adam [32] с параметрами $\text{learning rate} = 0,001$ и $\text{weight_decay} = 0,00001$. Переобучение контролировали путем мониторинга значений для тестовой выборки – при отсутствии улучшения показателя на дельту 0,01 в течении 100 эпох – обучение прекращали.

Для точного моделирования геометрии ВАР необходимо объединить разработанные модели нейронной сети для определения дистальных АС с максимальным и минимальным диаметрами. Результаты тестирования программы представляли в виде метрик качества обучения модели. Для оценки качества использовали коэффициент детерминации R^2 . Для длины дистального сегмента с большим диаметром обучающий набор достиг значения $R^2 = 0,75$, а тестовый набор достиг значения $R^2 = 0,74$. В качестве функции потерь использовали функцию среднеквадратической ошибки.

Аналогичные метрики и функции потерь использовали для длины дистального сегмента с моделью расчета меньшего диаметра. Обучающий набор достиг значения $R^2 = 0,77$, а тестовый набор достиг значения $R^2 = 0,73$. Результаты нашего исследования подтверждают, что использование GNN для моделирования АБ ВАР является многообещающим подходом. В частности, применение GAT продемонстрировало высокую точность прогнозирования, что согласуется с другими исследованиями в области моделирования сосудистой структуры [33, 34].

Полученные результаты совпадают с результатами предыдущих исследований, таких как исследование П. Бланко и соавт., которые показали, что цифровые модели и компьютерное моделирование могут точно описывать сосудистые русла. Однако, в отличие от этих работ, данное исследование сосредоточено на нейронных сетях, что позволяет рассматривать более сложные взаимосвязи между параметрами АС входящих в состав АБ. Более того, нейросетевой подход позволил впервые количественно прогнозировать модель структуры ВАР – определить значения длины АС для каждой АБ, что дает возможность провести более глубокое исследование и осуществить численное моделирование гемодинамики внутри ВАР.

Использование GAT дает несколько преимуществ по сравнению с традиционными методами моделирования. Во-первых, графовые сети учитывают

топологию ВАР, что имеет решающее значение для моделирования сложных бифуркационных структур [35]. Во-вторых, применение механизмов GAT позволяет более точно учитывать важность связей АС (ребер) и АБ (узлов) в графе, так как GAT вычисляет обучаемые коэффициенты внимания для каждого АС, которые определяют, насколько важна соседняя АБ для текущей, тем самым улучшая качество прогнозирования [28].

Несмотря на эти многообещающие результаты, исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, точность прогнозов зависит от качества исходных данных и параметров модели. Во-вторых, использование нейронных сетей требует значительных вычислительных ресурсов, что может ограничить их применение в клинической практике. Дальнейшие усовершенствования будут сосредоточены на использовании более точных данных и оптимизации алгоритмов обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были разработаны модели для численного моделирования диаметров и длин сегментов АБ – структурных единиц ВАР. Первый модуль, состоящий из двух уравнений регрессии, позволяет рассчитывать значения диаметров двух дочерних (дистальных) АС исходя из величины диаметра материнского (проксимального) АС. Второй модуль – графовая нейронная сеть внимания – позволяет рассчитывать значения длин двух дочерних (дистальных) АС исходя из величины длины материнского (проксимального) АС для определения длин сегментов АБ ВАР. Использование графовой сети внимания позволило достичь высокой точности прогнозирования, открыв новые возможности для клинических приложений, включая предоперационное моделирование и оценку адекватности почечного кровоснабжения.

Разработанная двух модульная модель может служить основой для создания методов численного прогнозирования объема и площади участка почки, который кровоснабжается данной артерией. Это поможет в планировании и проведении хирургических вмешательств, а также оценке их результатов. Дальнейшие усовершенствования будут направлены на использование более точных данных и оптимизацию алгоритмов обучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Borg R., Carlson N., Søndergaard J., Persson F. The growing challenge of chronic kidney disease: an overview of current knowledge. *Int. J. Nephrol.* 2023;9609266. DOI: 10.1155/2023/9609266.

2. Eckardt K.U., Delgado C., Heerspink H.J.L., Pecoits-Filho R., Ricardo A.C., Stengel B. et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023;104(5):888–903. DOI: 10.1016/j.kint.2023.05.013.
3. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R.J., Köttgen A., Levey A.S. et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158–169. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
4. Jenkins S.L., Ma'ayan A. Systems pharmacology meets predictive, preventive, personalized and participatory medicine. *Pharmacogenomics.* 2013;14(2):119–122. DOI: 10.2217/pgs.12.186.
5. Tsai S.H., Chu S.J., Chen S.J., Fan Y.M., Chang W.C., Wu C.P. et al. Acute renal infarction: a 10-year experience. *Int. J. Clin. Pract.* 2007;61(1):62–67. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01136.x
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
7. Heuer R., Gill I.S., Guazzoni G., Kirkali Z., Marberger M., Richie J.P. et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur. Urol.* 2010;57(2):223–232. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.023.
8. Pather N., Blyth P., Chapman J.A., Dayal M.R., Flack N.A.M.S., Fogg Q.A. et al. Forced disruption of anatomy education in Australia and New Zealand: an acute response to the Covid-19 pandemic. *Anat. Sci. Educ.* 2020;13(3):284–300. DOI: 10.1002/ase.1968.
9. Baptiste Y.M. Digital feast and physical famine: the altered ecosystem of anatomy education due to the Covid-19 pandemic. *Anat. Sci. Educ.* 2021;14(4):399–407. DOI: 10.1002/ase.2098.
10. Roux W. Ueber die verzweigungen der blutgefäße. *Eine morphologische Studie. Z Naturwiss.* 1878;12:205–266.
11. Murray C.D. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J. Gen. Physiol.* 1926;9(6):835–841. DOI: 10.1085/jgp.9.6.835.
12. Uylings H.B. Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bull. Math. Biol.* 1977;39(5):509–520. DOI: 10.1007/BF02461198.
13. Kretowski M., Rolland Y., Bézy-Wendling J., Coatrieux J.L. Physiologically based modeling of 3-D vascular networks and CT scan angiography. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2003;22(2):248–257. DOI: 10.1109/TMI.2002.808357.
14. Cassot F., Lauwers F., Fouard C., Prohaska S., Lauwers-Cances V. A novel three-dimensional computer-assisted method for a quantitative study of microvascular networks of the human cerebral cortex. *Microcirculation.* 2006;13(1):1–18. DOI: 10.1080/10739680500383407.
15. Blanco P.J., de Queiroz R.A., Feijóo R.A. A computational approach to generate concurrent arterial networks in vascular territories. *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.* 2013;29(5):601–614. DOI: 10.1002/cnm.2547.
16. Fredrich T., Welter M., Rieger H. Tumorcode: A framework to simulate vascularized tumors. *Eur. Phys. J. E. Soft Matter.* 2018;41(4):55. DOI: 10.1140/epje/i2018-11659-x.
17. Kashkooli F.M., Abazari M.A., Soltani M., Ghazani M.A., Rahmim A. A spatiotemporal multi-scale computational model for FDG PET imaging at different stages of tumor growth and angiogenesis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):10062. DOI: 10.1038/s41598-022-13345-4.
18. Li P., Pan Q., Jiang S., Yan M., Yan J., Ning G. Development of novel fractal method for characterizing the distribution of blood flow in multi-scale vascular tree. *Front. Physiol.* 2021;12:711247. DOI: 10.3389/fphys.2021.711247.
19. Montino Pelagi G., Regazzoni F., Huyghe J.M., Baggiano A., Ali M., Bertoluzza S. et al. Modeling cardiac microcirculation for the simulation of coronary flow and 3D myocardial perfusion. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2024;23(6):1863–1888. DOI: 10.1007/s10237-024-01873-z.
20. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620982 Российская Федерация. Количественная анатомия внутриорганного артериального русла почки человека : № 2021620806 : заявл. 27.04.2021 : опубл. 18.05.2021 / О.К. Зенин, А.В. Дмитриев, И.С. Милых, О.О. Юрченко; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет». EDN JDPUFN.
22. Колсанов А.В., Назарян А.К., Воронин А.С., Гелашвили О.А. Изучение вариантной анатомии почечных артерий с помощью КТ-ангиографии. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020;9(1):43–48. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-43-48
23. Liu C., Tan Z., He M. Overview of Artificial Intelligence in Medicine. In: Raz M., Nguyen T.C., Loh E. Artificial intelligence in medicine: applications, limitations and future directions. Singapore: Springer, 2022:23–34. DOI: 10.1007/978-981-19-1223-8_2.
24. Aggarwal C.C. Neural networks and deep learning: a textbook, 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing AG, 2023:553. DOI: 10.1007/978-3-031-29642-0_13.
25. Nielsen A. Practical time series analysis: prediction with statistics and machine learning. Sebastopol: O'Reilly Media, Inc., 2019:504.
26. Wu Y., Su T., Du B., Hu S., Xiong J., Pan D. Kolmogorov–Arnold network made learning physics laws simple. *J. Phys. Chem. Lett.* 2024;15(50):12393–12400. DOI: 10.1021/acs.jpclett.4c02589.
27. Wu L., Cui P., Pei J., Zhao L. Graph Neural networks: foundations, frontiers, and applications. Singapore: Springer Nature, 2022:725. DOI: 10.1007/978-981-16-6054-2.
28. Veličković P., Cucurull G., Casanova A., Romero A., Liò P., Bengio Y. Graph Attention Networks. Published as a conference paper at ICLR, 2018:12. arXiv:1710.10903v3 [stat.ML].
29. PyG documentation. URL: <https://pytorch-geometric.readthedocs.io/en/latest/#> (дата обращения: 12.02.2025).
30. Hagberg A.A., Schult D.A., Swart P.J. Exploring Network Structure, Dynamics, and Function using NetworkX. Proceedings of the 7th Python in Science Conference. Pasadena, CA USA. 2008:11–15. URL: <https://aric.hagberg.org/papers/hagberg-2008-exploring.pdf>
31. Harris C.R., Millman K.J., van der Walt S.J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D. et al. Array programming with

- NumPy. *Nature*. 2020;585(7825):357–362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2.
32. Kingma D.P., Ba J. Adam: A method for stochastic optimization. Published as a conference paper at the 3rd International Conference for Learning Representations, San Diego. 2017. DOI: 10.48550/arXiv.1412.6980.
33. Zhang S., Yang G., Qian J., Xiaomei Zh., L J., Li Pu. et al. A novel 3D deep learning model to automatically demonstrate renal artery segmentation and its validation in nephron-sparing surgery. *Front. Oncol.* 2022;12:997911. DOI: 10.3389/fonc.2022.997911.
34. Xu P., Holstein-Rathlou N.H., Søgaard S.B., Gundlach C., Sørensen C.M., Erleben K. et al. A hybrid approach to full-scale reconstruction of renal arterial network. *Sci. Rep.* 2023;13(1):7569. DOI: 10.1038/s41598-023-34739-y.
35. Thomas S.R. Mathematical models for kidney function focusing on clinical interest. *Morphologie*. 2019;103(343):161–168. DOI: 10.1016/j.morpho.2019.10.043.

Вклад авторов

Зенин О.К. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Горбаченко В.И. – анализ и интерпретация данных. Грибков Д.Н. – разработка программ, анализ и интерпретация данных. Сергиенко А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Ilias Miltiadis – обоснование рукописи.

Информация об авторах

Зенин Олег Константинович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры «Анатомия человека», ПГУ, г. Пенза, zen.olegz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5447-1989>

Горбаченко Владимир Иванович – д-р тех. наук, профессор, зав. кафедрой «Компьютерные технологии», ПГУ, г. Пенза, gorvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1012-8855>

Грибков Дмитрий Николаевич – аспирант, кафедра «Компьютерные технологии», ПГУ, г. Пенза, rororol23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4728-5923>

Сергиенко Анна Альбертовна – аспирант, кафедра «Анатомия человека», ПГУ, г. Пенза, anya.gurieva00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-1380-8767>

Ilias Miltiadis – магистрант, Университет Палермо Италия, г. Палермо, Италия, contact@miltykh.com, <https://orcid.org/0000-0002-9130-3255>

(✉) **Зенин Олег Константинович**, zen.olegz@gmail.com

Поступила в редакцию 29.06.2025;
одобрена после рецензирования 25.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616-022.854.2:616.155.34
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-32-37>

Обострение поллиноза сопровождается спонтанным формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологической форме нейтрофильных сетей

Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Ким Т.Э., Турищева О.О.

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование морфологической структуры и функциональной активности нейтрофильных экстраклеточных ловушек у больных сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 12 больных с поллинозом в период обострения заболевания. Исследовали морфологическую структуру и функциональную активность нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ) у больных поллинозом. Для визуализации НЭЛ использовали флуоресцентную микроскопию с красителем SYBR Green.

Результаты. Исследование нейтрофилов больных в период обострения заболевания показало спонтанное формирование НЭЛ в морфологической форме нейтрофильных сетей. Количество НЭЛ в течение 1 ч инкубации составляет 10 [8,3–14]%, а их размеры – 28 [17,5–35] мкм. Культивирование нейтрофилов аллергических пациентов в течение 2 ч не увеличивает численность НЭЛ, размеры НЭЛ увеличиваются в 2 раза, при этом происходит формирование 10% НЭЛ в форме одиночных нитей и волокон. Нейтрофильные сети имеют высокую функциональную активность.

Заключение. Результаты свидетельствуют, что при обострении поллиноза наблюдается образование НЭЛ, подобное развивающемуся при инфекционном воспалении, сочетающееся с высокой функциональной активностью нейтрофильных сетей.

Ключевые слова: поллиноз, сезонный аллергический ринит, период обострения заболевания, нейтрофильные экстраклеточные ловушки, нейтрофильные сети, аллергия

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

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

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 239 от 15.04.2024).

Для цитирования: Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Ким Т.Э., Турищева О.О. Обострение поллиноза сопровождается спонтанным формированием нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологической форме нейтрофильных сетей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):32–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-32-37>.

Spontaneous neutrophil extracellular trap formation during pollinosis exacerbation

Kazimirsky A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I., Kim A.E., Kim T.E., Turishcheva O.O.

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University)

1 Ostrovityanov St., 117997 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the morphological structure and functional activity of neutrophil extracellular traps in patients with seasonal allergic rhinitis during the exacerbation period.

Materials and methods. The study included 12 patients with seasonal allergic rhinitis during the exacerbation period. We studied the morphological structure and functional activity of neutrophil extracellular traps (NET) in pollinosis patients. Fluorescence microscopy with SYBR Green dye was used to visualize NETs.

Results. The study of neutrophils from allergic patients during the exacerbation period showed spontaneous NETs formation in the morphological form of neutrophil networks. The number of NETs during 1 hour of incubation is 10 [8.3–14]%, and their size is 28 [17.5–35] μm . Culturing neutrophils from allergic patients for 2 hours does not increase the number of NETs, but the size of NETs doubles, and 10% of NETs form as single threads and fibers. Neutrophil networks have a high functional activity.

Conclusion. The results specify that during the exacerbation of seasonal allergic rhinitis, there is an NET formation similar to that observed during infectious inflammation, which is combined with high functional activity of neutrophil networks.

Keywords: pollinosis, seasonal allergic rhinitis, exacerbation period, neutrophil extracellular traps, neutrophil networks, allergy

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

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

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed a written consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Minutes No. 239 of April 15, 2024).

For citation: Kazimirsky A.N., Salmasi J.M., Poryadin G.V., Panina M.I., Kim A.E., Kim T.E., Turishcheva O.O. Spontaneous neutrophil extracellular trap formation during pollinosis exacerbation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):32–37. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-32-37>.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря стремительному развитию иммунологии для лечения аллергических заболеваний, разработано множество новых биологических препаратов, в том числе анти-иммуноглобулин Е (анти-IgE), анти-интерлейкин-5 (анти-IL-5) и антитимический стромальный лимфопоэтин (анти-TSLP/IL-4), но инициация аллергического (атопического) процесса все еще остается неясной [1]. Нарушение работы иммунной системы при аллергических (атопических) заболеваниях ассоциировано с изменениями в функционировании защитных систем организма.

Один из возможных механизмов связан с нарушением защитных функций нейтрофилов как участ-

ников системы врожденного иммунитета. Указание именно на эту патогенетическую связь было получено при обследовании больных, страдающих поллинозом (хроническим аллергическим ринитом) [2], где было продемонстрировано, что у нейтрофилов этих больных нарушена адгезия к пластику, снижены хемотаксис и бактерицидная активность. Зафиксирован повышенный уровень нейтрофилов в биоптатах слизистой оболочки носа у пациентов с аллергией в сезон цветения по сравнению со здоровыми людьми. Исследования показали, что нейтрофилы больных сезонным аллергическим ринитом частично активированы [3] и способны, в свою очередь, активировать Т-клетки и усиливать миграцию эозинофилов.

У исследователей в последнее время постепенно возникает понимание того, что для разработки эффективных стратегий лечения, учитывающих сложное взаимодействие между клетками иммунной системой и патогенами, необходимо углубленное изучение механизмов формирования нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ, NETs) при аллергических (атопических) заболеваниях. Можно обоснованно предполагать, что нейтрофильные экстраклеточные ловушки могут служить потенциальными биомаркерами и терапевтическими мишенями.

Цель – исследование морфологической структуры и функциональной активности нейтрофильных экстраклеточных ловушек у больных сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 12 больных с поллинозом в период обострения заболевания. Критерий включения – отсутствие других острых заболеваний на момент исследования и указаний на другие хронические заболевания в анамнезе. Критерий исключения – острые инфекционные заболевания в течение месяца до дня исследования.

Исследование проб крови проводили на кафедре патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Все процедуры выполнялись в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации ВМА (в редакции 2004 г.) и письменного информированного согласия пациентов. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 239 от 15.04.2024).

Выделение нейтрофилов из венозной крови больных, обработанной ЭДТА, проводили, как описано нами прежде [4]. Иммунофлуоресцентное исследование нейтрофильных экстраклеточных ловушек для определения их морфологического строения, а также изучение функциональной активности нейтрофильных внеклеточных структур с использованием культуры клеток патогена *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) проводили по методу [5].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде непрерывных количественных данных: при нормальном распределении в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартной ошибки (m), при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1-Q_3]$. Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U -критерию Манна – Уитни. Различия

считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование нейтрофилов больных аллергическим ринитом в период обострения заболевания показало спонтанное формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологической форме нейтрофильных сетей.

Количество нейтрофильных сетей в течение 1 ч инкубации составляет 10 [8,3–14]%, а их размеры – 28 [17,5–35] мкм. Культивирование нейтрофилов аллергических пациентов в течение 2 ч не увеличивает численность НЭЛ, но размеры нейтрофильных экстраклеточных ловушек при этом увеличиваются почти в 2 раза (табл. 1).

Таблица 1

Параметры НЭЛ у больных с сезонным аллергическим ринитом ($n = 12$) в период обострения заболевания, $Me [Q_1-Q_3]$		
Количество НЭЛ, %	Размеры НЭЛ, мкм	Структура НЭЛ
Спонтанное формирование экстраклеточных структур (1 ч инкубации)		
10 [8,3–14]	28 [17,5–35]	сети
Спонтанное формирование экстраклеточных структур (2 ч инкубации)		
11,1 [8,3–21]	52,5 [35–70]*	сети, одиночные нити, волокна

* $p < 0,05$ по сравнению с инкубацией клеток в течение 1 ч.

Особенность формирования НЭЛ у больных с сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания состоит в том, что при более продолжительном культивировании нейтрофилов (в течение 2 ч) помимо нейтрофильных сетей обнаруживаются одиночные нити и волокна. Количество этих аномальных структур невелико и не превышает 10% от общего количества нейтрофильных сетей.

Формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологической форме нейтрофильных сетей (рис. 1) в сочетании с одиночными нитями и волокнами подтверждает, что нейтрофилы аллергических пациентов уже предварительно активированы [3].

Эти две морфологические структуры (нейтрофильные сети и одиночные нити) могут свидетельствовать о двух формах активации нейтрофилов в период обострения заболевания и могут быть обусловлены двумя различными процессами. Формирование нейтрофильных сетей у больных сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания может быть индуцировано как контактными

взаимодействиями с патогенами [5], так и действием IL-8, способного индуцировать продукцию свободных радикалов и образование внеклеточных ловушек [6].

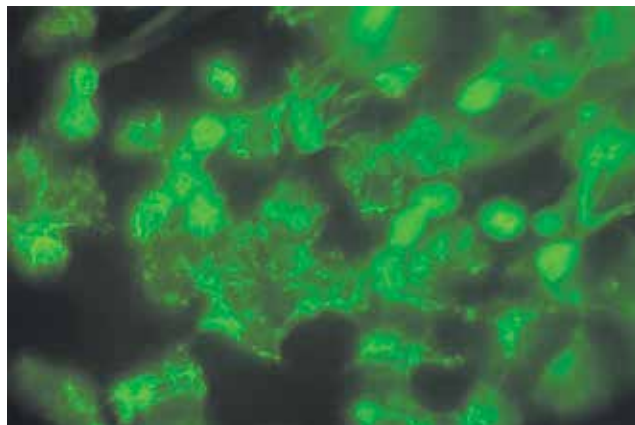


Рис. 1. Нейтрофильные сети у больных сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания. Здесь и на рис. 2 время инкубации 1 ч. Окрашивание SYBR Green. $\times 1\,000$

При тяжелых инфекционных осложнениях/сепсисе было обнаружено, что концентрация IL-8 в плазме крови больных тесно связана с образованием НЭЛ, а ингибирование IL-8 с помощью моноклональных антител значительно ослабляет формирование нейтрофильных ловушек [7]. Эпителиальные клетки, стимулированные экстрактами пыльцы, выделяют IL-8, а также ряд провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1, IL-6, и фактор некроза опухоли альфа [8]. Секреция проаллергических аларминов (стромального лимфопоэтина тимуса TSLP, IL-33, IL-25) способствует иммунному ответу с преобладанием Th2 и развитию сенсибилизации.

В связи с этим формирование нейтрофильных сетей у обследованных нами больных, вполне вероятно, обусловлено действием IL-8. Вместе с тем, как было показано нами ранее, формирование нейтрофильных сетей – проявление готовности организма к развитию защитных противоинфекционных реакций [5]. Выявление нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологической форме одиночных нитей может быть интерпретировано как реакция нейтрофилов на контактные взаимодействия с поврежденным эндотелием сосудов [9].

Доминирующей нейтрофильной экстраклеточной структурой, обнаруженной у больных с сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания, являются нейтрофильные сети. Исследование функциональной активности этих нейтрофильных структур показало, что, несмотря на относительно небольшие размеры нейтрофильных

сетей – 52,5 [35–70] мкм, при инкубации в течение 2 ч способность к захвату и связыванию клеток патогена *Klebsiella pneumoniae* у этих экстраклеточных структур довольно высокая (табл. 2).

Таблица 2

Функциональная активность нейтрофильных сетей, одиночных нитей и волокон у больных с сезонным аллергическим ринитом ($n = 12$) в период обострения заболевания при инкубации в течение 2 ч, $Me [Q_1-Q_3]$

Структура НЭЛ	Размеры НЭЛ, мкм	Конверсия НЭЛ после взаимодействия с патогеном	Захват клеток патогена <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Нейтрофильные сети	52,5 [35–70]	нейтрофильные вуали	50 [40–60]
Одиночные нити, волокна	130 [112,5–157,5]	одиночные нити, волокна	0,00

Каждая нейтрофильная сеть связывает 50 [40–60] клеток патогена. При этом строение нейтрофильной сети изменяется: она испытывает морфофункциональную трансформацию, т.е. преобразуется в вуалеобразную структуру (рис. 2).

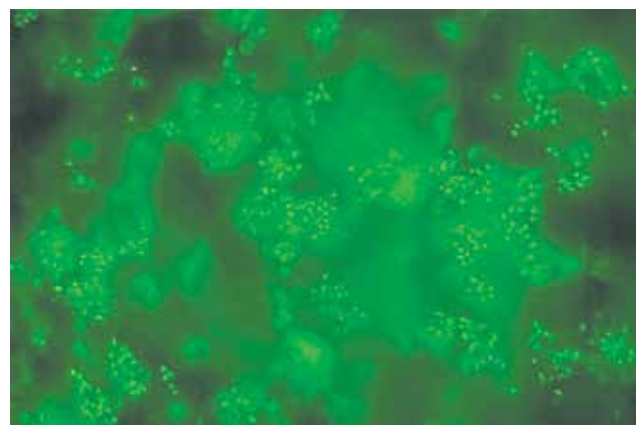


Рис. 2. Нейтрофильные сети больных сезонным аллергическим ринитом в период обострения захватывают и связывают клетки патогена *Klebsiella pneumoniae*

Такая морфофункциональная трансформация нейтрофильных сетей при контактных взаимодействиях с патогеном была описана нами прежде у больных с инфекционным воспалением в абдоминальной области [10].

Необходимо отметить, что в процессе активации нейтрофилов здоровых людей каждая нейтрофильная сеть способна захватывать и удерживать в среднем 80 [60–100] клеток *Klebsiella pneumoniae*. У больных с воспалительными заболеваниями брюшной полости (аппендицит, холецистит, панкреатит) в послеоперационном периоде функциональная активность НЭЛ ослаблена по сравнению со здоровыми

донорами в несколько раз. Нейтрофильные внеклеточные структуры у этих больных захватывают и связывают в среднем не более 20 клеток тестового микроорганизма, причем часть клеток инфекционного патогена остается несвязанной внеклеточными нейтрофильными структурами, что создает вероятность развития послеоперационного инфекционного осложнения у этих больных [9]. Функциональная активность спонтанных нейтрофильных сетей больных с сезонным аллергическим ринитом в период обострения заболевания в 1,6 раза ниже, чем активность индуцированных НЭЛ у здоровых доноров, но в 2,5 раза превышает этот же параметр у больных с воспалительными заболеваниями брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования морфологической структуры и функциональной активности нейтрофильных экстраклеточных ловушек у больных поллинозом (сезонным аллергическим ринитом) в период обострения заболевания свидетельствуют, что при обострении поллиноза наблюдается образование НЭЛ, аналогичное тому, которое развивается при инфекционном воспалении, сочетающееся при этом с относительно высокой функциональной активностью нейтрофильных сетей.

Проведенное исследование позволяет предположить, что формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек в морфологической форме нейтрофильных сетей представляет собой универсальную реакцию нейтрофилов на патогены.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wang J., Zhou Y., Zhang H., Hu L., Liu J., Wang L. et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Sig. Transduct. Target Ther.* 2023;8(1):138. DOI: 10.1038/s41392-023-01344-4.
2. Lianou P., Fortis A., Papadopoulos N., Trakas N. Defective neutrophil function in patients with perennial allergic rhi-

- nitis. *Allergology International.* 2001;50(1):15–20. DOI: 10.1046/j.1440-1592.2001.00196.x.
3. Arebro J., Ekstedt S., Hjalmarsson E., Winqvist O., Kumlien Georén S. et al. A possible role for neutrophils in allergic rhinitis revealed after cellular subclassification. *Sci. Rep.* 2017;7:43568. DOI: 10.1038/srep43568.
4. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Чахалян А.Г., Турищева О.О. ДНК-содержащие экстраклеточные структуры опухолевых клеток подавляют формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины.* 2025;24(2):36–43.
5. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ступин В.А., Ким А.Э. и др. Противомикробная защита организма человека с участием нейтрофильных сетей. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(1):56–63. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-1-56-63
6. Keshari R.S., Jyoti A., Dubey M., Kothari N., Kohli M., Bogra J. et al. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: implication for the inflammatory disease condition. *PloS One.* 2012;7(10):e48111. DOI: 10.1371/journal.pone.0048111.
7. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y., Alsabani M., Lane S., Welters I.D. et al. A novel assay for neutrophil extracellular trap formation independently predicts disseminated intravascular coagulation and mortality in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019;200(7):869–880. DOI: 10.1164/rccm.201811-2111OC.
8. Hosoki K., Brasier A.R., Kurosky A., Boldogh I., Sur S. Reply: protease plays a role in ragweed pollen-induced neutrophil recruitment and epithelial barrier disruption. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017;56(2):272–273. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0281LE.
9. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Рогожина Л.С. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки как маркеры инфекционного и асептического воспаления. *Инфекция и иммунитет.* 2024;14(3):505–510. DOI: 10.15789/2220-7619-NET-16602.
10. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ким А.Э., Рогожина Л.С. Трансформация нейтрофильных сетей под влиянием патогенов и иммуноглобулинов класса G. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(4):22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-4-22-30.

Вклад авторов

Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. – концепция и дизайн исследования. Казимирский А.Н., Ким А.Э., Ким Т.Э. – экспериментальные исследования. Казимирский А.Н., Турищева О.О. – подготовка иллюстративного материала. Панина М.И. – статистическая обработка материала. Казимирский А.Н. – написание текста статьи. Панина М.И., Салмаси Ж.М. – редактирование рукописи. Вклад авторов – равнозначный.

Информация об авторах

Казимирский Александр Николаевич – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, вед. науч. сотрудник, отдел молекулярных технологий, НИИ трансляционной медицины, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, alnica10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3079-4089>

Салмаси Жеан Мустафаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, profjms@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8524-0019>

Порядин Геннадий Васильевич – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, poryadin_GV@rsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Панина Марина Ивановна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, pan-mar@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7651-0037>

Ким Анна Эрнестовна – ст. преподаватель, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, infoany@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8119-772X>

Ким Татьяна Эрнестовна – ассистент, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, kimtany@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-0677-9076>

Турищева Ольга Олеговна – канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, Институт биологии и патологии человека, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), г. Москва, turishevaolia@mail.ru, 0009-0009-6000-9131

(✉) **Казимирский Александр Николаевич**, alnica10@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2025;
одобрена после рецензирования 13.01.2026;
принята к публикации 22.01.2026

УДК 616.351-006.6-033.2:576.311.347
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-38-48>

Морфологические особенности митохондрий, изолированных из опухоли и условно здоровой ткани прямой кишки, у пациентов в зависимости от наличия метастазов

Кит О.И.¹, Шихлярова А.И.¹, Франциянц Е.М.¹, Ильченко С.А.¹, Нескубина И.В.¹, Кириченко Е.Ю.², Логвинов А.К.³, Родькин С.В.², Черярина Н.Д.¹, Колесников Е.Н.¹, Кожушко М.А.¹, Анисимов А.Е.¹, Легенько Н.Н.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

² Донской государственный технический университет (ДГТУ)
Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1

³ Южный федеральный университет (ЮФУ)
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/1

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение ультраструктурных особенностей митохондрий, изолированных из ткани аденокарциномы прямой кишки и условно здоровой ткани по линии резекции опухоли, у пациентов обоего пола в зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

Материалы и методы. В исследование включены результаты, полученные от 28 больных раком прямой кишки T2–3N0M0 и T2–3N1–3M1, степень дифференцировки опухоли – G2. Митохондрии из клеток тканей опухоли и кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования. Взвесь митохондрий помещали в фиксирующий раствор, содержащий формальдегид и глутаральдегид, далее в чистую смолу Epon-812 (SPI Inc., США) и отверждали в течение 72 ч при 70 °С. Применяли стандартные методы подготовки срезов, которые исследовали с помощью электронного микроскопа Jeol JEM-1011 (JEOL Inc., Япония). Определение периметра митохондрий на изображениях, полученных методом электронной микроскопии, проводилось с использованием программы FiJi.

Результаты. На основе ультраструктурного исследования и статистического анализа размерности периметра митохондрий, изолированных из аденокарциномы прямой кишки пациентов обоего пола, было установлено, что показатели условно малых (0–1 мкм), средних (1–2 мкм) и больших (>2 мкм) размеров митохондрий не имели межгрупповых статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия метастазов. В отличие от опухоли, в условно здоровой ткани по линии резекции прямой кишки доля митохондрий с периметром более 2 мкм, характеризующихся наиболее выраженной дисфункциональностью, снижалась в 3,6 раза у женщин и в 4,8 раза у мужчин без метастазов по сравнению с показателями у всех пациентов с метастазами ($p < 0,05$).

Заключение. Значимость различий в показателях размерности периметра митохондрий, изолированных из условно здоровой ткани на линии резекции аденокарциномы прямой кишки, независимо от гендерных различий пациентов указывала на возможность морфофункциональной взаимосвязи процессов, протекающих на ультраструктурном митохондриальном уровне и метастазированием рака прямой кишки.

Ключевые слова: аденокарцинома прямой кишки, митохондрии, метастазирование

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

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

✉ Нескубина Ирина Валерьевна, neskubina.irina@mail.ru

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально полезных целях. Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии (протокол № 1 от 30.01.2023).

Для цитирования: Кит О.И., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Ильченко С.А., Нескубина И.В., Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К., Родькин С.В., Черярина Н.Д., Колесников Е.Н., Кожушко М.А., Анисимов А.Е., Легенько Н.Н. Морфологические особенности митохондрий, изолированных из опухоли и условно здоровой ткани прямой кишки, у пациентов в зависимости от наличия метастазов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):38–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-38-48>.

Morphological features of mitochondria isolated from tumor and apparently healthy tissue of the rectum in patients depending on the presence of metastases

Kit O.I.¹, Shikhlyarova A.I.¹, Frantsiyants E.M.¹, Ilchenko S.A.¹, Neskubina I.V.¹, Kirichenko E.Yu.², Logvinov A.K.³, Rodkin S.V.², Cheryarina N.D.¹, Kolesnikov E.N.¹, Kozhushko M.A.¹, Anisimov A.E.¹, Legenko N.N.¹

*National Medical Research Centre for Oncology
63 14th Liniya, 344037 Rostov-on-Don, Russian Federation*

*Don State Technical University
1 Gagarin Sq., 344000 Rostov-on-Don, Russian Federation*

*Southern Federal University
105/42 B. Sadovaya St., 344006 Rostov-on-Don, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To examine the ultrastructural characteristics of mitochondria isolated from rectal adenocarcinoma tissue and apparently healthy tissue along the tumor resection line in patients of both sexes, depending on the presence or absence of metastases.

Materials and methods. The study encompassed the analysis of 28 patients diagnosed with rectal cancer, classified as T2–3N0M0 and T2–3N1–3M1, with tumor differentiation grade G2. Mitochondria were isolated from tumor and intestinal tissue cells via differential centrifugation. The mitochondrial suspension was then placed in a fixative solution containing formaldehyde and glutaraldehyde, followed by immersion in pure Epon-812 resin (SPI Inc., USA). The resin was allowed to cure for a period of 72 hours at a temperature of 70° C. Standard methodologies were employed to prepare the sections, which were then examined using a Jeol JEM-1011 electron microscope (JEOL Inc., Japan). The mitochondrial perimeter on images obtained by electron microscopy was determined using the Fiji program.

Results. A comprehensive ultrastructural study and statistical analysis of the perimeter size of mitochondria isolated from rectal adenocarcinoma in patients of both sexes were conducted. The results indicated that there were no statistically significant intergroup differences in mitochondrial size, categorized as conditionally small (0–1 µm), medium (1–2 µm), and large (>2 µm), depending on the presence or absence of metastases. In contrast to the tumor tissue, in apparently healthy tissue along the rectal resection line, the proportion of mitochondria with a perimeter of > 2 µm, characterized by the most pronounced dysfunction, decreased by 3.6 times in women and by 4.8 times in men without metastases compared to the indicators in all patients with metastases ($p < 0.05$).

Conclusion. The significance of differences in the perimeter dimensions of mitochondria isolated from apparently healthy tissue at the resection line of rectal adenocarcinoma, regardless of gender differences in patients, indicated the possibility of a morphofunctional relationship between processes occurring at the ultrastructural mitochondrial level and metastasis of rectal cancer.

Keywords: rectal adenocarcinoma, mitochondria, metastasis

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

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

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to collection and transfer of biological material and to carrying out of studies and state assignments for socially sensitive purposes. The study was approved by the Ethics Committee at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Minutes No. 1 dated 30.01.2023).

For citation: Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Ilchenko S.A., Neskubina I.V., Kirichenko E.Yu., Logvinov A.K., Rodkin S.V., Cheryarina N.D., Kolesnikov E.N., Kozhushko M.A., Anisimov A.E., Legenko N.N. Morphological features of mitochondria isolated from tumor and apparently healthy tissue of the rectum in patients depending on the presence of metastases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):38–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-38-48>.

ВВЕДЕНИЕ

Принцип неразрывной связи структуры и функции, с давних времен развиваемый в отечественной науке флагом морфофункционального единства академиком Д.С. Саркисовым, в настоящее время достиг полного понимания в мировом сообществе и признания эквивалентности прежде считавшихся полярными понятий на тонком ультраструктурном уровне митохондрий [1]. В таких крупнейших мировых издательствах, как Nature, Nat. Metabolism, Redox Biology, и многих других за последние 10 лет, включая 2025-й, опубликованы сотни профильных статей и обзоров литературы, которые представляют новую парадигму о многогранности митохондрий и заявляют о выводе митохондриальной науки за рамки функции и дисфункции [2–5].

Тесная связь между структурой и функциями митохондрий привела к появлению концепции «морфофункциональности» митохондрий [6] и включала «морфофункциональный анализ митохондрий» как «одновременное количественное определение морфологических и функциональных показателей митохондрий». Т.Т. Renault и соавт. (2015) показали, что как гиперфузия, так и гиперфрагментация митохондрий защищали клетки от апоптоза, опосредованного BAX. Это позволяет предположить, что для индукции пермеабиллизации внешней мембраны митохондрий BAX требуется определенная форма митохондрий [7].

Кроме того, установлено, что в ответ на низкие концентрации АДФ структура ММ изменялась: митохондриальный матрикс сжимался и уплотнялся («конденсированное состояние»), а затем становился менее плотным и более растянутым («ортодоксальное состояние»), что было связано с более компактным расположением крист [8]. Исследование Y. Wang и соавт. (2017) показало, что фрагментация митохондрий позволяет высвобождать Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула в цитозоль, способ-

ствуя фагоцитозу и стимулируя Ca^{2+} -опосредованный транспорт везикул [9]. Показано, что структура митохондрий влияет на фазу клеточного цикла, и наоборот [10].

Например, циклин-зависимая киназа 5 (CDK5) ингибирует динамин-связанный белок 1 (DRP1) посредством фосфорилирования [11], а митохондрии образуют гиперфузионную сеть при переходе из G1 в S-фазу, связанном с накоплением циклина E [12]. Последнее исследование также показало, что деполаризация $\Delta\psi$ в начале G1 препятствует переходу клеточного цикла в S-фазу [12].

Один из важнейших аспектов исследований митохондрий сопряжен с их уникальной и незаменимой ролью в онкогенезе и прогрессировании рака [5, 13, 14]. И хотя механизмы митохондриального перепрограммирования при раке в последнее время получили более пристальное внимание, однако особенности приспособления органелл в этом процессе широко не рассматривались [15–17]. Между тем микросреда, в которой растет опухоль, крайне неблагоприятна для митохондрий, поскольку неустойчивые концентрации кислорода и окислительные радикалы могут нарушить целостность органелл, дезинтегрировать регулирование множества функций митохондрий и активировать гибель клеток [18]. Вопросы о том, каким образом митохондрии справляются с потерей своей «функциональной формы» и каково влияние некачественных или поврежденных митохондрий на признаки опухоли, в том числе при переносе злокачественной информации, остается еще не понятыми и мало изученными [19].

В начале 2025 г. были опубликованы «Рекомендации по номенклатуре и характеристике переноса митохондрий», разработанные более 30 учеными из разных стран мира [20]. Эти рекомендации значительно облегчили сложную задачу описания всех форм митохондрий структурно поврежденных, неповрежденных или фрагментарных. В них указано о необходимости того, чтобы митохондрии были

охарактеризованы, по крайней мере, с точки зрения размера, поскольку эта физическая характеристика, которую можно измерить с помощью различных методов. Таким образом, исследования на уровне митохондрий, изолированных из тканей, могут способствовать не только расширению представлений о связи между функциональными и морфологическими аспектами, но и определить роль размерности митохондрий в опухолевой прогрессии, в частности процессов метастазирования.

Цель данной работы состояла в изучении ультраструктурных особенностей изолированных митохондрий, выделенных из ткани аденокарциномы прямой кишки и условно здоровой ткани по линии резекции опухоли, у пациентов обоего пола в зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты, полученные от 28 больных раком прямой кишки T2–3N0M0 и T2–3N1–3M1, средний возраст 66 (58–73) лет. Никто из больных, включенных в исследование, до операции не получал неоадьювантного лечения. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Выполняли резекцию пораженного органа в объеме резекции прямой кишки с удалением злокачественной опухоли.

Митохондрии из клеток тканей опухоли и условно здоровой ткани прямой кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E (BECMAN COULTER, США) по общепринятым методам [21, 22]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера – Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахараза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4).

Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин при скорости 1 000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляли при 20 000 g, 20 мин, температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т.п., центрифугируя в 23%-м градиенте Перколл. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколл, центрифугировали 15 мин при 21 000 g, после этого

наблюдали разделение на три фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую «промывку» митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин при 15 000 g, температура 0–2 °С.

Часть тканей кишки и взвеси митохондрий, выделенных из опухолевой и условно здоровой ткани прямой кишки, сразу помещали в фиксирующий раствор, содержащий формальдегид и глутаральдегид. После предварительной подготовки образец тканей помещали в чистую смолу Epon-812 (SPI Inc., США) и отверждали в течение 72 ч при 70 °С. Ультратонкие срезы (90 нм) получали с помощью ультратомата, оснащенного алмазным ножом. Срезы монтировали на медные щелевые решетки и подвергали контрастированию 2%-м водным раствором уранилацетата в течение 40 мин и цитратом свинца в течение 2 мин. Срезы исследовали и фотографировали с помощью электронного микроскопа Jeol JEM-1011 (JEOL Inc., Япония).

Определение периметра митохондрий на изображениях, полученных методом электронной микроскопии, проводилось с использованием программы FiJi. Перед началом анализа масштаб изображения задавался вручную по масштабной линейке, присутствующей на каждой микрофотографии. Митохондрии выделялись с помощью инструмента свободного выделения (Freehand Selection). Также при необходимости выполнялась коррекция контраста и сглаживание изображения для улучшения визуализации границ митохондрий. После завершения обводки каждой митохондрии результат сохранялся в виде ROI, а полученные контуры добавлялись в ROI Manager.

На основе этих выделений программа автоматически рассчитывала периметр каждой митохондрии. Для повышения воспроизводимости и прозрачности анализа для каждого изображения была составлена карта разметки: файлы с нанесенными контурами митохондрий сохранялись отдельно, что позволило в дальнейшем проконтролировать точность идентификации объектов.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с аденокарциномой прямой кишки на ультратонких серийных срезах отмечались морфологические признаки дисфункции изолированных из опухоли митохондрий, что выражалось в значительной вариации размеров и формы органоидов – от овоидной и округлой до полигональной (рис. 1). На электронограмме можно видеть, что значительная часть популяции митохондрий (более 40%) крупного и среднего периметра находится в набухшем состоянии. Тотальное набухание митохондрий могло свидетельствовать о большем

сопряжении и повышении в них синтеза АТФ, т.е. вероятности высокой скорости обмена. По данным литературы, интенсивность дыхания митохондрий в патологических состояниях может увеличиваться вдвое, но без существенного изменения эффективности окислительного фосфорилирования [23, 24].

Обращало внимание, что в набухших укрупненных митохондриях структура крист существенным образом деформируется и ограничивается единичными удлинненными или укороченными инвагинациями внутренней мембраны, ориентированными иррадиально с увеличением межмембранного пространства.

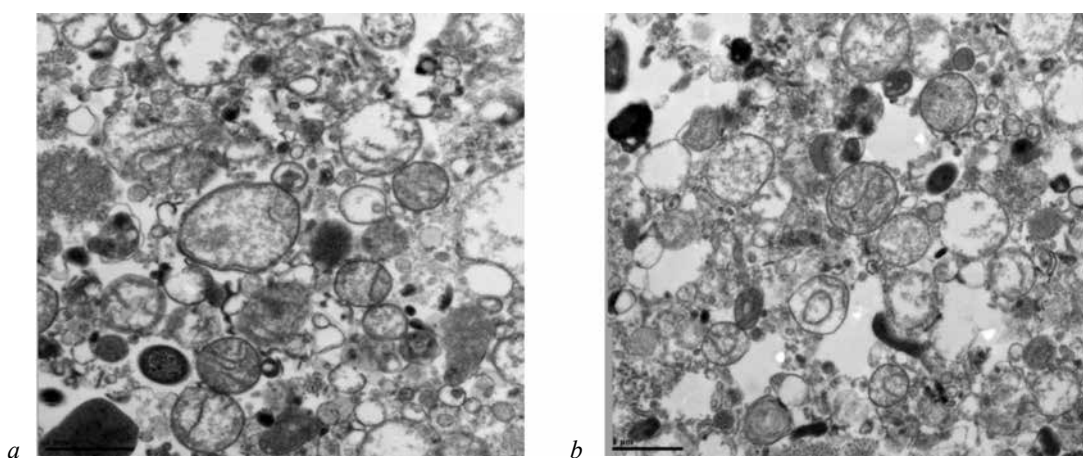


Рис. 1. Электронная микрофотография митохондрий, выделенных из аденокарциномы прямой кишки у мужчин: *a* – с выявленными метастазами, *b* – без метастазов. Проявление локального набухания и осмиофильного гранулярного компонента; $\times 50\,000$

Ультраструктура митохондрий аденокарциномы прямой кишки у мужчин без метастазов и с метастазами была сходной по гетерогенности и дополнялась данными о состоянии митохондриального матрикса, который имел преимущество полного или частичного заполнения включениями повышенной электронной плотности. Заполнение матрикса было неоднородно, поскольку включения либо заполняли весь матрикс, либо образовывали сгущения в краевых зонах ближе к внутренней митохондриальной мембране (см. рис. 1, *b*). На ультратонких срезах достаточно четко контурировалась внешняя мембрана митохондрий, в большинстве случаев была сохранена или наблюдались небольшие разрывы. Патологическая картина гетерогенности митохондрий опухоли у мужчин без метастазов дополнялась проявлением локального набухания и незначительным отложением осмиофильного гранулярного компонента внутри отдельных органелл (на рис. 1, *b* указано стрелками).

У женщин с метастазами аденокарциномы прямой кишки на ультратонких серийных срезах отме-

чались подобные морфологические признаки дисфункции изолированных из опухоли митохондрий, как и у мужчин (рис. 2).

Наблюдалось выраженное разнообразие размеров и формы органоидов: овоидная, округлая, реже – полигональная. Более чем в 50% случаев отмечалось набухание митохондрий с деформацией или отсутствием крист. Выявлялись единичные митохондрии с относительно равномерной исчерченностью крист с высокой осмиофильной активностью включений и увеличением электронно-оптической плотности матрикса. Краевые отложения в матриксе округлых фрагментов осмиофильного компонента, связанного с деформированными кристами, могли быть липидной природы.

При анализе электронограмм митохондрий, выделенных из клеток аденокарциномы прямой кишки у женщин без выявленных метастазов (см. рис. 2, *b*), выраженных отличительных особенностей ультраструктуры по сравнению с предыдущим исследованием не отмечалось.

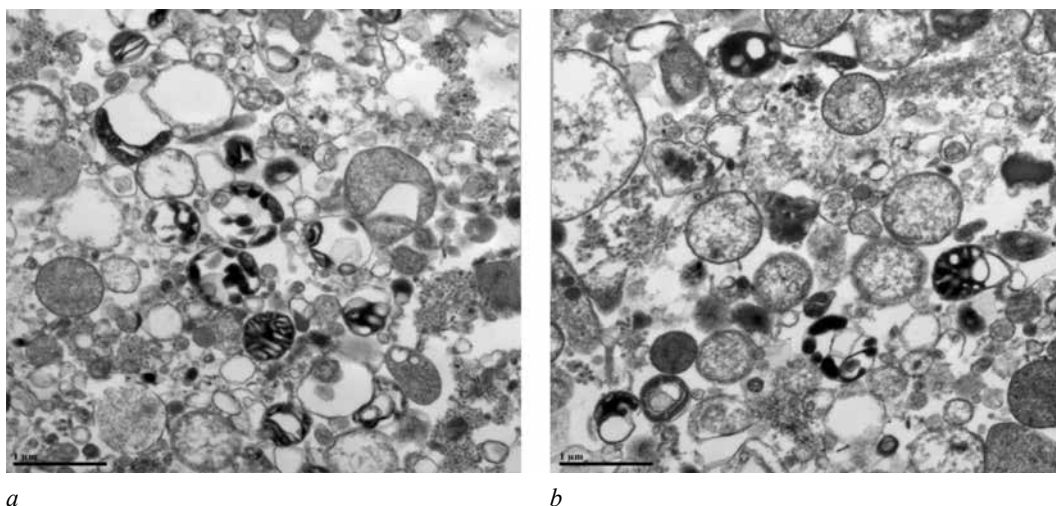


Рис. 2. Электронная микрофотография митохондрий, выделенных из аденокарциномы прямой кишки у женщин: *a* – с выявленными метастазами, *b* – без метастазов; $\times 50\,000$

Таким образом, микрокартина изолированных из клеток опухоли митохондрий у мужчин и женщин независимо от наличия метастазов характеризовалась сравнительно сходными признаками: гетерогенностью формы и укрупненностью размеров, тотальным набуханием митохондрий с существенной деформацией крист, изменением электронной плотности и отложением осмофильных отложений в матриксе и кристах.

При изучении условно здоровой ткани прямой кишки по линии резекции у мужчин и женщин с наличием или отсутствием метастазов выявилось наполнение «неопухолевой» ткани митохондриями опухоли (рис. 3).

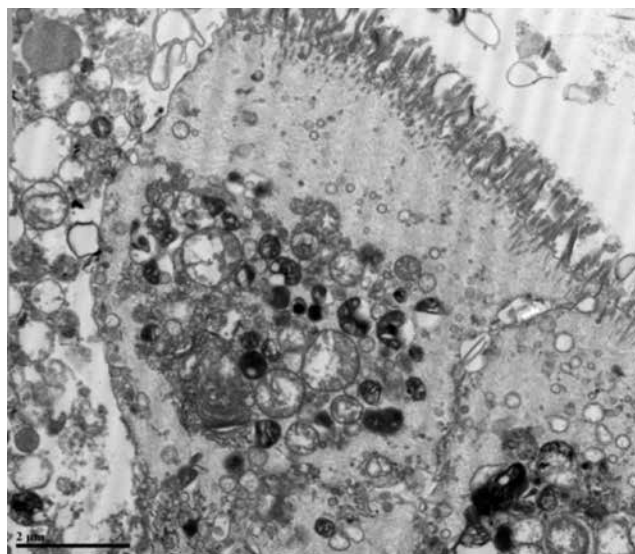


Рис. 3. Электронная микрофотография, демонстрирующая вариацию размеров и формы митохондрий в условно здоровой ткани прямой кишки по линии резекции опухоли; $\times 50\,000$

Как пример, приводим микрофотографию, убедительно свидетельствующую о способности транслкации митохондрий опухоли в прилежащие к области резекции, визуально (при световой микроскопии) не затронутые опухолевым процессом.

Электронно-микроскопическое изучение митохондрий, изолированных из условно здоровой ткани прямой кишки у мужчин с метастазами аденокарциномы, выявило весь спектр нарушений морфологического порядка. На микрофотографии (рис. 4, *a*) можно видеть набухшие органоиды различных размерных кластеров, преимущественно повышенной электронной плотности матрикса с удлинёнными единичными и укороченными множественными кристами.

Наружная мембрана митохондрий в подавляющем большинстве случаев сохраняла целостность, но выявлялись и фрагментарные участки повреждения, в том числе раздвоения наружной и внутренней мембран с заполнением межмембранного пространства. Обращало внимание наличие внутри митохондрий включений отростчатой формы с высокой осмофильной активностью, ассоциированных с кристами. Патологические формы митохондрий, изолированных из клеток условно здоровой ткани прямой кишки, были отмечены и у мужчин без метастазов. Однако микрокартина несколько менялась, выделяя преимущество мелких форм. При сниженной размерности митохондрий митохондриальный матрикс характеризовался умеренной и низкой оптической плотностью, мембрана сохраняла целостность, выявлялась структура крист разной степени выраженности и конфигурации.

Подобное несоответствие размерности митохондрий в условно здоровой ткани прямой кишки визу-

лизировалось и у женщин в зависимости от наличия или отсутствия метастазов аденокарциномы. Хотелось бы подчеркнуть, что при всех исследованиях ультраструктуры митохондрий для адекватного сопоставления их размеров соблюдалось принципиальное условие идентичности увеличения электронного микроскопа $\times 50\,000$, что создавало возможность унификации их размерности.

Митохондрии, изолированные из условно здоровой ткани по линии резекции опухоли у женщин с метастазами, выглядели более крупными по сравнению с митохондриями при отсутствии метастазов (рис. 5, *a*, *b*). Тем не менее в обоих случаях отмечалось набухание, выраженная структура крист, в большей или меньшей степени ассоциированных с

включениями высокой осмиофильной активности. Наружные мембраны митохондрий, как правило, сохраняли целостность, однако можно было видеть истончение или даже размытость границ митохондрий, а также раздвоение мембран с заполнением промежутка активной средой митохондриального метаболизма.

Учитывая значительную вариацию размеров митохондрий, нами были сформированы кластеры условно малых (0–1 мкм), средних (1–2 мкм) и больших (>2 мкм) размеров митохондрий и проведено измерение их периметра со статистической обработкой показателей и вычисления частоты встречаемости данной размерности митохондрий у женщин и мужчин с наличием и отсутствием метастазов (таблица).

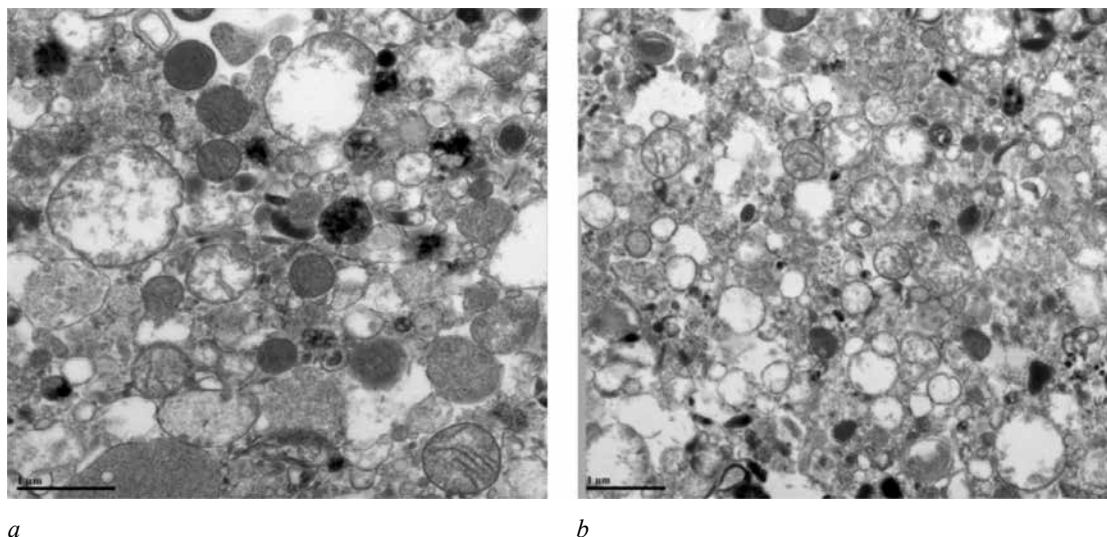


Рис. 4. Электронная микрофотография митохондрий, выделенных из условно здоровой ткани по линии резекции опухоли прямой кишки у мужчин: *a* – с выявленными метастазами, *b* – без метастазов; $\times 50\,000$

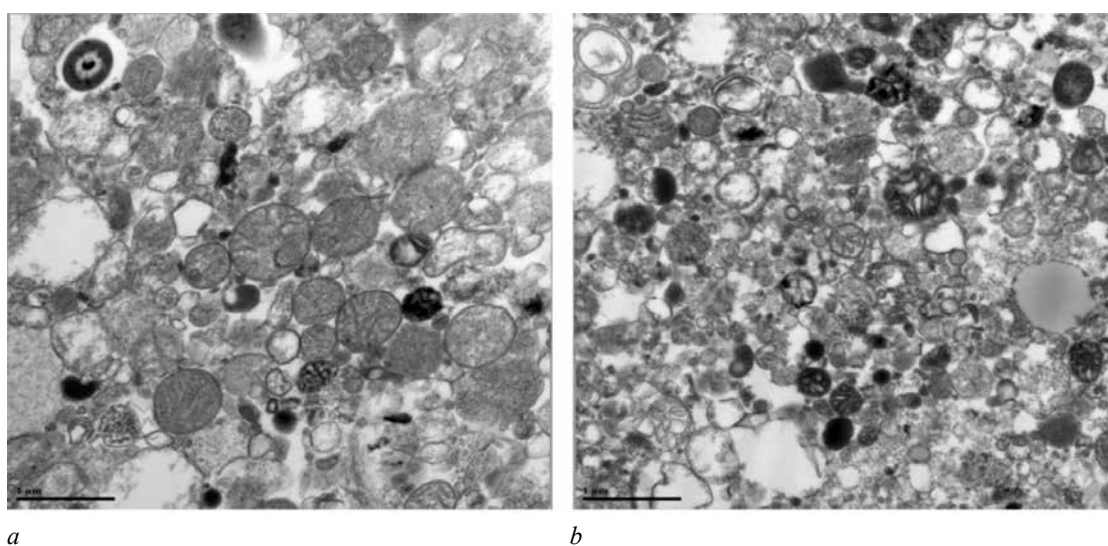


Рис. 5. Электронная микрофотография митохондрий, выделенных из условно здоровой ткани по линии резекции опухоли прямой кишки у женщин: *a* – с выявленными метастазами аденокарциномы, *b* – без метастазов; $\times 50\,000$

Т а б л и ц а

Частота встречаемости (%) и периметр (мкм) митохондрий, выделенных из клеток опухоли и условно здоровой ткани прямой кишки пациентов мужского и женского пола с наличием или отсутствием метастазов, $M \pm m$						
Группа пациентов	Опухоль			Условно здоровая ткань		
	0–1	1–2	более 2	0–1	1–2	более 2
Женщины с метастазами, $n = 7$	$65,5 \pm 5,1\%$ $0,63 \pm 0,009$ $n = 272$	$22,9 \pm 2,0\%$ $1,46 \pm 0,03$ $n = 95$	$11,6 \pm 1,4\%$ $2,43 \pm 0,05$ $n = 48$	$50,6 \pm 4,9\%$ $0,69 \pm 0,01$ $n = 167$	$35,2 \pm 2,9\%$ $1,45 \pm 0,03$ $n = 116$	$14,2 \pm 1,7\%$ $2,41 \pm 0,06$ $n = 47$
Женщины без метастазов, $n = 7$	$49,6 \pm 4,4\%$ $0,69 \pm 0,01$ $n = 130$	$36,3 \pm 3,1\%$ $1,45 \pm 0,03$ $n = 95$	$14,1 \pm 1,6\%$ $2,43 \pm 0,06$ $n = 37$	$61,5 \pm 5,4\%$ $0,68 \pm 0,01$ $n = 220$	$34,6 \pm 2,7\%$ $1,32 \pm 0,02$ $n = 124$	$3,9 \pm 0,5\%^*$ $2,32 \pm 0,06$ $n = 14$
Мужчины с метастазами, $n = 7$	$58,1 \pm 5,3\%$ $0,68 \pm 0,01$ $n = 122$	$27,1 \pm 2,2\%$ $1,41 \pm 0,04$ $n = 57$	$14,8 \pm 1,9\%$ $2,65 \pm 0,12$ $n = 31$	$42,5 \pm 3,9\%$ $0,69 \pm 0,02$ $n = 119$	$42,5 \pm 3,7\%$ $1,41 \pm 0,03$ $n = 119$	$15,0 \pm 1,6\%$ $2,63 \pm 0,09$ $n = 42$
Мужчины без метастазов, $n = 7$	$55,9 \pm 4,9\%$ $0,7 \pm 0,02$ $n = 85$	$32,3 \pm 2,7\%$ $1,4 \pm 0,04$ $n = 49$	$11,8 \pm 1,5\%$ $2,5 \pm 0,08$ $n = 18$	$64,5 \pm 5,1\%$ $0,76 \pm 0,01$ $n = 82$	$32,4 \pm 2,5\%$ $1,37 \pm 0,03$ $n = 71$	$3,1 \pm 0,2\%^*$ $2,48 \pm 0,16$ $n = 19$

* различия между частотой выявления максимальной размерности митохондрий в условно здоровой ткани пациентов с метастазами и без метастазов являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

В результате проведенных вычислений оказалось, что во всех группах пациентов в трех кластерах размерности периметра митохондрий, изолированных из опухоли, сохраняется условное соотношение значений периметра с преимуществом относительной доли митохондрий малой размерности – 0–1 мкм (см. таблицу). Показатели периметра митохондрий более 2 мкм у женщин и мужчин с метастазами аденокарциномы прямой кишки и без метастазов не имели межгрупповых статистически значимых различий и варьировали с незначительной разницей в 3%, а относительное содержание малых форм органоидов с периметром 0–1 мкм превышало долю больших в 5,6–3,1 раза. Относительное число митохондрий, относящихся к средней размерности периметра 1–2 мкм, занимало промежуточное положение между крупными и мелкими митохондриями.

При анализе показателей периметров митохондрий, выделенных из клеток условно здоровой ткани, были определены статистически значимые различия и у женщин, и мужчин в зависимости от наличия или отсутствия метастазов. Эти различия были характерны только для кластера условно больших митохондрий.

Итак, если у женщин и мужчин с метастазами доля изолированных митохондрий с периметром более 2 мкм из клеток условно здоровой ткани не имела статистически значимых различий ни между собой, ни между показателями митохондрий, выделенных из опухоли, то совершенно иная ситуация раскрывалась у пациентов без метастазов. А именно, у женщин без метастазов аденокарциномы прямой кишки частота встречаемости изолированных из условно здоровой ткани митохондрий с периметром

более 2 мкм снижалась в 3,6 раза по сравнению с показателями митохондрий такой же размерности у женщин с выявленными метастазами ($p < 0,05$). При этом реципрокно со снижением доли крупных органоидов наблюдалось повышение доли митохондрий малой размерности 0–1 мкм, но различия значений показателей в условиях выявления метастазов были незначимы.

Сходный характер изменений наблюдался и у мужчин без метастазов: на фоне процентного повышения частоты выявления органоидов с малым периметром 0–1 мкм содержание изолированных из условно здоровой ткани митохондрий с периметром более 2 мкм было в 4,8 раза ниже по сравнению с показателями при наличии метастазов ($p < 0,05$). Иными словами, статистическая значимость различий в показателях кластерной размерности митохондрий с крупным периметром указывала на возможность морфофункциональной взаимосвязи процессов, протекающих на ультраструктурном уровне с процессами метастазирования рака прямой кишки. Возникал вопрос, чем может быть обусловлена такого рода детерминация процессов формообразования митохондрий в условно здоровой ткани толстой кишки с процессами метастазирования?

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы полагаем, что причинно-следственная цепочка событий может быть связана, прежде всего, с особыми характеристиками дисфункциональности митохондрий при канцерогенезе. Крупные митохондрии – это наиболее неблагоприятная, но эффективная форма дисфункциональных митохондрий, чрезмерное присутствие которых в опухоли представляет

высокий риск угрозы ее гибели. С чем это связано? Увеличение размеров митохондрий, в том числе периметра, связано с процессами набухания, которое усиливается при повышении в клетке производства Bcl-2 – Bax и Bak. Именно эти сигналы апоптоза вызывают набухание митохондрий и образование специальной поры для выхода в среду биологически активных молекул: цитохрома C, флавопротеинов, активных форм кислорода (АФК), мтДНК, которые, попадая в цитозоль, запускают программу завершения жизни клетки [25].

Опираясь на этот фундаментальный процесс, можно предположить следующее. Статистически значимое повышение частоты выявления митохондрий с показателями периметра более 2 мкм в условно здоровой ткани прямой кишки у пациентов с метастазами в сравнении с показателями такой же размерности периметра в случаях отсутствия метастазов может быть связано с различными метаболическими изменениями окружающих условий клеточной среды. Прежде всего, это может быть обусловлено выходом факторов патологического перепрограммирования генетических и метаболических процессов, в том числе АФК, как медиаторов направленного митохондриального переноса [26, 27].

Можно добавить, что этому могут способствовать и ассоциированные с раком фибробласты (CAFs), которые участвуют в метаболическом перепрограммировании раковых клеток, способствуя прогрессированию опухоли [28]. Следовательно, наблюдаемые нами морфологические различия митохондрий в условно здоровой ткани прямой кишки у пациентов с метастазами могут косвенно свидетельствовать о причастности к процессам метастазирования. Эти предпосылки могут быть связаны с накоплением неблагоприятных факторов в виде укрупненных деформированных митохондрий, дисфункция которых сочетается со способностью к активной транслокации в средах и тканях и которые обладают мощной сигнальной регуляцией структурно-метаболических процессов при росте опухолей.

Как отмечалось ранее, настоящее исследование ставило своей целью выявить ультраструктурные особенности митохондрий, изолированных из ткани аденокарциномы прямой кишки и условно здоровой ткани по линии резекции опухоли у пациентов обоего пола в зависимости от наличия или отсутствия метастазов. Вместе с тем данная проблема намного шире, чем морфологические аспекты, и может содержать еще множество неучтенных факторов. К ним можно отнести нарушения митофагии, увеличение экстраклеточных везикул (EVS), которые могут ох-

ватывать крупные митохондрии и осуществлять их перенос во внеклеточное пространство [29, 30]. В этом отношении необходимо указать, что в реализации митохондриальной дисфункции в направлении метастазирования важную роль играет популяция внеклеточных пузырьков самих митохондрий – митовезикул (EV-Mito), содержащих множество митохондриальных компонентов (митохондриальный груз), состав которых отражает изменения в исходной клетке.

Принципиально важно учитывать, что метастазирование – сложный, многоэтапный процесс, зависящий не только от внутриклеточных изменений, но и от ангио- и лимфангиогенеза, экспрессии молекул адгезии, ЕМТ, особенностей иммунного микроокружения. Для более детального исследования требуется контроль таких переменных, как стадия, уровень инвазии, мутационный профиль опухоли, опухолевое микроокружение, индекс Ki-67, и др. Настоящее исследование представляет лишь ограниченную часть изменений субклеточного уровня в многогранных процессах метастазирования рака прямой кишки.

Вместе с тем, принимая во внимание стратегическую роль митохондрий в процессах канцерогенеза, нельзя не отметить, что даже наблюдаемые морфологические изменения этих органоидов уже на линии резекции опухоли могут манифестировать о событиях по реализации программы прогрессирования опухолевого процесса. Увеличение численности популяции дисфункциональных митохондрий укрупненной формы в относительно близкой к опухоли зоне может служить одним из значимых сигналов на пути метастазирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении пространственной размерности митохондрий, изолированных из аденокарциномы и условно здоровой ткани прямой кишки у пациентов обоего пола с метастазами или без них, выявлены морфологические различия. Эти различия были связаны со статистически значимым увеличением популяции митохондрий большой размерности с периметром более 2 мкм только в условно здоровой ткани по линии резекции опухоли в тех случаях, когда было установлено метастазирование по отношению к их содержанию при отсутствии метастазов ($p < 0,05$). Увеличение размерности митохондрий с морфологическими признаками дисфункции характеризует повышение злокачественного потенциала условно здоровой ткани прямой кишки, что может способствовать прогрессированию опухолевого процесса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987:448.
2. Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu. Rev. Genet.* 2005;39:359–407. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.
3. Monzel A.S., Enriquez J.A., Picard M. Multifaceted mitochondria: moving mitochondrial science beyond function and dysfunction. *Nat. Meta.* 2023;5:546–562. DOI: 10.1038/s42255-023-00783-1.
4. Conroy G. Cells are swapping their mitochondria. What does this mean for our health? *Nature.* 2025;640(8058):302–304. DOI: 10.1038/d41586-025-01064-5.
5. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2024;5(1):60–70. DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-7.
6. Benard G., Rossignol R. Mitochondrial ultrastructure and its impact on function and bioenergetics. *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10(8):1313–1342. DOI: 10.1089/ars.2007.2000.
7. Renault T.T., Floros K.V., Elkholi R., Corrigan K.A., Kushnareva Y., Wieder S.Y. et al. Mitochondrial shape governs BAX-induced membrane permeabilization and apoptosis. *Mol. Cell.* 2015;57(1):69–82. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.10.028.
8. Hackenbrock C.R. Ultrastructural bases for metabolically linked mechanical activity in mitochondria. I. Reversible ultrastructural changes with change in metabolic steady state in isolated liver mitochondria. *J. Cell Biol.* 1966;30(2):269–297. DOI: 10.1083/jcb.30.2.269.
9. Wang Y., Subramanian M., Yurdagul A. Jr., Barbosa-Lorenzi V.K., Tsai B., de Juan-Saens H. et al. Mitochondrial fission promotes further macrophage clearance of apoptotic cells. *Cell.* 2017;171(2):331–345. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.041.
10. Horbay R., Bily R. Mitochondrial dynamics during the cell cycle. *Apoptosis.* 2016;21(12):1327–1335. DOI: 10.1007/s10495-016-1295-5.
11. Cho B., Cho H.M., Kim H.J., Jeong J., Park S.K., Hwang E.M. et al. CDK5-dependent inhibitory phosphorylation of Drp1 during neuronal maturation. *Exp. Mol. Med.* 2014;46(7):e105. DOI: 10.1038/emmm.2014.36.
12. Mitra K., Vander S., Roysam B., Lin G., Lippincott-Schwartz J. A hyperfused mitochondrial state achieved in G1-S regulates cyclin E accumulation and entry into S phase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(29):11960–11965. DOI: 10.1073/pnas.0904875106.
13. Grasso D., Zampieri L.X., Capelôa T., Van de Velde J.A., Sonveaux P. Mitochondria in cancer. *Cell Stress.* 2020;4(6):114–146. DOI: 10.15698/cst2020.06.221.
14. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А. и др. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(3):13–22. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2.
15. Jia D., Park J.H., Jung K.H., Levine H., Kaiparettu B.A. Elucidating the metabolic plasticity of cancer: mitochondrial reprogramming and hybrid metabolic states. *Cells.* 2018;7(3):21. DOI: 10.3390/cells7030021.
16. Li J., Agarwal E., Bertolini I., Seo J.H., Caino M.C., Ghosh J.C. et al. The mitophagy effector FUNDC1 controls mitochondrial reprogramming and cellular plasticity in cancer cells. *Sci. Signal.* 2020;13(642):eaaz8240. DOI: 10.1126/scisignal.aaz8240.
17. Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Двадненко К.В., Енин Я.С. и др. Копийность генов *GSTP1*, *NFKB1* и локуса HV2 митохондриальной ДНК при некоторых гистологических типах рака желудка. *Успехи современного естествознания.* 2015;1(6):918–921.
18. Damaghi M., West J., Robertson-Tessi M., Xu L., Ferrall-Fairbanks M.C., Stewart P.A. et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118(3):e2011342118. DOI: 10.1073/pnas.2011342118.
19. Humpton T.J., Alagesan B., DeNicola G.M., Lu D., Yordanov G.N., Leonhardt C.S. et al. Oncogenic KRAS induces NIX-mediated mitophagy to promote pancreatic cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(9):1268–1287. DOI: 10.1158/2159-8290.
20. Brestoff J.R., Singh K.K., Aquilano K., Becker L.B., Berridge M.V., Boilard E. et al. Recommendations for mitochondria transfer and transplantation nomenclature and characterization. *Nat. Metab.* 2025;7(1):53–67. DOI: 10.1038/s42255-024-01200-x.
21. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22–28.
22. Гуреев А.П., Кокина А.В., Сыромятникова М.Ю., Попов В.Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация.* 2015;4:61–65.
23. Белослудцева Н.В., Павлик Л.Л., Горячева Н.А., Миронова Г.Д. Электронно-микроскопическое исследование процесса формирования ламеллярных телец в митохондриях печени крысы при экспериментальном гипертиреозе. *Современные проблемы медицины и естественных наук.* 2018;7:19–22.
24. Shears S.B., Bronk J.R. Ion transport in liver mitochondria from normal and thyroxine-treated rats. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1980;12(5-6):379–393.
25. Santhanam S., Dianne L., Kalimuthusamy N. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Research Reviews.* 2020;62:101128. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101128.
26. Bonnay F., Veloso A., Steinmann V., Köcher T., Abdusselamoglu M.D., Bajaj S. et al. Oxidative metabolism drives immortalization of neural stem cells during tumorigenesis. *Cell.* 2020;182(6):1490–1507. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.039.
27. Sessions D.T., Kashatus D.F. Mitochondrial dynamics in cancer stem cells. *Cell Life Science.* 2021;78(8):3803–3816. DOI: 10.1007/s00018-021-03773-2.
28. Ippolito L., Morandi A., Taddei M.L., Parri M., Comito G., Iscaro A. et al. Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer. *Oncogene.* 2019;38:5339–5355. DOI: 10.1038/s41388-019-0805-7.

29. Davis C.-H.O., Kim K.-Y., Bushong E.A., Mills E.A., Boassa D., Shih T. et al. Transcellular degradation of axonal mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:9633–9638. DOI: 10.1073/pnas.1404651111.
30. Ikeda H., Kawase K., Nishi T., Watanabe T., Takenaga K., Inozume T. et al. Immune evasion through mitochondrial transfer in the tumour microenvironment. *Nature*. 2025;638: 225–236. DOI: 10.1038/s41586-024-08439-0.

Вклад авторов

Кит О.И., Колесников Е.Н. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Шихлярова А.И., Ильченко С.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Кожушко М.А., Анисимов А.Е. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К., Легенько Н.Н. – анализ и интерпретация данных. Родькин С.В. – разработка концепции и дизайна.

Информация об авторах

Кит Олег Иванович – д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, ген. директор НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Шихлярова Алла Ивановна – д-р биол. наук, профессор, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, shikhliarova.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

Франциянц Елена Михайловна – д-р биол. наук, профессор, зам. ген. директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Ильченко Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение абдоминальной онкологии № 1, зам. генерального директора по образовательной деятельности, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, ilchenkosergei@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>

Нескубина Ирина Валерьевна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, neskubina.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Кириченко Евгения Юрьевна – д-р биол. наук, и.о. зав. кафедры «Биоинженерия», ДГТУ, г. Ростов-на-Дону, kirichevgeniya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4703-1616>

Логвинов Александр Константинович – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной нейробиологии, ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, a.k.logvinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8873-3625>

Родькин Станислав Владимирович – канд. биол. наук, доцент кафедры «Биоинженерия», зав. лабораторий «Медицинские цифровые изображения на основе базисной модели», ДГТУ, г. Ростов-на-Дону, rodkin_stas@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4036-5410>

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, scalolas.92@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Колесников Евгений Николаевич – д-р мед. наук, зав. отделением абдоминальной онкологии № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8436-7250>

Кожушко Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение абдоминальной онкологии № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Kozhushko.misha@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6866-475X>

Анисимов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-онколог, отделение абдоминальной онкологии № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, anisimovaleksan1992@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1891-9528>

Легенько Николай Николаевич – врач-ординатор, отделение абдоминальной онкологии № 1, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, prostaff64@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0005-6923-802X>

(✉) Нескубина Ирина Валерьевна, neskubina.irina@mail.ru

Поступила в редакцию 27.05.2025;
одобрена после рецензирования 22.09.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616.895.8–07:616.89–008.441.44
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-49-57>

Роль системных воспалительных индексов в прогнозировании атеросклероза сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом

Кононыхин А.А.^{1,3}, Жданова Е.В.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Центр Илизарова)
Россия, 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

² Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ)
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

³ Курганская областная клиническая больница (КОКБ)
Россия, 640002, г. Курган, ул. Томина, 63

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить прогностическую значимость системных воспалительных индексов для развития атеросклероза сонных артерий (СА) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное кросс-секционное исследование, в которое были включены 52 пациента с РА. Средний возраст участников составил $59,5 \pm 6,7$ лет. Всем пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) СА. Утолщение комплекса интима-медиа фиксировали при значениях 0,9 мм и более. За гемодинамически значимую атеросклеротическую бляшку (АСБ) принимали утолщение СА свыше 50% в сравнении с близлежащими тканями. Проведен анализ наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. На основании данных общего анализа крови рассчитывали индекс системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный индекс системного воспаления (AIS), индекс системного воспаления (SII), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR), лимфоцит-то-моноцитарное соотношение (LMR), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (PLR), а также индекс Рейса. Для разработки прогностической модели использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. По результатам УЗДС СА пациенты были разделены на две группы: 32 пациента (61,5%) с наличием АСБ в СА и 20 пациентов (38,5%) без АСБ. Пациенты с наличием АСБ в СА имели более высокие значения NLR, SII, SIRI, индекса Рейса. В ходе исследования определены пороговые значения для данных индексов, а также разработана прогностическая модель вероятности развития атеросклероза СА у пациентов с РА, в которой предикторами являлись значения индекса Рейса, SIRI, липопротеиды низкой плотности и возраст.

Заключение. При РА высокая активность системного воспаления ассоциирована с развитием атеросклеротического поражения артерий, что следует учитывать при разработке тактики ведения данных пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, NLR, SIRI, SII, системное воспаление

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

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

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (протокол № 1 (76) от 29.11.2024).

✉ Кононыхин Алексей Андреевич, kononykhin.al98@mail.ru

Для цитирования: Кононыхин А.А., Жданова Е.В. Роль системных воспалительных индексов в прогнозировании атеросклероза сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):49–57. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-49-57>.

The role of systemic inflammatory indices in predicting carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

Kononykhin A.A.^{1,3}, Zhdanova E.V.^{1,2}

¹ National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics
6 M. Ulyanov St., 640014 Kurgan, Russian Federation

² Tyumen State Medical University
54 Odesskaya St., 625023 Tyumen, Russian Federation

³ Kurgan Regional Clinical Hospital
63 Tomin St., 640002 Kurgan, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To determine the prognostic significance of systemic inflammatory indices for the development of carotid artery (CA) atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. A single-center, observational, cross-sectional study was conducted, which included 52 male and female patients with RA. The average age of the study participants was 59.5 ± 6.7 years. All patients underwent carotid duplex ultrasound. The intima-media thickness was recorded at ≥ 0.9 mm. A hemodynamically significant atherosclerotic plaque (AP) was considered to be a CA thickening of more than 50% compared to adjacent tissues. Based on the general blood test data, the systemic inflammatory response index (SIRI), the aggregate index of systemic inflammation (AISI), the systemic immune-inflammation index (SII), the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), the lymphocyte-monocyte ratio (LMR), the platelet-lymphocyte ratio (PLR), and the Reys leukocyte index of intoxication were calculated. Binary logistic regression was used to develop a prognostic model.

Results. Based on the results of the carotid duplex ultrasound, the patients were divided into 2 groups: 32 patients (61.5%) with the presence of AP in the CA and 20 patients (38.5%) without AP. Patients with AP in the CA had higher values of NLR, SII, SIRI, and the Reys leukocyte index of intoxication. During the study, threshold values for these indices were determined, and a prognostic model for the probability of developing atherosclerosis of the CA in patients with RA was developed, in which the predictors were the values of the Reys index, SIRI, low density lipoproteins, and age.

Conclusion. In RA, high activity of systemic inflammation is associated with the development of atherosclerotic arterial lesions, which should be taken into account when determining the tactics of managing these patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, NLR, SIRI, SII, systemic inflammation

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

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

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Minutes No. 1 (76) dated November 29, 2024).

For citation: Kononykhin A.A., Zhdanova E.V. The role of systemic inflammatory indices in predicting carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):49–57. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-49-57>.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, при котором развивается поражение суставов и внутренних органов [1]. В 2020 г. в мире насчитывалось свыше 17,6 млн пациентов с РА, а распространенность заболевания составила 208,8 случаев на 100 тыс. населения, что на 14,1% больше, чем в 1990 г. Согласно прогнозам, к 2050 г. 31,7 млн людей во всем мире будут иметь РА [2]. Распространенность РА в Российской Федерации составляет 0,61% [3].

Пациенты с РА характеризуются повышенным кардиоваскулярным риском, внося существенный вклад в общую сердечно-сосудистую смертность. Это обусловлено, прежде всего, системным воспалением, которое выступает независимым фактором развития и прогрессирования атеросклероза. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 17,9 млн (32%) всех смертей в мире [3]. В структуре сердечно-сосудистой смертности преобладающее значение имеют острый инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт, в основе которых чаще всего лежит атеросклеротическое поражение артерий [4].

Известно, что наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях (СА) является фактором риска развития ишемического инсульта. В соответствии с данными систематического обзора и метаанализа, проведенного Р. Ambrosino и соавт., у пациентов с РА по результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) СА наблюдались более высокие значения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) СА, а также чаще выявлялись АСБ в СА (отношение шансов (ОШ) 3,57; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,69, 7,51; $p = 0,0008$) в сравнении с общей популяцией [5]. D.A. Galarza-Delgado и соавт. указывают, что при РА АСБ в СА формируются чаще, чем в общей популяции (30,0% против 11,7%, $p = 0,013$), при этом также достоверно чаще определяются двусторонние АСБ (8,3% против 3,3%, $p = 0,008$) [6]. По данным различных исследований в российской когорте, АСБ в СА выявлялись у 59,5% (Л.Н. Елисеева и соавт.) [7], у 77% (О.А. Фомичева и соавт.) [8], у 11% (Е.В. Герасимова и соавт.) пациентов с РА [9].

Развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения артерий при РА во многом обуславливаются влиянием системного воспаления. Повышение продукции интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) при РА индуцирует экспрессию молекул адгезии (Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Е-селектин) на поверхности эндотелиальных клеток СА, что приводит к сни-

жению продукции и биодоступности оксида азота (NO), повышению синтеза эндотелина-1, гиперпродукции активных форм кислорода, способствуя усилению окислительного стресса и активации эндотелия [10]. Кроме того, ФНО- α и IL-6 подавляют активность липопротеинлипазы и лецитинхолестеринацилтрансферазы, что вносит вклад в формирование при РА проатерогенного липидного профиля, развитие окислительных модификаций липопротеинов низкой плотности (ЛНП), увеличение продукции дисфункциональных липопротеинов высокой плотности (ЛВП), приводя к прогрессированию атеросклеротического поражения СА [11, 12]. В условиях системного воспаления при РА происходит активация Т-лимфоцитов и моноцитов, которые под воздействием VCAM-1 и ICAM-1 мигрируют в интиму СА и инфильтрируют АСБ, что способствует усилению экспрессии провоспалительных цитокинов и развитию нестабильности АСБ [13].

Значительное влияние воспаления на развитие каротидного атеросклероза и вклад последнего в повышение сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных с РА обуславливают особую клиническую значимость поиска предикторов этого сосудистого поражения, в качестве которых можно рассматривать системные воспалительные индексы, основанные на показателях общего анализа крови: индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index, SIRI), совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index, AISI), индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index, SII), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR), лимфоцито-моноцитарное соотношение (lymphocyte-monocyte ratio, LMR), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (platelet-lymphocyte ratio, PLR), индекс Рейса. В настоящий момент в мире активно изучается возможность использования системных воспалительных индексов при прогнозировании атеросклеротического поражения артерий и кардиоваскулярного риска [14].

Цель исследования – определить прогностическую значимость системных воспалительных индексов для развития атеросклероза СА у пациентов с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое наблюдательное кросс-секционное исследование, в которое были включены 52 пациента (средний возраст $59,5 \pm 6,7$ лет) мужского и женского пола с РА. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 35 до 75 лет; диагноз РА, установленный в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/

Европейского альянса ревматологических ассоциаций, ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology). Критериями не включения в исследование были: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, острое инфекционное заболевание или хроническая инфекция в стадии обострения, онкологическое заболевание в настоящее время или в анамнезе, сахарный диабет 1-го и 2-го типов. Пациентам проводилось общеклиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями «Ревматоидный артрит» Ассоциации ревматологов России, утвержденных в 2024 г. Все больные получали базисную противовоспалительную терапию одним из препаратов: метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом.

УЗДС СА всем пациентам выполнено одним специалистом – врачом функциональной диагностики однократно в период стационарного лечения в специализированном ревматологическом отделении. Исследование СА проводили на ультразвуковом аппарате Samsung RS85 (Южная Корея). Частота излучения линейного датчика, который использован при исследовании, составляла 7,5 МГц. Толщина КИМ СА измерена в мм в трех точках: первая точка – область общей СА на расстоянии 10 мм до луковицы; вторая точка – на 5–10 мм краниальнее начала луковицы; третья точка – внутренняя СА, 10 мм после разветвления с двух сторон. Анализу подвергались максимальные значения толщины КИМ, полученные в ходе исследования. Утолщение КИМ фиксировали при значениях 0,9 мм и более. За гемодинамически значимую АСБ принимали утолщение СА свыше 50% в сравнении с близлежащими тканями [15, 16].

Общий холестерин сыворотки (ОХС) исследовали ферментативным методом, ЛНП и ЛВП – прямым ферментативным колориметрическим методом, триглицериды (ТГ) – энзиматическим колориметрическим методом. Исследование общего анализа крови проводили на гематологическом анализаторе MINDRAY BC-6000 (КНР). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Вестергрена. Показатели С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) исследовали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ILab Taurus (США). Для определения концентрации антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа.

Расчет системных воспалительных индексов осуществляли с использованием следующих формул: SIRI = нейтрофилы $\times$ моноциты/лимфоциты [17]; AISI = нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты/лим-

фоциты [18]; SII = нейтрофилы $\times$ тромбоциты/лимфоциты [19]; NLR = нейтрофилы/лимфоциты [20]; PLR = тромбоциты/лимфоциты [20]; LMR = лимфоциты/моноциты [21]; индекс Рейса = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) / (моноциты + лимфоциты + эозинофильные гранулоциты) [22]. Для расчета использовали абсолютные значения количества форменных элементов крови.

Для создания базы данных исследования использовали программу Microsoft Excel. Статистический анализ выполняли в программе Statistica 9 (StatSoft, США). Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка, а также анализа коэффициентов асимметрии и эксцесса. Данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (M) и среднеквадратичного отклонения (SD). Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описаны с использованием медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Категориальные переменные описаны в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Сравнение двух независимых групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t -критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях применяли t -критерий Уэлча. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна – Уитни. Для оценки прогностической ценности и дискриминационной способности количественных показателей в отношении наступления целевого исхода использовали метод анализа ROC-кривых.

Качество классификации оценивали по величине площади под ROC-кривой (AUC) с 95% ДИ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Статистическая значимость различий определялась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования на основании данных УЗДС СА все пациенты были разделены на две группы: имеющие АСБ в СА ($n = 32$; 61,5%) и не имеющие АСБ ($n = 20$; 38,5%). Пациенты в ис-

следуемых группах не отличались по полу, возрасту, длительности и стадии заболевания, факторам риска ССЗ, доле пациентов, получающих статины и глюкокортикостероиды. Достоверных различий в показателях липидного спектра между группами пациентов выявлено не было. Наличие АСБ в СА статистически значимо чаще ассоциировалось с АЦЦП-позитивным статусом пациентов и более высокими зна-

чениями СОЭ и СРБ (табл. 1). Индексы системного воспаления были выше при наличии АСБ в СА, при этом статистически значимо различались значения NLR, SII, SIRI, индекса Рейса (табл. 2).

В результате проведенного ROC-анализа с целью оценки риска формирования АСБ в СА были определены пороговые значения исследуемых индексов системного воспаления (табл. 3, рис.).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием атеросклероза сонных артерий			
Показатель	Пациенты с наличием АСБ в сонных артериях, $n = 32$	Пациенты без АСБ в сонных артериях, $n = 20$	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	$60,4 \pm 6,5$	$58,6 \pm 7,1$	0,06
Мужской пол, n (%)	9 (28,1)	6 (30)	0,07
Длительность заболевания, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	11,9 [7,4; 14,3]	10,8 [6,1; 13,9]	0,21
Стадия заболевания, ранняя / развернутая / поздняя, n (%)	5 (15,6) / 11 (34,4) / 16 (50)	3 (15) / 3 (15) / 14 (70)	0,19
Позитивность по РФ, n (%)	25 (78,1)	16 (80)	0,44
Позитивность по АЦЦП, n (%)	23 (71,8)	13 (65)	0,03
Наличие гипертонической болезни, n (%)	14 (43,8)	8 (40)	0,29
Терапия статинами, n (%)	15 (46,9)	9 (45)	0,36
Аторвастатин, n (%)	8 (25)	6 (30)	0,08
Средняя доза, мг, $M \pm SD$	$26,25 \pm 8,5$	$20 \pm 6,5$	0,25
Розувастатин, n (%)	7 (21,9)	3 (15)	0,07
Средняя доза, мг, $M \pm SD$	$10,7 \pm 3,5$	$13,3 \pm 4,2$	0,23
Терапия глюкокортикостероидами, n (%)	6 (18,8)	3 (15)	0,22
Курение, n (%)	7 (21,8)	4 (20)	0,17
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	6 (18,8)	5 (25)	0,06
Противоревматическая терапия:			
– метотрексат;	15 (46,8)	9 (45)	0,54
– лефлуномид;	8 (25)	6 (30)	0,19
– сульфасалазин, n (%)	9 (28,2)	5 (25)	0,12
ОХС, ммоль/л, $M \pm SD$	$5,21 \pm 1,22$	$5,03 \pm 0,98$	0,11
ЛНП, ммоль/л, $Me [Q_1; Q_3]$	3,31 [2,2; 3,98]	3,12 [2,11; 3,77]	0,09
ЛВП, ммоль/л, $Me [Q_1; Q_3]$	0,89 [0,68; 1,01]	0,78 [0,65; 0,99]	0,078
ТГ, ммоль/л, $M \pm SD$	$1,77 \pm 0,33$	$1,71 \pm 0,41$	0,15
СОЭ, мм/ч, $Me [Q_1; Q_3]$	27 [22; 31]	20 [16; 25]	0,03
СРБ, мг/л, $M \pm SD$	$6,28 \pm 1,17$	$3,22 \pm 1,12$	0,02

Примечание. АСБ – атеросклеротическая бляшка; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОХС – общий холестерин сыворотки; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости различий.

Таблица 2

Значения индексов системного воспаления у пациентов с наличием и отсутствием атеросклероза сонных артерий, $Me [Q_1; Q_3]$			
Индекс	Пациенты с наличием АСБ в сонных артериях, $n = 32$	Пациенты без АСБ в сонных артериях, $n = 20$	p
NLR	2,31 [1,72; 3,59]	1,48 [1,21; 2,21]	0,01
LMR	4,78 [2,9; 6,1]	4,01 [2,76; 5,8]	0,17
PLR	178,9 [129,7; 213,24]	159 [109,3; 179,9]	0,29
Рейса	1,64 [1,21; 2,11]	1,26 [1,11; 1,43]	0,002
SII	794,2 [440,5; 1090,8]	411,11 [360,06; 582,93]	0,004
SIRI	1,35 [0,77; 1,57]	0,74 [0,53; 0,89]	0,01
AISI	255,3 [199,1; 279,2]	219,8 [165; 231,5]	0,059

Примечание. АСБ – атеросклеротическая бляшка; LMR – лимфоцито-моноцитарное соотношение; PLR – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение. Здесь и в табл. 3: NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – индекс системного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа; AISI – совокупный индекс системного воспаления; p – уровень статистической значимости различий.

Таблица 3

Результаты ROC-анализа определения пороговых значений системных воспалительных индексов, ассоциированных с наличием АСБ в СА

Индекс	Пороговое значение	AUC	95% ДИ для AUC	<i>p</i>
NLR	>1,756	0,754	0,583–0,926	0,029
SII	>585,29	0,751	0,577–0,926	0,021
SIRI	>1,04	0,768	0,599–0,937	0,022
AISI	>247,4	0,699	0,577–0,874	0,032
Индекс Рейса	>1,57	0,791	0,698–0,897	0,007

Примечание. AUC – площадь под кривой.

В результате проведенного анализа с использованием бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, предназначенная для оценки риска формирования АСБ в СА у пациентов с РА. Модель включает набор независимых

предикторов, статистически значимо ассоциированных с исследуемым исходом (наличие АСБ в СА у больных с РА) и позволяет вычислять персонализированную вероятность данного осложнения.

Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением: $P = 1 / (1 + e^{-z})$; $z = -4,710 + 1,374 \times (\text{индекс Рейса}) + 0,745 \times (\text{SIRI}) - 0,331 \times (\text{ЛНП}) + 0,057 \times (\text{возраст})$, где P – оценка риска формирования АСБ в СА у пациентов с РА, а z – значение логистической функции. Оценка дискриминационной способности регрессионной модели выполнялась с использованием ROC-анализа, в ходе которого пороговое значение P было определено как 0,615. Вероятность наличия АСБ в СА у пациентов с РА прогнозировалась при показателе P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность разработанной модели составили 78,9 и 81,8% соответственно.

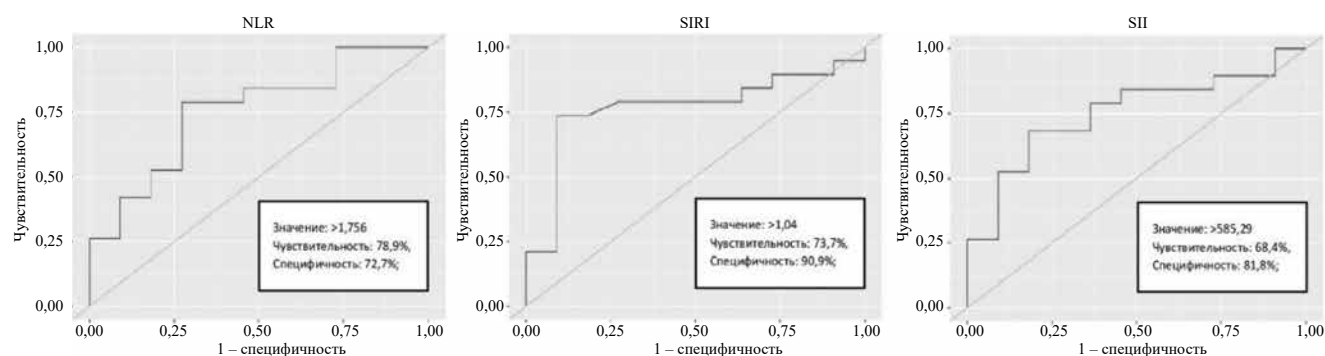


Рисунок. Характеристики ROC-кривых пороговых значений системных воспалительных индексов (NLR, SIRI, SII) для оптимальной бинарной классификации наличия или отсутствия атеросклероза сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом. (ROC-анализ): NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, SIRI – индекс системного воспалительного ответа, SII – индекс системного воспаления. По оси ординат – чувствительность (%), по оси абсцисс – 1 минус специфичность (%). В прямоугольниках представлены оценки чувствительности и специфичности, а также пороговые значения системных воспалительных индексов

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные когортных исследований указывают на связь уровня лейкоцитов периферической крови и их основных популяций (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) с увеличением риска развития инсульта, ИБС, а также смертности от всех причин. Простота и доступность данного анализа способствовали активному изучению расчетных лейкоцитарных индексов (LMR, NLR, PLR) в качестве маркеров системного воспаления. Многочисленные исследования подтверждают, что эти индексы обладают более высокой прогностической способностью в отношении общей и кардиоваскулярной смертности по сравнению с использованием только абсолютного числа лейкоцитов [23].

Системные воспалительные индексы (SII, SIRI, AISI) – это расширенные версии индексов, расчи-

тываемых на основе параметров лейкоцитарной формулы. Хотя значение системных воспалительных индексов для прогнозирования течения и исхода различных заболеваний изучается лишь недавно и накопленных научных данных пока недостаточно, ряд публикаций указывает на их потенциальную клиническую значимость при онкологической, инфекционной, аутоиммунной и кардиоваскулярной патологии [24].

Y. Xia и соавт. установили, что пациенты с уровнем SII более 655,56 имели достоверно более высокие показатели общей смертности (ОШ = 1,29; 95% ДИ: 1,18–1,41) и смертности от ССЗ (ОШ = 1,33; 95% ДИ: 1,11–1,59) по сравнению с группой низкого SII (<335,36). Сходным образом риск смерти от всех причин (ОШ = 1,39; 95% ДИ: 1,26–1,52) и от ССЗ (ОШ = 1,39; 95% ДИ: 1,14–1,68) был повышен в

группе с SIRI более 1,43 относительно группы с SIRI менее 0,68 [25].

Особый интерес представляют данные В.А. Шварц и соавт., которые выявили, что у пациентов, не имеющих РА, пороговые уровни системных воспалительных индексов, ассоциированные с атеросклерозом, были равны для NLR более 2,05, для SIRI более 1,05, для SII более 368 [26]. Е. Zhou и соавт. установили, что у пациентов с РА со значением NLR более 3,28 риск смерти от всех причин (отношение рисков (OR) = 2,02, 95% ДИ: 1,53–2,66) и от сердечно-сосудистой патологии (OR = 2,48, 95% ДИ: 1,34–4,57) был выше, чем у пациентов с более низким значением данного индекса [27]. По данным Х. Yin и соавт., при РА более высокий уровень SII был связан с повышением риска смертности от всех причин в 1,48 раза (OR = 1,48, 95% ДИ: 1,21–1,81) и повышением риска сердечно-сосудистой смертности в 1,51 раза (OR = 1,51, 95% ДИ: 1,04–2,18) по сравнению с более низким SII [28]. Воспалительный индекс SIRI также демонстрирует положительную корреляцию со смертностью от всех причин и от ССЗ у пациентов с РА [29]. По данным М. González-Sierra и соавт., у пациентов с РА значения индексов SIRI, NLR, PLR не были ассоциированы с атеросклерозом СА, однако они имели положительную корреляцию с ССР, оцененным по шкале SCORE2 [30].

По нашим данным, пороговые значения, которые статистически значимо ассоциировались с наличием АСБ в СА у пациентов с РА, для SII были более 585,29, для SIRI – более 1,04, для NLR – более 1,756, для AISI – более 247,4. Рост значений индексов системного воспаления обусловлен характерными изменениями лейкоцитарной формулы и тромбоцитарного звена: увеличением абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов на фоне снижения количества лимфоцитов. При РА высокие уровни ФНО- α , IL-1, IL-6 стимулируют продукцию нейтрофилов, а повышенные концентрации хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL5 и др.), секретируемых синовиальными фибробластами, макрофагами и другими клетками в очаге воспаления, обуславливают миграцию нейтрофилов из кровотока в синовиальную оболочку и другие ткани, что сопровождается компенсаторным усилением выработки нейтрофилов костным мозгом [31].

IL-6 играет центральную роль в патогенезе реактивного тромбоцитоза при РА: он индуцирует усиленный синтез тромбопоэтина – ключевого гормонального регулятора тромбопоэза в гепатоцитах и одновременно оказывает прямое стимулирующее действие на мегакариоцитарные клетки-предшественники и зрелые мегакариоциты в костном мозге,

активируя сигнальные пути JAK/STAT (janus kinase / signal transducer and activator of transcription proteins) и MAPK (mitogen-activated protein kinase). Это приводит к усиленной пролиферации, ускоренной дифференцировке, увеличению плоидности мегакариоцитов и, как следствие, усилению высвобождения тромбоцитов [32]. Повышенное количество и активация тромбоцитов рассматриваются как факторы, потенциально способствующие повышенному кардиоваскулярному риску и персистенции воспаления в сосудистом русле, а также в синовиальной оболочке суставов при РА.

Лимфоцитопения у пациентов с РА является частым гематологическим проявлением, отражающим глубокую иммунную дисрегуляцию и имеющим мультифакторную природу. Ключевые провоспалительные цитокины (ФНО- α , IL-6 и др.) усиливают экспрессию рецептора смерти Fas (CD95) на лимфоцитах и повышают уровень растворимого Fas-лиганда (sFasL), запуская каспазный каскад и активационно-индуцированную гибель клеток [33]. Гипоксия и «эффект Варбурга» в синовии обуславливают конкуренцию за глюкозу и накопление лактата, который подавляет функцию лимфоцитов и индуцирует их апоптоз, нарушая сигнальные пути выживания PI3K/Akt/mTOR (Phosphoinositide 3-kinases/Protein kinase B/mammalian target of rapamycin).

Кроме того, наличие антилимфоцитарных аутоантител и повышенная экспрессия ингибиторных рецепторов (PD-1, programmed cell death protein 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) на хронически активированных Т-клетках приводят к их лизису, опсонизации или состоянию функционального «истощения» с повышенной склонностью к апоптозу [33]. Ограничениями настоящего исследования являлись одноцентровая и одномоментный характер, а также небольшая по объему выборка пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует, что у пациентов с РА повышение системных воспалительных индексов достоверно ассоциировано с наличием и выраженностью атеросклероза. Данные индексы, легко рассчитываемые по показателям рутинного клинического анализа крови, отражают интенсивность и дисбаланс системного иммуновоспалительного процесса, лежащего в основе РА, что делает их доступными, неинвазивными и экономически целесообразными биомаркерами повышенного ССР у пациентов с РА.

Мониторинг значений системных воспалительных индексов может дополнять традиционные шкалы

оценки ССР (SCORE, SCORE2 и др.) и способствовать раннему выявлению пациентов, нуждающихся в более интенсивной превентивной стратегии. Устойчиво повышенные значения данных индексов могут косвенно указывать на более агрессивное течение РА с выраженным системным воспалительным компонентом, непосредственно повреждающим сосудистую стенку.

Определение оптимальных пороговых значений для каждого индекса у пациентов с РА, оценка их добавочной диагностической и прогностической ценности по сравнению с существующими маркерами (СРБ, СОЭ) и инструментами оценки (УЗДС СА, уровень кальция в коронарных артериях) являются актуальной научной задачей. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для установления причинно-следственной связи и определения прогностической ценности динамики системных воспалительных индексов в отношении прогрессирования атеросклероза и возникновения кардиоваскулярных событий (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с РА.

Не меньшую актуальность представляет исследование того, как различные стратегии лечения РА (особенно терапия генно-инженерными биологическими препаратами и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами) влияют на динамику системных воспалительных индексов и, как следствие, на риск атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. Разработка и валидация клинически применимых алгоритмов, интегрирующих эти индексы в рутинную оценку кардиоваскулярного риска и принятие решений о превентивной терапии у пациентов с РА, представляют значительный научный интерес.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Николаев Н.С., Преображенская Е.В., Любимов Е.А. Периимплантная инфекция у пациентов с ревматоидным артритом на примере серии случаев. *Гений ортопедии*. 2024;30(4):552–560. DOI: 10.18019/1028-4427-2024-30-4-552-560.
2. Black R.J., Cross M., Haile L.M., Culbreth G.T., Steinmetz J.D., Hagins H. et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e594–e610. DOI: 10.1016/s2665-9913(23)00211-4.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
4. Roth G.A., Abate D., Abate K.H., Abay S.M., Abbafati C., Abbasi N. et al. Global Health Metrics. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
5. Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., Tasso M., Peluso R., Di Minno M.N. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb. Haemost.* 2015;113(5):916–30. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
6. Galarza-Delgado D.A., Azpiri-Lopez J.R., Guajardo-Jauregui N., Cardenas-de la Garza J.A., Garza-Cisneros A.N., Garcia-Heredia A. et al. Carotid atherosclerosis in the first five years since rheumatoid arthritis diagnosis: a cross sectional study. *Adv. Rheumatol*. 2023;63(1):36. DOI: 10.1186/s42358-023-00319-x.
7. Елисеева Л.Н., Отарова Ж.З., Ждамарова О.И., Давыдова А.Ф. Клиническая эффективность способа выявления пациентов с высоким риском атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):70–76. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-70-76.
8. Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Погорелова О.А. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. *Кардиология*. 2021;61(1):12–21. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331.
9. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Шалыгина М.В., Кириллова И.Г., Герасимова Д.А., Глухова С.И. и др. Субклинический атеросклероз сонных артерий у больных ревматоидным артритом с низким сердечно-сосудистым риском. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):375–379. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202203.
10. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
11. Feingold K.R., Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function. *Curr. Opin. Lipidol*. 2016;27(5):521–530. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000333.
12. Chang C.K., Chiang E.I., Chang K.H., Tang K.T., Chen P.K., Yip H.T. et al. The sizes and composition of HDL-cholesterol are significantly associated with inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(13):10645. DOI: 10.3390/ijms241310645.
13. Certo M., Rahimzadeh M., Mauro C. Immunometabolism in atherosclerosis: a new understanding of an old disease. *Trends. Biochem. Sci*. 2024;49(9):791–803. DOI: 10.1016/j.tibs.2024.06.003.
14. Jin Z., Wu Q., Chen S., Gao J., Li X., Zhang X. et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J. Inflamm. Res*. 2021; 14:131–40. DOI:10.2147/JIR. S283835.
15. Johri A.M., Nambi V., Naqvi T.Z., Feinstein S.B., Kim E.S.H., Park M.M. et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020;33(8):917–933. DOI: 10.1016/j.echo.2020.04.021.
16. Чернявский М.А., Иртюга О.Б., Янишевский С.Н., Али-

- ва А.С., Самочерных К.А., Абрамов и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284.
17. Qi Q., Zhuang L., Shen Y., Geng Y., Yu S., Chen H. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158–67. DOI: 10.1002/cncr.30057.
 18. Xiu J., Lin X., Chen Q., Yu P., Lu J., Yang Y. et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;10:1163900. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1163900.
 19. Hu B., Yang X.R., Xu Y., Sun Y.F., Sun C., Guo W. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer. Res*. 2014;20(23):6212–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
 20. Diem S., Schmid S., Krapf M., Flatz L., Born D., Jochum W. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017;111:176–181. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.07.024.
 21. Abe S., Kawai K., Nozawa H., Hata K., Kiyomatsu T., Morikawa T. et al. LMR predicts outcome in patients after preoperative chemoradiotherapy for stage II-III rectal cancer. *J. Surg. Res*. 2018;222:122–131. DOI: 10.1016/j.jss.2017.09.053.
 22. Гребенникова И.В., Лидохова О.В., Максеева А.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П. и др. Клиническое и патогенетическое значение лейкоцитарных индексов при Covid-19: ретроспективное исследование. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022;17(3):10–14.
 23. Joshi A., Bhambhani A., Barure R., Gonuguntla S., Sarathi V., Attia A.M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as markers of stable ischemic heart disease in diabetic patients: An observational study. *Medicine*. 2023;102(5):e32735. DOI: 10.1097/MD.00000000000032735.
 24. Cheng Q., Liu C., Zhong H., Wang Z., Zhou S., Sun J. et al. Comparison of systemic immunoinflammatory biomarkers for assessing severe abdominal aortic calcification among US adults aged ≥ 40 years: A cross-sectional analysis from NHANES. *PLoS One*. 2025;20(6):e0325949. DOI: 10.1371/journal.pone.0325949.
 25. Xia Y., Xia C., Wu L., Li Z., Li H., Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J. Clin. Med*. 2023;12(3):1128. DOI: 10.3390/jcm12031128.
 26. Шварц В.А., Талибова С.М., Сокольская М.А., Испирян А.Ю., Шварц Е.Н., Петросян А.Д. и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6025. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6025.
 27. Zhou E., Wu J., Zhou X., Yin Y. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality among U.S. adults with rheumatoid arthritis: results from NHANES 1999–2020. *Front. Immunol*. 2023;14:1309835. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1309835.
 28. Yin X., Zhang Y., Zou J., Yang J. Association of the systemic immune-inflammation index with all-cause and cardiovascular mortality in individuals with rheumatoid arthritis. *Sci. Rep*. 2024;14(1):15129. DOI: 10.1038/s41598-024-66152-4.
 29. Wang W., Yao W., Tang W., Li Y., Lv Q., Ding W. Systemic inflammation response index is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in US adults with rheumatoid arthritis. *Prev. Med*. 2024;185:108055. DOI: 10.1016/j.ypmed.2024.108055.
 30. González-Sierra M., Quevedo-Rodríguez A., Romo-Cordero A., González-Chretien G., Quevedo-Abeledo J.C., de Vera-González A. et al. Relationship of blood inflammatory composite markers with cardiovascular risk factors and sub-clinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1469. DOI: 10.3390/life13071469.
 31. Karmakar U., Vermeren S. Crosstalk between B cells and neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2021;164(4):689–700. DOI: 10.1111/imm.13412.
 32. Harifi G., Sibilila J. Pathogenic role of platelets in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune diseases. Perspectives and therapeutic aspects. *Saudi Med. J*. 2016;37(4):354–60. DOI: 10.15537/smj.2016.4.14768.
 33. Wang Y., Su R., Li B., Guo Q., Hu F., Yu X. et al. Reduction of peripheral regulatory T cells in active rheumatoid arthritis patients with coronary artery disease. *BMC Immunol*. 2021;22(1):76. DOI: 10.1186/s12865-021-00466-0.

Информация об авторах

Кононыхин Алексей Андреевич – аспирант, НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова; врач-ревматолог, КОКБ, г. Курган, kononykhin.al98@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9404-712X>

Жданова Екатерина Васильевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ТюмГМУ, г. Тюмень; профессор кафедры травматологии, ортопедии и смежных дисциплин, НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган, zhdanova.e.v@bk.ru, <http://orcid.org/0004-0002-7938-5470>

(✉) **Кононыхин Алексей Андреевич**, kononykhin.al98@mail.ru

Поступила в редакцию 05.09.2025;
одобрена после рецензирования 29.09.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616.895.8–07:616.89–008.441.44
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-58-64>

Конституционально-морфологическая predisпозиция суицидального поведения при шизофрении

Корнетов А.Н., Галкин С.А., Меднова И.А., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г.

Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья
Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить связь конституционально-морфологических особенностей больных шизофренией с суицидальным поведением.

Материалы и методы. Обследовано 215 пациентов с диагнозом шизофрении. Возраст пациентов, возраст манифестации и продолжительность заболевания, история суицидальных попыток были получены путем структурированного клинического интервью и изучения медицинских карт. Дополнительно использовалась Шкала безнадежности Бека (Beck Hopelessness Inventory). Антропометрическое обследование проводилось по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова. Конституционно-морфологические типы телосложения и соматическая половая дифференциация определялись на основании расчета индекса Rees-Eysenk и индекса Tanner.

Результаты. По критерию χ^2 были обнаружены статистически значимые различия частот распределения основных конституционально-морфологических типов между группами пациентов с суицидальными попытками и без ($p = 0,033$). При попарном сравнении значимые различия были выявлены только по частоте встречаемости астенического конституционально-морфологического типа ($p = 0,018$). Также при сравнении частот распределения конституционально-морфологических типов между пациентами с наличием и отсутствием безнадежности обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,035$), в группе пациентов с безнадежностью преобладал астенический конституционально-морфологический тип ($p = 0,045$). Проведенный сетевой анализ позволил выделить два независимых друг от друга фактора суицидального риска у пациентов с шизофренией: клинический и антропометрический.

Заключение. Результаты исследования наглядно подтверждают значимость конституции в качестве независимого фактора риска суицидального поведения у пациентов с шизофренией. Полученные данные открывают перспективы для раннего выявления предрасположенности к суицидальным мыслям и действиям у данной группы больных.

Ключевые слова: шизофрения, суицидальный риск, парасуицид, безнадежность, конституция, антропометрия, индекс Rees-Eysenk, индекс Tanner

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-15-00344 «Конституционально-биологические предикторы риска суицидального поведения у больных шизофренией».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 185 от 16.06.2025).

Для цитирования: Корнетов А.Н., Галкин С.А., Меднова И.А., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г. Конституционально-морфологическая predisпозиция суицидального поведения при шизофрении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):58–64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-58-64>.

Constitutional and morphological predisposition to suicidal behavior in schizophrenia

Kornetov A.N., Galkin S.A., Mednova I.A., Petkun D.A., Kornetova E.G.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the relationship of constitutional and morphological features of patients with schizophrenia with suicidal behavior.

Materials and methods. We examined 215 patients with schizophrenia. Information about the age of the patients, the age of manifestation and duration of the disease, and the history of suicide attempts was acquired through structured clinical interviews and examination of medical records. Additionally, the Beck Hopelessness Inventory was used. The anthropometric examination was carried out according to V.V. Bunak's method, modified by V.P. Chitetsov. Constitutional and morphological body types and somatic sexual differentiation were determined based on the calculation of the Rees – Eysenck index and the Tanner index.

Results. The χ^2 test revealed significant differences in the distribution frequencies of the main constitutional and morphological types between the groups of patients with and without suicide attempts ($p = 0.033$). Following a pairwise comparison, significant differences were found only in the frequency of asthenic constitutional and morphological type ($p = 0.018$). Also, when comparing the frequencies of the distribution of constitutional and morphological types between patients with and without hopelessness, significant differences were found ($p = 0.035$). In the group of patients with hopelessness, the asthenic constitutional and morphological type prevailed ($p = 0.045$). The network analysis made it possible to identify two independent suicide risk factors in patients with schizophrenia: clinical and anthropometric.

Conclusion. The results of the study clearly confirm the importance of the constitution as an independent risk factor for suicidal behavior in patients with schizophrenia. The data obtained open up prospects for early detection of predisposition to suicidal thoughts and actions in this group of patients.

Keywords: schizophrenia, suicidal risk, parasuicide, hopelessness, constitution, anthropometry, Rees – Eysenck index, Tanner index

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 study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-15-00344 “Constitutional and biological predictors of suicidal behavior risk in patients with schizophrenia”.

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 Mental Health Research Institute, Tomsk NMRC (Minutes No. 185 dated 16.06.2025).

For citation: Kornetov A.N., Galkin S.A., Mednova I.A., Petkun D.A., Kornetova E.G. Constitutional and morphological predisposition to suicidal behavior in schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):58–64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-58-64>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире около 800 тыс. человек погибают от самоубийств, при этом число попыток расстаться с жизнью также в год выше в 20 раз [1, 2]. Психические расстройства являются ведущей причиной суицидального поведения [3, 4]. У лиц с шизофренией риск умереть от суицида составляет примерно 5%, а вероятность попыток самоубийства

колеблется в диапазоне от 25 до 50% [5, 6]. Литературный поиск в базе данных PubMed по ключевым словам «schizophrenia» и «suicide» показал, что за последние два десятилетия количество работ, посвященных этой теме, увеличилось в 3,5 раза. Более того, суицид был признан одной из ведущих причин ранней смертности у пациентов с психическими расстройствами [7].

Ретроспективные исследования показывают, что среди пациентов психиатрических стационаров,

госпитализированных после попыток суицида, диагноз шизофрении устанавливается в 8,8–15,4% случаев [8, 9]. В амбулаторных условиях доля пациентов с шизофренией, совершивших суицидальные попытки, значительно выше и составляет до 55,6% [10, 11]. Среди основных факторов риска для этой группы выделяются наследственная предрасположенность к психическим расстройствам, суицидальные действия среди родственников, чувство одиночества, а также злоупотребление алкоголем [11].

В настоящее время основное внимание в исследованиях уделяется поиску различных биологических маркеров суицидального риска при шизофрении [12–15]. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в исследованиях генетических и нейробиологических основ шизофрении и суицидального поведения, а также в изучении клинических аспектов этих состояний, остается заметный пробел в области анализа биотипа пациентов. Биотип включает в себя такие параметры, как фенотипические особенности, морфофенотипические характеристики и конституциональный тип, который представляет собой структурный биомаркер реактивности организма, не подверженный значительным изменениям во взрослом возрасте. У здоровых людей он связан функциональным состоянием органов и систем [16]. У лиц с различной патологией реактивность влияет на характер болезни.

Так, наиболее детальные и всесторонние исследования в этом направлении проводились на примере шизофрении. На основе полученных данных Н.А. Корнетов в своих работах 1989 и 2008 гг. сформулировал антропологическую парадигму, которая пересмотрела прежние представления о роли конституциональной предрасположенности к определенным заболеваниям [17, 18]. Эта парадигма показала, что конституциональные особенности оказывают влияние не столько на возможность возникновения той или иной патологии, сколько на ее течение и исход. Такой подход открыл новые перспективы для прогнозирования патокинеза заболеваний и создания более индивидуализированных методов лечения.

Целью исследования – установить связь между конституционально-морфологическим статусом больных шизофренией и суицидальным поведением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения эндогенных расстройств клиники Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и Томской клинической психиатрической больницы. Выборку

составили 215 пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении (F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) в соответствии с клиническим интервью, проводимым экспертом – психиатром, входящим в авторский коллектив настоящей работы. Характеристика выборки по полу: 121 мужчина (56,3%), 94 женщины (43,7%).

Критерии включения в исследование:

- диагноз шизофрении по критериям МКБ-10;
- возраст 18–50 лет включительно;
- отсутствие врожденных и (или) приобретенных нарушений скелетного остова;
- отсутствие органических, включая симптоматических психических расстройств;
- отсутствие неврологических заболеваний;
- отсутствие тяжелых соматических заболеваний, приводящих к недостаточности органов и систем, в том числе имеющих прямую связь с предшествовавшими попытками суицида.

Критерии невключения в исследование:

- наличие зависимости от психоактивных веществ (за исключением зависимости от табака, которая высоко распространена у пациентов с шизофренией в России [19]);
- прием клозапина за последние полгода до включения в исследование (клозапин доказано уменьшает суицидальную активность больных [20]).

Информация о возрасте пациентов, возрасте манифестации и продолжительности психического расстройства, истории попыток суицида была получена с помощью изучения медицинской документации и структурированного клинического интервью. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 185 от 16.06.2025).

Оценка тяжести выявленных нарушений у пациентов проводилась посредством Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) [21]. С учетом того, что родным языком для всех пациентов, включенных в исследование, был русский, при проведении их обследования использовалась русская версия шкалы SCI-PANSS, адаптированная в России С.Н. Мосоловым [22]. Оценка суицидального риска у пациентов проводилась посредством Шкалы безнадежности Бека (Beck Hopelessness Inventory (BHI)) [23], имеющей высокую чувствительность и специфичность у пациентов с шизофренией [24, 25]. Поэтому была использована первоначальная версия шкалы [23], содержащая 20 вопросов. Русская версия шкалы впервые была представлена А.А. Горбатковым [26] и была получена из более ранней версии [27].

Антропометрическое обследование осуществлялось путем измерения роста, поперечного диаметра грудной клетки, биакромиального и бикристалльного диаметра по методике, модифицированной В.П. Чечцовым [28]. В качестве инструментов использовались медицинские ростомер и большой толстотный циркуль. Конституционно-морфологические типы и соматическая половая дифференциация рассчитывались по индексам Rees-Eysenk и Tanner соответственно. Диапазоны их значений были установлены путем обследования группы сравнения из 100 здоровых добровольцев, сопоставимой с основной по полу и возрасту. Гиперстенический конституционно-морфологический тип имел значения меньше 95,1 у мужчин и меньше 96,8 у женщин, мезостенический – 95,1–105,7 у мужчин и 96,8–110,8 у женщин, астенический – больше 105,7 у мужчин и больше 110,8 у женщин. Для гинекоморфной соматической половой дифференциации значения меньше 87 были у мужчин и меньше 75 у женщин, для мезоморфной – 87–93,5 у мужчин и 75–81 у женщин, для андроморфной – больше 93,5 у мужчин и больше 81 у женщин.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 12 (StatSoft, Inc. 1984–2014) и пакете программ R 4.5.2. Все полученные переменные представлены в абсолютных (n) и относительных (%) единицах. Частотный анализ осуществлялся с применением критерия χ^2 . Для сетевого анализа был применен пакет R statnet.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всей выборки пациентов у 70 человек были зарегистрированы суицидальные попытки (парасуициды), что составило 32,6%. Сравнительный анализ частот распределения конституционно-морфологических типов между пациентами с историей суицидального поведения и без представлен в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение частот встречаемости конституционно-морфологических типов в подгруппах, n (%)			
Конституционно-морфологический тип	Пациенты с парасуицидами	Пациенты без парасуицидов	p
Астенический	34 (48,6)	45 (31)	0,018**
Мезостенический	29 (41,4)	74 (51)	0,239**
Гиперстенический	7 (10)	26 (18)	0,190**
Всего	70 (100)	145 (100)	0,033*

Здесь и в табл. 2–4: * результаты вычисления χ^2 ; ** результаты попарного сравнения.

По критерию χ^2 были обнаружены статистически значимые различия частот распределения основных

конституционно-морфологических типов между группами пациентов ($p = 0,033$). При попарном сравнении значимые различия были выявлены только по частоте астенического типа телосложения ($p = 0,018$).

Сравнение распределения типов соматической половой дифференциации между подгруппами (табл. 2) не обнаружило значимых различий ($p = 0,581$), равно как и попарное сравнение по данным показателям ($p > 0,05$).

Таблица 2

Сравнение частот встречаемости разных типов соматической половой дифференциации в подгруппах, n (%)			
Тип соматической половой дифференциации	Пациенты с парасуицидами	Пациенты без парасуицидов	p
Андроморфный	24 (34,3)	53 (36,6)	0,862**
Мезоморфный	25 (35,7)	58 (40)	0,648**
Гинекоморфный	21 (30)	34 (23,4)	0,387**
Всего	70 (100)	145 (100)	0,581*

В качестве косвенного индикатора суицидального риска используется оценка безнадёжности, т.е. степени выраженности негативного отношения субъекта к собственному будущему. В связи с этим был проанализирован уровень безнадёжности в исследуемой группе пациентов с шизофренией. У большинства пациентов отмечалась легкая безнадёжность (41,4%) или ее отсутствие (35,8%), значительно реже умеренная (16,2%) и тяжелая (6,6%). При сопоставлении частот распределения типов телосложения между пациентами в зависимости от наличия и отсутствия безнадёжности (табл. 3) были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,035$).

Таблица 3

Сравнение частот распределения конституционно-морфологических типов между подгруппами с наличием и отсутствием безнадёжности, n (%)			
Конституционно-морфологический тип	Безнадёжность		p
	Наличие	Отсутствие	
Астенический	58 (42)	21 (27,3)	0,045**
Мезостенический	64 (46,4)	39 (50,6)	0,646**
Гиперстенический	16 (11,6)	17 (22,1)	0,064**
Всего	138 (100)	77 (100)	0,035*

В результате попарного сравнения полученных групп значимые различия выявлены для астенического конституционно-морфологического типа ($p = 0,045$).

Аналогично были сопоставлены частоты распределения типов соматической половой дифференциации у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия безнадёжности. Сопоставление не показало статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение частот распределения типов соматической половой дифференциации в зависимости от наличия и отсутствия безнадежности, n (%)			
Тип соматической половой дифференциации	Безнадежность		p
	Наличие	Отсутствие	
Андроморфный	54 (39,1)	23 (29,9)	0,226**
Мезоморфный	48 (34,8)	35 (45,4)	0,163**
Гинекоморфный	36 (26,1)	19 (24,7)	0,948**
Всего	138 (100)	77 (100)	0,261*

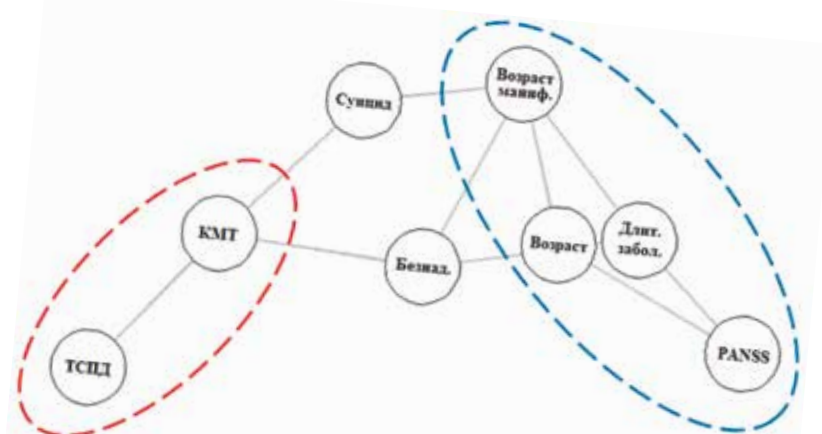


Рисунок. Сетевая модель суицидального риска при шизофрении: КМТ – конституционально-морфологический тип; ТСПД – тип соматической половой дифференциации

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота зарегистрированных попыток суицида в изучаемой выборке пациентов с шизофренией достигла 32,6%. Этот показатель соответствует результатам, полученным в ряде других исследований [3–6], и отражает усредненную тенденцию, характерную для данной категории больных. Высокая частота суицидальных попыток у пациентов с шизофренией является серьезной проблемой, требующей комплексного подхода к терапии и реабилитации. Важно учитывать не только купирование психотических симптомов, но и коррекцию сопутствующих расстройств, таких как депрессия, тревога и злоупотребление психоактивными веществами, которые могут значительно повышать риск суицида [11].

Помимо ретроспективных данных, проведенное исследование содержит в себе наблюдательный компонент в поперечном дизайне. В качестве потенциального фактора риска суицидального поведения проанализирован уровень безнадежности, который показал достаточно высокую распространенность данного показателя среди пациентов с шизофренией: у 64,2% выявлена безнадежность различной степени выраженности. Безнадежность, будучи одним признаков выраженности депрессивной симптоматики, значительно влияет на осознание психической болезни пациентом, а также понимание ее последствий

и признание необходимости лечения и соблюдения врачебных рекомендаций [26, 29].

Ранее нашей научной группой были представлены данные о соматоморфологических предикторах развития негативных нарушений в клинической картине шизофрении [30, 31], а также нежелательных последствий антипсихотической терапии [32, 33]. Тем не менее роль антропометрических характеристик в суицидальном поведении оставалась неоднозначной. Выявленное в настоящем исследовании существенное преобладание астенического конституционально-морфологического типа, как среди пациентов с парасуицидами, так и с безнадежностью, поднимает вопрос о целесообразности выделения конституционально-морфологической predisпозиции суицидального поведения при шизофрении.

Учитывая два основных аспекта суицидального поведения, а именно наличие в анамнезе парасуицидов и текущий показатель уровня безнадежности, проведен сетевой анализ суицидального риска при шизофрении. Полученная сеть позволила выделить два различных и независимых фактора, играющих ключевую роль в формировании суицидального риска.

Первый фактор связан с клиническими характеристиками, отражающими особенности формирования и течения заболевания, а также тяжесть психопатологической симптоматики пациентов. Второй фактор имеет антропометрическую природу, в ос-

нову которой заложены физические параметры, способные определять предрасположенность к суицидальному поведению. Такой подход предоставляет возможность глубокого анализа взаимосвязей между исследуемыми переменными и формирования более точных стратегий предупреждения суицидального риска на ранних этапах заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования наглядно подтверждают значимость конституции в качестве независимого фактора риска суицидального поведения у пациентов с шизофренией. Полученные данные открывают перспективы для раннего выявления предрасположенности к суицидальным мыслям и действиям у данной группы больных, что, в свою очередь, может способствовать существенному сокращению неблагоприятных последствий шизофрении и применять индивидуальную тактику к психологическому консультированию, психотерапии и реабилитации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lovero K.L., Dos Santos P.F., Come A.X., Wainberg M.L., Oquendo M.A. Suicide in global mental health. *Curr. Psychiatry Rep.* 2023;25(6):255–262. DOI: 10.1007/s11920-023-01423-x.
2. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018;15(7):1425. DOI: 10.3390/ijerph15071425.
3. Sutar R., Kumar A., Yadav V. Suicide and prevalence of mental disorders: A systematic review and meta-analysis of world data on case-control psychological autopsy studies. *Psychiatry Res.* 2023;329:115492. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115492.
4. Kim H., Jung J.H., Han K., Jeon H.J. Risk of suicide and all-cause death in patients with mental disorders: a nationwide cohort study. *Mol. Psychiatry.* 2025;30(7):2831–2839. DOI: 10.1038/s41380-025-02887-4.
5. Cassidy R.M., Yang F., Kapeczinski F., Passos I.C. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophr. Bull.* 2018;44(4):787–797. DOI: 10.1093/schbul/sbx131.
6. Berardelli I., Rogante E., Sarubbi S., Erbuto D., Lester D., Pompili M. The importance of suicide risk formulation in schizophrenia. *Front. Psychiatry.* 2021;12:779684. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.779684.
7. Song I.A., Park H.Y., Oh T.K. Suicide Risk in Individuals With Psychiatric Disorder: Population-Based Cohort Study. *Psychiatry Investig.* 2025;22(12):1422–1429. DOI: 10.30773/pi.2025.0195.
8. Мехтиев Э.С., Аббасова С.Э., Касимов О.Г., Днов К.В. Клиническая характеристика лиц разных национальностей, совершивших суицидальные попытки и госпитализированных в психиатрический стационар. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018;63(3):114–118.
9. De Leo D., Klieve H. Communication of suicide intent by schizophrenic subjects: data from the Queensland Suicide Register. *Int. J. Ment. Health Syst.* 2007;1(1):6. DOI: 10.1186/1752-4458-1-6.
10. Deisenhammer E.A., Behrnt-Bauer E.M., Kemmler G., Haring C., Miller C. Suicide in Psychiatric Inpatients – A Case-Control Study. *Front. Psychiatry.* 2020;11:591460. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.591460.
11. Иванов О.В. Сравнительные характеристики основных социально-демографических показателей у психически больных-суицидентов. *Евразийский союз ученых.* 2015;19(10-1):27–32.
12. Кибитов А.О., Шумская Д.С. Современные полные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2024;125(4):56–65. DOI: 10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65.
13. Garcia Fernandez A., Martínez-Cao C., Couce-Sánchez M., González-Blanco L., Sáiz P., García-Portilla P. Relation between biomarkers and suicide attempts in patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2024;67(Suppl. 1):S125. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.293.
14. Zakharova N.V., Bravve L.V., Mamedova G.S., Kaydan M.A., Ershova E.S., Martynov A.V. et al. Telomere length as a marker of suicidal risk in schizophrenia. *Consortium Psychiatricum.* 2022;3(2):37–47. DOI: 10.17816/CP171.
15. Dickerson F., Adamos M., Katsafanas E., Khushalani S., Origoni A., Savage C. et al. The association between immune markers and recent suicide attempts in patients with serious mental illness: A pilot study. *Psychiatry Res.* 2017;255:8–12. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.05.005.
16. Гарганеева Н.П., Таминова И.Ф., Калужин В.В., Калужина Е.В., Смирнова И.Н., Сарычева Т.В. Антропометрические особенности и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов разных видов спорта. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(11):5538. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5538.
17. Корнетов Н.А. Соматическая половая дифференциация больных шизофренией по некоторым антропометрическим показателям. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1989;89(5):97–102.
18. Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008;7(1):7–31. DOI: 10.20538/1682-0363-2008-1-7-31.
19. Светличная Т.Г., Воронов В.А., Смирнова Е.А. Паттерны табачной и алкогольной зависимости у госпитализированных больных шизофренией: медико-социологическое исследование. *Психиатрия.* 2020;18(4):51–62. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-51-62.
20. Khokhar J.Y., Henricks A.M., Sullivan E.D.K., Green A.I. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Adv. Pharmacol.* 2018;82:137–162. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.009.
21. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
22. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симпто-

- матики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001:238.
23. Beck A.T., Weissman A., Lester D., Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1974;42(6):861–865. DOI: 10.1037/h0037562.
 24. Aloba O., Esan O., Alimi T. Adaptation of the Beck Hopelessness Scale as a suicide risk screening tool among Nigerian patients with schizophrenia. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2018;22(1):19–24. DOI: 10.1080/13651501.2017.1356928
 25. Rueda-Jaimes G.E., Castro-Rueda V.A., Rangel-Martínez-Villalba A.M., Moreno-Quijano C., Martínez-Salazar G.A., Camacho P.A. Validation of the Beck Hopelessness Scale in patients with suicide risk. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. (Engl. Ed.)*. 2018;11(2):86–93. DOI: 10.1016/j.rpsm.2016.09.004.
 26. Горбатков А.А. Шкала надежды-безнадежности: дименсиональная структура и ее детерминанты. *Российский психологический журнал*. 2007;4(2):26–34.
 27. Czapinski J. Psychologia szczęścia. Przegląd badań i zarys teorii cebulowej. Warszawa: Akademos, 1992:38. (in Pol.).
 28. Чтецов В.П., Негашева М.А., Лапшина Н.Е. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты. *Вестник Московского университета. Сер. 23. Антропология*. 2012;(2):43–52.
 29. Han H., Midorikawa A. Depression accompanied by hopelessness is associated with more negative future thinking. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(12):1208. DOI: 10.3390/healthcare12121208.
 30. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Петкун Д.А., Казенных Т.В., Бохан Н.А. Влияние конституционально-морфологических особенностей больных шизофренией на степень выраженности нейрокогнитивного дефицита. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024;34(1):26–34.
 31. Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Психометрическая оценка симптомов и клиническая динамика шизофрении в зависимости от конституционально-морфологического типа больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(2):58–64. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-58-64.
 32. Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Семке А.В. Существует ли конституционально-морфологическая predisпозиция к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию? *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):36–43. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-36-43.
 33. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(2):32–39. DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004

Вклад авторов

Корнетов А.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи. Галкин С.А. – статистический анализ данных, написание текста рукописи. Меднова И.А. – антропометрическое обследование выборки, ведение базы данных. Петкун Д.А. – клиничко-психопатологическое и психометрическое обследование выборки, ведение базы данных. Корнетова Е.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

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

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

Меднова Ирина Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, irinka145@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Петкун Дмитрий Александрович – мл. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, substantia_p@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0008-1878-5084>

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

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

Поступила в редакцию 30.12.2025;
одобрена после рецензирования 14.01.2026;
принята к публикации 22.01.2026

УДК 616.716.4-08:611.018.4:615.382]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-65-72>

Содержание костных морфогенетических белков в плазме крови крыс с метаболическим синдромом при восстановлении дефекта нижней челюсти

Макарова М.В.¹, Цыган В.Н.², Ляшев Ю.Д.¹, Брусенцова А.Е.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

² Военно-медицинская академия (ВМА) им. С.М. Кирова
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6ж

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение концентрации костных морфогенетических белков (КМБ) 2 и 7 в плазме крови крыс с метаболическим синдромом в процессе репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти.

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах крыс линии Вистар, из которых сформировали четыре группы: 1) интактная; 2) контрольная – дефект нижней челюсти; 3) метаболический синдром; 4) опытная – метаболический синдром и дефект нижней челюсти. Метаболический синдром моделировали заменой стандартного корма высокожировой и высокоуглеводной диетой. О наличии метаболического синдрома судили по изменениям массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов в плазме крови. Дефект нижней челюсти формировали по методу А.С. Григорьяна и соавт. На 7, 14, 21 и 28-е сут после операции в плазме крови определяли содержание КМБ-2 и -7 методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали медиану и интерквартильный размах $Me [Q_1; Q_3]$, использовали U -критерий Манна – Уитни и поправку Бонферрони. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,025$.

Результаты. В группе «метаболический синдром» установлено увеличение в плазме содержания исследуемых белков по сравнению с интактной группой. Концентрация КМБ-2 и КМБ-7 у крыс контрольной группы был выше на всем протяжении эксперимента по сравнению с интактной группой ($p < 0,025$). В опытной группе установлено снижение концентрации КМБ-2 (на 7, 14 и 28-е сут) и КМБ-7 (на 7–28-е сут) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,025$). Показано увеличение содержания КМБ-2 на 7-е сут, а КМБ-7 на 7–14-е сут в опытной группе по сравнению с группой «метаболический синдром» ($p < 0,025$).

Заключение. У крыс с метаболическим синдромом установлено значимое снижение концентрации в плазме крови КМБ-2 и КМБ-7 при заживлении дефекта нижней челюсти по сравнению с животными без метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, дефект нижней челюсти, репаративный остеогенез, костные морфогенетические белки

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено региональным этическим комитетом КГМУ (протокол № 4 от 15.12.2022).

✉ Макарова Марина Валерьевна, marina-golovina@inbox.ru

Для цитирования: Макарова М.В., Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Брусенцова А.Е. Содержание костных морфогенетических белков в плазме крови крыс с метаболическим синдромом при восстановлении дефекта нижней челюсти. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-65-72>.

Content of bone morphogenetic proteins in blood plasma of rats with metabolic syndrome during mandibular defect restoration

Makarova M.V.¹, Tsygan V.N.², Lyashev Yu.D.¹, Brusentsova A.Ye.¹

¹Kursk State Medical University (KSMU)

3 Karl Marx St., 305041 Kursk, Russian Federation

²Kirov Military Medical Academy

6g Academician Lebedev St., 194044 Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The aim was to study the concentration of bone morphogenetic proteins-2 (BMP) and -7 in the blood plasma of rats with metabolic syndrome during reparative osteogenesis in mandibular defect.

Materials and methods. The experiments were carried out on male Wistar rats, which were divided into 4 groups: 1) naïve; 2) control (with mandibular defect); 3) metabolic syndrome; 4) experimental (with metabolic syndrome and mandibular defect). Metabolic syndrome was simulated by replacing standard feed with a high-fat and high-carbohydrate diet. The development of metabolic syndrome was confirmed by changes in body weight, glucose and triacylglycerides concentrations in blood plasma. The mandibular defect was formed in rats according to the method proposed by Grigoryan et al. The content of BMP-2 and BMP-7 in blood plasma was determined by the enzyme-linked immunoassay on days 7, 14, 21, and 28 after the surgery. We calculated the median and the interquartile range $Me [Q_1; Q_3]$ and applied the Mann – Whitney U -test and the Bonferroni correction. Differences in indicators were considered significant at $p < 0.025$.

Results. A significant increase in the content of the studied proteins in the blood plasma was determined in the group metabolic syndrome compared to the naïve group. BMP-2 and BMP-7 concentration in rats of the control group was higher throughout the experiment compared to the naïve group ($p < 0.025$). In the experimental group, a decrease in the concentration of BMP-2 (on days 7, 14, and 28) and BMP-7 (on days 7–28) was found compared to the control group ($p < 0.025$). An increase in the concentration of BMP-2 and BMP-7 was detected in the experimental group compared to the metabolic syndrome group ($p < 0.025$) on day 7 and on days 7–14, respectively.

Conclusion. A significant decrease in BMP-2 and BMP-7 concentration in the blood plasma was found in rats with metabolic syndrome during mandibular reparative osteogenesis compared to animals without metabolic disorders.

Keywords: metabolic syndrome, mandibular defect, reparative osteogenesis, bone morphogenetic proteins

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. The study was approved by the Regional Ethics Committee of KSMU (Minutes No. 4 of December 15, 2022).

For citation: Makarova M.V., Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Brusentsova A.Ye. Content of bone morphogenetic proteins in blood plasma of rats with metabolic syndrome during mandibular defect restoration. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-65-72>.

ВВЕДЕНИЕ

Костные морфогенетические белки (КМБ), кроме КМБ-1, представляют собой часть суперсемейства трансформирующего фактора роста β [1]. В настоящее время идентифицировано более 20 видов КМБ, которые играют ключевую роль в процессах морфогенеза, дифференцировки клеток, апоптоза, репарации тканей [2]. Эти белки синтезируются остеопрегениторными клетками, остеобластами, хондроцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами в различных тканях [3] и стимулируют различные стадии развития костной ткани и восстановления ее целостности при повреждении [3]. Высокую остеогенную активность проявляют костные морфогенетические белки 2, 4–7 и 9, взаимодействующие с двумя типами рецепторов [2]. Основными путями реализации регуляторных эффектов КМБ являются: Smad-зависимый, RUNX2, MKK-ERK1/2 MKK-ERK1/2 [2]. Общеизвестно, что КМБ-2 и КМБ-7 – наиболее активные стимуляторы остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в моделях *in vitro* и *in vivo* [4]. Усиление образования остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток контролируются транскрипционными факторами Runx2 и Dlx5 [3].

При нарушениях обмена изменяется продукция индукторов остеогенеза, которые оказывают стимулирующее влияние на восстановление целостности кости при повреждении [5]. Установлено повышение активности генов остеопонтина и остеопротегерина при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа у крыс [6] и развитие резистентности к эритропоэтину, активирующему остеогенезу [7] у пациентов с метаболическим синдромом (МС) на гемодиализе [8]. Установлено снижение продукции КМБ-6 клетками костной мозоли у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом 1-го типа [9].

Ранее показано нарушение процесса репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти у крыс с МС, что проявляется замедлением формирования новообразованной костной ткани и ее ремоделирования [10]. В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии МС на продукцию КМБ. В этой связи представляет интерес анализ содержания КМБ у крыс с МС при восстановлении целостности кости.

Цель работы – изучение концентрации КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови крыс с МС в процессе репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 81 самце крыс линии Вистар массой 200–230 г из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Эксперименты проведены в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными [11, 12]. Исследование выполнено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей CETS N123 с поправками ETS N 170, ГОСТа 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения (с поправкой)» (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.) и ГОСТа 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (переиздание)». Проведение экспериментов одобрено региональным этическим комитетом КГМУ (протокол заседания секции доклинических исследований № 4 от 15.12.2022).

Были сформированы четыре группы экспериментальных животных: 1) интактная – без дефекта нижней челюсти и МС ($n = 6$); 2) контрольная – моделирование дефекта нижней челюсти ($n = 33$); 3) метаболический синдром – моделирование МС ($n = 5$); 4) опытная – моделирование МС и дефекта нижней челюсти ($n = 37$).

На 1-м этапе эксперимента (1–12 нед) моделировали МС крысам групп 3 и 4 путем замены стандартного корма высокожировой и высокоуглеводной диетой (ВЖВУД), состоящей из смеси стандартного корма (65,75%) с добавлением животного жира (лярд 17%), фруктозы (17%), холестерина (0,25%) и питьевой воды с 20%-м раствором фруктозы (общая калорийность 4 400 ккал/кг, 54% энергии за счет жиров) в течение 12 нед *ad libitum* [13, 14]. Крысы интактной и контрольной групп (группы 1 и 2) в течение 12 нед получали стандартный сухой гранулированный корм, соответствующий ГОСТу 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных», а также воду *ad libitum*. У животных групп 3 и 4 (получавших ВЖВУД) развитие МС определяли по изменениям массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов (ТАГ) в плазме крови. Измерения проводили стандартными наборами компании «Вектор-Бест» (Россия) «Глюкоза GOD» (кат. № В-8056) и «Триглицериды» (кат. № В-8322) на биохимическом автоматическом анализаторе ВА-400 (BioSystems, Испания). Сравнивали их с показателями у крыс групп 1 и 2.

На 2-м этапе эксперимента (13–16 нед) 37 крысам опытной группы (после 12 нед применения ВЖВУД) и 33 животным контрольной группы моделировали дефект нижней челюсти по методу А.С. Григорьяна и соавт. [15]. Перфорационное отверстие диаметром 3 мм формировали портативной бормашиной в теле нижней челюсти справа в области моляров (с охлаждением физиологическим раствором) под хлоралгидратным наркозом (доза 400 мг/кг). Для профилактики осложнений крысам групп 2 и 4 вводили внутримышечно цефтриаксон в дозе 100 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 2 сут. Оперированные крысы группы 4 получали ВЖВУД до момента выведения из эксперимента. После операции три крысы из опытной группы и одно животное из контрольной группы погибли. Животных групп 2 и 4 с дефектом нижней челюсти выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28-е сут после операции передозировкой хлоралгидратного наркоза. У двух крыс группы 4 (опытной) была обнаружена интерпозиция мышечной ткани в области дефекта нижней челюсти, и они были исключены из дальнейшего эксперимента. Животных группы 1 и 3 выводили из эксперимента передозировкой хлоралгидратного наркоза на 85-е сут (12 нед + 1 сут) после начала эксперимента.

У животных всех групп в плазме крови определяли содержание КМБ-2 (каталожный номер SEA013Ra) и КМБ-7 (каталожный номер SEA799Ra) методом иммуноферментного анализа стандартными наборами фирмы Cloud-Clone Corp. (КНР) на

автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США) согласно прилагаемой инструкции.

При статистической обработке результатов нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсий – по критерию Левена. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для обнаружения статистически значимых различий между выборками проверку статистических гипотез проводили их попарным сравнением с использованием непараметрического U -критерия Манна – Уитни и поправки Бонферрони для решения проблемы множественных сравнений. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,025$. Применение непараметрической статистики связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica, версия 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У самцов крыс линии Вистар опытной группы и группы «метаболический синдром» установлено повышение массы тела, концентрации глюкозы и ТАГ в плазме крови по сравнению с животными интактной и контрольной групп ($p < 0,025$), что подтверждает развитие МС у крыс, получавших ВЖВУД в течение 12 нед (табл. 1).

Таблица 1

Динамика массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов в плазме крови крыс с метаболическим синдромом и без него, $Me [Q_1; Q_3]$						
Группа	Масса тела, г		Концентрация глюкозы, ммоль/л		Концентрация ТАГ, ммоль/л	
	в начале опыта	в конце опыта (через 12 нед)	в начале опыта,	в конце опыта (через 12 нед)	в начале опыта	в конце опыта (через 12 нед)
Интактная, $n = 6$	215,0 [210,0; 225,0]	400,0 [385,0; 415,0]	3,7 [3,6; 3,8]	3,8 [3,6; 3,9]	1,8 [1,8; 1,9]	1,9 [1,8; 1,9]
Контрольная, $n = 33$	220,0 [210,0; 225,0], $^x p = 0,3698$	420,0 [390,0; 435,0], $^x p = 0,3115$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,3023$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,2844$	1,7 [1,6; 1,8], $^x p = 0,2540$	1,8 [1,7; 1,9], $^x p = 0,3023$
Метаболический синдром, $n = 5$	215,0 [210,0; 220,0], $^x p = 1,00$, $^* p = 0,6502$	470,0 [460,0; 480,0], $^{x*} p = 0,0081$, $^* p = 0,0004$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,6481$, $^* p = 0,6043$	5,8 [5,6; 5,9]*, $^x p = 0,0081$, $^* p = 0,0004$	1,8 [1,7; 1,8], $^x p = 0,3613$, $^* p = 0,2900$	3,9 [3,9; 4,1]*, $^x p = 0,0081$, $^* p = 0,0004$
Опытная, $n = 37$	215,0 [210,0; 220,0], $^x p = 0,9163$, $^y p = 0,8007$, $^* p = 0,4791$	485,0 [460,0; 510,0], $^{x*} p = 0,0002$, $^y p = 0,3822$, $^* p = 0,0001$	3,8 [3,7; 3,9], $^x p = 0,2620$, $^y p = 0,7413$, $^* p = 0,8612$	5,8 [5,6; 5,9]*, $^x p = 0,0001$, $^y p = 0,7267$, $^* p = 0,0001$	1,8 [1,7; 1,8], $^x p = 0,1458$, $^y p = 0,7857$, $^* p = 0,4240$	3,8 [3,7; 3,9]*, x $p = 0,0001$, $^y p = 0,1620$, $^* p = 0,0001$

$^x p < 0,025$ по сравнению с интактной группой; $^y p < 0,025$ по сравнению с группой «метаболический синдром»; $^* p < 0,025$ по сравнению с контрольной группой.

Моделирование МС сопровождалось значимым увеличением в плазме крови содержания КМБ-2 и КМБ-7 по сравнению с интактной группой ($p = 0,0081$) (табл. 2).

На 7-е сут после формирования дефекта нижней челюсти у крыс контрольной группы отмечалось увеличение концентрации КМБ-2 по сравнению с интактными животными ($p = 0,0024$). Спустя 14 сут после

моделирования дефекта нижней челюсти в этой группе установлено снижение содержания обоих КМБ по

сравнению с 7-ми сут ($p = 0,0009$), однако оба показателя выше, чем у крыс интактной группы ($p = 0,0024$).

Таблица 2

Концентрация КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови крыс интактной группы, группы «метаболический синдром», контрольной (операция на нижней челюсти) и опытной (метаболический синдром + операция на нижней челюсти), Me [Q ₁ ; Q ₃]			
Группа	Срок, сут	Концентрация КМБ-2, пг/мл	Концентрация КМБ-7, пг/мл
Интактная, $n = 6$		46,0 [45,0; 48,0]	43,5 [43,0; 45,0]
Метаболический синдром, $n = 5$		50,0 [49,0; 50,0] ^х , $p = 0,0081$	49,0 [47,0; 49,0] ^х , $p = 0,0081$
Контрольная, $n = 8$	7	182,0 [125,5; 257,5] ^х , $p = 0,0024$	88,5 [76,5; 107,0] ^х , $p = 0,0024$
	14	64,0 [62,0; 68,5] ^{хз} , $^хp = 0,0024$, $^zp = 0,0009$	68,5 [65,5; 72,0] ^{хз} , $^хp = 0,0024$, $^zp = 0,0009$
	21	51,5 [50,0; 57,0] ^{хз} , $^хp = 0,0024$, $^zp = 0,0009$	57,0 [53,0; 60,5] ^{хз} , $^хp = 0,0024$, $^zp = 0,0016$
	28	52,0 [51,5; 52,0] ^х , $p = 0,0024$	55,0 [51,0; 56,5] ^х , $p = 0,0024$
Опытная, $n = 8$	7	84,0 [82,0; 92,0] ^{х*} , $^хp = 0,0043$, $^*p = 0,0009$	66,5 [61,0; 67,5] ^{х*} , $^хp = 0,0043$, $^*p = 0,0009$
	14	50,5 [50,0; 55,5] ^{х*} , $^*p = 0,0009$	54,0 [51,0; 55,5] ^{х*} , $^хp = 0,0068$, $^*p = 0,0009$
	21	51,5 [50,5; 53,5]	49,0 [49,0; 51,0] ^{х*} , $^*p = 0,0039$
	28	48,0 [47,0; 48,5] ^{х*} , $^*p = 0,0019$	49,5 [49,0; 51,0] ^{х*} , $^*p = 0,0209$

^х $p < 0,025$ по сравнению с интактной группой; ^х $p < 0,025$ по сравнению с группой «метаболический синдром»; ^{*} $p < 0,025$ по сравнению с контрольной группой; ^з $p < 0,025$ по сравнению с предыдущим сроком эксперимента в группе.

Уменьшение концентрации исследуемых КМБ у крыс контрольной группы отмечается и на 21-е сут эксперимента по сравнению с предыдущим сроком эксперимента, но содержание КМБ-2 и КМБ-7 через 3 нед после моделирования дефекта нижней челюсти значимо выше, чем в интактной группе ($p = 0,0024$). На 28-е сут после операции на нижней челюсти содержание обоих КМБ у крыс контрольной группы практически не изменяется по сравнению с 21-ми сут эксперимента, и оно достоверно выше, чем у крыс интактной группы ($p = 0,0024$).

У крыс опытной группы (МС + операция на нижней челюсти) содержание обоих КМБ на 7-е сут эксперимента значимо выше, чем у животных группы «метаболический синдром» ($p = 0,0043$). На 14-е сут после моделирования дефекта нижней челюсти только концентрация КМБ-7 выше по сравнению с группой с МС ($p = 0,0068$). На 21–28-е сут содержание КМБ-2 и КМБ-7 не отличается значимо от аналогичного показателя в группе с МС ($p > 0,05$).

При сравнении контрольной и опытной групп установлено, что содержание КМБ-2 значимо ниже у крыс опытной группы на 7-е ($p = 0,0009$), 14-е ($p = 0,0009$) и на 28-е сут эксперимента ($p = 0,0019$). Уменьшение концентрации КМБ-7 у животных опытной группы показано на всех сроках эксперимента ($p = 0,0009–0,0029$).

Таким образом, в работе показано повышение концентрации КМБ-2 и КМБ-7 при моделировании МС у крыс, а также снижение содержания КМБ в процессе репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти у животных с МС по сравнению с группой без метаболических нарушений.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании показано, что формирование МС сопровождается увеличением содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови. Возможно, это объясняется развитием при МС метавоспаления – хронического слабовыраженного воспаления жировой ткани, проявляющегося повышением содержания провоспалительных интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа в плазме крови как пациентов, так и крыс с экспериментальным МС [16, 17]. Провоспалительные ИЛ оказывают стимулирующее влияние на активность клеток – продуцентов КМБ, в частности тромбоцитов и эндотелиоцитов [18].

В работе установлено повышение содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс контрольной (на протяжении всего эксперимента) и опытной групп (КМБ-2 только на 7-е сут, КМБ-7 – на 7–14-е сут). Однако у животных с МС такое увеличение менее выражено практически на всех сроках эксперимента. По нашему мнению, это связано с истощением вследствие развития метавоспаления резервов КМБ в остеопрегениторных клетках, тромбоцитах, эндотелиоцитах в процессе репаративного остеогенеза, а также снижением количества остеобластов в области дефекта нижней челюсти у крыс с МС, что показано нами ранее [10].

Данные литературы о влиянии нарушений углеводного обмена на содержание КМБ-2 противоречивы. Моделирование стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета 1-го типа крысам Спрэг – Доули сопровождалось снижением экспрессии мРНК

КМБ-2 в ткани верхней челюсти [19]. Напротив, установлено повышение экспрессии в аорте мРНК КМБ-2, КМБ-7 и рецептора к КМБ II типа у мышей с экспериментальным диабетом 1-го типа [20]. Авторы связывают такой эффект с повышением активности эндотелина, который оказывает регулирующее влияние на продукцию КМБ. Усиление продукции КМБ эндотелиальными клетками, что было ранее показано при изучении секреции КМБ-4 [21], возможно, является одним из механизмов, объясняющих повышение в плазме крови содержания КМБ-2 и КМБ-7 у экспериментальных животных, установленное в нашем исследовании.

КМБ-2 и КМБ-7 играют ключевую роль в остеоиндуктивном процессе и оказывают стимулирующее влияние на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [22]. Установлено, что одним из биологически активных веществ, стимулирующим продукцию КМБ-2 при репаративном остеогенезе, является фактор роста фибробластов-21 (ФРФ-21). Показано повышение КМБ-зависимой транскрипции белков, активности щелочной фосфатазы и минерализации костного матрикса под влиянием ФРФ-21, которое связано с активацией Smad, но не p44/42МАРК белков [23]. Совместное применение ФРФ-21 и КМБ-2 в составе гидрогеля оказывает стимулирующее влияние на остеогенную дифференцировку МСК и рост сосудов в новообразованной кости [24].

Ранее показано, что высокие концентрации КМБ способствуют дифференцировке МСК в клетки остеогенного ряда, а низкие активируют образование адипоцитов из МСК [3]. В контрольной группе отмечается значительное увеличение содержания КМБ-2 и КМБ-7 на 7-е сут после моделирования дефекта нижней челюсти, а у крыс опытной группы эти показатели существенно ниже. Эти данные позволяют предположить, что замедление развития новообразованной костной ткани, что показано нами ранее [10], у крыс с МС объясняется недостаточным влиянием низких концентраций КМБ-2 и КМБ-7 на остеогенную дифференцировку и превращением определенной доли МСК в адипоциты.

Известно, что взаимодействие КМБ-2 со специфическими рецепторами I типа активирует превращение МСК в адипоциты, а активация специфических рецепторов II типа стимулирует их остеогенную дифференцировку [3]. Возможно, что развитие МС сопровождается увеличением специфических к КМБ рецепторов I типа и снижением II типа, что нарушает образование остеобластов и замедляет формирование новообразованной костной ткани у крыс с МС.

Установлен стимулирующий эффект КМБ-2 на ангиогенез при регенерации костной ткани пародонта [25], что способствует процессу ремоделирования кости у крыс контрольной группы и объясняет низкую интенсивность этого процесса в опытной. КМБ-2 и ФРФ-21 усиливают поляризацию макрофагов фенотипа M2, иммуномодуляторное действие которых увеличивает остеогенную дифференцировку стволовых клеток при восстановлении дефекта кости пародонта [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показано статистически значимое увеличение содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови у самцов крыс линии Вистар с МС. При исследовании восстановления целостности нижней челюсти отмечено снижение концентрации КМБ-7 у крыс опытной группы на протяжении всего эксперимента, а КМБ-2 – на 7, 14 и 28-е сут по сравнению с контрольной группой. Полученные в работе данные позволяют рассматривать снижение содержания КМБ-2 и КМБ-7 в плазме крови как один из механизмов, объясняющих замедление репаративного остеогенеза у крыс с МС. Представленные в исследовании результаты обосновывают применение аналогов КМБ-2 и КМБ-7 для стимуляции восстановления целостности нижней челюсти при МС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ahmad P., Della Bella E., Stoddart M.J. Applications of Bone Morphogenetic Proteins in Dentistry: A Bibliometric Analysis. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:5971268. DOI: 10.1155/2020/5971268.
2. Lukača N., Katavića V., Novak S., Šućura A., Filipovića M., Kalajzić I. et al. What do we know about bone morphogenetic proteins and osteochondroprogenitors in inflammatory conditions? *Bone.* 2020;137:115403. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115403.
3. Carreira A.C., Alves G.G., Zambuzzi W.F., Sogayar M.C., Granjeiro J.M. Bone morphogenetic proteins: structure, biological function and therapeutic applications. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2014;561:64–73. DOI: 10.1016/j.abb.2014.07.011.
4. Stokovic N., Ivanjko N., Maticic D., Luyten F.P., Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins, carriers, and animal models in the development of novel bone regenerative therapies. *Materials.* 2021;14(13):3513. DOI: 10.3390/ma14133513.
5. Takematsu E., Murphy M., Hou S., Steininger H., Alam A., Ambrosi T.H. et al. Optimizing delivery of therapeutic growth factors for bone and cartilage regeneration. *Gels.* 2023;9(5):377. DOI: 10.3390/gels9050377.
6. Janbozorgi M., Hosseinzadeh M., Taheri A., Ghafaripur S. Impact of aerobic exercise on expression of OPN and OPG genes and bmal1 protein in the bone tissue of diabetic rats during two phases of light and dark circadian rhythm. *Research Results in*

- Biomedicine*. 2024;10(4):520–531. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-3.
7. Nadezhdina N.A., Gudyrev O.S., Nadezhdin S.V., Danilenko L.M., Dolzhikov A.A., Kremleva K.K. et al. Epoetin-alfa-induced osteogenesis in the bone organoid model. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(4):29–41. DOI: 10.18413/rpharmacology.10.517.
 8. Kotb E., El Mancy I.M., Mohamed I.G.R., Ayoub H.S.A., Rashed A.M., El-Nasser W.S. et al. Relation between erythropoietin resistance and metabolic syndrome in hemodialysis patients: A multicentric propensity score matched analysis. *Journal of Investigative Medicine*. 2023;71(7):753–759. DOI: 10.1177/10815589231171405.
 9. Rodríguez-Merchán E.C. A Review of Recent Developments in the Molecular Mechanisms of Bone Healing. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(2):767. DOI: 10.3390/ijms22020767.
 10. Макарова М.В., Ляшев Ю.Д., Солин А.В., Сериков В.С., Клевцов С.А. Особенности репаративного остеогенеза при дефектах нижней челюсти крыс с экспериментальным метаболическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025;179(6):762–767. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-179-6-762-767.
 11. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть I. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019;27(1):80–92. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92.
 12. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019;27(2):245–257. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257.
 13. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.М. и др. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20.
 14. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Ahmad F., Ima-Nirvana S. The effects of a modified high-carbohydrate high-fat diet on metabolic syndrome parameters in male rats. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2018;126(3):205–212. DOI: 10.1055/s-0043-109352.
 15. Григорьян А.С., Орлов А.А., Сабурин И.Н., Зурина И.М., Сысоев С.Д. Динамика остеогенетического процесса, вызванного инокуляцией аутологичных стромальных клеток, выделенных из жировой ткани крысы (экспериментально-морфологическое исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;59(2):4–11.
 16. Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Есимова И.Е., Григорьева А.В. и др. Особенности цитограммы и цитокинового профиля жидкости бронхоальвеолярного лаважа при экспериментальном метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):29–36. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-4-29-36.
 17. Rossi J.L.S., Barbalho S.M., de Araujo R.R., Bechara M.D., Sloan K.P., Sloan L.A. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2022;38(3):e3502. DOI: 10.1002/dmrr.3502.
 18. Li M., Willey J. The interplay between inflammation and thrombosis in COVID-19: Mechanisms, therapeutic strategies, and challenges. *Thrombosis Update*. 2022;8:100117. DOI: 10.1016/j.tru.2022.100117.
 19. Wang M., Qiu Y., Gao L., Qi F., Bi L. The impact of IGF-1 on alveolar bone remodeling and BMP-2 expression in orthodontic tooth movement in diabetic rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2023;32(3):349–356. DOI: 10.17219/acem/153956.
 20. Nett P.C., Ortmann J., Celeiro J., Haas E., Hofmann-Lehmann R., Tornillo L. et al. Transcriptional regulation of vascular bone morphogenetic protein by endothelin receptors in early autoimmune diabetes mellitus. *Life Science*. 2006;78(19):2213–2218. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.026.
 21. Cai B., Du J. Role of bone morphogenetic protein-4 in gestational diabetes mellitus-related hypertension. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(1):762. DOI: 10.3892/etm.2021.10194.
 22. Carreira A.C.O., Zambuzzi W.F., Rossi M.C., Filho R.A., Sogayar M.C., Granjeiro J.M. Bone morphogenetic proteins: promising molecules for bone healing, bioengineering, and regenerative medicine. *Vitamins and Hormones*. 2015;99:293–322. DOI: 10.1016/bs.vh.2015.06.002.
 23. Ishida K., Haudenschild D.R. Interactions between FGF21 and BMP-2 in osteogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;432(4):677–682. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.019.
 24. Zhou X., Chen J., Sun X., Wang F., Wang Y., Zhang Z. et al. Spatiotemporal regulation of angiogenesis/osteogenesis emulating natural bone healing cascade for vascularized bone formation. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021;19(1):420. DOI: 10.1186/s12951-021-01173-z.
 25. Ding T., Kang W., Li J., Yu L., Ge S. An in situ tissue engineering scaffold with growth factors combining angiogenesis and osteoimmunomodulatory functions for advanced periodontal bone regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021;19(1):247. DOI: 10.1186/s12951-021-00992-4.

Вклад авторов

Макарова М.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации руко-

писи. Брусенцова А.Е. — анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Макарова Марина Валерьевна — ассистент, кафедра терапевтической стоматологии, КГМУ, г. Курск, marina-golovina@inbox.ru, <http://orcid.org/0009-0005-5431-3760>

Цыган Василий Николаевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, vn-t@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

Ляшев Юрий Дмитриевич — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии, КГМУ, г. Курск, ylyashev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0536-923X>

Брусенцова Анна Евгеньевна — канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, КГМУ, г. Курск, brusentsovaanna81@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3353-272X>

(✉) **Макарова Марина Валерьевна**, marina-golovina@inbox.ru

Поступила в редакцию 22.07.2025;
одобрена после рецензирования 21.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616-022-056.43:613.287.5:613.953.13
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-73-83>

Эффективность и безопасность применения аминокислотных смесей у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока: открытое проспективное контролируемое исследование

Новик Г.А.¹, Тамразова О.Б.^{2,3}, Сухотина А.Г.³, Тамразова А.В.⁴, Жданова М.В.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ Детская городская клиническая больница им. З.А. Бахляевой (ДГКБ им. З.А. Бахляевой)
Россия, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28

⁴ Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА)
Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а

РЕЗЮМЕ

Цель: определить эффективность и безопасность длительного применения аминокислотной смеси у детей с аллергией на белок коровьего молока (АБКМ) и атопическим дерматитом (АтД) умеренной или тяжелой степени тяжести.

Материалы и методы. Дети ($n = 60$) в возрасте до 12 мес с АБКМ с кожными (АтД умеренной или тяжелой степенью тяжести по шкале oSCORAD) и (или) желудочно-кишечными симптомами. Всем пациентам до начала исследования была назначена высокогидролизная смесь (ВГС) в течение 4 нед. Пациенты с отсутствием или неполным ответом на ВГС ($n = 30$) были определены в группу 1, получающую аминокислотную смесь (АКС) в течение 12 мес, 30 пациентов с положительным эффектом на ВГС вошли в группу 2.

Результаты. У детей из группы 1 отмечались более высокие прибавки в показателях массы и роста в течение первых 6 мес по сравнению с детьми из группы 2 ($p < 0,001$). Исчезновение желудочно-кишечных симптомов у детей, получавших АКС, наблюдалось в течение 14 сут, а улучшение клинической картины АтД – в течение 3–5 сут. Также в обеих группах отмечалось снижение индексов oSCORAD и EASI, однако у детей, получавших АКС, наблюдалось значительно более низкое число обострений ($p = 0,041$) и влияние дерматоза на повседневную деятельность ($p = 0,002$). Через 6 мес терапии 53,3% детей из группы 1 сформировали толерантность к белкам коровьего молока, в то время как в группе 2 лишь 23,3% ($p = 0,017$). Через 2 года наблюдения толерантность отмечалась у всех детей, получавших АКС, против 87,7% – на ВГС.

Заключение. Использование АКС у детей с АБКМ является эффективным методом диетотерапии, который в более короткие сроки приводит к разрешению желудочно-кишечных явлений, улучшению течения атопического дерматита и продлению его ремиссии, сокращает период формирования толерантности, оказывает положительное влияние на физическое развитие ребенка и способствует значительному улучшению качества жизни пациентов и их родителей.

Ключевые слова: АБКМ, пищевая аллергия, казеин, атопический дерматит, высокогидролизная смесь, аминокислотная смесь

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

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

✉ Новик Геннадий Айзикович, ga_novik@mail.ru

Соответствие принципам этики. Все законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СПбГПМУ.

Для цитирования: Новик Г.А., Тамразова О.Б., Сухотина А.Г., Тамразова А.В., Жданова М.В. Эффективность и безопасность применения аминокислотных смесей у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока: открытое проспективное контролируемое исследование. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):73–83. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-73-83>.

Efficacy and safety of amino acid-based formulas in the management of infants with cow's milk protein allergy: an open-label prospective controlled study

Novik G.A.¹, Tamrazova O.B.^{2,3}, Sukhotina A.G.³, Tamrazova A.V.⁴, Zhdanova M.V.¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (SPbSPMU)

2 Litovskaya St., 194100 Saint-Peterburg, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMACPE)

2/1 Barrikadnaya St., 125993 Moscow, Russian Federation

³ Z.A. Bashlyaeva Children Hospital

28 Geroev Panfilovtsev St., 125373 Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy (CSMA)

19/1A Marshala Timoshenko St., 121359 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To determine the efficacy and safety of long-term use of an amino acid-based formula in children with cow's milk protein allergy (CMPA) and moderate to severe atopic dermatitis (AD).

Materials and methods. The study included 60 children under 12 months of age with CMPA presenting with cutaneous symptoms (moderate or severe AD according to the oSCORAD) and/or gastrointestinal symptoms. Prior to the study, all patients were prescribed an extensively hydrolyzed formula (EHF) for 4 weeks. Patients with no or incomplete response to EHF ($n = 30$) were assigned to Group 1, receiving an amino acid-based formula (AAF) for 12 months. The 30 patients who showed a positive response to EHF were assigned to Group 2.

Results. Children in Group 1 showed greater gains in weight and height during the first 6 months compared to children in Group 2 ($p < 0.001$). The resolution of gastrointestinal symptoms in children receiving AAF was observed within 14 days along with an improvement in the clinical picture of AD within 3–5 days. Also, both groups showed a decrease in oSCORAD and EASI scores; however, children receiving AAF had a significantly smaller number of exacerbations ($p = 0.041$) and a lower impact of dermatosis on daily activities ($p = 0.002$). After 6 months of therapy, 53.3% of children in Group 1 developed tolerance to cow's milk proteins, compared to only 23.3% in Group 2 ($p = 0.017$). After 2 years of follow-up, tolerance was noted in all children who received AAF versus 87.7% of those fed with EHF.

Conclusion. The use of AAF in children with CMPA is an effective dietary management method that leads to faster resolution of gastrointestinal symptoms, improvement in the course of atopic dermatitis, and prolongation of its remission. It shortens the period for tolerance development, has a positive effect on the child's physical development, and contributes to a significant improvement in the quality of life of both patients and their parents.

Keywords: CMPA, food allergy, casein, atopic dermatitis, extensively hydrolyzed formula, amino acid-based formula

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

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at SPbSPMU.

For citation: Novik G.A., Tamrazova O.B., Sukhotina A.G., Tamrazova A.V., Zhdanova M.V. Efficacy and safety of amino acid-based formulas in the management of infants with cow's milk protein allergy: an open-label prospective controlled study. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):74–84. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-74-84>.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергия на белки коровьего молока (АБКМ) – это неблагоприятная иммуноопосредованная реакция на один или несколько белков коровьего молока (КМ), наиболее распространенными из которых являются казеин ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β и κ -казеин) и сывороточные белки (α -лактальбумин и β -лактоглобулин) [1].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости пищевой аллергией, в том числе и АБКМ среди детей младше трех лет [2]. Частота встречаемости АБКМ в течение первого года жизни, согласно данным эпидемиологических исследований, от 2 до 7,5% детей, которая после 6 лет снижается до менее чем 1% [3]. Сенсибилизация может возникать как у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании (ГВ), или у детей, получавших смешанное питание (с введением белка коровьего молока). Пик заболеваемости приходится на возраст от 5 до 6 мес, что может совпадать по времени с введением в рацион прикорма [1, 4].

Считается, что ГВ в течение первых 4–6 мес жизни является одним из основных методов профилактики развития АБКМ, однако даже у таких детей симптомы аллергии наблюдаются в 0,5% случаев, что связано с проникновением белков коровьего молока в грудное молоко через 4–6 ч после употребления молочных продуктов [5]. Более того, современные исследования указывают, что белки, передающиеся через плаценту, могут сформировать неонатальную толерантность или привести к сенсибилизации (например, при наличии генетической предрасположенности к развитию аллергических заболеваний) [6].

Клинические проявления АБКМ, представленные в табл. 1, многогранны и зависят как от типа иммунных механизмов (IgE-зависимая аллергическая реакция, не-IgE-зависимая реакция или смешанного типа), так и от возраста пациента [7]. Так, у младенцев чаще встречаются нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, в то время как у детей старшего возраста наблюдаются симптомы со стороны кожи или желудочно-кишечного тракта [8].

Диагностика АБКМ, в первую очередь, основывается на данных анамнеза, клинических проявлениях и эффекта элиминации. К методам лабораторной диагностики сенсибилизации относятся: определение специфических антител класса IgE (sIgE), в том чис-

ле и метод компонент-разделенной аллергодиагностики, определение индекса активации базофилов, а также реакция дегрануляции тучных клеток (РДТК).

Таблица 1

Клинические проявления IgE- и не-IgE-ассоциированной аллергии на коровье молоко. Адаптировано из [7]	
IgE-зависимые проявления	Кожа и слизистые: крапивница, ангионевротический отек, эритема
	Сердечно-сосудистая система: тахикардия, головокружение, гипотензия, потеря сознания
	Анафилаксия: тяжелая, угрожающая жизни, быстро развивающаяся реакция гиперчувствительности
	Респираторные органы: астма и ринит, вызванные приемом внутрь или вдыханием КМ, зуд, чихание, заложенность носа, осиплость голоса
Не-IgE-зависимые проявления	Органы желудочно-кишечного тракта: оральная аллергическая реакция, схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота, диарея
	Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками: повторяющаяся рвота и диарея, тяжелое течение
	Индуцированная пищевыми белками энтеропатия: задержка роста, диарея, слизь в стуле
	Индуцированный пищевыми белками колит/проктоколит: диарея с примесью крови в кале, иногда наличием слизи
Смешанные (IgE + не-IgE)	Синдром Хайнера (редкая форма легочного гемосидероза, индуцированного белками коровьего молока): инфильтраты в легких, хронический кашель, одышка, обструкция, лихорадка, анемия, эозинофилия, отставание в физическом развитии
	Эозинофильный гастроэнтерит: обструкция, асцит, потеря веса
	Атопический дерматит: умеренной или тяжелой степени
Смешанные (IgE + не-IgE)	Эзофагит: рефлюкс, дисфагия, рвота, нарушение питания/обструкция

Также в диагностике могут использоваться кожные пробы (прик-тест, скарификационные тесты). Золотым стандартом диагностики АБКМ остается сочетание орального провокационного теста и элиминационной диеты [9]. Недостатками данных методов является риск развития нежелательных реакций, а также зависимость от комплаенса родителей, что создает предпосылки к поиску новых диагностических методов для повышения точности и надежности определения аллергенов у детей в возрасте до 2 лет [10].

Основой этиотропного лечения является исключение из рациона питания продуктов, содержащих белки коровьего молока (Клинические рекомендации: Пищевая Аллергия. Разработчик: Союз педи-

атров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. 2025). Длительность элиминационной диеты зависит от тяжести течения пищевой аллергии, необходимости исключения продуктов с перекрестной реактивностью, а также от индивидуальных особенностей и составляет от 6 до 18 мес [11, 12]. Введение в рацион соевого, козьего или молока других животных не рекомендовано, что связано либо с более низким содержанием питательных компонентов, либо склонностью к перекрестной сенсибилизации с коровьим молоком [13].

Согласно отечественным и зарубежным регламентирующим документам, детям раннего возраста при проявлениях АБКМ, с целью купирования аллергических симптомов, сохранения нормального физического развития, рекомендуется замена коровьего молока и молочных продуктов высокогидролизованной (ВГС) или аминокислотной смесью (АКС) [11]. Смесью с высокой степенью гидролиза включает процесс расщепления белков в сухом коровьем молоке на аминокислоты и пептидные цепи, последние из которых могут сохранять аллергенность, что ограничивает ее эффективность у ряда пациентов [14]. Аминокислотная смесь создается путем искусственного расщепления белков на аминокислоты для устранения пептидных цепей и состоит исключительно из аминокислот, что делает ее наиболее эффективной в терапии АБКМ [14].

Цель исследования – определить эффективность и безопасность применения аминокислотной смеси у детей с аллергией на белок коровьего молока и проявлениями atopического дерматита умеренной или тяжелой степени тяжести при помощи клинических и лабораторных показателей, а также качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является одноцентровым проспективным параллельным контролируемым не слепым (открытым). Длительность исследования составляла 24 мес и включала 60 пациентов (37 мальчиков и 23 девочки) в возрасте от 3 до 12 мес с atopическим дерматитом умеренной или тяжелой степени тяжести и сопутствующей аллергией на белок коровьего молока, сопровождающейся гастроинтестинальными симптомами и подтвержденной элиминационно-провокационной пробой. Тяжесть atopического дерматита, учитывая малый возраст пациентов и невозможность самостоятельной оценки зуда и нарушения сна, определялась при помощи индекса oSCORAD (Objective SCORing Atopic Dermatitis) – модификации индекса SCORAD, в которой степень тяжести устанавливается без учета субъективных симптомов.

На этапе отбора всем пациентам была проведена элиминационная терапия с использованием высокогидролизованной смеси в течение 4 нед для подтверждения АБКМ. В исследование были включены пациенты с умеренной и тяжелой степенью atopического дерматита, согласно индексу oSCORAD, и подтвержденной АБКМ, сопровождающейся наличием гастроинтестинальных симптомов.

В первый день исследования всем пациентам были выполнены лабораторные тесты: общий анализ крови, определение скрытой крови в кале, sIgE к БКМ, РДТК к БКМ и индекса активации базофилов к БКМ; произведен осмотр с фиксацией антропометрических показателей, определением индексов oSCORAD (Objective Scoring Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index) и подсчет баллов согласно IDQoL (Infants' Dermatitis Quality of Life Index) – специализированному опроснику для оценки качества жизни детей с atopическим дерматитом до 4 лет. Всем пациентам также было назначено лечение: группе 1 ($n = 30$) – высокогидролизная смесь, группе 2 ($n = 30$) – аминокислотная смесь.

В ходе последующих посещений были также проведены лабораторные исследования, фиксация антропометрических показателей, определение степени тяжести atopического дерматита, согласно индексам oSCORAD и EASI, заполнение законными представителями опросника IDQoL.

Гипотеза исследования (положение, что применение аминокислотной смеси у детей с atopическим дерматитом и аллергией на белок коровьего молока приводит к значительному снижению количества обострений, улучшению клинической картины и качества жизни пациентов и их родителей) проверялась при помощи статистического анализа полученных результатов.

Критерии включения в исследование:

- доношенные дети в возрасте до 12 мес;
- умеренная или тяжелая степень atopического дерматита согласно индексу oSCORAD;
- наличие гастроинтестинальных симптомов: проктоколит, энтероколитический синдром; энтеропатия, вызванная пищевыми белками;
- пациенты с аллергией на белок коровьего молока, подтвержденной анамнестическими данными и элиминационно-провокационной пробой;
- наличие подписанного законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и на последующее опубликование данных с условием соблюдения правил конфиденциальности;
- для группы, получающей аминокислотную смесь: сохраняющиеся симптомы или неполный эффект на фоне использования ВГС в течение 4 нед,

тяжелые проявления пищевой аллергии и АБКМ, множественная сенсibilизация, мальабсорбция.

Критерии не включения:

– наличие сопутствующих патологий, которые ограничивают возможность принятия участия в исследовании (тяжелые инфекционные, онкологические, соматические заболевания);

– атопический дерматит легкой степени ($\text{oSCORAD} < 15$ баллов);

– использование системной противовоспалительной или генно-инженерной терапии в течение исследования и 1 мес до включения;

– отказ законных представителей от участия в исследовании.

Критерии исключения:

– несоблюдение предписанных дизайном исследования методов терапии, нарушение элиминационной диеты;

– добровольное желание законных представителей досрочно завершить исследование;

– выявление нежелательных реакций или появление тяжелых сопутствующих соматических или инфекционных заболеваний, требующих прекращения исследования.

Обследование пациентов соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008). Все законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось на кафедре детских болезней им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ с сентября 2023 г. по январь 2026 г. и состояло из четырех контрольных точек: в первый день исследования (до лечения), через 6 мес, через 12 и 24 мес и шести визитов каждые два месяца. Помимо визитов осуществлялась телефонная связь с законными представителями с целью регистрации кожных, гастроинтестинальных и прочих симптомов. Исследование одобрено этическим комитетом СПбГПМУ.

Группа 1 получала аминокислотную смесь Nutrilak Premium ProAllergy AMINO в течение 12 мес. В ходе исследования группа 2 получала высокогидролизированную смесь в течение 12 мес. Назначения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим пищевой аллергией, вводились согласно действующим клиническим рекомендациям (Методические рекомендации «Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», Москва, 2019). Всем пациентам в качестве базовой линии терапии атопического дер-

матита, а также для снижения количества обострений, спровоцированных ксерозом кожи, было назначено регулярное использование эмоленов (не менее 2 раз/сут, от 200 г/нед). При появлении обострений атопического дерматита в ходе исследования рекомендовалось по согласованию с дерматовенерологом применять топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина и антигистаминные препараты в зависимости от интенсивности и клинической формы проявлений дерматоза.

Расчет необходимого размера выборки не производился. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.11.2 (ООО «Статтех», Россия). Описательная статистика для количественных данных представлена в виде медианы и межквартильного интервала $Me [Q_1 - Q_3]$ или среднего значения и стандартного отклонения в зависимости от типа распределения ($M \pm SD$). Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали непараметрические методы: *U*-критерий Манна – Уитни (независимые выборки), критерий Вилкоксона (две связанные группы) и критерий Фридмана (три и более зависимые совокупности). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста Макнемара, а более двух – с помощью *Q*-критерия Кохрена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 37 мальчиков, средний возраст составил 6 [6–8] мес, средняя масса тела – 8 123 [7685–8543] г, средний рост – 68 [66–69,4] см, и 23 девочки в возрасте 6 [4,55–8] мес, массой 7254 [5914,5–7920,5] г и ростом 65 [61–69] см. Все дети, включенные в исследование, были доношенными, имели нормальные массо-ростовые показатели при рождении: рост $49,06 \pm 2,27$ (48,07–50,04) см для девочек и $51,28 \pm 1,36$ (50,82–51,73) см для мальчиков и масса 3212 [3022–3340] и 3487 [3421–3689] г соответственно. Из анамнеза: сенсibilизация к пищевым, лекарственным, бытовым или сезонным аллергенам у обоих родителей отмечалась в 21,7% случаев, а хотя бы у одного из родителей – в 68,3%. У 17 (28,3%) пациентов отмечалась умеренная степень тяжести (от 15 до 40 баллов) атопического дерматита, согласно индексу oSCORAD , у 43 (71,7%) – тяжелая (более 40 баллов). Гастроинтестинальные симптомы (запоры, диарея, слизь в стуле, гемоколит, срыгивание, детские колики) наблюдались у 55% ($n = 33$) пациентов.

Несмотря на то, что элиминационно-провокационная проба у всех (100%) участников исследования была положительной, определение sIgE, РДТК и индекса активации базофилов к молоку демонстри-

ровало положительный результат лишь в 28,3; 51,6 и 58,3% случаях соответственно, что указывает на ограниченные возможности использования лабораторных методов в диагностике АБКМ (рис. 1).

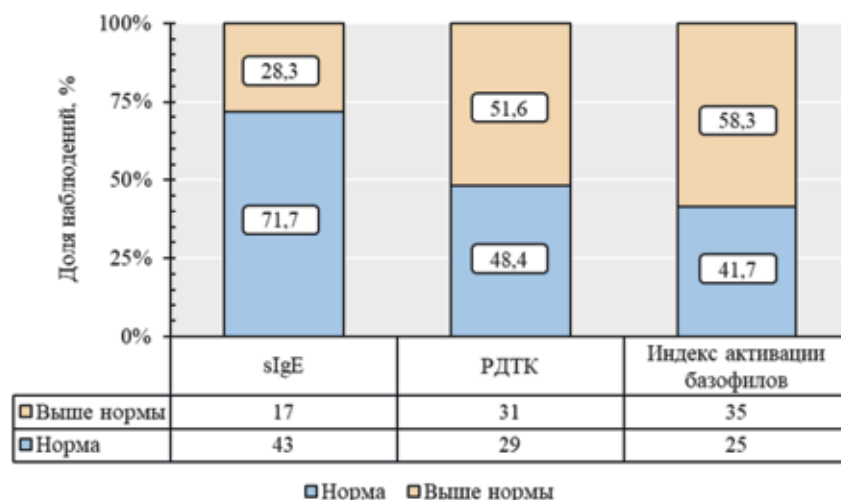


Рис. 1. Результаты диагностических тестов у пациентов, включенных в исследование: sIgE – специфические антитела класса IgE, РДТК – реакция дегрануляции тучных клеток

Пациенты были разделены на группы по 30 человек: в группу 1 вошли дети, у которых в течение 4 нед использования ВГС сохранялись симптомы АБКМ/неполный клинический эффект, в группу 2 – дети с положительным ответом на ВГС. Полная характеристика участников исследования представлена в табл. 2.

В процессе проводимой терапии у всех детей отмечалось значимое повышение росто-весовых показателей как через 6, так и через 12 мес ($p < 0,001$). Через 6 мес прирост массы тела в группе 1 оценивался в 2772 [2233,75–2972,00] г, а в группе 2 – 1571 [851,2–1787] ($p < 0,001$), что в первую очередь связано с из-

начально более низкой массой детей, которым была назначена АКС (рис. 2). Однако несмотря на то, что исходно масса детей из группы 1 была значительно ниже ($p = 0,049$), применение АКС позволило уже к 6-му мес терапии набрать сопоставимую массу с детьми из группы 2 ($p = 0,130$). Аналогично массе тела показатели длины тела пациентов имели такую же динамику (рис. 3). К концу исследования антропометрические показатели всех детей находились в пределах диапазона нормы, согласно стандартам Всемирной организации здравоохранения, однако значимых различий между двумя группами не наблюдалось ни в массе ($p = 0,554$), ни в росте ($p = 0,734$).

Таблица 2

Характеристика участников исследования				
Показатель		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Пол, абс. (%)	Девочки	9 (30,0%)	14 (46,7%)	0,184
	Мальчики	21 (70,0%)	16 (53,3%)	
Возраст, мес, <i>Me</i> [Q_1 – Q_3]		6,00 [4,70–8,75]	6,50 [6,00–8,00]	0,691
Масса, г, <i>Me</i> [Q_1 – Q_3]		7312,5 [5808,25–7672,25]	7893 [7098–8220,25]	0,049*
Рост, см, <i>Me</i> [Q_1 – Q_3]		64 [60,1–66,82]	66,85 [64,17–69]	0,041*
Сенсибилизация у родителей в анамнезе, абс. (%)	Отсутствует	6 (20,0%)	13 (43,3%)	0,254
	Мать	4 (13,3%)	4 (13,3%)	
	Отец	12 (40,0%)	8 (26,7%)	
	Оба родителя	8 (26,7%)	5 (16,7%)	
АБКМ у родителей в анамнезе, абс. (%)	Нет	6 (20,0%)	13 (43,3%)	0,274
	Мать	6 (20,0%)	4 (13,3%)	
	Отец	16 (53,3%)	12 (40,0%)	
	Оба родителя	2 (6,7%)	1 (3,3%)	
Прикорм, абс. (%)	Не введен	17 (56,7%)	13 (43,3%)	0,302
	Введен	13 (43,3%)	17 (56,7%)	

Окончание табл. 2

Показатель		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Гастроинтестинальные симптомы в анамнезе, абс. (%)	Нет	12 (40,0%)	15 (50,0%)	0,436
	Есть	18 (60,0%)	15 (50,0%)	
sIgE молоко, абс. (%)	Норма/сомнительный результат	21 (70,0%)	22 (73,3%)	1,000
	Выше нормы	9 (30,0%)	8 (26,7%)	
РДТК молоко, абс. (%)	Норма/сомнительный результат	12 (40,0%)	17 (56,7%)	0,196
	Выше нормы	18 (60,0%)	13 (43,3%)	
Индекс активации базофилов молоко, абс. (%)	Норма/сомнительный результат	12 (40,0%)	13 (43,3%)	0,793
	Выше нормы	18 (60,0%)	17 (56,7%)	
oSCORAD, баллы, <i>Me</i> [Q_1 – Q_3]		29 [20,50–48,75]	22 [18–34,5]	0,143
EASI, баллы, <i>Me</i> [Q_1 – Q_3]		14 [10,25–24]	11 [9–17,75]	0,285
IDQoL, баллы, <i>M</i> ± <i>SD</i> (95%-й доверительный интервал)		10 [8–15]	10 [8,25–14,75]	0,994

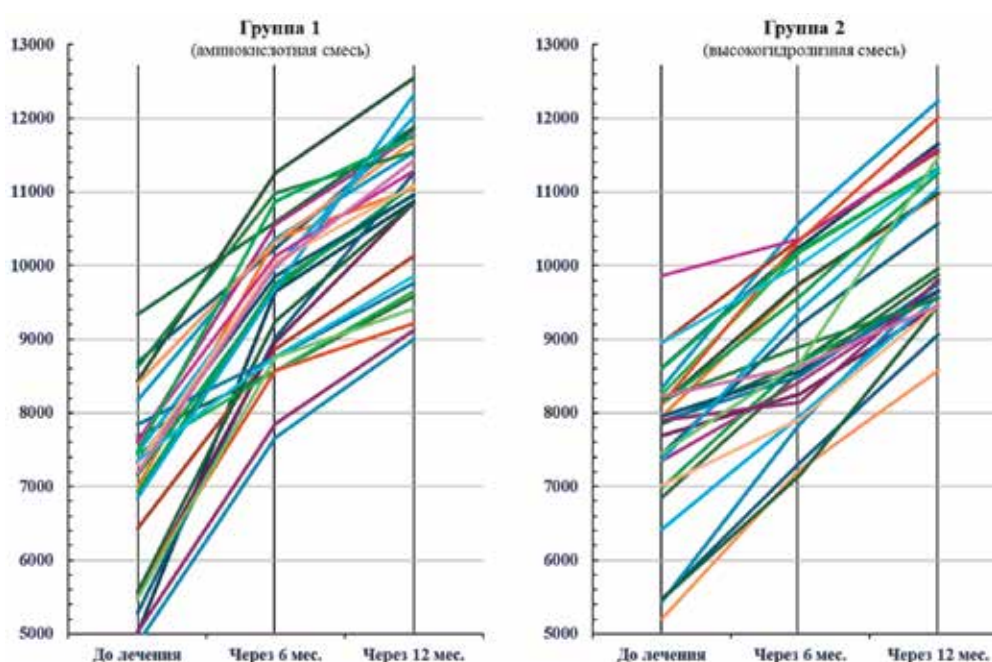
* различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рис. 2. Динамика массы тела у детей обеих групп в начале исследования, через 6 и 12 мес

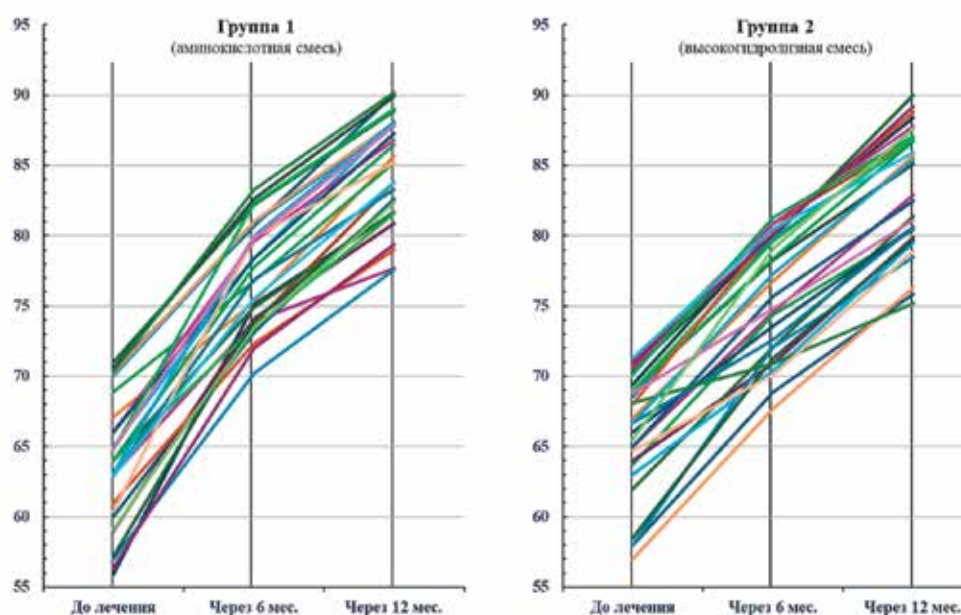


Рис. 3. Динамика роста у детей обеих групп в начале исследования, через 6 и 12 мес

Спустя 12 мес от начала исследования у 90% детей, получавших АКС, индекс активации базофилов был в пределах нормы, в то время как только у 63,3% детей, получавших ВГС, отмечалась нормализация данного показателя ($p = 0,030$) (рис. 4). Медиана

индекса активации базофилов в группе 1 через год исследования изменилась с 1,18 [0,80–1,96] до 0,76 [0,65–0,98], в группе 2 – с 1,18 [0,68–2,04] до 0,90 [0,80–1,23], тем самым продемонстрировав более значимое снижение ($p = 0,009$).

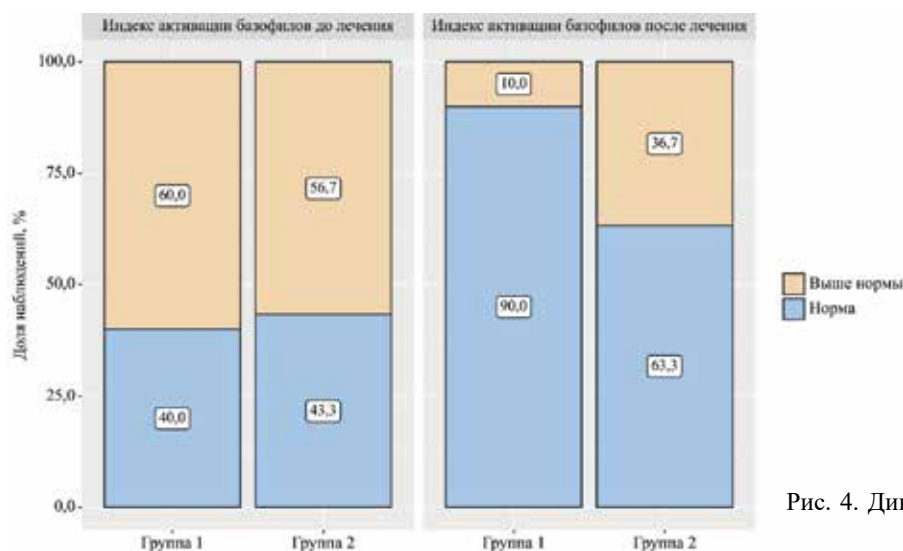


Рис. 4. Динамика индекса активации базофилов спустя 12 мес терапии

К концу терапии у 76,7% ($n = 23$) пациентов из группы 1 нормализовались результаты РДТК, что почти вдвое выше, чем до начала исследования ($p < 0,001$). Значительных изменений в группе 2 не наблюдалось: нормализация показателя произошла лишь у трех пациентов ($p = 0,083$).

В группе 1 применение АКС привело к купированию гастроинтестинальных симптомов (колики, рвота/срыгивания, гемоколит) в течение 3–4 сут. Полная нормализация стула с исчезновением слизистых примесей достигнута в среднем через 2 нед терапии. Сравнение между группами в данном случае не проводилось, поскольку у детей из группы 2 данные симптомы были купированы на доклиническом этапе исследования во время диагностического применения ВГС в течение месяца. Согласно ретроспективным данным, исчезновение гастроинтестинальных симптомов у пациентов группы 2 происходило в течение 7–10 сут.

Клинические проявления атопического дерматита имели схожую динамику. Так, в группе 1 улучшение симптомов наблюдалось на 3–5-е сут от начала приема АКС, в то время как в группе 2 – на 7–9-е сут от начала приема ВГС при использовании адекватной наружной и системной терапии дерматоза. Полное исчезновение симптомов атопического дерматита варьировалось в обеих группах, что связано с многофакторным патогенезом заболевания, роль пищевой аллергии в котором до конца не установлена.

Количество обострений атопического дерматита в группе 1 за 12 мес наблюдения было значительно ниже, чем в группе 2: 4 [3–5] против 5,5 [3–6,75] соответственно ($p = 0,041$). К концу исследования в обеих группах наблюдалась положительная динамика течения атопического дерматита, однако статистически значимых различий в тяжести клинической картины дерматоза обнаружено не было ни для индекса oSCORAD ($p = 0,328$), ни для EASI ($p = 0,223$) (рис. 5). Отсутствие различий может быть связано с длительностью наблюдения и малым количеством контрольных точек для фиксации клинических проявлений в момент обострения.

При оценке качества жизни при помощи опросника IDQoL было выявлено снижение влияния дерматоза на повседневную деятельность ($p < 0,001$), однако в группе пациентов, получавших АКС, данный показатель был ниже, чем в группе, получающей ВГС 4 [2–5] и 5 [3–6] соответственно ($p = 0,002$) (рис. 6).

Через полгода терапии 53,3% ($n = 16$) детей из группы 1 сформировали толерантность к БКМ, в то время как в группе 2 лишь 23,3% ($n = 7$) ($p = 0,017$), что говорит о более выраженной эффективности АКС в снижении сенсибилизации к белкам коровьего молока по сравнению с ВГС (рис. 7). При оценке отдаленных результатов терапии, через 24 мес от начала наблюдения, все дети из группы 1 не имели сенсибилизации к БКМ, а в группе 2 – 87,7% ($n = 26$).

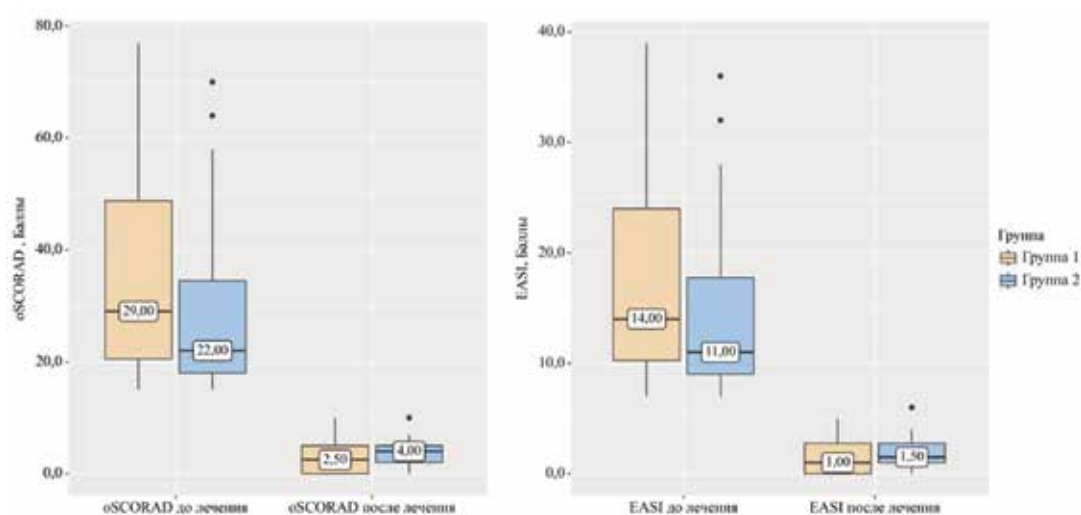


Рис. 5. Динамика индексов Objective SCORing Atopic Dermatitis (oSCORAD) и Eczema Area and Severity Index (EASI) в зависимости от группы. *«Ящик с усами» отображает пять ключевых статистических показателей: минимальное значение – нижний «ус», первый квартиль – нижняя граница ящика, медиана – линия внутри ящика, третий квартиль – верхняя граница ящика, максимальное значение – верхний «ус», точками на рисунке указаны выбросы – данные, которые сильно отличаются от общей выборки (здесь и на рис. 6)

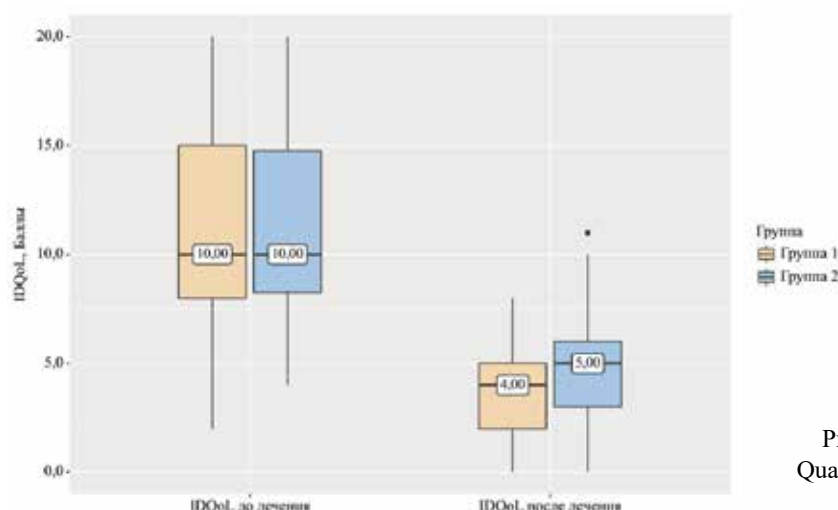


Рис. 6. Динамика индекса Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) до и после лечения в обеих группах

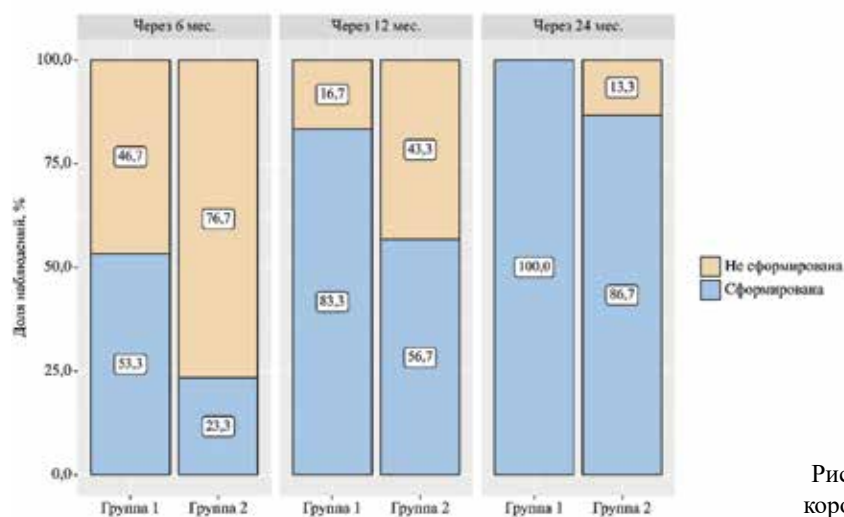


Рис. 7. Формирование толерантности к белкам коровьего молока в группах через 6, 12 и 24 мес

В ходе исследования не было зафиксировано нежелательных явлений (аллергических реакций, диарейного синдрома, появления рвот, срыгиваний, кишечной колики), которые приводили к прекращению использования АКС. Адаптация к новой смеси происходила в течение 1–2 нед и не потребовала отмены ее использования. Особое внимание следует уделить органолептическим свойствам смеси, так 83,3% родителей ($n = 25$) детей, получавших данную АКС, сообщили об удовлетворительных вкусовых качествах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования аминокислотной смеси подтверждают ее соответствие актуальным критериям эффективности и безопасности у пациентов с умеренным или тяжелым атопическим дерматитом и гастроинтестинальными формами АБКМ. Применение АКС способствует более быстрому разрешению симптомов со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта, снижает количество обострений атопического дерматита, а также улучшает качество жизни пациентов и их родителей. На фоне применения АКС отмечается нормализация лабораторных показателей (индекс активации базофилов и РДТК), что соответствует формированию толерантности у большинства пациентов уже через 6 мес терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hao L., Wang S., Ji W. Cow's milk protein allergy: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, and management strategies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2025;34(3):298–307. DOI: 10.6133/ap-jcn.202506_34(3).0004.
2. Warren C.M., Sehgal S., Sicherer S.H., Gupta R.S. Epidemiology and the growing epidemic of food allergy in children and adults across the globe. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2024;24(3):95–106. DOI: 10.1007/s11882-023-01120-y.
3. Ribes-Koninckx C., Amil-Dias J., Espin B., Molina M., Segarra O., Diaz-Martin J.J. The use of amino acid formulas in pediatric patients with allergy to cow's milk proteins: Recommendations from a group of experts. *Front. Pediatr.* 2023;11:1110380. DOI: 10.3389/fped.2023.1110380.
4. Onizawa Y., Noguchi E., Okada M., Sumazaki R., Hayashi D. The association of the delayed introduction of cow's milk with ige-mediated cow's milk allergies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016;4(3):481–488.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.01.012.
5. Zhu J., Dingess K.A. the functional power of the human milk proteome. *Nutrients.* 2019;11(8):1834. DOI: 10.3390/nu11081834.
6. Fujimura T., Lum S.Z.C., Nagata Y., Kawamoto S., Oyoshi M.K. Influences of maternal factors over offspring allergies and the application for food allergy. *Front. Immunol.* 2019;10:1933. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01933.
7. Giannetti A., Toschi Vespasiani G., Ricci G., Miniaci A., di Palma E., Pession A. Cow's milk protein allergy as a model of food allergies. *Nutrients.* 2021;13(5):1525. DOI: 10.3390/nu13051525.
8. Kubala S.A., Young F.D., Callier V., Rasooly M.M., Dempsey C., Brittain E. et al. Key factors that influence quality of life in patients with IgE-mediated food allergy vary by age. *Allergy.* 2024;79(10):2812–2825. DOI: 10.1111/all.16253.
9. Eiwegger T., Hung L., San Diego K.E., O'Mahony L., Upton J. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2019;74(12):2355–2367. DOI: 10.1111/all.14082.
10. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Miniaci A., di Palma E., Pession A. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55(2):221–229. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
11. Meyer R., Venter C., Bognanni A., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Węgrzyn A. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – VII – milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2023;16(7):100785. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100785.
12. Coppola S., Carucci L., Oglio F., Di Sarra C., Ozen G., Berni Canani R. Nutritional strategies for the prevention and management of cow's milk allergy in the pediatric age. *Nutrients.* 2023;15(15):3328. DOI: 10.3390/nu15153328.
13. Skypala I., Vlieg-Boerstra B. Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014;17(5):442–447. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000086.
14. Harijani A.M., Fatahi S., Guimarães N.S., Shidfar F. A Comparison of Amino Acid-Based, Hydrolyzed, and Soy-Based Formulas on Growth of Pediatric Patients with Cow's Milk Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Breastfeed Med.* 2025;20(5):288–295. DOI: 10.1089/bfm.2024.0252.

Вклад авторов

Новик Г.А., Тамразова О.Б., Сухотина А.Г. – разработка концепции и дизайна. Сухотина А.Г., Тамразова А.В. – анализ и интерпретация данных. Жданова М.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Новик Г.А., Тамразова О.Б. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Новик Геннадий Айзикович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург, ga_novik@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, профессор РАН, профессор кафедры детских инфекционных болезней, РМАНПО; руководитель направления детской дерматологии, ДГКБ им. З.А. Башляевой, г. Москва, anait_tamrazova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3261-6718>

Сухотина Александра Геннадьевна – врач-дерматовенеролог, ДГКБ им. З.А. Башляевой, г. Москва, aleksandra170697@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7394-6575>

Тамразова Анаит Вардановна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, ЦГМА, г. Москва, anaittamrazova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-4672-697X>

Жданова Марина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, зав. учебной частью кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург, zhdanova-marina@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7035-0100>

(✉) **Новик Геннадий Айзикович**, ga_novik@mail.ru

Поступила в редакцию 24.02.2026;
одобрена после рецензирования 05.03.2026;
принята к публикации 19.03.2026

УДК 618.36-073.584

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-84-90>

Влияние преаналитических факторов на алгоритм мультиплексного спектроскопического анализа образцов плаценты

Родионов В.Э.^{1,2}, Авдалян А.М.¹, Ничипоров А.И.¹, Чернов И.А.², Кукушкин В.И.³, Авраимова С.Т.⁴, Кириллов Ю.А.^{1,2,5}

¹ Московский многопрофильный клинический центр (ММКЦ) «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ)

Россия, 108814, г. Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8/3

² Тюменский государственный медицинский университет (ГМУ)

Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

³ Институт физики твердого тела им. Ю.А. Осипьяна Российской академии наук (ИФТТ РАН)

Россия, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, 2

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

⁵ Научно-исследовательский институт морфологии человека (НИИМЧ) им. акад. А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии (РНЦХ) им. акад. Б.В. Петровского

Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрипы, 3

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка влияния преаналитической подготовки плаценты на результаты рамановской спектроскопии.

Материалы и методы. Проспективно исследованы 30 образцов плаценты. Образцы исследовались при помощи спектрометра «ИнСпектр М» (ООО «РамМикс», Россия) на трех этапах преаналитической обработки материала: нативная ткань, после фиксации в формалине, после депарафинирования среза. Статистический анализ включал описательную статистику, тест Шапиро – Уилка, тест Фридмана с пост-хок тестом и корреляцию Спирмена.

Результаты. Исследование образцов выявило 33 рамановских пика ($415\text{--}2915\text{ см}^{-1}$), большинство из которых распределялись ненормально (критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,05$). Тест Фридмана с пост-хок тестом Дурбина – Коновера выявил группу стабильных аналитов: 19 аналитов сохранили интенсивность после фиксации, 6 – после депарафинирования, а 10 – на всех этапах обработки. Тест Спирмена выявил избирательные взаимосвязи между этапами обработки для отдельных аналитов (890, 1117, 1204, 753, 830 и 2225 см^{-1}).

Заключение. Исследование выявило значительное влияние преаналитической подготовки образцов на спектральные характеристики плацентарной ткани, перспективность клинического использования рамановской спектроскопии и необходимость разработки стандартизированных протоколов.

Ключевые слова: рамановская спектроскопия, плацента, ограничивающие факторы, преаналитическая обработка материала, спектральный профиль

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

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

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по этике при ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ (протокол № 6 от 08.08.2023).

Для цитирования: Родионов В.Э., Авдалян А.М., Ничипоров А.И., Чернов И.А., Кукушкин В.И., Аврамова С.Т., Кириллов Ю.А. Влияние преаналитических факторов на алгоритм мультиплексного спектроскопического анализа образцов плаценты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):84–90. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-84-90>.

The influence of preanalytical factors on the algorithm of multiplex spectroscopy of placental samples

Rodionov V.E.^{1,2}, Avdalyan A.M.¹, Nichiporov A.I.¹, Chernov I.A.², Kukushkin V.I.³, Avraamova S.T.⁴, Kirillov Yu.A.^{1,2,5}

¹ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”

8/3 Sosensky Stan St., 108814 Kommunarka village, Moscow, Russian Federation

² Tyumen State Medical University

54 Odesskaya St., 625023 Tyumen, Russian Federation

³ Institute of Solid State Physics, Russian Academy of Sciences

2 Academician Osipyan St., 142432 Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation

⁴ The First Sechenov Moscow State Medical University

8/2 Trubetskaya St., 119992 Moscow, Russian Federation

⁵ Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery

3 Tsyurupy St., 117418 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of preanalytical processing of placental samples on the results of Raman spectroscopy.

Materials and methods. Thirty placental samples were prospectively studied. The samples were examined using the InSpectr M spectrometer at three stages of preanalytical processing of the material: native tissue, after fixation in formalin, after deparaffinization of the section. Statistical analysis included descriptive statistics, the Shapiro – Wilk test, the Friedman test with the post-hoc analysis, and the Spearman’s rank correlation.

Results. The analysis of the samples revealed 33 Raman peaks ($415\text{--}2,915\text{ cm}^{-1}$), most of which were distributed abnormally (Shapiro – Wilk test, $p < 0.05$). The Friedman test with the Durbin – Conover post-hoc analysis revealed a group of stable analytes: 19 analytes retained intensity after fixation, 6 – after deparaffinization, and 10 – at all processing stages. The Spearman’s rank correlation revealed selective relationships between processing stages for individual analytes ($890; 1,117; 1,204; 753; 830$, and $2,225\text{ cm}^{-1}$).

Conclusion. The study revealed a significant effect of preanalytical sample processing on the spectral characteristics of placental tissue, the prospects for the clinical use of Raman spectroscopy, and the need to develop standardized protocols.

Keywords: Raman spectroscopy, placenta, limiting factors, preanalytical material processing, spectral profile

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 that they received no funding for this study.

Conformity with the principles of ethics. The protocol of this study was approved by the Ethics Committee at Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” (Minutes No.6 dated August 8, 2023).

For citation: Rodionov V.E., Avdalyan A.M., Nichiporov A.I., Chernov I.A., Kukushkin V.I., Avraamova S.T., Kirilov Yu.A. The influence of preanalytical factors on the algorithm of multiplex spectroscopy of placental samples. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):84–90. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-84-90>.

ВВЕДЕНИЕ

Плацента – уникальный временный многофункциональный орган, который играет критически важную роль в обеспечении нормального развития плода. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает возможность использования данных физико-химических обменных процессов, реализующихся в плаценте и составляющих сущность ее метаболома, в качестве информативных биомаркеров и предикторов патологических состояний беременности и ее последствий [1, 2]. При этом традиционные методы патогистологического исследования имеют ряд ограничений, включая субъективность визуальной оценки, отсутствие данных о метаболических патологиях, значительные временные затраты.

Рамановская спектроскопия (РС) представляет собой перспективную альтернативу классическим морфологическим методам, позволяя получать детальную информацию о конформации макро- и микромолекул, что делает ее подходящим инструментом для определения аналитов патологических состояний в режиме реального времени. Несмотря на распространенность применения РС в онкологии и других областях медицины, ее использование в плацентологии [3–6] ограничивается лишь некоторыми патологическими состояниями [7–9]. Особый интерес представляет возможность применения рамановской спектроскопии для диагностики воспалительных процессов в ткани плаценты.

Ключевой проблемой, ограничивающей широкое внедрение метода в клиническую практику, несмотря на имеющееся разрешение на медицинское использование прибора, является наличие факторов, влияющих на результат исследования, к которым относятся чистота изучаемого материала, наличие в образцах небактериальных контаминантов, фон флуоресценции, гауссовский шум и преаналитическая подготовка материала, создающая значительные трудности при интерпретации результатов, особенно при работе с архивными гистологическими образцами [10–12]. Особую методологическую сложность представляет необходимость проспективного сбора и анализа большого количества образцов с последующей гистологической верификацией, что связано со значительными временными и материальными затратами, а влияние ограничивающих факторов делает невозможным экстраполирование результатов

ретроспективного исследования на полученные данные в режиме реального времени.

Целью настоящего исследования является оценка влияния этапов преаналитической подготовки ткани плаценты на результаты рамановской спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол настоящего исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по этике при ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” ДЗМ» (протокол № 6 от 08.08.2023).

Проспективно рандомизированно были отобраны 30 образцов ткани плацент. Возраст родильниц составлял 19–43 года (медиана (*Me*) – 30,5 лет); срок беременности 36–41 нед (*Me* 39 нед); роды по счету 1–5 (*Me* 2); состояние здоровья ребенка по шкале Апгар на 1-ю и 5-ю мин жизни, соответственно, от 1/3 до 9/10 (*Me* 8/9), вес новорожденных 2580–4400 г (*Me* 3510 г), масса плаценты 269–650 г (*Me* 437,5 г). У 18 родильниц протекали самопроизвольные роды через естественные родовые пути, у трех – медикаментозно-индуцированные роды через естественные родовые пути, у девяти – оперативные роды методом кесарева сечения.

Спектроскопическое исследование каждого образца ткани плаценты выполнялось на трех преаналитических этапах подготовки: без фиксации в средах (нативный материал) (этап 1); после фиксации в забуференном 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24 ч (этап 2) и после депарафинирования среза с парафинового блока (стандартная гистологическая обработка) толщиной 20 мк (этап 3). Использовали спектрометр «ИнСпектр М», вариант исполнения М-532 (РУ № РЗН 2015/2419 от 18.06.2021 г., производитель: ООО «РамМикс», Россия), состоящий из оптического микроскопа Olympus CX41 и блока спектрометра с длиной волны возбуждающего излучения 532 нм. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 10 мкм, мощность лазерного излучения – 10 мВт. Управление прибором, регистрацию и запись спектров производили с помощью специальной компьютерной программы «ИнСпектр» (ООО «РамМикс», Россия).

Обработка данных проводилась с использованием специализированного программного обеспечения Jamovi (версия 2.6.26, The jamovi project (2024)) – свободно распространяемой программы для статистического анализа с открытым исходным кодом. Методы

статистического анализа включали: описательную статистику, проверку нормальности распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка, непараметрический критерий Фридмана (обусловленный отклонением гипотезы о нормальном распределении данных для большинства аналитов) для сравнения связанных выборок с последующим пост-хок анализом (парные сравнения Дурбина – Коновера), ранговую корреляцию Спирмена для оценки монотонной связи между парами этапов обработки для каждого аналита. Визуализация данных также выполнялась средствами программы Jamovi.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При спектроскопическом исследовании установлено, что спектры образцов плацент характеризуются наличием рамановских пиков в спектральном диапазоне 415–2915 см⁻¹ и содержат значения интенсивности флуоресценции 33 колебательных мод (компонентов/аналитов) (табл. 1).

Таблица 1

Группировка рамановских пиков плаценты по функциональным классам с указанием сдвигов, см ⁻¹	
Рамановский сдвиг (см ⁻¹)	Компоненты/аналиты*
1. Липиды и липидные компоненты	
415, 533, 628, 1300, 1304, 1445, 1463, 2915	Фосфатидилинозитол, эфир холестерина, глицерин, (СН ₂)-липиды, жирные кислоты, деформация СН ₂ (липиды), фосфолипиды, коллаген, СН ₃ , СН-растяжение липидов
2. Белки и аминокислоты	
641, 753, 830, 890, 933, 1002, 1174, 1204, 1365, 1445, 1554, 1627, 2554	Тирозин, триптофан, пролин, гидроксипролин, структурные белки опухолей, коллаген, фенилаланин, амид III, глицин, амид II, амид I (β-форма), метионин (S-H)
3. Нуклеиновые кислоты (ДНК/РНК)	
720, 810, 830, 1230, 1287, 1304, 1361, 1609	ДНК, фосфодиэфир (Z-маркер), PO ₂ - (нуклеиновые кислоты), антисимметричное фосфатное растяжение, цитозин, аденин, гуанин (N7, B/Z-маркер)
4. Углеводы и гликаны	
1048, 1117, 1370	Гликоген, глюкоза, сахараиды
5. Пигменты и специализированные метаболиты	
957, 1157, 1528	Каротиноид, холестерин, β-каротин (C=C)
6. Минеральные компоненты	
957	Гидроксипатит
7. Комбинированные / перекрывающиеся моды	
1445–1463, 2225	СН ₂ /СН ₃ деформации, C≡N

* полный список из 33 компонентов (аналитов) представлен в [13].

Анализ распределения интенсивностей флуоресценции 33 аналитов показал, что часть сдвигов не подчинялась нормальному распределению (критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,05$). Наибольшее количество отклонений от нормального распределения на-

блюдали для нативного материала (30 рамановских сдвигов). После фиксации в формалине количество аномально распределенных сдвигов сократилось до 13. В случае депарафинированных образцов также отмечали ограниченное число отклонений (19 рамановских сдвигов).

В связи с отклонением гипотезы о нормальном распределении данных для большего числа аналитов для дальнейшего статистического анализа данных были использованы непараметрические методы.

Учитывая exploratory-характер анализа 33 аналитов для выявления потенциально стабильных маркеров, а не подтверждение строгих гипотез, и высокий риск ложноотрицательных результатов при коррекции для 99 сравнений (33 аналита, три этапа преаналитической подготовки материала), коррекция Бонферрони не применялась. Ниже приведены нескорректированные значения p с явным указанием на необходимость дальнейшей валидации.

Анализ различий интенсивности флуоресценции между этапами (тест Фридмана с пост-хок анализом Дурбина – Коновера) показал, что группа аналитов (рамановские сдвиги 753, 830, 890, 957, 1002, 1117, 1174, 1204, 1230, 1300, 1304, 1361, 1365, 1370, 1445, 1463, 1528, 1609, 1627 см⁻¹) не показала статистически значимых различий интенсивности флуоресценции между этапами 1 и 2. Аналиты, соответствующие рамановским сдвигам 1048, 1361, 1370, 1528, 2225, 2554 см⁻¹, не имели различий в интенсивности флуоресценции между этапами 2 и 3. Группа аналитов (рамановские сдвиги 933, 1157, 1230, 1304, 1365, 1370, 1528, 1554, 1609, 1627 см⁻¹) сохраняли стабильность интенсивности флуоресценции между этапами 1 и 3. Наиболее стабильными оказались аналиты с рамановским сдвигом 1230, 1361, 1365, 1370, 1528, 1609, 1627 см⁻¹, которые не имели значимых изменений минимум между двумя парами этапов ($p > 0,05$), среди которых два аналита (1370 и 1528 см⁻¹) не имели значимых изменений на всех трех этапах (табл. 2, 3).

Таблица 2

Анализ повторных измерений ANOVA для аналита 1370 см ⁻¹		
Попарные сравнения (тест Дурбина – Коновера)	Статистика	p
1370 (этап 1) – 1370 (этап 2)	1,913	0,061
1370 (этап 1) – 1370 (этап 3)	0,137	0,892
1370 (этап 2) – 1370 (этап 3)	1,776	0,081

Примечание. $\chi^2 = 4,36$; $df = 2$; $p = 0,113$ (тест Фридмана).

Корреляционный анализ Спирмена продемонстрировал, что корреляция между этапами наблюдалась лишь для ограниченного количества аналитов. Аналиты 890 (табл. 4) и 1117 см⁻¹ продемонстриро-

вали значимую корреляцию между этапами 1 и 2, аналит 1204 см^{-1} – между этапами 2 и 3, аналиты 753, 830, 1204 (табл. 5) и 2225 см^{-1} – между этапами 1 и 3.

Таблица 3

Анализ повторных измерений ANOVA для аналита 1528 см^{-1}		
Попарные сравнения (тест Дурбина – Коновера)	Статистика	<i>p</i>
1528 (этап 1) – 1528 (этап 2)	0,136	0,892
1528 (этап 1) – 1528 (этап 3)	1,701	0,095
1528 (этап 2) – 1528 (этап 3)	1,565	0,123

Примечание. $\chi^2 = 3,48$; $df = 2$; $p = 0,176$ (тест Фридмана).

Таблица 4

Корреляционная матрица Спирмена для аналита 890 см^{-1}			
Показатель	890 (этап 1)	890 (этап 2)	890 (этап 3)
890 (этап 1) Спирмен ρ (rho)	–	–	–
df (степеней свободы)	–	–	–
<i>p</i>	–	–	–
890 (этап 2) Спирмен ρ (rho)	0,570	–	–
df (степеней свободы)	26	–	–
<i>p</i>	0,002	–	–
890 (этап 3) Спирмен ρ (rho)	0,007	0,072	–
df (степеней свободы)	26	26	–
<i>p</i>	0,972	0,717	–

Таблица 5

Корреляционная матрица Спирмена для аналита 1204 см^{-1}			
Показатель	1204 (этап 1)	1204 (этап 2)	1204 (этап 3)
1204 (этап 1) Спирмен ρ (rho)	–	–	–
df (степеней свободы)	–	–	–
<i>p</i>	–	–	–
1204 (этап 2) Спирмен ρ (rho)	–0,051	–	–
df (степеней свободы)	26	–	–
<i>p</i>	0,797	–	–
1204 (этап 3) Спирмен ρ (rho)	–0,386	0,430	–
df (степеней свободы)	26	26	–
<i>p</i>	0,042	0,023	–

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование методом рамановской спектроскопии 30 образцов плаценты (нативный материал, образцы после фиксации в забуференном 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24 ч и депарафинированные срезы с парафинового блока) выявило значительные изменения в спектральных характеристиках, отражающие динамику биохимического состава ткани. Полученные данные демонстрировали, что каждый вариант пробоподготовки оказывал выраженное влияние на спектральный профиль плаценты.

Наибольшую вариабельность спектральных характеристик наблюдали в нативных образцах, где 30 из 33 аналитов не подчинялись нормальному рас-

пределению, что могло быть обусловлено либо естественной гетерогенностью плацентарной ткани, либо начальными процессами деградации биомолекул (липидов, белков) после прекращения кровоснабжения [14]. При этом высокий коэффициент вариации у лабильных аналитов, включавший липидные и белковые компоненты, подтверждал их чувствительность к постэкстракционным изменениям.

Фиксация в формалине привела к значительной стабилизации спектрального профиля, что проявилось в снижении числа аномально распределенных сдвигов до 13. Очевидно, это обусловлено способностью формалина формировать поперечные сшивки между белками, что снижает деградацию макромолекул. Вместе с тем сильное снижение корреляции между нативными и фиксированными образцами свидетельствовало о глубоких биохимических изменениях, обусловленных денатурацией белков и модификацией липидных структур [15].

Процесс депарафинирования вызвал повторное увеличение количества отклонений от нормального распределения (19 аномально распределенных сдвигов) и, как следствие, несходство данных спектральных профилей с таковыми фиксированных образцов. Корреляция между фиксированными и депарафинированными образцами сохранялась лишь у одного аналита (1204 см^{-1}) и свидетельствовала как об изменении формалин-индуцированных сдвигов, так и о выраженном влиянии парафина на содержание липидов и спиртов и на гидрофобные компоненты [16].

Тест Фридмана с пост-хок анализом позволил разделить все аналиты на три группы: лабильные, ограниченно стабильные (показавшие стабильность интенсивности флуоресценции между одной или двумя парами этапов) и абсолютно стабильные (аналиты 1370 и 1528 см^{-1}), интенсивность флуоресценции которых была стабильна на всех трех этапах. На этом основании данные колебательные моды в дальнейшем могут быть рассмотрены в качестве потенциальных референсных маркеров при анализе материала с различной преаналитической историей.

Ограничением исследования является относительно небольшой размер выборки ($n = 30$) и exploratory-характер анализа множественных сравнений без строгой коррекции. Тем не менее выявленные закономерности создают основу для целенаправленных исследований с предварительно сформулированными гипотезами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует, что преаналитическая подготовка плацентарной ткани существенно влияет на ее биохимический состав и

спектральные характеристики. Нативный материал радикально отличается от обработанного, его спектры нельзя напрямую сравнивать с фиксированными (депарафинированными) образцами без поправок. Для сравнения спектральных данных нативного и обработанного материала в связи с нелинейностью изменений необходимо применять методы машинного обучения.

Таким образом, рамановская спектроскопия может быть использована для отслеживания изменений в плацентарной ткани, но требует учета влияния преаналитических факторов на интерпретацию данных и разработку стандартизированных протоколов с перспективой ретроспективных исследований и внедрения метода в клиническую практику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б. Ферритин как биомаркер полиорганной патологии: противовоспалительные и антиоксидантные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(8):113–122. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122.
2. Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трушук Ю.М., Юнусова Н.В., Севостьянова Н.В., Архипова Я.И. и др. Молекулярно-генетический и биохимический профили злокачественных новообразований на фоне беременности. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(3):32–40. DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-3-32-40.
3. Zhuang Z., Zhu M., Huang Y., Liu J., Guo Z., Xiong K. et al. Study of molecule variation in various grades of human nuclear cataracts by confocal micro-Raman spectroscopy. *Appl. Phys. Lett.* 2012;101(17):173701. DOI: 10.1063/1.4762838.
4. Zhuang Z., Li N., Guo Z., Zhu M., Xiong K., Chen S. Study of molecule variations in renal tumor based on confocal micro-Raman spectroscopy. *J. Biomed. Opt.* 2012;18(3):031103. DOI: 10.1117/1.JBO.18.3.031103.
5. Zhuo S., Chen J., Wu G., Xie S., Zheng L., Jiang X. et al. Quantitatively linking collagen alteration and epithelial tumor progression by second harmonic generation microscopy. *Appl. Phys. Lett.* 2010;96(21):213704. DOI: 10.1063/1.3441337.
6. Zheng-Fei Z., Han-Ping L., Zhou-Yi G., Shuang-Mu Z., Bi-Ying Y., Xiao-Yuan D. Second-harmonic generation as a DNA malignancy indicator of prostate glandular epithelial cells. *Chinese Physics B*. 2010;19(4):049501. DOI: 10.1088/1674-1056/19/4/049501.
7. Chen S.J., Zhang Y., Ye X.P., Hu K., Zhu M.F., Huang Y.Y. et al. Study of the molecular variation in pre-eclampsia placenta based on micro-Raman spectroscopy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;290(5):943–946. DOI: 10.1007/s00404-014-3282-9.
8. Pieleś A., Bobiński R., Biniaś D., Gawłowski A., Waksmańska W., Ulman-Włodarz I. et al. FT Raman spectroscopy in the evaluation of biomarkers of normal and pathological placenta tissue. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019;458(1):125–132. DOI: 10.1007/s11010-019-03536-5.
9. Başar G., Parlattan U., Şeninalak Ş., Günel T., Benian A., Kalelioğlu İ. Investigation of preeclampsia using raman spectroscopy. *Journal of Spectroscopy*. 2012;27(4):376793. DOI: 10.1155/2012/376793.
10. Monaghan J.F., Cullen D., Wynne C., Lyng F.M., Meade A.D. Effect of pre-analytical variables on Raman and FTIR spectral content of lymphocytes. *Analyst*. 2023;148(21):5422–5434. DOI: 10.1039/D3AN00686G.
11. Bocklitz T., Walter A., Hartmann K., Rösch P., Popp J. How to pre-process Raman spectra for reliable and stable models? *Analytica Chimica Acta*. 2011;704(1):47–56. DOI: 10.1016/j.aca.2011.06.043.
12. Campanella B., Legnaioli S., Onor M., Benedetti E., Bramanti E. The role of the preanalytical step for human saliva analysis via vibrational spectroscopy. *Metabolites*. 2023;13(3):393. DOI: 10.3390/metabo13030393.
13. Movasaghi Z., Rehman, S., Rehman Ihtesham U. Raman spectroscopy of biological tissues. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2007;42(5):493–541. DOI: 10.1080/05704920701551530.
14. Roy A., Mantay M., Brannan C., Griffiths S. Placental tissues as biomaterials in regenerative medicine. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):6751456. DOI: 10.1155/2022/6751456.
15. Howat W.J., Wilson B.A. Tissue fixation and the effect of molecular fixatives on downstream staining procedures. *Methods*. 2014;70(1):12–19. DOI: 10.1016/j.ymeth.2014.01.022.
16. Alturkistani H., Faris T., Zuhair M. Histological Stains: A Literature Review and Case Study. *Global Journal of Health Science*. 2015;8:72–72. DOI: 10.5539/gjhs.v8n3p72.

Вклад авторов

Родионов В.Э. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Авдалян А.М. – разработка концепции и дизайна. Ничипоров А.И., Кукушкин В.И., Чернов И.А. – анализ и интерпретация данных. Аврамова С.Т. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Кириллов Ю.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Родионов Владимир Эдуардович – врач-патологоанатом, ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, г. Москва; соискатель, кафедра патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский ГМУ, г. Тюмень, rodionovforever@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0842-4169>

Авдалян Ашот Меружанович – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, г. Москва, ashot_avdalyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2229-1713>

Ничипоров Андрей Ильич – лаборант-исследователь, ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, г. Москва, andrei.ni4iporov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-6895-5278>

Чернов Игорь Алексеевич – канд. мед. наук., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский ГМУ, г. Тюмень, Chernov@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6475-5731>

Кукушкин Владимир Игоревич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория неравновесных электронных процессов, ИФТТ РАН, г. Черноголовка, kukushvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6731-9508>

Авраамова София Таризловна – канд. мед. наук, доцент, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, avraamovast@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9704-5915>

Кириллов Юрий Александрович – д-р мед. наук, профессор, врач-патологоанатом, ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ, г. Москва; вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва; профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский ГМУ, г. Тюмень, youri_kirillov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3555-0902>

(✉) **Родионов Владимир Эдуардович**, rodionovforever@mail.ru

Поступила в редакцию 18.06.2025;
одобрена после рецензирования 06.11.2025;
принята к публикации 20.11.2025

УДК 618.19-006.6:577.217

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-91-100>

Возможность использования метода «случайного леса» для поиска взаимосвязи микроРНК с тканевыми и молекулярно-генетическими маркерами рака молочной железы

Студеникина А.А.^{1,2}, Михайловский М.А.³, Тимофеев В.С.³, Архипов С.А.^{1,2},
Аутеншлюс А.И.^{1,2}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ), Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ)
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Новосибирский государственный технический университет (НГТУ)
Россия, 630073, г. Новосибирск, пр. Карла Маркса, 20

РЕЗЮМЕ

Цель. Поиск возможности выявления с помощью метода «случайного леса» (МСЛ) взаимосвязи между уровнем микроРНК miR-181a, miR-25 и экспрессией маркеров: Е-кадгерина (CDH1), коллагена II (CII), интегрина бета-1 (ITGB1), циклина D1 (CCND1) и белка-костимулятора Т-лимфоцитов (CD86), а также их ассоциации с клинически значимыми молекулярно-генетическими маркерами (ER, PR, HER2, Ki-67) у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. У 44 пациенток с инвазивной протоковой карциномой молочной железы (без неoadъювантной терапии) определяли экспрессию микроРНК miR-181a и miR-25 в сыворотке крови, используя цифровую капельную полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Экспрессию CDH1, CII, ITGB1, CCND1, CD86, ER, PR, HER2 и Ki-67 анализировали с помощью иммуногистохимии в образцах опухолевой ткани. Для анализа взаимосвязей использовали корреляционный анализ Спирмена и алгоритм МСЛ.

Результаты. Корреляционный анализ не выявил статистически значимых линейных взаимосвязей между исследуемыми параметрами ($p > 0,05$). Метод «случайного леса» показал наличие нелинейных ассоциаций: для miR-181a оптимальная прогностическая модель включала CDH1 и CCND1 (MAE = 4,267), для miR-25 – ITGB1 и CCND1 (MAE = 16,255). Из клинико-патологических характеристик статистически значимые положительные корреляции выявлены для CII с ER ($r = 0,498$; $p = 0,001$) и PR ($r = 0,354$; $p = 0,018$). Модели МСЛ продемонстрировали наибольшую точность предсказания HER2-статуса (82,6%) при использовании комбинации ITGB1, miR-181a и CDH1.

Заключение. Алгоритм МСЛ выявил сложные нелинейные взаимосвязи между miR-181a, miR-25 и тканевыми маркерами опухолевой прогрессии, которые ранее не обнаружены стандартными статистическими методами. Полученные результаты носят поисковый характер и формируют основу для дальнейших исследований по валидации данных биомаркеров и их роли в патогенезе различных подтипов РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2, микроРНК, машинное обучение, метод «случайного леса», молекулярные маркеры, эпителиально-мезенхимальный переход

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках темы государственного задания ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

✉ Студеникина Анастасия Александровна, aastudenikina@frcftm.ru

ской Федерации (регистрационный номер 115060410035) и в рамках темы НИР ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики (регистрационный номер 125031203556-7).

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

Для цитирования: Студеникина А.А., Михайловский М.А., Тимофеев В.С., Архипов С.А., Аутеншлюс А.И. Возможность использования метода «случайного леса» для поиска взаимосвязи микроРНК с тканевыми и молекулярно-генетическими маркерами рака молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):91–100. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-91-100>.

The potential application of the random forest method to explore the association between microRNAs and tissue and molecular genetic biomarkers of breast cancer

Studenikina A.A.^{1,2}, Mihailovsky M.A.³, Timofeev V.S.³, Arkhipov S.A.^{1,2}, Autenshlyus A.I.^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University

52 Krasny Ave., 630091 Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

2 Timakova St., 630060 Novosibirsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State Technical University

20 Karl Marx Ave., 630073 Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Exploring the potential of using a random forest method (RFM) to identify associations between serum levels of microRNAs miR-181a and miR-25 and the expression of the following markers: E-cadherin (CDH1), type II collagen (CII), integrin beta-1 (ITGB1), cyclin D1 (CCND1), and T-lymphocyte costimulator (CD86), as well as their relationship with clinically relevant molecular genetic markers (ER, PR, HER2, Ki-67) in patients with breast cancer (BC).

Materials and methods. We recruited 44 BC patients with invasive ductal carcinoma who had not received neoadjuvant treatment. Serum levels of miR-181a and miR-25 were measured using digital droplet PCR, and the expression of CDH1, CII, ITGB1, CCND1, CD86, ER, PR, HER2, and Ki-67 in tumor tissue samples was assessed via immunohistochemistry. Spearman's correlation analysis and the RFM were applied to assess associations between variables.

Results. Spearman's correlation analysis did not reveal any significant linear relationships between the studied parameters ($p > 0.05$). However, the RFM identified nonlinear associations: for miR-181a, the optimal predictive model included CDH1 and CCND1 (MAE = 4.267); for miR-25, ITGB1 and CCND1 (MAE = 16.255). Among clinical and pathological characteristics, statistically significant positive correlations were found between CII and ER ($r = 0.498$; $p = 0.001$) and PR ($r = 0.354$; $p = 0.018$). The RFM models demonstrated the highest accuracy in predicting the HER2 status (82.6%) when using a combination of ITGB1, miR-181a, and CDH1.

Conclusion. The RFM revealed complex nonlinear associations between microRNAs and tissue markers of tumor progression that were not detected by conventional statistical methods. These findings are exploratory in nature and provide a foundation for further research aimed at validating these biomarkers and elucidating their role in the pathogenesis of various breast cancer subtypes.

Keywords: breast cancer, HER2, microRNA, machine learning, random forest, molecular markers, epithelial – mesenchymal transition

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 conducted within the state assignment of Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Registration No. 115060410035), and the research project of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics (Registration No. 125031203556-7).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed voluntary consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at 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: Studenikina A.A., Mihailovsky M.A., Timofeev V.S., Arkhipov S.A., Autenshlyus A.I. The potential application of the random forest method to explore the association between microRNAs and tissue and molecular genetic biomarkers of breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):91–100. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-91-100>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) ежегодно уносит жизни тысяч женщин, что подчеркивает необходимость углубленного изучения молекулярных механизмов патогенеза этого заболевания. Особое внимание следует уделить анализу связи потенциальных маркеров с классическими молекулярно-генетическими показателями: рецепторами эстрогена (ER), прогестерона (PR), рецептором эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) и индексом пролиферации Ki-67.

МикроРНК (miR) – небольшие некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [1]. Они функционируют как онкогены и как супрессоры опухолевого роста, влияя на стабильность и трансляцию мРНК. Нарушение регуляции микроРНК связано с различными видами рака [2]. В частности, miR-181a и miR-25 вовлечены в процессы пролиферации, инвазии и модуляции иммунного ответа [3, 4]. Известно, что miR-181a может снижать экспрессию ER в клеточной культуре РМЖ, а ее высокий уровень коррелирует с низкой экспрессией PR, гиперэкспрессией HER2 и высоким показателем Ki-67 [5–7]. MiR-25, в свою очередь, участвует в модуляции сигнальных путей ER и PR [5].

Исследование J. Feng и соавт. подтверждает, что аномальная экспрессия микроРНК сопровождается развитием клеточной трансформации в направлении канцерогенеза, что также связано со способностью микроРНК способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) [8]. Этот процесс характеризуется снижением экспрессии эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин (CDH1), и активацией мезенхимальных маркеров, включая интегрин бета-1 (ITGB1) [9]. В ходе этого процесса опухолевые клетки теряют межклеточные связи и приобретают повышенную подвижность и инвазивность, что сопряжено с более высокой степенью злокаче-

ственности и метастазированием в лимфатические узлы [10]. Согласно данным А.Н. Али и соавт., низкая экспрессия CDH1 была характерна для пациентов с негативным статусом ER и HER2 [11].

Ранее нами было показано, что у пациенток с РМЖ повышены уровни miR-181a, miR-25, CD86, ITGB1 и циклина D1 (CCND1) наряду со сниженной экспрессией CDH1 по сравнению с пациентами с доброкачественными заболеваниями молочной железы [12–14]. Однако статистически значимых взаимосвязей между этими биомаркерами не выявлено, что указывает на необходимость использования более сложного аналитического инструментария. Следует подчеркнуть, что каждый из этих биомаркеров играет важную роль в патогенезе РМЖ. Циклин D1 является ключевым регулятором клеточного цикла и способен повышать транскрипционную активность ER, способствуя формированию устойчивости к эндокринной терапии [15]. CD86 представляет собой костимуляторную молекулу, участвующую в активации Т-лимфоцитов и формировании противоопухолевого иммунного ответа [16], а коллаген II типа (CII), являясь основным компонентом хрящевого матрикса, при РМЖ может участвовать в ремоделировании внеклеточного матрикса и создании метастатических ниш [17]. Несмотря на то, что CCND1, CD86 и CII не являются классическими индукторами ЭМП, их влияние на ключевые сигнальные пути, такие как TGF- β , Wnt/ β -катенин, и интегрин-зависимую передачу сигналов позволяет предположить их косвенную роль в прогрессировании ЭМП [17, 18].

Алгоритмы машинного обучения предлагают объективные и воспроизводимые средства для выявления скрытых закономерностей и взаимосвязей биомаркеров, которые могут быть упущены из виду при традиционном анализе, что является перспективным направлением изучения молекулярных механизмов развития и прогрессирования онкологических

заболеваний [19]. МСЛ представляет собой алгоритм машинного обучения, основанный на построении множества деревьев решений, каждое из которых строится на своем уникальном подмножестве данных и признаков (бутстрэп-выборка), а затем – усреднении их предсказаний. Это позволяет значительно снизить дисперсию прогноза и склонность к переобучению по сравнению с одиночными деревьями [20].

На первом этапе формируется обучающая выборка: $D = \{(X_i, y_i)\}_{i=1}^N$, где N – количество объектов, X_i – набор из k признаков для i -го наблюдения, y_i – значение целевой переменной. Затем производится поиск функции, вычисляющей итоговый прогноз значений интересующей переменной. При этом формируется ансамбль из T регрессионных деревьев $\{h_t\}_{t=1}^T$, где h_t – отдельно взятое дерево решений. Далее для каждого дерева h_t формируется бутстрэп-выборка, а именно из обучающей выборки D случайным отбором N наблюдений создается обучающий набор D_t . При этом некоторые наблюдения попадут в D_t несколько раз, а некоторые не попадут совсем. Построение регрессионного дерева решений на D_t начинается с корневого узла, содержащего всю выборку D_t . Далее для каждого узла случайно выбирается подмножество признаков из всех признаков, и среди выбранных признаков находится лучший признак и лучшее значение для разбиения (точка), чтобы максимизировать уменьшение дисперсии целевой переменной y в двух дочерних узлах. Критерием является минимизация среднеквадратичной ошибки (MSE):

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2,$$

где $\hat{y}_i$ – полученный прогноз целевой переменной, n – количество наблюдений. Затем выборка разделяется на две по найденной точке и признакам. Процедура деления рекурсивно повторяется для каждого дочернего узла, пока не будет выполнено одно из условий остановки (достигнута максимальная глубина дерева, разбиение не уменьшает MSE достаточно сильно и т.д.). Когда достигнуто условие остановки, предсказанием в этом узел становится среднее значение целевой переменной y всех обучающих наблюдений, попавших в этот узел. Прогноз обученной модели для нового наблюдения x_{new} получается путем нахождения терминального узла для x_{new} в каждом дереве h_t ансамбля. Терминальный узел находится, следуя правилам деления, составленным во время обучения дерева решений. За прогноз модели считается предсказание терминального узла. Итоговый прогноз МСЛ находится путем усреднения прогнозов всех деревьев:

$$\hat{y} = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T h_t.$$

МСЛ продемонстрировал многообещающие результаты в прогнозировании риска развития РМЖ, раннего выявления рецидивов и предсказания ответа на химиотерапию [21–23]. Настоящее исследование носит поисковый характер и направлено на определение возможности эффективного использования алгоритмов машинного обучения для анализа взаимосвязей между микроРНК и молекулярными маркерами опухоли в условиях ограниченной выборки.

Цель исследования – поиск возможности выявления с помощью алгоритма МСЛ взаимосвязи между уровнями miR-181a, miR-25 и экспрессией молекулярных маркеров CDH1, CIP1, ITGB1, CCND1 и CD86, а также их ассоциации с ключевыми клинико-патологическими характеристиками (ER, PR, HER2, Ki-67) у пациенток с РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 44 пациентки с диагнозом «инвазивная протоковая карцинома молочной железы неспецифического типа» в возрасте от 23 до 72 лет (средний возраст 55 лет), получавших лечение в отделении опухолей молочной железы городской клинической больницы (ГКБ) № 1 (г. Новосибирск). Критерии включения: первичный РМЖ без неoadъювантной терапии; гистологически подтвержденная «инвазивная протоковая карцинома неспецифического типа»; степень гистологической дифференцировки G2. Критерии исключения: сопутствующие злокачественные новообразования; острые инфекционные заболевания или обострение хронических инфекций; отдаленные метастазы. Экспрессия ER, PR, HER2 и Ki-67 определялась в соответствии со стандартными клиническими протоколами ГКБ № 1 и предоставлена в виде карт пациентов. Подробная характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика опухолей пациенток с РМЖ			
Параметр	Категория	Абс. число, n	Доля, %
Размер опухоли (Т)	T1 (<2 см)	13	29,5
	T2 (2–5 см)	31	70,5
Вовлеченность лимфоузлов (N)	N0	28	63,6
	N1	12	27,3
	N2	4	9,1
Эстрогеновые рецепторы (ER)	ER+ ($\geq 1\%$)	25	56,8
	ER– ($< 1\%$)	19	43,2
Прогестероновые рецепторы (PR)	PR+ ($\geq 1\%$)	22	50,0
	PR– ($< 1\%$)	22	50,0
Рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа	3+	9	20,5
	0 или 1+	35	79,5

Окончание табл. 1

Параметр	Категория	Абс. число, <i>n</i>	Доля, %
Ki-67 пролиферативный индекс	<20%	18	40,9
	≥20%	26	59,1

МикроРНК были выделены из 300 мкл сыворотки крови с использованием набора NucleoSpin miRNA Plasma Kit (Macherey-Nagel, Германия). Для обратной транскрипции использовалась M-MuLV-RH (компания «Биолабмикс», Россия) и miR-специфичные праймеры. Подробные характеристики праймеров представлены в ранее опубликованной работе [16]. Количественную оценку экспрессии выполняли методом цифровой капельной ПЦР на системе QX200 AutoDG (Bio-Rad, США) с детекцией TaqMan. Малая ядерная РНК U6 служила внутренним контрольным образцом.

Иммуногистохимический анализ. Экспрессию исследуемых маркеров определяли на депарафинизированных срезах опухолевой ткани с применением моноклональных антител: анти-Е-кадгерин (Anti-E-Cadherin, Cat. No. 610181, BD Biosciences, США), анти-ITGB1 (Anti-CD29/Clone 18, Cat. No. 610467, BD Transduction Laboratories, США), анти-СП (COL2A1/M2139, Cat. No. sc-52658, Santa Cruz Biotechnology, Inc., США), анти-Cyclin D1 и анти-B7-2 (PAA585Hu01, Cloud-Clone Corp., Китай). Визуализацию осуществляли с помощью VECTASTAIN ABC Kit (Vector Laboratories, США) и анализировали с помощью программного обеспечения ImageJ (National Instruments Corporation, США). Уровень экспрессии маркеров рассчитывали как долю (%) позитивно окрашенных клеток, используя не менее 10 полей зрения при увеличении 400 для каждого пациента.

Уровни экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа Her2/neu, рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR), а также маркера пролиферации Ki-67 оценивали в образцах РМЖ по методикам [24], рекомендованным для определения молекулярно-генетических субтипов рака молочной железы (Gallen International Expert Consensus, 2011). Определение рецепторного статуса по ER и PR проводилось с использованием набора ER/PR pharmDx Kit (K4071, Dako). Для определения HER2/neu статуса использовали набор Ultra View Universal DAB Detection Kit (антитела 4B5). Белок Ki-67 (клон MIB-1) выявляли при использовании набора диагностических антител фирмы Dako. Все антитела использовались в разведении 1 : 100. Оценку уровней экспрессии ER и PR проводили по методу Allred [25]. Оценку уровней экспрессии HER2 проводили по общепринятой балльной системе (от 0 до 3+).

Обработку данных осуществляли с использованием языка программирования Python (версия 3.12). Для расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (*r*) и разработки модели МСЛ использовался пакет для Data Science и Machine Learning – Scikit-learn (версия 1.4.0). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки различий в уровне экспрессии маркеров между группами пациентов использовался непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей *Me* (Q_{25} – Q_{75}). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качество регрессионных моделей МСЛ оценивали с помощью средней абсолютной ошибки (Mean Absolute Error, MAE), которая показывает среднее отклонение предсказанных значений от реальных: чем меньше MAE, тем точнее модель описывает данные [26]. MAE выражается в тех же единицах, что и целевая переменная.

Формула MAE:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i|,$$

где y_i – истинное значение, $\hat{y}_i$ – предсказанное значение, n – количество наблюдений. Для классификационных задач МСЛ использовалась метрика precision (точность), рассчитываемая как отношение правильно предсказанных положительных случаев к общему числу предсказанных положительных случаев. Учитывая ограниченный размер выборки ($n = 44$), который не позволял разделить данные на обучающую и тестовую подвыборки без потери статистической репрезентативности, обучение и валидация моделей МСЛ проводились на полном наборе данных. Относительно небольшое число предикторов – молекулярных маркеров – позволило найти наиболее подходящую для описания существующих взаимосвязей модель, путем полного перебора всех комбинаций предикторов. Для каждой из возможных комбинаций предикторов строилось 500 моделей с различными параметрами случайности, качество оценивалось путем усреднения MAE по всем моделям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена не выявил статистически значимых зависимостей между уровнем miR-181a, miR-25 и маркерами адгезии, пролиферации и иммунного ответа (табл. 2, $p > 0,05$ для всех сравнений). Это указывало на отсутствие простых линейных зависимостей и необходимость применения более сложных аналитических подходов.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между уровнем микроРНК и молекулярными маркерами				
Маркер	miR-181a		miR-25	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
CDH1	– 0,049	0,753	– 0,018	0,910
ITGB1	0,036	0,815	– 0,071	0,648
CCND1	0,006	0,970	– 0,124	0,421
СП	0,069	0,657	– 0,091	0,557
CD86	– 0,081	0,600	0,053	0,731

Для выявления более сложных нелинейных взаимосвязей был использован МСЛ. Оптимальная модель соответствовала комбинации предикторов, дающей наименьший MAE. Для miR-181a наилучшая прогностическая модель включала комбинацию маркеров CDH1 и CCND1 (MAE = 4,267). Для miR-25 оптимальный набор предикторов составил ITGB1 и CCND1 (MAE = 16,255). На рисунке представлено сравнение предсказанных и фактических значений для обеих моделей, демонстрирующее их способность выявлять скрытые закономерности в данных.

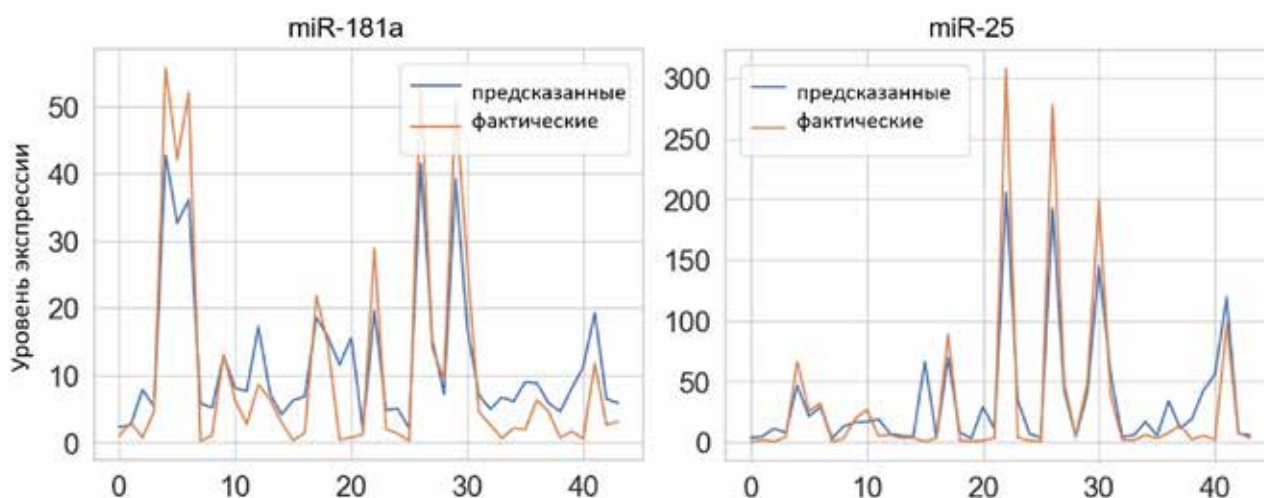


Рисунок. Сравнение предсказанных и фактических уровней miR-181a и miR-25: ось абсцисс – пациенты, $n = 44$; ось ординат – концентрация микроРНК

Анализ взаимосвязей между исследуемыми биомаркерами и ключевыми клинико-патологическими параметрами опухоли (ER, PR, HER2, Ki-67) показал статистически значимые корреляции только для коллагена II типа. Установлены умеренные положительные корреляции экспрессии СП со статусом рецепторов эстрогена ($r = 0,498$; $p = 0,001$) и прогестерона ($r = 0,354$; $p = 0,018$, табл. 3).

Таблица 3

Корреляция между уровнем микроРНК, молекулярными маркерами и молекулярно-генетическими показателями опухоли					
Маркер		ER	PR	HER2	Ki-67
miR-181a	<i>r</i>	– 0,156	– 0,036	0,150	0,176
	<i>p</i>	0,311	0,819	0,330	0,253
miR-25	<i>r</i>	– 0,166	– 0,007	0,057	0,300
	<i>p</i>	0,282	0,967	0,712	0,048
CDH1	<i>r</i>	0,089	0,047	0,024	– 0,051
	<i>p</i>	0,568	0,763	0,879	0,744
ITGB1	<i>r</i>	0,326	0,180	0,168	– 0,121
	<i>p</i>	0,031	0,243	0,275	0,433
СП	<i>r</i>	0,498*	0,354*	0,076	– 0,196
	<i>p</i>	0,001	0,018	0,623	0,202

Окончание табл. 3

Маркер		ER	PR	HER2	Ki-67
CCND1	<i>r</i>	– 0,016	0,118	0,076	– 0,164
	<i>p</i>	0,917	0,446	0,622	0,288
CD86	<i>r</i>	0,030	– 0,058	– 0,277	0,204
	<i>p</i>	0,846	0,708	0,069	0,183

* $p < 0,05$.

Дальнейший анализ различий в уровне маркеров между группами пациентов показал, что экспрессия СП статистически значимо выше в опухолях с положительным статусом гормональных рецепторов (табл. 4). В ER-положительных образцах *Me* уровня экспрессии составила 20,3% по сравнению с 6,9% в ER-отрицательных ($p = 0,010$). Аналогично для PR-статуса: 20,2% в PR-положительных против 9,8% в PR-отрицательных опухолях ($p = 0,016$). Для ITGB1 отмечена тенденция к более высокой экспрессии в ER-положительных опухолях (*Me* 18,8% против 11,5%), однако различие не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,052$).

Таблица 4

Анализ экспрессии исследуемых маркеров в зависимости от молекулярно-генетических показателей опухоли, Me (Q_{25} – Q_{75})

Маркер	ER–, n = 19	ER+, n = 25	PR–, n = 22	PR+, n = 22	HER2–0 или 1+, n = 35	HER2+ 3+, n = 9	Ki-67 < 20%, n = 18	Ki-67 ≥ 20%, n = 26
miR-181a	2,9 (1,6–14,4)	3,0 (0,8–11,3)	3,0 (1,5–18,0)	2,9 (0,9–10,3)	2,9 (1,0–9,4)	3,1 (1,4–52,8)	2,6 (0,8–18,1)	4,5 (1,6–13,1)
	$p = 0,414$		$p = 0,438$		$p = 0,383$		$p = 0,557$	
miR-25	5,0 (3,1–26,7)	3,3 (1,3–25,8)	3,6 (2,2–28,1)	4,5 (1,3–24,2)	3,6 (1,8–25,5)	5,0 (0,8–49,2)	3,3 (1,0–16,6)	5,5 (3,1–38,6)
	$p = 0,337$		$p = 0,656$		$p = 0,977$		$p = 0,162$	
CDH1	81,5 (30,8–94,0)	90,3 (59,5–96,4)	84,0 (36,8–94,5)	89,4 (67,1–96,3)	88,5 (58,9–94,8)	74,1 (31,4–96,3)	88,5 (49,3–95,4)	86,4 (38,8–94,8)
	$p = 0,507$		$p = 0,664$		$p = 0,942$		$p = 0,925$	
ITGB1	11,5 (5,4–19,1)	18,8 (10,5–80,6)	12,0 (6,1–20,4)	18,5 (8,2–80,1)	13,5 (6,3–46,1)	16,5 (9,8–24,9)	14,3 (5,9–26,4)	16,4 (7,4–46,1)
	$p = 0,052$		$p = 0,236$		$p = 0,827$		$p = 0,690$	
CII	6,9 (6,3–15,7)	20,3 (12,7–30,0)	9,8 (6,4–15,9)	20,2 (11,2–27,3)	14,4 (6,4–26,5)	14,4 (9,0–18,5)	15,7 (8,4–27,2)	14,4 (6,5–20,5)
	$p = 0,010^*$		$p = 0,016^*$		$p = 0,942$		$p = 0,259$	
CCND1	93,9 (77,1–97,2)	93,9 (83,1–97,6)	93,9 (74,6–96,8)	93,9 (85,8–97,7)	93,9 (80,7–97,3)	93,9 (87,9–97,4)	93,9 (83,1–98,0)	93,9 (77,1–96,7)
	$p = 0,849$		$p = 0,451$		$p = 0,759$		$p = 0,207$	
CD86	21,1 (10,9–26,4)	19,9 (15,2–29,2)	21,3 (10,9–27,3)	19,0 (2,4–29,0)	20,7 (12,8–30,2)	19,0 (8,9–23,6)	20,7 (11,2–29,2)	19,9 (16,1–26,4)
	$p = 0,924$		$p = 0,673$		$p = 0,244$		$p = 0,991$	

Применение МСЛ для прогнозирования рецепторного статуса РМЖ показало различные уровни точности в зависимости от маркера: наилучший результат был достигнут для HER2-статуса (точность 82,6%) с использованием комбинации ITGB1, miR-181a и CDH1. Для ER-статуса точность составила 69,5% при использовании miR-25, CDH1 и CII, а для PR-статуса – 66,3% с предикторами miR-181a, ITGB1 и CCND1. В то же время прогнозирование уровня Ki-67 с помощью miR-25 и CCND1 оказалось наименее точным, на что указывает высокая средняя абсолютная ошибка (MAE = 30,411).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют сложный характер взаимосвязей между экспрессией микроРНК miR-25, miR-181a и молекулярными маркерами при РМЖ. Способность алгоритма МСЛ выявлять нелинейные ассоциации, не детектируемые традиционными методами корреляционного анализа, подчеркивает потенциал машинного обучения в исследовании молекулярных механизмов канцерогенеза.

Выявленная ассоциация miR-181a с CDH1 и CCND1 имеет биологическое обоснование. MiR-181a может влиять на E-кадгерин через активацию TGF- β /Smad-зависимых механизмов, способствуя ЭМП [27]. Кроме того, miR-181a активирует сигнальный путь PI3K-Akt, усиливающий клеточный рост и пролиферацию, тем самым влияя на экспрессию CDH1 [28]. Участие как CCND1, так и CDH1 в регуляции сигнального пути Wnt/ β -катенина может объяснять их совместное включение в прогностическую модель для miR-181a [29]. В исследовании

множественной миеломы X. Yan о соавт. обозначены механизмы, лежащие в основе регуляции клеточного цикла miR-181a, путем воздействия на экспрессию CCND1 [30].

Связь miR-25 с ITGB1 и CCND1 также находит подтверждение на молекулярном уровне. MiR-25 участвует в активации пути Wnt/ β -катенина, способствуя накоплению β -катенина в ядре и усиливая транскрипцию генов-мишеней, включая CCND1 [31]. ITGB1 участвует в сигнальном пути ILK-Akt, который усиливает ЭМП, что может указывать на общие регуляторные механизмы с miR-25 [32].

Статистически значимые ассоциации коллагена II типа с гормональными рецепторами (ER и PR) представляют особый интерес, поскольку этот маркер мало изучен в контексте РМЖ. При раке молочной железы различные типы коллагена демонстрируют различные профили экспрессии [33]. Показано, что коллагены различных типов по-разному влияют на развитие раковых образований, в частности РМЖ, воздействуя на важнейшие клеточные процессы, включая апоптоз, пролиферацию и метастазирование [33, 34]. Например, показано, что при тройном негативном РМЖ снижение экспрессии COL2A1 (CII) связано с увеличением степени злокачественности опухоли, метастазированием, ухудшением прогноза и снижением выживаемости [33]. При этом уменьшение экспрессии COL1A1 может быть ассоциировано со снижением злокачественности РМЖ. Установлено, что экспрессия COL1A1 связана с экспрессией рецепторов эстрогена или прогестерона (ER/PR) и статусом метастазирования. У пациенток с ER-положительным РМЖ более высокая экспрес-

сия COL1A1 коррелирует с агрессивным поведением клеток и ухудшением прогноза [34]. Выявленная нами повышенная экспрессия СП в гормон-позитивных опухолях может отражать особенности ремоделирования внеклеточного матрикса при люминальных подтипах РМЖ, что требует дальнейшего изучения.

Высокая точность предсказания HER2-статуса (более 80%) с использованием комбинации ITGB1, miR-181a и CDH1 указывает на их потенциальную диагностическую значимость. Вероятно, эта комбинация комплексно отражает биологические особенности агрессивного HER2-позитивного подтипа РМЖ. ITGB1 посредством клеточного ремоделирования повышает агрессивность опухоли, а miR-181a, подавляя экспрессию CDH1, дополнительно усиливает пролиферацию и инвазивный потенциал. В то же время модели для статуса ER и PR показали умеренную точность. Скорее всего, это связано со значительной гетерогенностью люминальных подтипов РМЖ, которые сильно различаются как по молекулярным характеристикам, так и по клиническому поведению.

Следует подчеркнуть, что данное исследование носит поисковый характер и имеет ряд существенных ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Основными ограничениями являются относительно небольшой размер выборки и ее гетерогенность по клинко-морфологическим и молекулярно-генетическим параметрам. Из-за малого числа наблюдений мы не разделяли данные на обучающую и тестовую выборки, что повышает риск переобучения модели и ограничивает возможность обобщения результатов. Поэтому полученные выводы следует рассматривать как предварительные, требующие валидации на более крупных и независимых когортах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют, что применение метода машинного обучения «случайный лес» является эффективным подходом для выявления сложных, нелинейных взаимосвязей между циркулирующими микроРНК и маркерами в опухолевой ткани при раке молочной железы. Установленные ассоциации между miR-181a, CDH1 и CCND1, а также между miR-25, ITGB1 и CCND1 не обнаружены с помощью стандартного корреляционного анализа. Эти результаты имеют фундаментальное значение, поскольку позволяют выдвинуть гипотезу о координированной регуляции ключевых процессов опухолевой прогрессии. Потери клеточной адгезии (CDH1), усиление миграции (ITGB1) и нарушения клеточного цикла (CCND1). Хотя получен-

ные модели не предназначены для непосредственного клинического применения на данном этапе, они представляют собой важную отправную точку для дальнейших исследований в этом направлении. Результаты подчеркивают потенциал комбинаций биомаркеров для стратификации пациентов и предсказания молекулярных подтипов РМЖ, в особенности статуса HER2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rani V., Sengar R.S. Biogenesis and mechanisms of micro RNA-mediated gene regulation. *Biotechnol. Bioeng.* 2022;119(3):685–692. DOI: 10.1002/bit.28029.
2. Kumar S., Ranga A. Role of miRNAs in breast cancer development and progression: Current research. *BioFactors.* 2025;51(1):e2146. DOI: 10.1002/biof.2146.
3. Zhai Z., Mu T., Zhao L., Li Y., Zhu D., Pan Y. MiR-181a-5p facilitates proliferation, invasion, and glycolysis of breast cancer through NDRG2-mediated activation of PTEN/AKT pathway. *Bioengineered.* 2022;13(1):83–95. DOI: 10.1080/21655979.2021.2006974.
4. Zhao T., Meng W., Chin Y., Gao L., Yang X., Sun S. et al. Identification of miR-25-3p as a tumor biomarker: Regulation of cellular functions via TOB1 in breast cancer. *Mol. Med. Rep.* 2021; 23(6):406. DOI: 10.3892/mmr.2021.12045.
5. Kalinina T.S., Kononchuk V.V., Alekseenok E.Y., Obukhova D., Sidorov S.V., Strunkin D. et al. Expression of estrogen receptor- and progesterone receptor-regulating micro RNAs in breast cancer. *Genes.* 2021;12(4):582. DOI: 10.3390/genes12040582.
6. Andreeva O.E., Sorokin D.V., Mikhaevich E.I., Bure I.V., Shchegolev Y.Y., Nemtsova M.V. et al. Towards unravelling the role of ERα-targeting miRNAs in the exosome-mediated transferring of the hormone resistance. *Molecules.* 2021;26(21):6661. DOI: 10.3390/molecules26216661.
7. Gilam A., Shai A., Ashkenazi I., Sarid L.A., Drobot A., Bickel A. et al. MicroRNA regulation of progesterone receptor in breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(16):25963–25976. DOI: 10.18632/oncotarget.15657.
8. Feng J., Hu S., Liu K., Sun G., Zhang Y. The role of microRNA in the regulation of tumor epithelial-mesenchymal transition. *Cells.* 2022;11(13):1981. DOI: 10.3390/cells11131981.
9. Mendez M.J., Hoffman M.J., Cherry E.M., Lemmon C.A., Weinberg S.H. Cell fate forecasting: a data-assimilation approach to predict epithelial-mesenchymal transition. *Biophys. J.* 2020;118(7):1749–1768. DOI: 10.1016/j.bpj.2020.02.011.
10. Manfioletti G., Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(14):11386. DOI: 10.3390/ijms241411386.
11. Ali A.H., Haider G., Ahmed K., Hashmi M., Kerio P., Irshad R. Correlation between e-cadherin and hormone receptor status among breast cancer patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2020;30(10):1030–1034. DOI: 10.29271/jcpsp.2020.10.1030.
12. Autenshlyus A.I., Perepechaeva M.L., Studenikina A.A., Grishanova A.Y., Lyakhovich V.V. Serum miR-181a and miR-25 levels in patients with breast cancer or benign breast

- disease. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2023;512(1):279–283. DOI: 10.1134/S1607672923700436.
13. Студеникина А.А., Архипов С.А., Варакин Н.А., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Биомаркеры молочной железы в выявлении малигнизации при доброкачественных заболеваниях у женщин. *Профилактическая медицина.* 2024;27(1):63–66. DOI: 10.17116/profmed20242701163.
 14. Студеникина А.А., Архипов С.А., Жураковский И.П., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Экспрессия маркеров эпителиально-мезенхимального перехода при раке молочной железы. *Архив патологии.* 2023;85(4):12–17. DOI: 10.17116/patol20238504112.
 15. Jeffreys S.A., Becker T.M., Khan S., Soon P., Neubauer H., de Souza P. et al. Prognostic and predictive value of CCND1/Cyclin D1 Amplification in Breast Cancer with a Focus on Postmenopausal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:895729. DOI: 10.3389/fendo.2022.895729.
 16. Wennhold K., Thelen M., Lehmann J., Schran S., Preugsatz E., Garcia-Marquez M. et al. CD86+ antigen-presenting B cells are increased in cancer, localize in tertiary lymphoid structures, and induce specific T-cell responses. *Cancer Immunol. Res.* 2021;9(9):1098–1108. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0949.
 17. Yang H.L., Tsai Y.C., Korivi M., Chang C.T., Hseu Y.C. Lucidone Promotes the cutaneous wound healing process via activation of the PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling pathways. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research.* 2017;1864(1):151–168. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.10.021.
 18. Li X., Jin Y., Xue J. Unveiling collagen's role in breast cancer: insights into expression patterns, functions and clinical implications. *International Journal of General Medicine.* 2024;17:1773–1787. DOI: 10.2147/IJGM.S463649.
 19. Khan M.J., Singh A.K., Sultana R., Singh P.P., Khan A., Saxena S. Breast cancer: A comparative review for breast cancer detection using machine learning techniques. *Cell Biochem. Funct.* 2023;41(8):996–1007. DOI: 10.1002/cbf.3868.
 20. Breiman L. Random forests. *Mach. Learn.* 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324.
 21. Zuo D., Yang L., Jin Y., Qi H., Liu Y., Ren L. Machine learning-based models for the prediction of breast cancer recurrence risk. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2023;23(1):276. DOI: 10.1186/s12911-023-02377-z.
 22. Jin Y., Lan A., Dai Y., Jiang L., Liu S. Development and testing of a random forest-based machine learning model for predicting events among breast cancer patients with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):394. DOI: 10.1186/s40001-023-01361-7.
 23. Arika R.N., Mindila A., Cheruiyo W. Machine learning algorithms for breast cancer diagnosis: challenges, prospects and future research directions. *J. Oncol.* 2023;5(1):1–31. DOI: 10.30564/jor.v5i1.4977.
 24. Kondov B., Milenković Z., Kondov G., Petrushevska G., Basheska N., Bogdanovska-Todorovska M. et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *J. Med. Sci.* 2018;6(6): 961–967. DOI: 10.3889/oamjms.2018.231.
 25. Yumpu [Internet]. ER/PR PharmDx Interpretation Manual. – Dako. URL: <https://www.yumpu.com/en/document/read/18500132/er-pr-pharmdx-interpretation-manual-dako>. Available at: 09.20.2013.
 26. Willmott C.J., Matsuura K. Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance. *Clim. Res.* 2005;30(1):79–82. DOI: 10.3354/cr030079.
 27. Li L., Xu Q.H., Dong Y.H., Li G.X., Yang L., Wang L.W. et al. MiR-181a upregulation is associated with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and multidrug resistance (MDR) of ovarian cancer cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20(10):2004–2010.
 28. Strotbek M., Schmid S., Sánchez-González I., Boerries M., Busch H., Olayioye M.A. miR-181 elevates Akt signaling by co-targeting PHLPP2 and INPP4B phosphatases in luminal breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2017;140(10):2310–2320. DOI: 10.1002/ijc.30661.
 29. Govatati S., Singamsetty G.K., Nallabelli N., Malempati S., Rao P.S., Madamchetty V.K.K. et al. Contribution of cyclin D1 (CCND1) and E-cadherin (CDH1) alterations to colorectal cancer susceptibility: a case-control study. *Tumor Biol.* 2014;35(12):12059–12067. DOI: 10.1007/S13277-014-2505-9.
 30. Yan X., Gao M., Zhang P., Ouyang G., Mu Q., Xu K. MiR-181a functions as an oncogene by regulating CCND1 in multiple myeloma. *Oncol. Lett.* 2020;20(1):758–764. DOI: 10.3892/OL.2020.11579.
 31. Yao J., Li G., Liu M., Yang S., Su H., Ye C. Inc-MICAL2 1 sponges miR 25 to regulate DKK3 expression and inhibits activation of the Wnt/ β catenin signaling pathway in breast cancer. *Int. J. Mol. Med.* 2022;49(2):23. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5078.
 32. Jiang X., Wang J., Zhang K., Tang S., Ren C., Chen Y. The role of ITGB1-ILK-Akt signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition of liver epithelial cells and chemoresistance and radioresistance in hepatocellular carcinoma cells. *Med. Oncol.* 2015;32(5):141. DOI: 10.1007/S12032-015-0595-X.
 33. Vora H., Gavali M., Patel N. A Study of Col2A1 expression in triple-negative breast cancer patients. *Glob. J. Clinic. Medici. Medica. Res.* 2023;1:1–5.
 34. Li X., Jin Y., Xue J. Unveiling collagen's role in breast cancer: insights into expression patterns, functions and clinical implications. *Int. J. Gen. Med.* 2024;17:1773–1787. DOI: 10.2147/IJGM.S463649.

Вклад авторов

Студеникина А.А. – проведение экспериментов, обсуждение результатов исследования, написание текста. Михайловский М.А. – проведение экспериментов, обсуждение результатов исследования. Тимофеев В.С., Аутеншлюс А.И. – концепция и руководство работой, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи. Архипов С.А. – проведение экспериментов, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

Информация об авторах

Студеникина Анастасия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ), НГМУ, г. Новосибирск; науч. сотрудник, НИИМББ, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, aastudenikina@frcftm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3936-1316>

Михайловский Михаил Артемович – студент, НГТУ, г. Новосибирск, maiailovsky18@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2272-6295>

Тимофеев Владимир Семенович – д-р техн. наук, профессор кафедры теоретической и прикладной информатики, декан факультета прикладной математики и информатики, НГТУ, г. Новосибирск, v.timofeev@corp.nstu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6352-3218>

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

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

(✉) Студеникина Анастасия Александровна, aastudenikina@frcftm.ru

Поступила в редакцию 23.06.2025;
одобрена после рецензирования 22.09.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 546.82-034.24:576.343:544.032.65
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-101-114>

Метаболическая реакция клеток на изменение физико-химического состояния поверхности никелида титана, индуцированное ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 266 нм

Хлусов И.А.^{1,2}, Кокорев О.В.¹, Горохова А.В.^{1,2}, Насибов Т.Ф.^{1,2}, Кривошеков С.В.¹, Чебодаева В.В.^{2,3}, Бразовский К.С.¹, Хлусова М.Ю.¹, Саблина Т.Ю.², Кандаурова М.Ю.², Зятиков И.А.², Панченко Ю.Н.²

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

² Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук (ИСЭ СО РАН)
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/3

³ Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН)
Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка с помощью 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) клеточной реакции *in vitro* на изменение физико-химического состояния (дзета-потенциала, смачиваемости, топографии) поверхности сплава на основе никелида титана (нитинола) после обработки ультрафиолетовым лазерным излучением (УФ-ЛИ) с длиной волны 266 нм.

Материалы и методы. Клеточную культуру MCF-7 инкубировали в течение 24 ч с пластинами из сплава на основе никелида титана, до и после обработки УФ-ЛИ (плотность энергии 0,1 Дж/см²). На образцах измеряли индекс шероховатости *Ra* (ГОСТ 2789-73) и контактный угол смачивания поверхности водой. Дзета-потенциалы поверхности подложек из нитинола и MCF-7 клеток определяли с использованием анализаторов для плоских образцов (SurPASS 3) и частиц (Litesizer DLS 500) соответственно. Метаболическую активность клеточной культуры определяли с помощью МТТ-теста, рекомендуемого ГОСТ ISO 10993-5-2023 для оценки *in vitro* цитотоксичности медицинских материалов и изделий. Биоинформатический *in silico* анализ внутриклеточных сигнальных и метаболических путей осуществляли в базе данных Wiki Pathways.

Результаты. Модификация поверхности УФ-ЛИ статистически значимо снижала токсический отклик (падение метаболической активности) MCF-7 клеток на контакт с подложкой из нитинола. Обработка УФ-ЛИ не влияла на величину дзета-потенциала, но существенно уменьшала контактный угол смачивания водой (с 75 до 8,7°), а также повышала *Ra* поверхности образцов (с 71,5 до 93,9 нм). Анализ *in silico* с позиций механотрансдукции показал, что шероховатость и гидрофильность (гидрофобность) нитинола могут индуцировать экспрессию генов в MCF-7 клетках независимо друг от друга, а также через перекрестные молекулярные механизмы. При этом некоторые сигнальные пути (WP5504, WP3680, WP5477, WP3941, WP5046, WP2435) близки к системам, участвующим в редукции МТТ-реагента как маркера программы клеточной смерти, индуцированной метаболическим дисбалансом MCF-7 клеток.

Заключение. Обработка УФ-ЛИ способствует увеличению гидрофильности и (или) наношероховатости, но не дзета-потенциала поверхности подложек из нитинола. Это может инициировать каскад молекулярных механизмов, регулирующих клеточно-тканевые реакции на имплантируемые материалы, включая индукцию воспаления, активацию гемостаза, ангиоспазм и регенерацию кровеносного русла, а также метаболическую активность клеток-мишеней.

✉ Хлусов Игорь Альбертович, khlusov63@mail.ru

Ключевые слова: MCF-7 клетки, МТТ-тест, *in vitro*, подложки для стентов, дзета-потенциал, смачиваемость, шероховатость, *in silico* моделирование

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

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-79-31008.

Для цитирования: Хлусов И.А., Кокорев О.В., Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Кривошеков С.В., Чебодаева В.В., Бразовский К.С., Хлусова М.Ю., Саблина Т.Ю., Кандаурова М.Ю., Зятиков И.А., Панченко Ю.Н. Метаболическая реакция клеток на изменение физико-химического состояния поверхности никелида титана, индуцированное ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 266 нм. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):101–114. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-101-114>.

Metabolic reaction of cells to changes in the physical and chemical state of the nitinol surface induced by ultraviolet laser radiation with a wavelength of 266 nm

Khlosov I.A.^{1,2}, Kokorev O.V.¹, Gorokhova A.V.^{1,2}, Nasibov T.F.^{1,2}, Krivoshchekov S.V.¹, Chebodaeva V.V.^{2,3}, Brazovsky K.S.¹, Khlusova M.Yu.¹, Sablina T.Yu.², Kandaurova M.Yu.², Zyatikov I.A.², Panchenko Yu.N.²

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² Institute of High Current Electronics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IHCE SB RAS)

2/3 Akademicheskoy Ave., 634055 Tomsk, Russian Federation

³ Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ISPMS SB RAS)

2/4 Akademicheskoy Ave., 634055 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. MTT (methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide) viability assessment of the *in vitro* cellular response to changes in the physicochemical properties (zeta potential, wettability, topography) of the nitinol surface after treatment with ultraviolet (UV) laser radiation (UV-LR) with a wavelength of 266 nm.

Materials and methods. The MCF-7 cell culture was incubated with nitinol-based alloy plates for 24 hours, before and after exposure to UV light (wavelength 266 nm, energy density 0.1 J/cm²) with a Q-smart 850 pulsed Nd:YAG laser. The samples were then analyzed for roughness (*Ra*) (GOST 2789-73) and surface contact angle with water. Zeta (ζ) potentials were also measured for both nitinol-based alloy substrates (SurPASS 3) and MCF-7 cells (Litesizer DLS 500). Metabolic activity of the cells was assessed using the MTT test, as recommended by GOST ISO 10993-5-2023 for the *in vitro* assessment of the cytotoxicity of medical materials and devices. Bioinformatics *in silico* analysis of intracellular signaling and metabolic pathways was conducted using the WikiPathways database.

Results. Surface modification caused by UV-LR significantly reduced the toxic response (decrease in metabolic activity) of MCF-7 cells to the nitinol-based alloy substrate. UV-LR did not affect the zeta potential (± 10 mV from the isoelectric point), but it significantly decreased the water contact angle (from 75 to 8.7°) and increased the *Ra* index of surface roughness (from 71.5 nm to 93.9 nm). *In silico* mechanotransduction analysis revealed that the roughness and hydrophilicity/hydrophobicity of nitinol can independently induce gene expression in MCF-7 cells, as well as through cross-talking molecular mechanisms. At the same time, several signaling pathways (WP5504, WP3680, WP5477, WP3941, WP5046, and WP2435) were found to be close to those involved in the reduction of the MTT reagent, which is used as a marker for the cell death program induced by metabolic imbalance in MCF-7 cells.

Conclusion. UV-LR promotes an increase in hydrophilicity and/or nanoroughness of the nitinol-based alloy surface, but it does not affect the zeta potential. This may initiate a cascade of molecular mechanisms regulating cellular and tissue responses to implanted materials. These events can include inflammation, hemostasis activation, angiospasm, vessel regeneration, and metabolic activity of target cells.

Keywords: MCF-7 cells, MTT test, *in vitro*, stent substrates, zeta-potential, wettability, roughness, *in silico* modeling

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 with support from the Russian Science Foundation grant No. №25-79-31008.

For citation: Khlusov I.A., Kokorev O.V., Gorokhova A.V., Nasibov T.F., Krivoshchekov S.V., Chebodaeva V.V., Brazovsky K.S., Khlusova M.Yu., Sablina T.Yu., Kandaurova M.Yu., Zyatikov I.A., Panchenko Yu.N. Metabolic reaction of cells to changes in the physical and chemical state of the nitinol surface induced by ultraviolet laser radiation with a wavelength of 266 nm. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):101–114. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-101-114>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания системы кровообращения (сердечно-сосудистой системы) являются основной причиной смертности населения во всем мире [1]. Ведущим методом малоинвазивной ургентной терапии ишемической болезни сердца, одной из самых распространенных патологий системы кровообращения, является стентирование артерий, пораженных атеросклерозом и артериальной гипертензией. В настоящее время существуют более 400 типов стентов, отличающихся составом материала, размерами, дизайном, покрытием поверхности, контактирующей с кровью, системой доставки в кровеносный сосуд и т.д.

Некоторое время считалось, что основные проблемы стентирования (тромбообразование и рестеноз артерий) будут решены с помощью изделий с композитными покрытиями, выделяющими лекарственные средства (DES). Однако вследствие высокого риска поздних (через 6 мес после установки) тромбозов в случае применения DES-стентов [2] металлические стенты имеют прочную клиническую нишу [3]. Никелид титана (нитинол) привлекает внимание исследователей и клиницистов сверхэластичным поведением, что позволяет имплантатам конгруэнтно деформироваться вместе со стенками кровеносных сосудов в течение длительного времени, а также выдерживать пороговое значение циклостойкости для кардиоваскулярных изделий, составляющее при механических испытаниях 15 млн циклов [4].

Вместе с тем высокая (до 57 мас. %) концентрация никеля (Ni) в составе нитинола обуславливает угрозу выхода в кровоток и проникновения в сосудистую стенку вследствие коррозии стентов. Ni имеет выраженную токсичность (1–2-й класс опасности; ГОСТ 32419-2022), аллергенность и канцерогенность [5]. Для улучшения коррозионной стойкости нитинола предлагаются различные методы модификации поверхности, в том числе с помощью

ионно-плазменных технологий [5] и концентрированных потоков энергии (электронный пучок, лазерное излучение).

В последнее время внимание исследователей привлекла лазерная обработка сплавов на основе нитинола как метода, позволяющего в широких пределах изменять физико-химические свойства поверхностного слоя, не ухудшая полезные потребительские свойства медицинского изделия [6, 7]. Коллектив сотрудников лаборатории газовых лазеров ИСЭ СО РАН развивает лазерную модификацию поверхности нитинола посредством ультрафиолетового лазерного излучения ($\lambda < 400$ нм) [8, 9], которая требует изучения биосовместимости модифицированных изделий.

В связи с этим целью исследования являлась оценка с помощью 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) клеточной реакции *in vitro* на изменение физико-химического состояния (дзета-потенциала, смачиваемости, топографии) поверхности нитинола после обработки ультрафиолетовым лазерным излучением (УФ-ЛИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали пластины $10 \times 10 \times 1$ мм³ (длина $\times$ ширина $\times$ толщина) из сплава на основе нитинола. Материал был разработан в Научно-исследовательском институте медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск). Предварительную подготовку поверхности образцов (шлифовка, полировка и промывка в ультразвуковой ванне), измерение контактного угла смачивания и топографии поверхности образцов проводили как описано в работе [8]. Индекс шероховатости поверхности Ra измеряли в соответствии с ГОСТ 2789-73.

При обработке УФ-ЛИ диаметр лазерного пучка составлял $d = 5$ мм, шаг между линиями сканирования $-h_y = 0,25$ см, плотность энергии $-j = 0,1$ Дж/см², а скорость сканирования $-V_x = 375$ мкм/с (рис. 1).

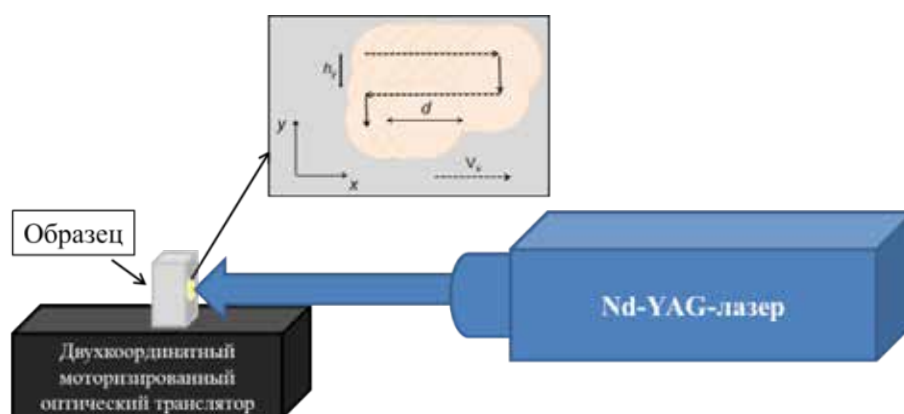


Рис. 1. Схема обработки УФ-ЛИИ поверхности образцов и принцип сканирования лазером

Дзета-потенциал поверхности образцов нитинола до и после обработки УФ-ЛИИ определяли с использованием электрокинетического анализатора SurPASS 3 для плоских образцов (Anton Paar GmbH, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя оборудования. Образцы попарно (напротив друг друга) крепили к измерительной ячейке с регулируемым зазором до 100 мкм (в текущем эксперименте 98 мкм). В качестве базового электролита использовался раствор KCl с концентрацией 0,001 М и pH ~7. Водородный показатель электролита варьировал в пределах 3–8,5 единиц посредством добавления 0,05 М KOH или HCl к базовому электролиту. Программное обеспечение SurPASS 3

рассчитывало дзета-потенциалы, используя уравнение Гельмгольца – Смолуховского, как описано ранее [10].

Использовали Litesizer DLS 500 (Anton Paar GmbH, Австрия) со встроенным программным обеспечением в соответствии с инструкцией производителя оборудования. Клеточную взвесь в концентрации 50×10^4 в 1 мл среды RPMI-1640 с низким содержанием кальция при pH = 7,0–7,2 помещали в измерительную ячейку прибора. Цикл автоматического измерения показателя относительно эталонного электролита (фосфатно-солевой буфер) составлял 100–1000 клеток для достижения нормального распределения признака (рис. 2).

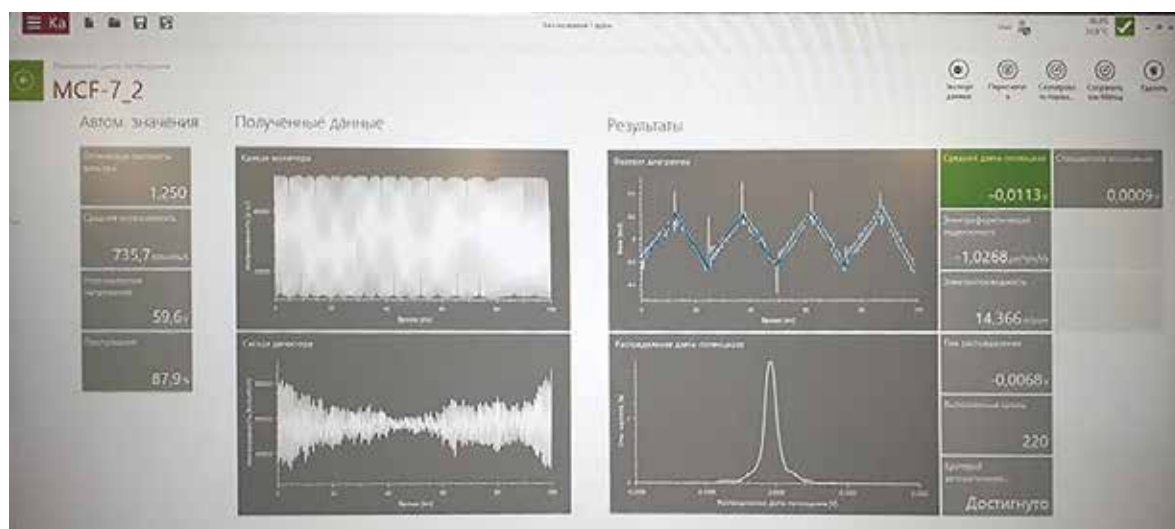


Рис. 2. Интерфейс программного обеспечения анализатора частиц при измерении дзета-потенциала клеток линии MCF-7

Для определения клеточной реакции на контакт с образцами нитинола (пластины размером $10 \times 10 \times 1$ мм³), предварительно простерилизованным сухим жаром при 180 °C в течение 60 мин, использовали линию MCF-7 клеток аденокарциномы

протоков молочной железы человека (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург).

Клетки сокультивировали с объектами исследования в течение 24 ч в 24-луночных плоскодонных планшетах (Orange Scientific, Braine-l'Alleud, Бель-

гия) в концентрации 50×10^4 живых в 1 мл питательной среды следующего состава: 90% модифицированной по способу Дульбекко среды Игла (DMEM) (Servicebio, Китай), 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Technozero, Россия), антибиотики 100 ед/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (Capricorn Scientific, Германия) и 2 mM L-глутамина (ООО «ПанЭко», Россия).

За 4 ч до окончания культивирования клеточные культуры были сняты с пластиковой поверхности культуральных планшетов. Индекс *in vitro* цитотоксичности (ИЦ) в контроле (клеточная культура без нитиноловых подложек) и в опыте (клетки + образцы из нитинола) определяли, как описано в источнике [11], при помощи 0,5%-го раствора МТТ (NeoFroxx, Германия), рекомендуемого ГОСТ ISO 10993-5-2023.

Биоинформатический *in silico* анализ сигнальных и метаболических путей, а также связанных с ними генов, способных экспрессироваться в клетках MCF-7 при воздействии раздражителей (ключевые слова: surface roughness, surface wettability), осуществляли в открытой базе GeneCards. Далее для каждого списка полученных генов проводили анализ избыточной репрезентативности (over representative analysis, ORA) согласно алгоритму, описанному в работах [12, 13]. Затем искали общие метаболические пути, релевантные тематике исследования.

Статистический анализ данных выполнялся на языке программирования R (version 4.5.1) с использованием пакетов MVN [14], PMCMRplus [15], brunnermunzel [16]. Проверка количественных признаков на соответствие нормальному закону распределения выполнялась тестом Шапиро – Уилка с поправкой Ройстона [17]. Описание количественных нормально распределенных признаков приводится в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; количественных признаков, не соответствующих нормальному распределению и порядковых признаков, – в виде медианы, первого и третьего квартилей $Me [Q_1; Q_3]$ [18–20]. Для сравнения средних двух выборок с нормальным распределением использовали *t*-критерий Уэлча [21–23] как более мощный критерий, не требующий равенства дисперсий, в отличие от классического *t*-критерия Стьюдента [24–26].

Для сравнения двух независимых выборок, не согласующихся с нормальным законом распределения, применяли критерий Бруннера – Мюнцеля [27, 28] как более надежный и универсальный по сравнению с *U*-критерием Манна – Уитни, поскольку он не требует допущений о равенстве распределений и (или) отклонений [29, 30]. Для множественного

сравнения групп с нормальным распределением, но неравными дисперсиями, был применен дисперсионный анализ Уэлча (ANOVA), который не требует предварительной проверки равенства дисперсий [31, 32] и контролирует ошибку первого рода [32–35]. Для последующего попарного сравнения использовали тест Геймса – Хоувела ввиду его устойчивости к нарушению условия гомоскедастичности и высокой мощности [36, 37].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клетки линии MCF-7 адгезируют к пластику, имеют вариабельные размеры (до 50 мкм) и изменчивую морфологию (округлую или фибробластоподобную) (рис. 3).

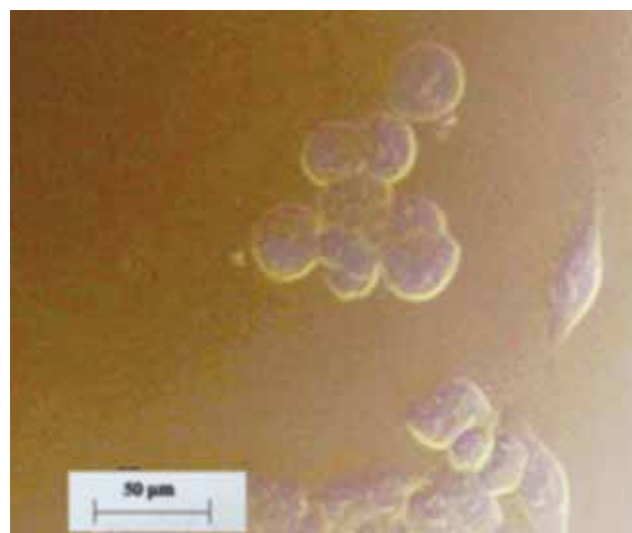


Рис. 3. Морфология адгезирующих MCF-7 клеток через 24 ч культивирования: нативный препарат, темнопольная микроскопия, шкала 50 мкм

МТТ-тест показал (рис. 4), что при краткосрочном *in vitro* контакте клеточной взвеси с исследуемыми нитиноловыми подложками, имитирующими состояние поверхности сосудистых стентов, наблюдается снижение метаболической активности клеток, фиксируемое по уменьшению (по отношению к контрольной культуре) формирования окрашенного метаболита (формазана) из МТТ-реактанта. Подобный результат трактуется как маркер гибели клеток на уровне медианного: ИЦ = 33%. Это значение несколько превышает предельный (30%) уровень, рекомендуемый ГОСТ ISO 10993-5-2023 как условно безопасный при определении *in vitro* цитотоксичности медицинских материалов и изделий.

Физико-химическая модификация поверхности УФ-ЛПИ статистически значимо ($p < 0,001$) снижала токсический отклик клеток на контакт с тестируемым

изделием до 30%, рекомендуемых нормативным документом (см. рис. 4). Это говорит о менее значительном торможении метаболической активности MCF-7 клеток при контакте с модифицированной металлической подложкой.

С точки зрения фундаментальных позиций, интересным является вопрос о вероятных причинно-следственных связях описанного феномена.

Для расшифровки физико-химических изменений состояния поверхности, индуцированных УФ лазерным излучением, был исследован дзета-потенциал образцов (рис. 5). Экспериментальные электрокинетические кривые (рис. 5, а) показали, что в широком диапазоне значений pH для обоих видов поверхности нитинола (исходной и обработанной лазером) измеряемая амплитуда потенциала варьирует в основном в пределах ± 10 мВ от изо-

электрической точки. Для статистической оценки влияния лазерной модификации поверхности был выбран диапазон 6–8 единиц pH по следующим обстоятельствам: 1) в этой области ионной силы электролитов имели место максимальные овершуты дзета-потенциалов с противоположным знаком заряда (рис. 5, а); 2) согласно ГОСТ Р 52770—2016, допустимое изменение pH растворителя после контакта с тестируемым изделием не должно превышать ± 1 единицу от физиологического уровня $\sim 7,4$ pH.

Медианные значения не показали статистически значимого влияния УФ лазерного облучения на амплитуду электрокинетического потенциала образцов (рис. 5, б). При этом MCF-7 клетки несут отрицательный поверхностный заряд с амплитудой потенциала 11,3–11,6 мВ (рис. 6).

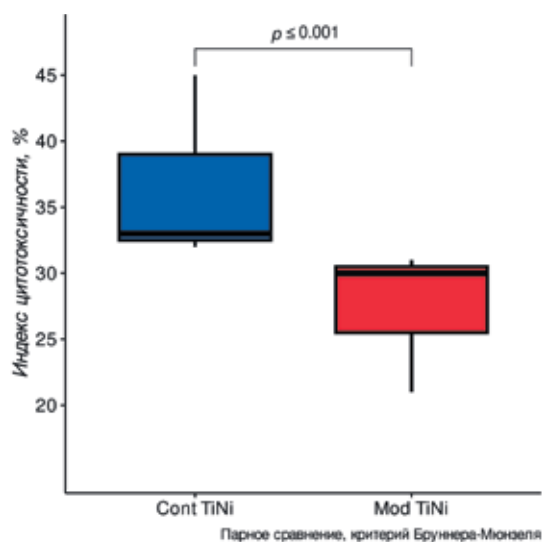


Рис. 4. Результаты МТТ-теста при 24-часовом культивировании клеток линии MCF-7 на необработанных (контроль, Cont nitinol) и модифицированных УФ-ЛИ (Mod nitinol) нитиновых подложках: ось ОХ – названия групп, ось ОУ – ИЦ, %; $Me [Q_1; Q_3]$, парное сравнение, критерий Бруннера – Мюнцеля, $p < 0,001$

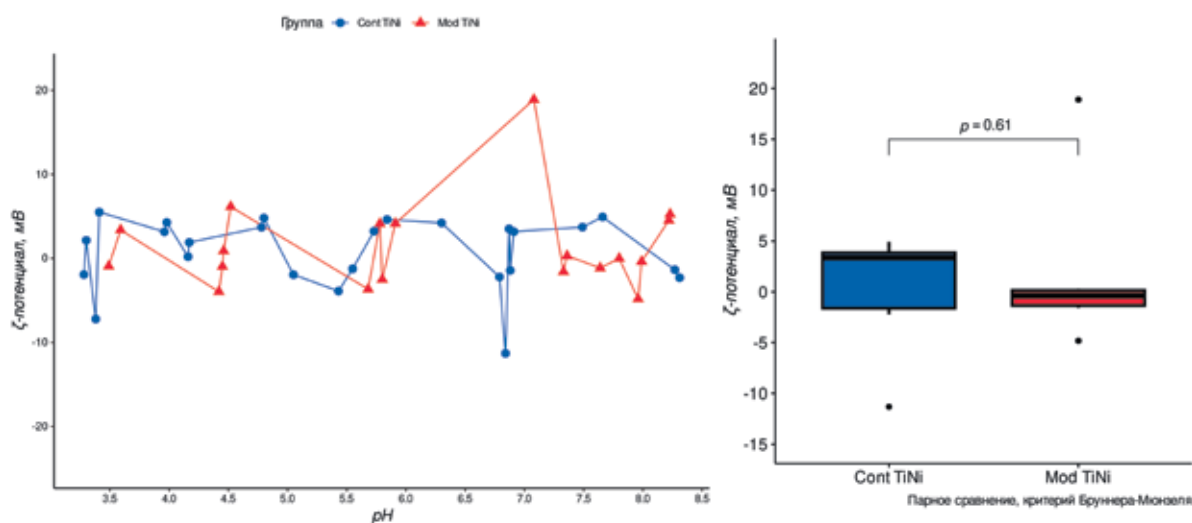


Рис. 5. Зависимость амплитуды и знака заряда электрокинетического потенциала на тестируемых образцах нитинола от pH растворов: а – pH = 3–8,5 (ось ОХ – pH, ось ОУ – дзета-потенциал, мВ), круглый маркер – исходные металлические подложки, треугольный маркер – подложки после обработки УФ-ЛИ; б – pH = 6–8 (ось ОХ – названия групп, ось ОУ – дзета-потенциал, мВ), $Me [Q_1; Q_3]$, парное сравнение, критерий Бруннера – Мюнцеля, $p = 0,61$

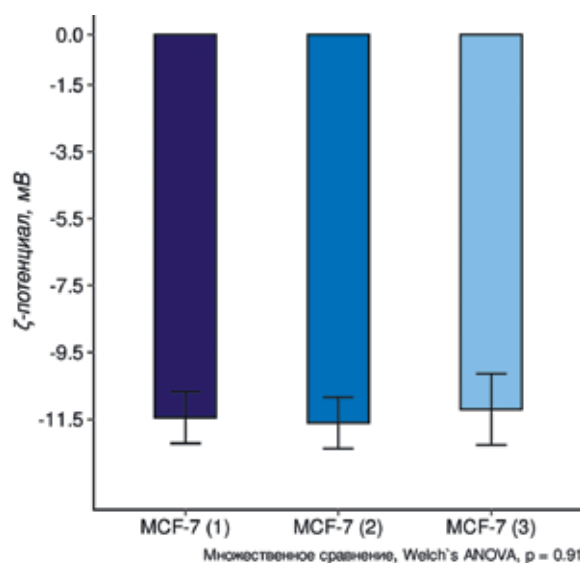


Рис. 6. Амплитуда и знак заряда электрокинетического потенциала клеток линии MCF-7 в диапазоне pH 6–8: ось OX – название клеточной линии и номера проб, ось OY – дзета-потенциал, мВ; $M \pm SD$, множественное сравнение, однофакторный дисперсионный анализ Уэлча, $p = 0,91$

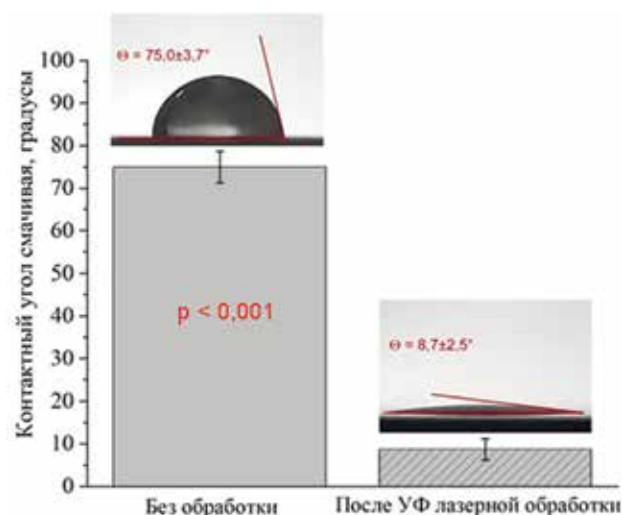
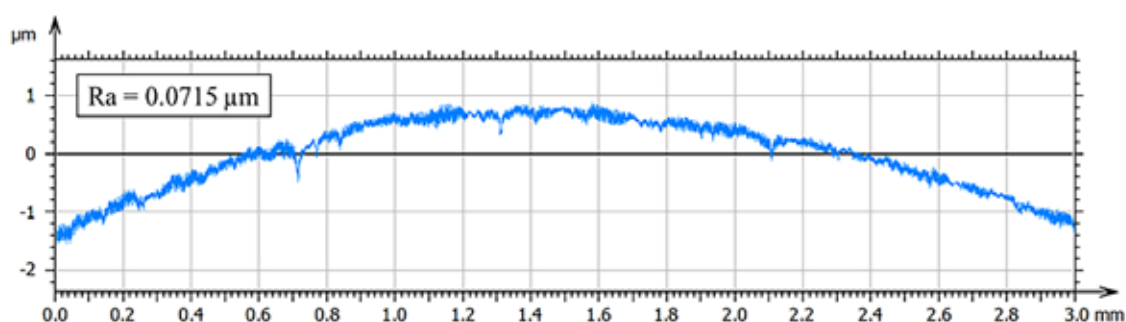
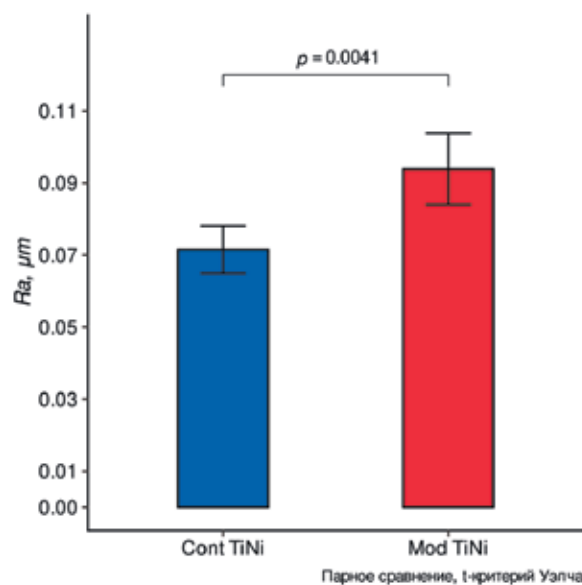


Рис. 7. Контактный угол смачивания и характерные изображения каплей воды на поверхности образцов нитинола до и после модификации поверхности: ось OX – названия групп, ось OY – угол смачиваемости, °; $M \pm SD$, пять измерений для каждой группы, парное сравнение, t -критерий Уэлча, $p < 0,001$



a



b

Рис. 8. Профилограмма поверхности тестируемых образцов нитинола (a): ось OX – длина профиля, мм, ось OY – отклонение профиля по высоте, нм; b – Ra до и после обработки УФ-ЛИ: ось OX – названия групп, ось OY – Ra , нм; $M \pm SD$, пять измерений для каждой группы, парное сравнение, t -критерий Уэлча, $p < 0,0041$

В связи с полученным результатом было сделано предположение, что изменение метаболической активности MCF-7 клеток (см. рис. 4) не связано с дзета-потенциалом в выбранном режиме УФ-ЛИ. Нитинол в обеих группах исследования сохраняет электрически нейтральную поверхность при нахождении в потоке модельного электролита. МТТ-молекула несет положительный заряд [38], поэтому может проникать через цитоплазматическую мембрану MCF-7 клеток, несущих негативный поверхностный заряд, по электростатическому механизму [39]. Одинаковый заряд и амплитуда дзета-потенциала поверхности исходного и модифицированного образцов нитинола, по-видимому, не влияет на взаимодействие реагента и клеточной популяции.

На рис. 7 представлена столбчатая диаграмма изменения контактного угла смачивания поверхности образцов нитинола до и после обработки УФ-ЛИ. Лазерная модификация приводила к резкому увеличению гидрофильности образцов; при этом контактный угол уменьшался до $8,7^\circ$, что в 8,5 раз меньше ($p < 0,001$) исходного значения. Это соответствует супергидрофильному состоянию поверхности, когда контактный угол смачивания водой стремится к 0° [40].

На смачиваемость поверхности влияют ее фазовый и элементный состав, а также ее топография (текстура и шероховатость) [41–43]. Среднее значение Ra для образца в исходном состоянии составило $71,5 \pm 6,3$ нм (11-й класс шероховатости поверхности по ГОСТ 2789-73) (рис. 8). После лазерной обработки (при плотности энергии $j = 0,1$ Дж/см²) профиль поверхности не менялся (рис. 8, а). Однако она становилась более рельефной, среднее значение Ra увеличилось до $93,9 \pm 9,6$ нм ($p = 0,0041$), что соответствует диапазону неровностей поверхности 10-го класса (рис. 8, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Линия клеток MCF-7 активно используется для определения *in vitro* цитотоксичности субстанций, скаффолдов, различных медицинских материалов и изделий [11, 44–48], включая стенты для сердечно-сосудистой хирургии [49]. При этом метаболизм и сигнальные пути MCF-7 клеток изучены достаточно подробно. На запрос *mcf-7 cell metabolism* поисковая машина Pubmed выдала 33360 результатов, начиная с 1975 г.

МТТ-тест рассматривается как золотой стандарт для оценки цитотоксичности [50] на основе метаболической активности тестируемых клеток, который рекомендуется ГОСТ ISO 10993-5 для применения с этой целью. Редукция МТТ-реагента в гранулы формазана визуализируется в различных компартментах

клетки (митохондрии, цитоплазма, ядро, цитоплазматическая мембрана, микросомы) и опосредована различными ферментными системами, включая гликолиз и дыхательную цепь митохондрий [38].

Современная теория механотрансдукции постулирует трансляцию разнообразных стрессоров (биофизических и биохимических сил (сигналов) макро- и микроокружения) в клеточное ядро через цитоскелет и внутриклеточные сигнальные пути [51–53]. Разнообразные физико-химические сигналы, поступающие от внешних раздражителей, преобразуются в варианты клеточного ответа посредством механизмов обратной связи, регулирующих экспрессию тех или иных групп генов [53].

Интимные молекулярные (метаболические) процессы функционирования системы механотрансдукции («стрессор – путь – экспрессия генов – клеточный ответ») во многом не расшифрованы. Тем не менее уже известны в той или иной степени свойства природного и синтетического (скаффолды) внеклеточного матрикса (ВКМ), который способен запускать сигнальную трансдукцию и регулировать поведение клеток. Их можно условно разделить на биофизические (знак заряда и амплитуда дзета-потенциала, размерность рельефа), биомеханические (упругость/жесткость, эластичность) и биохимические (смачиваемость (гидрофильность или гидрофобность), свободная энергия, химический состав, способность к растворению) стимулы [54–56]. Они актуальны в приложении к сердечно-сосудистой системе [57–59], для электрокинетического потенциала [60], поскольку большинство клеток организма несут отрицательный поверхностный заряд [61], включая клетки крови [62], эндотелий кровеносных сосудов [62, 63] и мезенхимальные стволовые клетки [64].

Так, величина дзета-потенциала на эндотелиоцитах пупочной вены человека (HUVEC) $-17,1 \pm 1,7$ мВ [65]. Измеренные нами амплитуды для MCF-7 клеток варьировали от $-11,3$ до $-11,6$ мВ (см. рис. 6), что, согласно результатам [65], близко к значениям для другой линии опухолевых клеток ($-13,2 \pm 1,2$ мВ, клетки Hela). В этом плане MCF-7 линия аденокарциномы, выделенная из протоков грудных желез человека, может быть адекватным инструментом для моделирования взаимодействия клеток с поверхностью материалов, разрабатываемых для сердечно-сосудистых стентов.

Подобные исследования полезны в том плане, что воспаление сосудистой стенки, неизбежно возникающее в области стента [66], может способствовать хемотаксису и тканевой инвазии опухолевых клеток, циркулирующих в крови. Еще один возможный сценарий – эмиграция злокачественных клеток из опу-

холи в кровь, индуцированная имплантированным изделием. В связи с этим изучение механизмов адгезии опухолевых клеток к сосудистым имплантатам имеет значение для развития не только сердечно-сосудистой хирургии, но и онкологии.

Искусственные поверхности с колебаниями дзета-потенциала от -10 до 10 мВ считаются электрически нейтральными. Такие материалы будут биоинертными по отношению к циркулирующей крови в том случае, если они обладают высокой гидрофильностью [67]. Модификация УФ-ЛИ не влияла на нейтральные значения дзета-потенциала. Однако клетки (например, фибробласты L-929) могут усиленно прилипать как к гидрофильным (после воздействия УФ-ЛИ) [69], так и гидрофобным поверхностям [70] биоматериалов.

Топография ВКМ, несомненно, также влияет на поведение различных клеток (эндотелиальные клетки, гладкие миоциты, тромбоциты) [71]. Однако в каждом конкретном случае результаты исследований неоднозначны. С одной стороны, MCF-7 клетки лучше адгезируют и наращивают клеточную массу на более шероховатой биоинертной золотой поверхности электродов [72]. С другой стороны, согласно сообщению [73], усиление значений индекса Ra нанорельефа полимерной поверхности (полиэтилентерефталат, ПЭТ) с $3,5$ до 19 нм, напротив, стимулирует апоптоз клеток MCF-7. Химия поверхности, смачиваемость золота и ПЭТ сильно различаются. Наши результаты на нитиноле позволяют говорить об улучшении жизнеспособности (метаболической активности) MCF-7

на более шероховатой гидрофильной поверхности, индуцированной УФ-ЛИ (см. рис. 7, 8).

Далее был использован биоинформатический подход (таблица) для прогноза возможных внутриклеточных посредников, способных трансформировать действие физико-химических раздражителей в экспрессию генов и соответствующий клеточный ответ. Для клеток MCF-7 в ходе ORA обнаружено 358 целевых путей по запросу surface roughness («шероховатость поверхности») и 39 – по ключевому словосочетанию surface wettability («смачиваемость поверхности»), что не кажется удивительным вследствие большей публикационной активности по влиянию топографии на поведение клеток.

Мы условно разбили найденные метаболические пути на группы, которые могут иметь отношение к клеточно-тканевым реакциям системы крови на имплантируемые материалы (см. таблицу): индукцию воспаления, активацию гемостаза, ангиоспазм и регенерацию кровеносного русла, метаболическую активность. С одной стороны, шероховатость и смачиваемость нитинола могут индуцировать реакцию MCF-7 клеток по своим сигнальным путям. С другой стороны, поисковая машина спрогнозировала несколько перекрестных для обоих стрессоров молекулярных механизмов (WP453, WP5088, WP98, WP5036 и WP5158), что можно интерпретировать как потенциальный синергизм или антагонизм шероховатости и смачиваемости (гидрофильности или гидрофобности) в отношении конечной реакции MCF-7 клеток.

Таблица

Целевые внутриклеточные метаболические пути MCF-7 клеток для факторов механотрансдукции внеклеточного матрикса (шероховатость, смачиваемость) согласно <i>in silico</i> моделированию с использованием базы данных поисковой машины WikiPathways					
ID номер в базе	Название пути	Число целевых генов	Значения <i>q</i> -value < 0,05 для стрессоров		Общие пути стрессоров
			Смачиваемость	Шероховатость	
Воспаление					
WP453	Inflammatory response	2/3	0,0033	0,0026	+
WP5088	Prostaglandin signaling	8	–	<0,001	
WP98	Prostaglandin synthesis and regulation	3	–	0,0072	
WP4493	Cells and molecules involved in local acute inflammatory response	4	–	<0,001	–
WP5473	Cytokine cytokine receptor interaction	14	–	<0,001	–
WP530	Cytokines and inflammatory response	5	–	<0,001	–
WP75	Toll like receptor signaling	7	–	<0,001	–
WP4542	Leukocyte intrinsic Hippo pathway functions	2	–	0,0334	–
Гемостаз					
WP2806	Complement system	2	0,0135	–	–
WP272	Blood clotting cascade	1	0,018	–	–
WP558	Complement and coagulation cascades	1	0,0278	–	–
WP4462	Platelet mediated interactions with vascular and circulating cells	4	–	<0,001	–

Окончание таблицы

ID номер в базе	Название пути	Число целевых генов	Значения q -value < 0,05 для стрессоров		Общие пути стрессоров
			Смачиваемость	Шероховатость	
Кровеносная система					
WP5036	Angiotensin II receptor type 1 pathway	1/2	0,0184	0,023	+
WP5158	Urotensin II mediated signaling	1/7	0,0278	<0,001	+
WP560	TGF beta receptor signaling	5	–	<0,001	–
WP3888	VEGFA VEGFR2 signaling	8	–	0,0155	–
WP4331	Neovascularization processes	2	–	0,0361	
Метаболическая активность и поведение клетки (пролиферация, дифференцировка, апоптоз)					
WP5156	Glyoxylate metabolism	1	0,0167	–	–
WP4172	PI3K Akt signaling	2	0,0206	–	–
WP5504	Disorders of mitochondrial homeostatis dynamics protein import and quality control	1	0,0277	–	–
WP3680	Physicochemical features and toxicity associated pathways	1	0,0278	–	–
WP4534	Mechanoregulation and pathology of YAP/TAZ via Hippo and non Hippo mechanisms	4	–	<0,001	–
WP5477	Molecular pathway for oxidative stress	4	–	<0,001	–
WP3941	Oxidative damage response	3	–	0,0051	–
WP5046	NAD metabolism in oncogene induced senescence and mitochondrial dysfunction associated senescence	3	–	0,0012	–
WP2435	Quercetin and Nf kB AP 1 induced apoptosis	2	–	0,009	–
WP2911	miRNA targets in ECM and membrane receptors	2	–	0,0377	–

Также в таблице интересна группа путей «Метаболическая активность и поведение клетки», в которой данные позиции (WP5504, WP3680, WP5477, WP3941, WP5046, WP2435) близки к сигнальным и ферментным внутриклеточным системам, участвующим в редукции МТТ-реагента [39] как маркера программы клеточной смерти [74], обусловленной метаболическим дисбалансом MCF-7 клеток.

В плане дискуссии следует подчеркнуть, что как гидрофильность, так и гидрофобность считаются полезными биомедицинскими (потребительскими) свойствами медицинских изделий, контактирующих с кровью [75, 76]. Это неудивительно, поскольку кровь является сложной средой, способной смачивать практически любые искусственные поверхности.

Соответственно, *ex vivo* модификация смачиваемости кардиоваскулярных изделий может не выполнить полезную практическую роль, на которую рассчитывают материаловеды. В то же время технологическая минимизация рельефа поверхности является более однозначной задачей при изготовлении кардиоваскулярных изделий [77]. Как следствие, следует определить режим обработки УФ-ЛИ, улучшающей или не влияющей на наношероховатость подложек для стентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Металлические стенты, в том числе выполненные из нитинола, являются современным средством выбора кардиохирургов для малоинвазивного лечения сте-

ноза артерий в различных отделах кровеносного русла. В свою очередь, лазерная обработка поверхности позволяет нивелировать негативные физико-химические свойства (коррозионную активность нитинола) и улучшить био- и гемосовместимость кардиоваскулярных изделий. В этом плане модификация поверхности нитинола УФ-ЛИ (при плотности энергии 0,1 Дж/см²) снижает метаболический дисбаланс клеток, адгезирующих к образцам в культуре *in vitro*, что улучшает результаты их выживаемости по данным МТТ-теста.

С точки зрения экспериментальной модели и биоинформатического прогноза причинно-следственных связей полученного эффекта, увеличение гидрофильности и наношероховатости, но не дзета-потенциала поверхности нитиноловых подложек, модифицированных УФ-ЛИ, может лежать в основе индукции каскада внутриклеточных сигнальных и метаболических путей. Последние участвуют в экспрессии и транскрипции генов, регулирующих клеточно-тканевые реакции системы крови на имплантируемые материалы, включая индукцию воспаления, активацию гемостаза, ангиоспазм и регенерацию кровеносного русла, а также метаболическую активность клеток-мишеней. В дальнейшем необходима экспериментальная проверка реальной экспрессии целевых генов и реакции клеток-мишеней (эндотелиоцитов, клеток крови, мезенхимных стволовых клеток, гладкомышечных клеток) на физико-химическую модификацию поверхности подложек из нитинола.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):159–165. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165.
2. Camici G.G. What is an optimal stent? Biological requirements of drug eluting stents. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008;11(1):22–25.
3. Mani G., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Coronary stents: a materials perspective. *Biomaterials*. 2007;28(9):1689–1710. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.042.
4. U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Technical considerations for non-clinical assessment of medical devices containing Nitinol [draft guidance]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2021 Jul 15 [updated 2021 Jul 15; cited 2024 Aug 10]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145294/download>
5. Fukushima O., Yoneyama T., Doi H., Hanawa T. Corrosion resistance and surface characterization of electrolyzed Ti-Ni alloy. *Dental Materials Journal*. 2006;25(1):151–60. DOI: 10.4012/dmj.25.151.
6. Pequegnat A., Michael A., Wang J., Lian K., Zhou Y., Khan M.I. Surface characterizations of laser modified biomedical grade NiTi shape memory alloys. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;50:367–378. DOI: 10.1016/j.msec.2015.01.085.
7. Chenrayan V., Vaishnav V., Shahapurkar K., Dhanabal P., Kalayarasan M., Raghunath S. et al. The effect of fs-laser micromachining parameters on surface roughness, bio-corrosion and biocompatibility of nitinol. *Optics & Laser Technology*. 2024;170:110200. DOI: 10.1016/j.optlastec.2023.110200.
8. Саблина Т.Ю., Панченко М.Ю., Зятиков И.А., Пучикин А.В., Коновалов И.Н., Панченко Ю.Н. Исследование гидрофильности поверхности металлических материалов, модифицированных ультрафиолетовым лазерным излучением. *Обработка металлов (технология, оборудование, инструменты)*. 2024;26(4):218–233. DOI: 10.17212/1994-6309-2024-26.4-218-233.
9. Panchenko M.Yu., Sablina T.Yu., Zyatikov I.A., Puchikin A.V., Panchenko Yu.N. Effect of UV laser treatment on wetting properties of TiNi alloy. *Russian Physics Journal*. 2024;67(10):1575–1582. DOI: 10.1007/s11182-024-03284-0.
10. Grenadyorov A.S., Chebodaeva V.V., Khlusov I.A., Semin V.O., Madzhara N.E., Solovyev A.A. Effect of a-C:H-SiOx coating thickness on corrosion resistance and zeta potential level of Ti-6Al-4V. *Journal of Vacuum Science & Technology A*. 2025;43(2):023401. DOI: 10.1116/6.0004085.
11. 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 cocrystal. *CrystEngComm*. 2024;26(46):6650–6666. DOI: 10.1039/d4ce00770k.
12. Nasibov T., Gorokhova A., Porokhova E., Shupletsova V., Yurova K., Avdeeva E. et al. A hypothesis of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation mediated by chelidonic acid through the calcium import: original research and computer simulation. *Histochemistry and Cell Biology*. 2025;163(1):14. DOI: 10.1007/s00418-024-02342-5.
13. Nasibov T.F., Gorokhova A.V., Brazovsky K.S., Porokhova E.D., Avdeeva E.Yu., Belousov M.V. et al. The pipeline for in silico prediction of target genes and target metabolic pathways for small molecules, using chelidonic acid as an example. *Advanced targets in Biomedicine*. 2025;1(1):6–19. DOI: 10.5922/ATB-2025-1-1-1.
14. Korkmaz S., Goksuluk D., Zararsiz G. MVN: An R package for assessing multivariate normality. *The R Journal*. 2014;6(2):151–162.
15. PMCMRplus (version 1.9.12). Rdocumentation [Internet]. URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/PMCMRplus/versions/1.9.12>.
16. brunnermunzel (version 2.0). Rdocumentation [Internet]. [cited 2024 Jul 21]. URL: <https://www.rdocumentation.org/packages/brunnermunzel/versions/2.0>
17. 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.
18. Moser B.K., Stevens G.R. Homogeneity of variance in the two-sample means test. *The American Statistician*. 1992;46(1):19–21. DOI: 10.1080/00031305.1992.10475839.
19. Coombs W.T., Algina J., Oltman D.O. Univariate and multivariate omnibus hypothesis tests selected to control type I error rates when population variances are not necessarily equal. *Review of Educational Research*. 1996;66(2):137–179. DOI: 10.3102/00346543066002137.
20. Markowski C.A., Markowski E.P. Conditions for the effectiveness of a preliminary test of variance. *The American Statistician*. 1990;44(4):322–326. DOI: 10.1080/00031305.1990.10475752.
21. 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.
22. Satterthwaite F.E. An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin*. 1946;2(6):110–114. DOI: 10.2307/3002019.
23. 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.
24. 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.
25. 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. DOI: 10.1037/h0078850.
26. 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.
27. 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.

28. Brunner E., Munzel U. The nonparametric Behrens – 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-BIM-J17>3.0.CO;2-U.
29. 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.
30. Noguchi K., Konietschke 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.
31. Celik N. Welch’s ANOVA: Heteroskedastic skew-t error terms. *Communications in Statistics-Theory and Methods*. 2022;51(9):3065–3076. DOI:10.1080/03610926.2020.1788084.
32. Delacre M., Lakens D., Leys C. Why psychologists should by default use Welch’s *t*-test instead of Student’s *t*-test. *International Review of Social Psychology*. 2017;30(1):92–101. DOI: 10.5334/irsp.82.
33. Tomarken A.J., Serlin R.C. Comparison of ANOVA alternatives under variance heterogeneity and specific noncentrality structures. *Psychological Bulletin*. 1986;99(1):90. DOI: 10.1037/0033-2909.99.1.90.
34. Levy K.J. An empirical comparison of the ANOVA *F*-test with alternatives which are more robust against heterogeneity of variance. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 1978;8(1):49–57. DOI: 10.1080/00949657808810247.
35. Lix L.M., Keselman J.C., Keselman H.J. Consequences of assumption violations revisited: A quantitative review of alternatives to the one-way analysis of variance *F* test. *Review of Educational Research*. 1996;66(4):579–619. DOI: 10.3102/00346543066004579.
36. Tamhane A.C. A comparison of procedures for multiple comparisons of means with unequal variances. *Journal of the American Statistical Association*. 1979;74(366a):471–480. DOI: 10.1080/01621459.1979.10482541.
37. Shingala M.C., Rajyaguru A. Comparison of post hoc tests for unequal variance. *International Journal of New Technologies in Science and Engineering*. 2015;2(5):22–33.
38. Berridge M.V., Herst P.M., Tan A.S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnology Annual Review*. 2005;11:127–152. DOI: 10.1016/S1387-2656(05)11004-7.
39. Ghasemi M., Turnbull T., Sebastian S., Kempson I. The MTT Assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12827. DOI: 10.3390/ijms222312827.
40. Ren Q., Zhu X., Li W., Wu M., Cui S., Ling Y. et al. Fabrication of super-hydrophilic and highly open-porous poly (lactic acid) scaffolds using supercritical carbon dioxide foaming. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;205:740–748. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.03.107.
41. Long J., Zhong M., Zhang H., Fan P. Superhydrophilicity to superhydrophobicity transition of picosecond laser microstructured aluminum in ambient air. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2015;441:1–9. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.11.015.
42. Razi S., Mollabashi M., Madanipour K. Improving the hydrophilicity of metallic surfaces by nanosecond pulsed laser surface modification. *Journal of Laser Applications*. 2015;27(4):042006-1–042006-9. DOI: 10.2351/1.4928290.
43. Zhu H.Z., Zhang H.C., Ni X.W., Shen Z.H., Lu J. Fabrication of superhydrophilic surface on metallic nickel by sub-nanosecond laser-induced ablation. *AIP Advances*. 2019;9(8):085308. DOI: 10.1063/1.5111069.
44. Ganash M.A. Anticancer potential of ascorbic acid and inorganic selenium on human breast cancer cell line MCF-7 and colon carcinoma HCT-116. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2021;17(1):122–129. DOI: 10.4103/jert.JCRT_989_17.
45. Mobasher M.A. Apoptotic activity and cytotoxic effect of convolvulus spicatus on human breast cancer cell line (MCF-7). *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2021;24(6):646–655. DOI: 10.3923/pjbs.2021.646.655.
46. Gambardella G., Viscido G., Tumaini B., Isacchi A., Bosotti R., di Bernardo D. A single-cell analysis of breast cancer cell lines to study tumour heterogeneity and drug response. *Nature Communications*. 2022;13(1):1714. DOI: 10.1038/s41467-022-29358-6.
47. Fayyad R.J., Ali A.N.M., Saeed N.A.A.A.H., Hamzah I.H., Dwaish A.S. Phycosynthesis of silver nanoparticles using *Cladophora glomerata* and evaluation of their ability to inhibit the proliferation of MCF-7 and L20B cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2022;23(10):3563–3569. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3563.
48. Komarova E.G., Akimova E.B., Kondranova A.M., Porokhova E.D., Nasibov T.F., Syrovkashin M.M. et al. Laser interference microscopy study of the morphometric features of MCF-7 cancer cells contacted with 5-Fluorouracil-loaded calcium phosphate coatings on titanium implants. *Materials Chemistry and Physics*. 2025;333:130299. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2024.130299.
49. Zohrabi T., Habibi N., Zarrabi A., Fanaei M., Lee L.Y. Diphenylalanine peptide nanotubes self-assembled on functionalized metal surfaces for potential application in drug-eluting stent. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2016;104(9):2280–2290. DOI: 10.1002/jbm.a.35764.
50. Pintor A.V.B., Queiroz L.D., Barcelos R., Primo L.S.G., Maia L.C., Alves G.G. MTT versus other cell viability assays to evaluate the biocompatibility of root canal filling materials: a systematic review. *International Endodontic Journal*. 2020;53(10):1348–1373. DOI: 10.1111/iej.13353.
51. Ohashi K., Fujiwara S., Mizuno K. Roles of the cytoskeleton, cell adhesion and rho signalling in mechanosensing and mechanotransduction. *The Journal of Biochemistry*. 2017;161(3):245–254. DOI: 10.1093/jb/mvw082.
52. Burrridge K., Monaghan-Benson E., Graham D.M. Mechanotransduction: from the cell surface to the nucleus via RhoA. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2019;374(1779):20180229. DOI: 10.1098/rstb.2018.0229.
53. Janota C.S., Calero-Cuenca F.J., Gomes E.R. The role of the cell nucleus in mechanotransduction. *Current Opinion in Cell Biology*. 2020;63:204–211. DOI: 10.1016/j.ceb.2020.03.001.
54. Khlusov I.A., Litvinova L.S., Yurova K.A., Khlusova M.Y. Precise tissue bioengineering and niches of mesenchy-

- mal stem cells: their size and hierarchy matter. *Biocell*. 2022;46(6):1365–1373. DOI: 10.32604/biocell.2022.018917.
55. Khlusov I.A., Khlusova M.Yu., Litvinova L.S. Native cell domains as stem cell regulatory microterritories for precise tissue engineering. *Next Materials*. 2023;1(3):100021. DOI: 10.1016/j.nxmte.2023.100021.
 56. Spriano S., Sarath Chandra V., Cochis A., Uberti F., Rimondini L., Bertone E. How do wettability, zeta potential and hydroxylation degree affect the biological response of biomaterials? *Materials Science and Engineering: C*. 2017;74:542–555. DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.107.
 57. Song J., Gerecht S. Hydrogels to recapture extracellular matrix cues that regulate vascularization. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023;43(8):e291–e302. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318235.
 58. Khlusov I.A., Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A. et al. Endothelial cell behavior and nitric oxide production on a-C:H:SiO_x-coated Ti-6Al-4V substrate. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6675. DOI: 10.3390/ijms24076675.
 59. Zhang M., Zhao F., Zhu Y., Brouwer L.A., Van der Veen H., Burgess J.K. et al. Physical properties and biochemical composition of extracellular matrix-derived hydrogels dictate vascularization potential in an organ-dependent fashion. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2024;16(23):29930–29945. DOI: 10.1021/acsami.4c05864.
 60. Grenadyorov A.S., Solovyev A.A., Oskomov K.V., Semenov V.A., Zhulkov M.O., Sirota D.A. et al. Morphofunctional reaction of leukocytes and platelets in vitro contact with a-C:H:SiO_x-coated Ti-6Al-4V substrate. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2023;111(3):309–321. DOI: 10.1002/jbm.a.37470.
 61. Belosludtsev K.N., Belosludtseva N.V., Agafonov A.V., Penkov N.V., Samartsev V.N., Lemasters J.J. et al. Effect of surface-potential modulators on the opening of lipid pores in liposomal and mitochondrial inner membranes induced by palmitate and calcium ions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2015;1848(10):2200–2205. DOI: 10.1016/j.bbame.2015.05.013.
 62. Oberleithner H. Quantifying salt sensitivity. *Biological Chemistry*. 2021;402(12):1597–1602. DOI: 10.1515/hsz-2021-0206.
 63. Ghitescu L., Fixman A. Surface charge distribution on the endothelial cell of liver sinusoids. *The Journal of Cell Biology*. 1984;99(2):639–647. DOI: 10.1083/jcb.99.2.639.
 64. Lee K.S., Lee J., Kim H.K., Yeom S.H., Woo C.H., Jung Y.J. et al. Extracellular vesicles from adipose tissue-derived stem cells alleviate osteoporosis through osteoprotegerin and miR-21-5p. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2021;10(12):e12152. DOI: 10.1002/jev2.12152.
 65. Ouyang L., Shaik R., Xu R., Zhang G., Zhe J. Mapping surface charge distribution of single-cell via charged nanoparticle. *Cells*. 2021;10(6):1519. DOI: 10.3390/cells10061519.
 66. Mao A.W., Jiang T.H., Sun X.J., Peng J. Application of chemokine receptor antagonist with stents reduces local inflammation and suppresses cancer growth. *Tumor Biology*. 2015;36(11):8637–8643. DOI: 10.1007/s13277-015-3557-1.
 67. Venault A., Hsu K.J., Yeh L.C., Chinnathambi A., Ho H.T., Chang Y. Surface charge-bias impact of amine-contained pseudozwitterionic biointerfaces on the human blood compatibility. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;151:372–383. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.12.040.
 68. Choi S.Y., Habimana O., Flood P., Reynaud E.G., Rodriguez B.J., Zhang N. et al. Material- and feature-dependent effects on cell adhesion to micro injection moulded medical polymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;145:46–54. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.032.
 69. Mirzadeh H., Moghadam E.V., Mivehchi H. Laser-modified nanostructures of PET films and cell behavior. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2011;98(1):63–71. DOI: 10.1002/jbm.a.33097.
 70. Anderson C.R., Gambinossi F., DiLillo K.M., Laschewsky A., Wischerhoff E., Ferri J.K. et al. Tuning reversible cell adhesion to methacrylate-based thermoresponsive polymers: effects of composition on substrate hydrophobicity and cellular responses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(9):2416–2428. DOI: 10.1002/jbm.a.36100.
 71. Lamichhane S., Anderson J.A., Remund T., Sun H., Larson M.K., Kelly P. et al. Responses of endothelial cells, smooth muscle cells, and platelets dependent on the surface topography of polytetrafluoroethylene. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2016;104(9):2291–304. DOI: 10.1002/jbm.a.35763.
 72. Tan L., Xie Q., Jia X., Guo M., Zhang Y., Tang H. et al. Dynamic measurement of the surface stress induced by the attachment and growth of cells on Au electrode with a quartz crystal microbalance. *Biosensors and Bioelectronics*. 2009;24(6):1603–1609. DOI: 10.1016/j.bios.2008.08.021.
 73. Xie Y., Sproule T., Li Y., Powell H., Lannutti J.J., Kniss D.A. Nanoscale modifications of PET polymer surfaces via oxygen-plasma discharge yield minimal changes in attachment and growth of mammalian epithelial and mesenchymal cells *in vitro*. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2002;61(2):234–245. DOI: 10.1002/jbm.10141.
 74. Khorsandi L., Orazizadeh M., Niazvand F., Abbaspour M.R., Mansouri E., Khodadadi A. Quercetin induces apoptosis and necroptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2017;118(2):123–128. DOI: 10.4149/BLL_2017_025.
 75. Zhu T., Wu J., Zhao N., Cai C., Qian Z., Si F. et al. Superhydrophobic / superhydrophilic Janus fabrics reducing blood loss. *Advanced Healthcare Materials*. 2018;7(7):e1701086. DOI: 10.1002/adhm.201701086.
 76. Wu X.H., Liew Y.K., Mai C.W., Then Y.Y. Potential of superhydrophobic surface for blood-contacting medical devices. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3341. DOI: 10.3390/ijms22073341.
 77. Li H., Wang Y., Wu X., Zhou L., Liu L., Fang Y. Blood pump surface roughness: hemocompatibility and machining optimization. *ASAIO Journal*. 2025;10.1097. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002501.

Вклад авторов

Хлусов И.А. – сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование статьи, координация выполнения исследования. Кокорев О.В. – постановка модели и проведение сокультивирования клеток с образцами из нитинола, выполнение МТТ-теста. Горохова А.В. – морфометрическая обработка и интерпретация экспериментальных данных, написание и редактирование статьи. Насибов Т.Ф. – проведение биоинформатического и статистического анализа, интерпретация и визуализация данных. Кривошеков С.В. – измерение дзета-потенциала клеток. Чебодаева В.В. – измерение дзета-потенциала плоской поверхности образцов из нитинола. Бразовский К.С. – разработка алгоритма *in silico* моделирования внутриклеточных сигнальных и метаболических путей. Хлусова М.Ю. – сбор и анализ литературных источников по биологии тестируемых клеток, участие в редактировании статьи. Саблина Т.Ю. – сбор и анализ литературных источников, проведение исследований после лазерной модификации поверхности, интерпретация и визуализация экспериментальных данных, написание раздела статьи. Кандаурова М.Ю. – сбор и анализ литературных источников, проведение обработки УФ-ЛИ экспериментальных образцов и физических исследований после лазерной модификации поверхности, интерпретация и визуализация экспериментальных данных, написание раздела статьи. Зятиков И.А. – проведение обработки УФ-ЛИ экспериментальных образцов и исследований после лазерной модификации поверхности, интерпретация и визуализация экспериментальных данных. Панченко Ю.Н. – координация выполнения исследований по лазерной модификации поверхности экспериментальных образцов, написание и редактирование статьи.

Информация об авторах

Хлусов Игорь Альбертович – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии, зав. лабораторией клеточных и микрофлюидных технологий, СибГМУ; ст. науч. сотрудник, ИСЭ СО РАН, г. Томск, khlusov63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

Кокорев Олег Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

Горохова Анна Владимировна – лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; инженер, ИСЭ СО РАН, г. Томск, a.gorokhova3062@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8401-7181>

Насибов Темур Фиррудин оглы – лаборант-исследователь, кафедра морфологии и общей патологии, СибГМУ; инженер ИСЭ СО РАН, г. Томск, temur.nsbv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8056-3967>

Кривошеков Сергей Владимирович – канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, krivoshekov.sv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>

Чебодаева Валентина Вадимовна – канд. тех. наук, науч. сотрудник, ИФПМ СО РАН; мл. науч. сотрудник, ИСЭ СО РАН, г. Томск, vtina5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1980-3941>

Бразовский Константин Станиславович – д-р тех. наук, профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, brazovsky.ks@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4779-9820>

Хлусова Марина Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, Томск, hlusova.my@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9583-5358>

Саблина Татьяна Юрьевна – канд. тех. наук, науч. сотрудник, лаборатория газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г.Томск, sty@lg1.hcei.tsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5941-5732>

Кандаурова Марина Юрьевна – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник, лаборатория газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г. Томск, ranchenko.marina4@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0236-2227>

Зятиков Илья Александрович – мл. науч. сотрудник, лаборатория газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г. Томск, zyatikov@lg1.hcei.tsc.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3219-9299>

Панченко Юрий Николаевич – д-р физ.-мат. наук, гл. науч. сотрудник, зав. лабораторией газовых лазеров, ИСЭ СО РАН, г. Томск, yu.n.panchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8017-7268>

(✉) **Хлусов Игорь Альбертович**, khlusov63@mail.ru

Поступила в редакцию 05.09.2025;
одобрена после рецензирования 19.09.2025;
принята к публикации 25.09.2025

УДК 575.112:004.94

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-115-120>

Компьютерное моделирование взаимодействия ксантотоксина с каспазой 3

Часовских Н.Ю., Шестакова Е.Е., Новицкий Д.Е.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – провести компьютерное моделирование и оценить взаимодействие каспазы 3 с ксантотоксином.

Материалы и методы. Структуры каспазы 3 и ксантотоксина извлечены из банка данных белков PDB (ID 2J31) и базы данных химических соединений и смесей PubChem (ID 4114) соответственно. Для подготовки структуры каспазы 3 к докингу применяли PyMOL v. 2.5, для конвертации ксантотоксина в формат .pdb использовали OpenBabel. Докинг проводили в AutoDock Vina. Молекулярно-динамическое моделирование выполняли с использованием GROMACS 2023.3. Для генерации топологии белка использовали силовое поле CHARMM 36, для топологии лиганда – сервер CHARMM General Force Field (CGenFF). Для анализа результатов применяли Xmgrace и PyMOL.

Результаты. В результате проведенного молекулярного докинга каспазы 3 и ксантотоксина получен стабильный комплекс с энергией связывания $-4,83$ ккал/моль. Выявлены аминокислотные остатки каспазы 3, участвующие в межмолекулярном взаимодействии: тирозин 195 (TYR195), валин 266 (VAL266), лизин 137 (LYS137). Результаты проведенной симуляции молекулярной динамики подтвердили устойчивость комплекса, полученного в результате докинга.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли изучаемого фурукумарина в реализации программируемой гибели клеток и могут быть использованы для дальнейших экспериментальных исследований.

Ключевые слова: докинг, молекулярная динамика, каспаза 3, ксантотоксин, апоптоз

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: Часовских Н.Ю., Шестакова Е.Е., Новицкий Д.Е. Компьютерное моделирование взаимодействия ксантотоксина с каспазой 3. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):115–120. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-115-120>.

Computer simulation of xanthotoxin interaction with caspase 3

Chasovskikh N.Yu., Shestakova E.E., Novitsky D.E.

Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To perform computer modeling and evaluate the interactions between caspase 3 and xanthotoxin.

Materials and methods. The structures of caspase 3 and xanthotoxin were extracted from the PDB protein database (ID 2J31) and the PubChem chemical compounds and mixtures database (ID 4114), respectively. PyMOL v. 2.5 was used to prepare the caspase 3 structure for docking, and OpenBabel was used to convert xanthotoxin to .pdb format. Molecular docking was performed in AutoDock Vina. Molecular dynamics was performed using

✉ Шестакова Евгения Евгеньевна, evgenika06@gmail.com

GROMACS 2023.3. The CHARMM 36 force field was used to generate the protein topology, and the CHARMM General Force Field (CGenFF) server was used for the ligand topology. Xmgrace and PyMOL were used to analyze the results.

Results. Molecular docking of caspase 3 and xanthotoxin resulted in a stable complex with binding energy of -4.83 kcal/mol. The amino acid residues of caspase 3 involved in intermolecular interaction were identified: tyrosine 195 (TYR195), valine 266 (VAL266), lysine 137 (LYS137). The results of the molecular dynamics simulation confirmed the stability of the complex obtained as a result of docking.

Conclusion. The data obtained indicate the possible role of the studied furocoumarin in the implementation of programmed cell death and can be used for further experimental studies.

Keywords: docking, molecular dynamics, caspase 3, xanthotoxin

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 that they received no funding for the study.

For citation: Chasovskikh N.Yu., Shestakova E.E., Novitsky D.E. Computer simulation of xanthotoxin interaction with caspase 3. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):115–120. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-115-120>.

ВВЕДЕНИЕ

Социально значимые заболевания, в частности онкологические, являются лидирующими по причинам инвалидизации и смертности в России. По данным Росстата за 2023 г., 16,4% от всех смертей в России приходится на злокачественные новообразования [1]. Одним из основных звеньев в развитии патологий данной группы является нарушение регуляции апоптоза (активация или угнетение летальной программы клеток) [2].

Апоптоз – это форма клеточной гибели, устраняющая избыточные или функционально аномальные клетки для сохранения тканевого гомеостаза организма [3]. Основными путями инициации апоптоза являются внешний (путь рецептора смерти) и внутренний (митохондриальный), дополнительно выделяют гранзим-В-зависимый, ER-стрессовый (стресс ЭПР), перфорин/гранзимный и ядерный пути апоптоза. Индукция апоптоза и активация проапоптотических белков приводит к запуску каскада каспаз [4]. На первом этапе в каждом из путей активируется иницирующая каспаза (каспаза 8 – во внешнем, каспаза 9 – во внутреннем, каспаза 10 – в перфорин-гранзимном путях), которая, в свою очередь, активирует эффекторную каспазу-3. При реализации механизма апоптоза по внешнему (рецепторному) пути после связывания лиганда с соответствующим рецептором (молекулой суперсемейства рецепторов TNF α) на поверхности клетки активируется каскад внутриклеточных реакций, в результате которых экспрессируются каспазы 8, 10. Данные каспазы, в свою очередь, запускают каспазы 3, 6, 7, которые обеспечивают гибель клетки [5].

При реализации механизма апоптоза по внутреннему (митохондриальному) пути в ответ на стрессорные ситуации (повреждение ДНК, отсутствие

факторов роста) активируется митохондриальный белок p53. В свою очередь p53 супрессирует Bcl-2 и активирует фактор Вах, димерная форма которого включает сериновую протеазу Ich-1, что приводит к реализации этапа индукции апоптоза и активации эффекторных каспаз [5]. Впоследствии происходит расщепление каспазы 3, что оказывает действие на фрагментацию ДНК, ведет к деградации цитоскелетных и ядерных белков, образованию апоптотических телец и их поглощению фагоцитарными клетками [4].

Каспаза 3 является одним из основных эффекторов апоптоза, в связи с этим особый интерес вызывают молекулы, способные изменять ее активность, т. е. обладающие потенциальными терапевтическими свойствами. В качестве таких молекул в настоящее время активно изучают фурукумарины, в частности ксантотоксин (8-метоксипсорален) [6–8]. Ксантотоксин обладает фотосенсибилизирующими свойствами и способен индуцировать апоптоз в ряде опухолевых клеточных линий [9, 10]. Предполагается, что ксантотоксин способен активировать каспазу 3, однако механизм остается неизвестным [11, 12].

Для предсказания и оценки взаимодействий между белками и молекулами, обладающими возможными лекарственными свойствами (в том числе и для изучения механизмов апоптоза) в настоящее время активно применяются методы *in silico* [13, 14].

В связи с вышеизложенным целью данной работы является компьютерное моделирование и оценка взаимодействия каспазы 3 с ксантотоксином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная трехмерная структура каспазы 3 (идентификатор PDB: 2J31) получена из банка данных белков (PDB) [15]. 3D – структура ксанто-

токсина (идентификатор PubChem: 4114) получена из базы данных химических соединений и смесей PubChem [16].

Трехмерная структура каспазы 3 была очищена от всех молекул воды и лигандов, проанализирована и подготовлена к последующему моделированию с использованием PyMOL v. 2.5 [17]. 3D-структура ксантотоксина из базы данных PubChem была извлечена в формате .sdf, для проведения молекулярного докинга она была конвертирована в формат .pdb, при помощи конвертера OpenBabel [18].

AutoDock Vina [19] применялся для проведения молекулярного докинга каспазы 3 и ксантотоксина. AutoDock Vina использует эмпирическую и основанную на знаниях функцию для прогнозирования сродства связывания соединений [19]. Размеры расчетной сетки для каспазы 3 составили (25×25×25 Å) с центром в точке (31.0, 21.0, 55.0).

Молекулярно-динамическое (МД) моделирование комплекса каспазы с ксантотоксином выполнено с использованием GROMACS 2023.3 [20]. Топология белка сгенерирована с использованием силового поля CHARMM 36, а лиганда – с использованием сервера CHARMM General Force Field (CGenFF) [21]. Комплекс сольватировался в кубической ячейке с гранью 1,0 нанометр (нм) с использованием модели воды TIP3P, нейтрализацию комплекса проводили ионами Cl⁻. Минимизация энергии проводилась методом наискорейшего спуска [22]. Моделирование равновесного состояния длительностью 100 пикосекунд (пс) было выполнено с использованием ансамблей NVT (канонический ансамбль, где N – количество вещества, V – объем, T – температура) и NPT (изотермо-изобарический ансамбль, где N – количество вещества, P – давление, T – температура). Параметры данных ансамблей были подобраны с учетом оптимальной температуры 300 К и давления 1 бар. Основной этап моделирования МД проводился в течение 50 наносекунд (нс) с шагом по времени 2 фемтосекунды (фс). Программа Xmgrace использовалась для генерации графиков, иллюстрирующих результаты моделирования [23].

Для дальнейшего анализа полученных результатов оценивали: среднеквадратичное отклонение (root mean square deviation (*RMSD*)), среднеквадратичную флуктуацию (root mean squared displacement (*RMSF*)), радиус гирации (radius of gyration (*Rg*)) [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного молекулярного докинга каспазы 3 и ксантотоксина получен наиболее стабильный комплекс с энергией связывания – 4,83 ккал/моль. Выявлены остатки, участвующие

в межмолекулярном взаимодействии: тирозин 195 (TYR195), валин 266 (VAL266), лизин 137 (LYS137) (рис. 1).

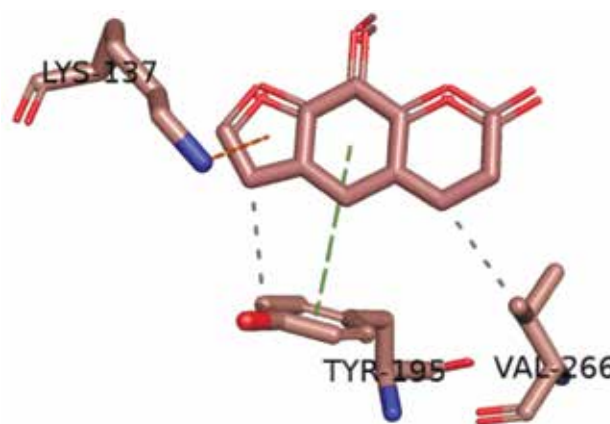


Рис. 1. Аминокислоты каспазы 3, вовлеченные во взаимодействие с ксантотоксином: серый пунктир – гидрофобные, зеленый пунктир – π -стэкинг, оранжевый пунктир – π -катионные

Полученный комплекс стабилизируется за счет следующих связей: π -стэкинг (или π - π -взаимодействие) между лигандом и TYR195, π -катионное взаимодействие (между лигандом и VAL266), гидрофобные взаимодействия (между лигандом и TYR195, VAL266). π -Стэкингом (π - π -взаимодействием) называют нековалентное взаимодействие между ароматическими системами (бензольными кольцами), возникающее при перекрывании их π -электронных облаков. π -Катионное взаимодействие представляет собой нековалентную связь между ароматической системой и положительно заряженной аминогруппой белка. Гидрофобное взаимодействие выражается в стремлении неполярных молекул к группированию в водной среде с целью сокращения площади контакта неполярной поверхности с водой.

Далее была проведена симуляция МД, ее характеристики описаны ниже.

RMSD является часто используемой мерой оценки стабильности и конформационных изменений белка или белок-лигандного комплекса при проведении молекулярной динамики. Постоянные значения *RMSD* в течение всего процесса моделирования свидетельствуют о сохранении исходной конформации и структурной устойчивости системы [25]. В нашем случае наблюдается резкий рост значения *RMSD* на протяжении первых 10 нс, далее с 10 до 40 нс значения остаются в интервале 0,2–0,3 нм, что указывает на стабильность структуры (рис. 2). Показатель *RMSF* используется для оценки подвижности аминокислотных остатков белка и отдельных участков полипептидной цепи.

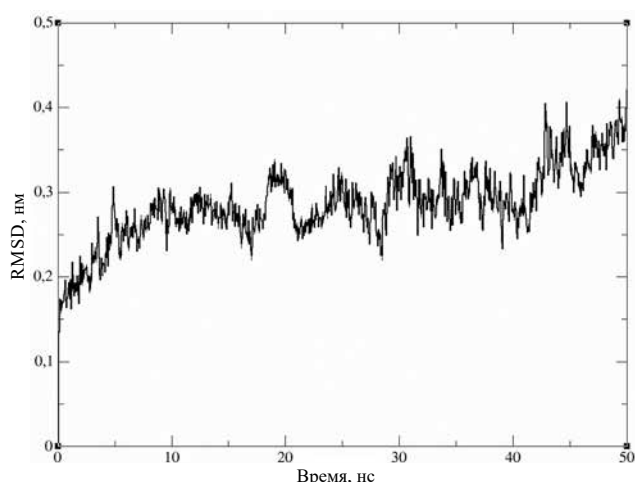


Рис. 2. Среднеквадратичное отклонение каспазы 3 в комплексе с ксантотоксином

Для полученного комплекса каспазы 3 и ксантотоксина максимальное значение $RMSF$, равное 1,0 нм, наблюдается в первых 30 остатках, что характеризует их высокую подвижность (рис. 3). В дальнейшем значение $RMSF$ находится на уровне 0,05–0,15 нм, что указывает на стабильность остатков и на наличие в данной зоне элементов вторичной структуры белка (α -спирали, β -листы). На графике наблюдаются пики величиной ~0,3 нм в областях 160–190, 200–220, 250–270 аминокислотных остатков, указывающие на подвижные петли.

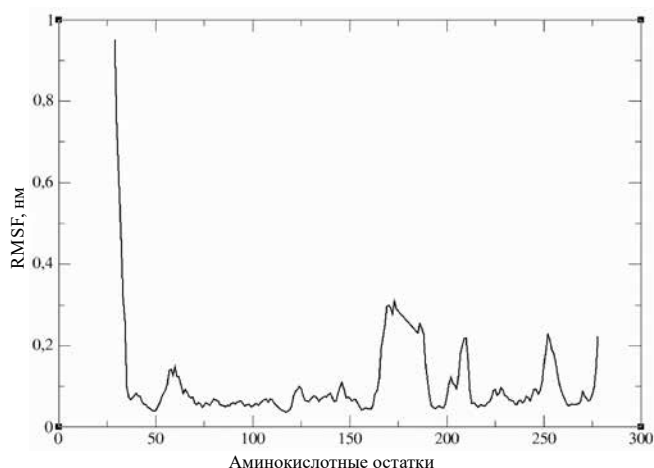


Рис. 3. Среднеквадратичное отклонение каспазы 3

Радиус гирации используется для оценки компактности комплекса «белок – лиганд» во время моделирования. Потеря компактности влияет на стабильность комплекса, добавляя слабые межмолекулярные связи.

По полученным данным, значение радиуса гирации находится в диапазоне 1,78–1,83 нм, что указывает на стабильность и компактность структуры (рис. 4). В течение первых 10 нс белок принимает

стабильную компактную форму; значение радиуса гирации изменяется в пределах 1,74–1,78 без резких колебаний.

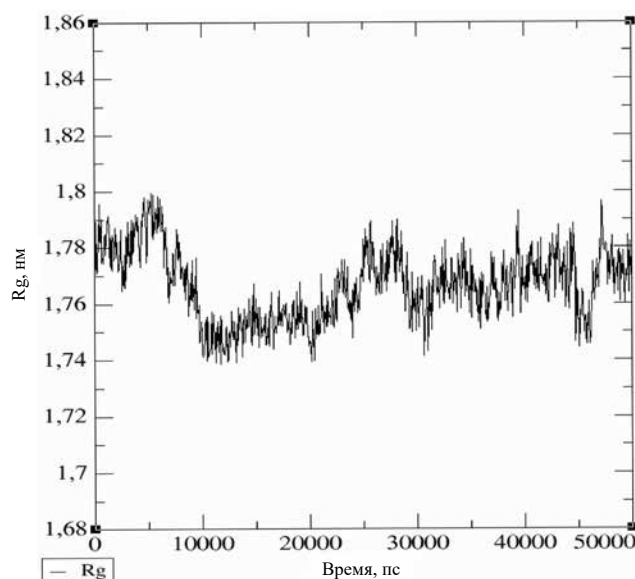


Рис. 4. Радиус гирации (R_g)

Полученные результаты свидетельствуют о возможности образования стабильного комплекса «ксантотоксин – каспаза 3». Можно предположить, что при этом будет изменяться активность каспазы 3, участвующей в реализации программируемой клеточной гибели.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что программируемая гибель опухолевых клеток связана с активацией каспазы 3 в присутствии ксантотоксина. Каспаза 3 необходима для передачи апоптотического сигнала после воздействия агентов, повреждающих ДНК [26]. В исследовании, проведенном G. Viola и соавт., показано, что каспаза 3 активируется после облучения в присутствии ксантотоксина [12]. Также была отмечена индукция апоптоза в клетках линии HepG2 (линия клеток рака печени) после обработки ксантотоксином [11]. Однако молекулярные механизмы данного явления остаются неизученными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное компьютерное моделирование взаимодействия каспазы 3 и ксантотоксина методом молекулярного докинга с последующей верификацией методом молекулярной динамики продемонстрировало наличие стабильного межмолекулярного взаимодействия. Полученный комплекс характеризуется энергией связывания – 4,83 ккал/моль и следующими химическими связями: π -стэкинг, π - π -взаимодействие (между лигандом и TYR195), π -катионное взаимодействие (между лигандом и VAL266), гидро-

фобные взаимодействия (между лигандом и TYR195, VAL266). Результаты проведенной симуляции молекулярной динамики подтвердили устойчивость комплекса, полученного в результате докинга.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на потенциальную способность ксантотоксина взаимодействовать с каспазой 3 с формированием устойчивого комплекса. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли изучаемого фурукумарина в реализации программируемой гибели клеток. Для подтверждения результатов компьютерного моделирования необходимо дальнейшее проведение экспериментальных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Естественное движение населения Российской Федерации за 2023 год (Статистический бюллетень). М.: Росстат, 2024.
2. Глухов А.И., Грызунова Г.К., Усай Л.И., Алейникова Т.Л., Черникова Н.В., Бурт А.Ю. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019;15(2):79–98. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-79-98.
3. Часовских Н.Ю., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и окислительный стресс. Томск: Печатная мануфактура, 2009:148.
4. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007;35(4):495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337.
5. Соколов Д.И. Иммунологические механизмы контроля апоптоза при развитии плаценты. *Медицинская иммунология*. 2008;10(2–3):125–138. DOI: 10.15789/1563-0625-2008-2-3-125-138.
6. Fu K., Zhang J., Wang L., Zhao X., Luo Y. Xanthotoxin induced photoactivated toxicity, oxidative stress and cellular apoptosis in *Caenorhabditis elegans* under ultraviolet A. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2022;251:109217. DOI: 10.1016/j.cbpc.2021.109217.
7. Hähnel V., Brosig A.M., Ehrenschwender M., Burkhardt R., Offner R., Ahrens N. Apoptosis induction by extracorporeal photopheresis is enhanced by increasing the 8-methoxypsoralen concentration and by replacing plasma with saline. *Transfusion*. 2021;61(10):2991–2999. DOI: 10.1111/trf.16634.
8. Abdel Hafez O.M., Amin K.M., Abdel-Latif N.A., Mohamed T.K., Ahmed E.Y., Maher T. Synthesis and antitumor activity of some new xanthotoxin derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009;44(7):2967–2974. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.01.006.
9. Yang H., Xiong J., Luo W., Yang J., Xi T. 8-methoxypsoralen induces intrinsic apoptosis in HepG2 cells: involvement of reactive oxygen species generation and ERK1/2 pathway inhibition. *Cell Physiol. Biochem.* 2015;37(1):361–374. DOI: 10.1159/000430360.
10. Choi E.K., Kim H.D., Park E.J., Song S.Y., Phan T.T., Nam M. et al. 8-methoxypsoralen induces apoptosis by up-regulating p53 and inhibits metastasis by downregulating MMP-2 and MMP-9 in human gastric cancer cells. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2023;31(2):219–226. DOI: 10.4062/biomol-ther.2023.004.
11. Kurita M., Shimauchi T., Kobayashi M., Atarashi K., Mori K., Tokura Y. Induction of keratinocyte apoptosis by photosensitizing chemicals plus UVA. *J. Dermatol. Sci.* 2007;45(2):105–112. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2006.10.010.
12. Viola G., Fortunato E., Ceconet L., Disarò S., Basso G. Induction of apoptosis in Jurkat cells by photoexcited psoralen derivatives: Implication of mitochondrial dysfunctions and caspases activation. *Toxicol. In Vitro*. 2007;21(2):211–216. DOI: 10.1016/j.tiv.2006.09.016.
13. Issa M.Y., Elshal M.F., Fathallah N., Abdelkawy M.A., Bishr M., Salama O. et al. Potential anticancer activity of the furanocoumarin derivative xanthotoxin isolated from *Ammi majus* L. fruits: *in vitro* and *in silico* studies. *Molecules*. 2022;27(3):943. DOI: 10.3390/molecules27030943.
14. Ismail N.Z., Mohamed W.A.S., Ab Rahim N., Hashim N.M., Adebayo I.A., Mohamad Zain N.N., Arsad H. Molecular docking and molecular dynamic simulations of apoptosis proteins with potential anticancer compounds present in *Clina-canthus nutans* extract using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2023;41(13):6104–6120. DOI: 10.1080/07391102.2022.2101530.
15. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H. et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):235–242. DOI: 10.1093/nar/28.1.235.
16. Kim S., Chen J., Cheng T., Gindulyte A., He J., He S. et al. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D1516–D1525. DOI: 10.1093/nar/gkae1059.
17. Schrödinger L., DeLano W. PyMOL. 2020. URL: <http://www.pymol.org/pymol>
18. O'Boyle N.M., Banck M., James C.A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G.R. Open Babel: An open chemical toolbox. *J. Cheminform.* 2011;3:33. DOI: 10.1186/1758-2946-3-33.
19. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* 2010;31:455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.
20. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*. 2015;1–2:19–25. DOI: 10.1016/j.softx.2015.06.001.
21. Vanommeslaeghe K., Hatcher E., Acharya C., Kundu S., Zhong S., Shim J. et al. CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. *J. Comput. Chem.* 2010;31(4):671–690. DOI: 10.1002/jcc.21367.
22. Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute. GROMACS 4.5 Manual. 2010. URL: https://becksteinlab.physics.asu.edu/pages/courses/2013/SimBioNano/14/gromacs_manual-4.5.pdf
23. Vaught A. Graphing with Gnuplot and Xmgr: Two graphing packages available under Linux. *Linux J.* 1996;1996:7.
24. Cheng X., Ivanov I. Molecular dynamics. *Methods Mol. Biol.* 2012;929:243–285. DOI: 10.1007/978-1-62703-050-2_11.
25. Liu K., Watanabe E., Kokubo H. Exploring the stability of ligand binding modes to proteins by molecular dynamics simulations. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2017;31(2):201–211.

DOI: 10.1007/s10822-016-0005-2.
26. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apopto-

sis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002;1(1):1–21. DOI:

Информация об авторах

Часовских Наталия Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, chasovskih.ny@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6077-0347>

Шестакова Евгения Евгеньевна – ассистент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, chizik.ee@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4731-8449>

Новицкий Дмитрий Евгеньевич – студент 6-го курса, СибГМУ, г. Томск, novitskydima07@mail.ru

(✉) **Шестакова Евгения Евгеньевна**, chizik.ee@ssmu.ru

Поступила в редакцию 23.06.2025;
одобрена после рецензирования 04.07.2025;
принята к публикации 09.09.2025

УДК 616-056.257(470+571)''2024''
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-121-129>

Оценка уровня распространенности ожирения и факторов, ассоциированных с ним, в Российской Федерации по данным выборочного исследования Росстата, 2024 г.

Чигрина В.П.¹, Тюфилин Д.С.¹, Кобякова О.С.¹, Деев И.А.², Никитина С.Ю.³

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ)

Россия, 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

² Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)

Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1

³ Федеральная служба государственной статистики

Россия, 107450, г. Москва, ул. Мясницкая, 39/1

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить уровень распространенности ожирения и выявить факторы, ассоциированные с ним, среди взрослого населения в Российской Федерации для формирования основных направлений разработки мероприятий по профилактике ожирения.

Материалы и методы. Проведен вторичный анализ данных выборочного наблюдения состояния здоровья населения Федеральной службой государственной статистики за 2024 г. В исследование включены данные 95 887 респондентов из всех субъектов РФ. Для статистического анализа использовались методы описательной статистики, критерии χ^2 , Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, множественный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Распространенность ожирения среди взрослого населения Российской Федерации составляла 23,7% (1-й степени – 17,9%, 2-й степени – 4,7%, 3-й степени – 1,6%). Выявлены значительные региональные различия в распространенности ожирения: от 6,6% в Чукотском автономном округе до 34,3% в Еврейской автономной области. Доля лиц с ожирением была статистически значимо выше среди женщин (27,2 против 20,4% среди мужчин), сельских жителей (27,9 против 22,7% среди жителей города) и респондентов с низким социально-экономическим статусом. Множественный регрессионный анализ выявил наиболее значимые факторы риска наличия ожирения: отсутствие доступной спортивной инфраструктуры в зоне проживания респондентов (отношение шансов (ОШ) = 2,71; 95%-й доверительный интервал (95%ДИ): 1,608–4,471), пенсионный статус (ОШ = 1,63; 95%ДИ: 1,548–1,707), низкий уровень дохода (ОШ = 1,60; 95%ДИ: 1,014–2,477) и низкий уровень осведомленности о рациональном питании (ОШ = 1,44; 95%ДИ: 1,243–1,659).

Заключение. На основании результатов проведенного исследования сформулированы ключевые направления разработки мероприятий по профилактике ожирения: создание среды, поддерживающей здоровый образ жизни; повышение санитарной грамотности населения; развитие профилактического звена здравоохранения; а также разработка и реализация мероприятий с учетом региональной специфики и потребностей различных социально-демографических групп.

Ключевые слова: ожирение, распространенность, факторы риска, индекс массы тела, взрослое население, Российская Федерация

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

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

✉ Чигрина Валерия Петровна, chigrinavp@mednet.ru

Для цитирования: Чигрина В.П., Тюфилин Д.С., Кобякова О.С., Деев И.А., Никитина С.Ю. Оценка уровня распространенности ожирения и факторов, ассоциированных с ним, в Российской Федерации по данным выборочного исследования росстата, 2024 г. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):121–129. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-121-129>.

Assessment of obesity prevalence and associated factors in the russian federation based on the 2024 rosstat sample survey data

Chigrina V.P.¹, Tyufilin D.S.¹, Kobyakova O.S.¹, Deev I.A.², Nikitina S.Yu.³

¹ Russian Research Institute of Health

11 Dobrolubov St., 127254 Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University

1 Ostrovityanov St., 117513 Moscow, Russian Federation

³ Federal State Statistics Service

39/1 Myasnitskaya St., 107450 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the prevalence of obesity and identify the factors associated with it among the adult population in the Russian Federation in order to determine the main directions for the development of measures for obesity prevention.

Materials and methods. We carried out a secondary analysis of the data from the selective monitoring of the population health status by the Federal State Statistics Service for 2024. The study included data from 95,887 respondents from all regions of the Russian Federation. Descriptive statistics, χ^2 test, Mann – Whitney test, Kruskal–Wallis test, and multiple logistic regression analysis were used for statistical analysis.

Results. The prevalence of obesity among the adult population of the Russian Federation was 23.7% (class 1 – 17.9%, class 2 – 4.7%, and class 3 – 1.6%). Significant regional differences in the prevalence of obesity were revealed: from 6.6% in the Chukotka Autonomous Okrug to 34.3% in the Jewish Autonomous Oblast. The proportion of obese people was significantly higher among women (27.2% vs. 20.4% among men), rural residents (27.9% vs. 22.7% among urban residents), and respondents with low socioeconomic status. Multiple regression analysis revealed the most significant risk factors for obesity: lack of accessible sports infrastructure in the respondents' area of residence (odds ratio (OR) = 2.71; 95% confidence interval (95% CI): 1.608–4.471), retirement status (OR = 1.63; 95% CI: 1.548–1.707), low income (OR = 1.60; 95% CI: 1.014–2.477), and low awareness of balanced nutrition (OR = 1.44; 95% CI: 1.243–1.659).

Conclusion. Based on the results of the study, key areas for the development of measures for the prevention of obesity have been formulated: creating an environment that supports a healthy lifestyle; improving public health literacy; developing preventive healthcare; as well as developing and implementing measures taking into account regional specifics and the needs of various socio-demographic groups.

Keywords: obesity, prevalence, risk factors, body mass index, adult population, Russian Federation

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: Chigrina V.P., Tyufilin D.S., Kobyakova O.S., Deev I.A., Nikitina S.Yu. Assessment of obesity prevalence and associated factors in the russian federation based on the 2024 rosstat sample survey data. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):121–129. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-121-129>.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является серьезной проблемой глобального общественного здравоохранения [1–4]. Распространенность избыточного веса и ожирения растет

во всем мире. По результатам метаанализа, проведенного S. Ibrahim и соавт. (2021), за последние три десятилетия глобальная распространенность ожирения среди женщин увеличилась на 104,9% (95%-й доверительный интервал (95%ДИ): 100,9%–108,8%)

с 10,2% (95%ДИ: 10,0%–10,3%) в 1990 г. до 20,8% (95%ДИ: 20,5%–21,1%) в 2021 г. Среди мужчин – на 155,1% (95%ДИ: 149,8%–160,3%) с 5,8% (95%ДИ: 5,7%–5,9%) до 14,8% (95%ДИ: 14,6%–15,0%) [5]. По данным М. Li и соавт. (2022), в 2017–2018 гг. распространенность ожирения среди взрослого населения в Соединенных Штатах Америки составляла 42,8% (95%ДИ: 39,5%–46,1%), что более чем на 10% превышает показатель 2003–2004 гг.: 32,3% (95%ДИ: 29,9%–34,6%) [6].

Профилактика ожирения имеет решающее значение для борьбы с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), включая сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, метаболический синдром с гиперинсулинемией, гиперлипидемию, гипертонию, метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, ишемическую болезнь сердца и др. [7]. Проспективное когортное исследование, проведенное S. Ghosh и соавт. (2023), показало, что у взрослых с ожирением продолжительность жизни была на 7 лет меньше по сравнению с остальным населением [8]. Аналогично, по данным S.T. Nyberg и соавт. (2018), у людей с ожирением 2-й степени продолжительность жизни была на 8 лет меньше по сравнению со сверстниками, имевшими нормальную массу тела, а у людей с ожирением 1-й степени – меньше на 4 года [9].

Существует несколько причин избыточного веса и ожирения, включая поведенческие детерминанты (характер питания и уровень физической активности), генетические (наличие ожирения и сопутствующих заболеваний у родителей), а также демографические (возраст, пол, место жительства, уровень образования и дохода) [10]. Для разработки мероприятий, направленных на борьбу с ожирением, необходимо глубокое понимание распространенности ожирения и факторов, ассоциированных с ним.

Цель исследования: оценить уровень распространенности ожирения и выявить факторы, ассоциированные с ним, среди взрослого населения в Российской Федерации для формирования основных направлений разработки мероприятий по профилактике ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовались первичные данные выборочного наблюдения состояния здоровья населения Федеральной службы государственной статистики (Росстата) за 2024 г. (Приказ Федеральной службы государственной статистики от 28 июня 2024 г. № 266 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению выборочного наблюдения состояния здо-

ровья населения в 2024 году». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=475320>).

Единицей наблюдения являлось частное домашнее хозяйство и члены домохозяйств. Наблюдение осуществлялось на основе личного опроса членов домохозяйств (респондентов) по месту их проживания в составе отобранного для наблюдения домохозяйства. Количество домохозяйств, подлежащих отбору в выборочный массив наблюдения, составляло в целом по России 60 000 домохозяйств. Отбор счетных участков и домохозяйств производился Росстатом централизованно на базе территориальной выборки многоцелевого назначения. Количество домохозяйств, подлежащих отбору в пределах счетного участка, составляло 54 домохозяйства (с учетом резерва) как в городской, так и в сельской местности. Определяли индекс массы тела (ИМТ) респондентов: рассчитывалось отношение массы тела респондента в килограммах (кг) к его росту в метрах в квадрате (м²).

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ Statistica for Windows version 10.0, Stata и R-studio. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – стандартное отклонение. В случае ненормального распределения данных вычислены также медиана и межквартильный размах переменных. При сравнении распределений качественных признаков использовался критерий согласия Пирсона. При сравнении качественных признаков проведен расчет отношения шансов (ОШ). Для оценки различий в попарно несвязанных выборках при ненормальном распределении использовался U -критерий Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса; при нормальном – T -критерий. Для определения значимых связей между переменными, а также направлений данных связей использован множественный логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в опросе приняли участие 95 887 респондентов 18 лет и старше (40,4% мужчин и 58,2% женщин) из всех субъектов Российской Федерации, средний возраст участников – 51,1 (18–101) лет. В табл. 1 представлена подробная социально-демографическая характеристика респондентов.

Таблица 1

Характеристика респондентов		
Показатель	<i>n</i>	%
<i>Пол</i>		
Мужской	38 692	40,4
Женский	55 849	58,2
Пропущено	1 346	1,4

Окончание табл. 1

Показатель	n	%
<i>Пол</i>		
<i>Возраст, лет</i>		
18–24	5 516	5,8
25–34	12 778	13,3
35–44	19 508	20,3
45–54	16 380	17,1
55–64	16 044	16,7
65+	25 661	26,8
<i>Тип населенного пункта</i>		
Городской	65 010	67,8
Сельский	30 877	32,2
<i>Уровень образования</i>		
Начальное общее (начальное)	770	0,80
Основное общее (неполное среднее)	4 074	4,24
Среднее общее (полное общее)	12 061	12,58
Среднее профессиональное	43 401	45,26
Неполное высшее профессиональное (незаконченное высшее)	1 929	2,01
Высшее профессиональное	31 592	32,95
Кадры высшей квалификации (послевузовское, ученая степень, аспирантура)	555	0,58
Не имею образования	119	0,12
Отказ от ответа	40	0,04
Пропущено	1 346	1,40
<i>Семейное положение</i>		
Состою в зарегистрированном браке	48 209	50,28
Состою в незарегистрированном супружеском союзе	4 191	4,37
Вдовец/вдова	15 828	16,51
Разведен(а)	13 180	13,75
Разошелся(лась)	1 976	2,06
Никогда не состоял(а) в зарегистрированном браке/незарегистрированном супружеском союзе	10 898	11,37
Отказ от ответа	259	0,27
Пропущено	1 346	1,40
<i>Вид занятости</i>		
Работник государственного или бюджетного сектора	25 274	26,36
Работник частной организации	27 772	28,96
Собственный бизнес/индивидуальный предприниматель	3 863	4,03
Нет постоянной работы, но есть случайные нерегулярные заработки	2 789	2,90
Неоплачиваемый труд (волонтерство, натуральное производство для нужд семьи, домашний труд)	1 520	1,59
Безработный, способный работать	1 304	1,36
Безработный, неспособный работать (инвалидность)	633	0,66
Учащийся	2 269	2,37
Неработающий пенсионер	28 866	30,10
Отказ от ответа	251	0,26
Пропущено	1 346	1,40

По результатам анализа 1,0% респондентов ($n = 961$) имели недостаточную массу тела, 42,9% ($n = 39\,912$) – избыточный вес и 23,7% ($n = 22\,682$) – ожирение. При этом 17,9% ($n = 16\,647$) – ожирение 1-й степени, 4,7% ($n = 4408$) – 2-й степени и 1,6%

($n = 1483$) – 3-й степени согласно классификации величины массы тела Всемирной организации здравоохранения (1997) [11].

Средний уровень ИМТ по данным выборочного исследования Росстата в 2024 г. составлял $27,34 \pm 0,67$ кг/м². По результатам анализа только в двух субъектах Российской Федерации (Чеченской Республике и Чукотском автономном округе) отмечалось менее 10% респондентов с ожирением. В двух субъектах Российской Федерации (Московской и Астраханской областях) – от 10 до 15%, в девяти регионах – от 15,1 до 20%, в 32 субъектах – от 20,1 до 25% и в 30 регионах – свыше 25%. Наибольшая доля респондентов с ожирением регистрировалась в Еврейской автономной области (34,3%), наименьшая – в Чукотском автономном округе (6,6%) (рис. 1).

Доля лиц с ожирением была статистически значимо больше среди женщин (27,2 против 20,4% у мужчин ($p < 0,05$), а также среди граждан, проживавших в селе (27,9 против 22,7% среди жителей городской местности, $p < 0,05$). Кроме того, среди респондентов, проходивших диспансеризацию в течение последних 2 лет, доля лиц с ожирением также была статистически значимо больше по сравнению с остальными (25,9 против 22,3%, $p < 0,05$). Данный факт может быть связан с тем, что лица, уже имеющие диагностированные заболевания или факторы риска, часто сопутствующие ожирению, с большей вероятностью целенаправленно приходят на диспансеризацию по рекомендации врача. Таким образом, в этой группе изначально концентрируется больше людей с проблемами здоровья.

При анализе социально-экономических параметров статистически значимо большая доля лиц с ожирением выявлена среди вдов и вдовцов (36,0%), безработных, неспособных работать (инвалидов) (26,9%), респондентов с основным общим образованием (30,2%), наименьшая – среди кадров высшей профессиональной категории (15,6%), никогда не состоявших в зарегистрированном браке (10,6%), занимавшихся неоплачиваемым трудом (волонтерство, домашний труд, натуральное производство для нужд семьи, 17,1%), $p < 0,05$ для всех сравнений (рис. 2–4).

Кроме того, среди участников, которые проживали одни (вдовец/вдова, разведен(а), разошелся(лась) и никогда не состоял(а) в зарегистрированном браке / незарегистрированном супружеском союзе), наблюдалось незначительно больше лиц с ожирением (24,3%) по сравнению с теми, кто проживал с партнером (состоит в зарегистрированном браке и состоит в незарегистрированном супружеском союзе) – 23,8%, $p > 0,05$.

Среди участников с низким финансовым положением регистрировалась статистически значимо боль-

шая доля лиц с ожирением (33,5%), а наименьшая – среди граждан с высоким финансовым положением (20,2%, $p < 0,05$). По остальным социально-экономи-

ческим характеристикам респондентов, включая возраст, статистически значимой разницы не выявлено ($p > 0,05$), рис. 5.

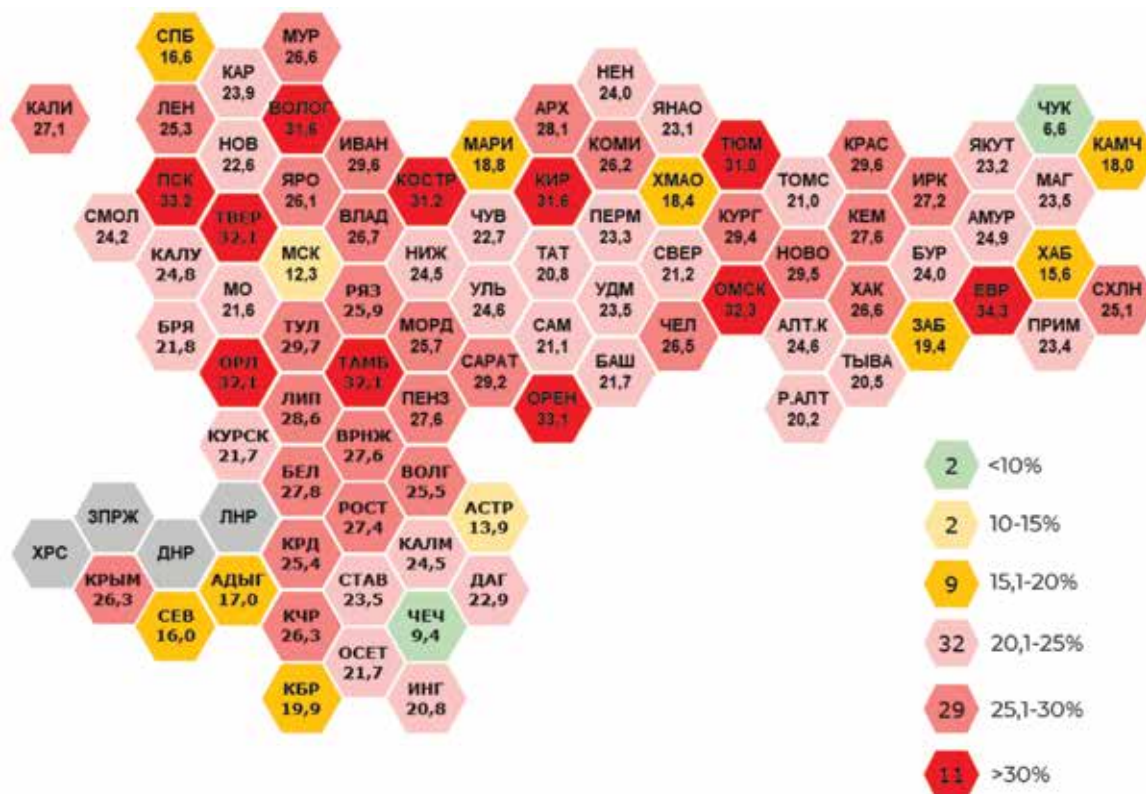


Рис. 1. Количество респондентов с ожирением в субъектах Российской Федерации, %

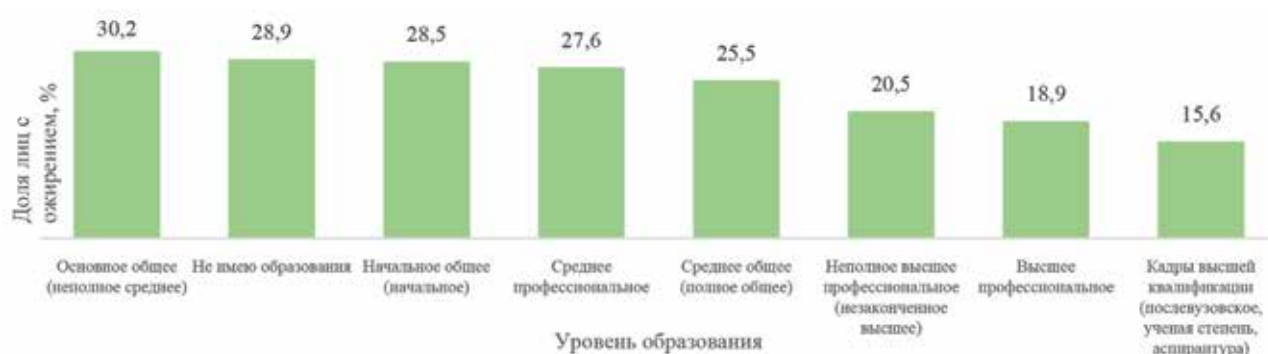


Рис. 2. Доля лиц с ожирением в зависимости от уровня образования, %: $p < 0,05$ при сравнении группы основного общего (неполного среднего) образования с кадрами высшей квалификации

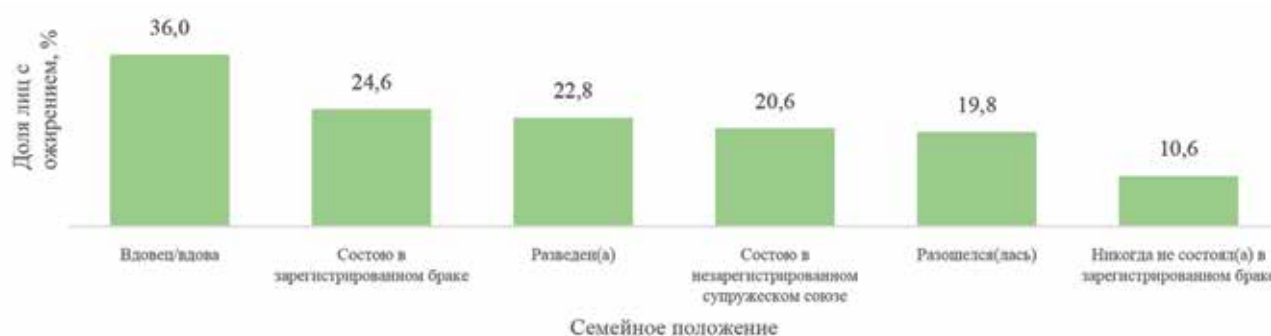


Рис. 3. Доля лиц с ожирением в зависимости от семейного положения, %: $p < 0,05$ при сравнении групп между собой

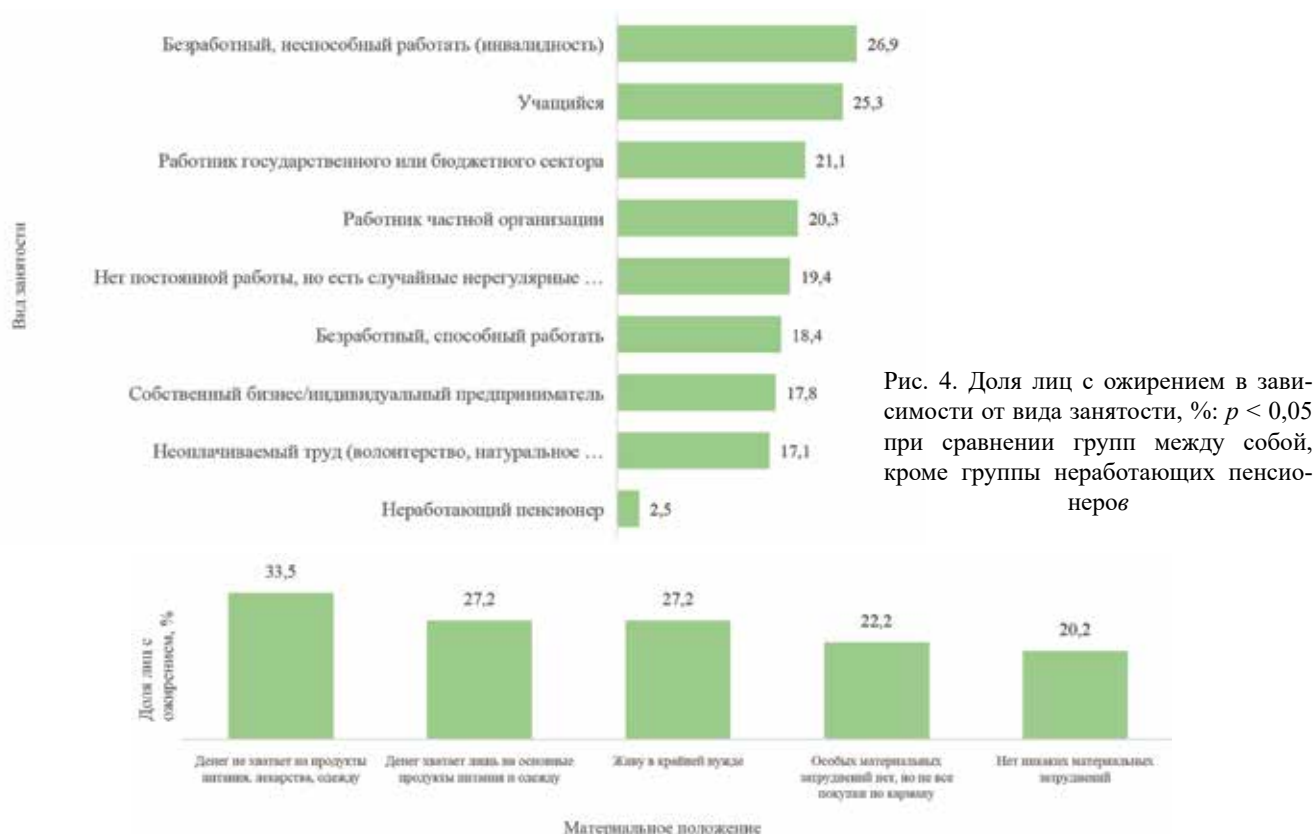


Рис. 5. Доля лиц с ожирением в зависимости от материального положения, %: $p < 0,05$ при сравнении всех групп между собой, кроме «Живу в крайней нужде»

Статистически значимо большая доля респондентов с ожирением регистрировалась в группе лиц, испытывавших сильную тревогу или депрессию (32,9%), одиночество (30,9%) и чувство неопределенности будущего (29,2%), наименьшая – не испытывавших тревогу или депрессию (20,6%), одиночество (22,9%) и тревожность по поводу неопределенности будущего (20,9%). По остальным личностным характеристикам респондентов статистически значимой разницы в доле лиц с ожирением не выявлено ($p > 0,05$).

Уровень осведомленности респондентов о рациональном питании также был ассоциирован с наличием ожирения. Максимальная доля участников с ожирением регистрировалась среди тех, кто сообщил, что ничего не знал о рациональном режиме и рационе питания (28,3%), минимальная – хорошо осведомленных о данных аспектах питания (20,5%, $p < 0,05$). Кроме того, среди опрошенных, всегда употреблявших продукты с высоким содержанием соли, отмечалась наибольшая доля лиц с ожирением (26,3%) по сравнению с теми, кто никогда не делал этого ($p < 0,05$).

При анализе параметров, характеризующих физическую активность респондентов, выявлено, что

среди тех, кто затрачивал на занятие физической активностью менее одного часа в неделю (21,9%), регистрировалась статистически значимо большая доля участников с ожирением, а наименьшая – среди тех, кто тратил на данный вид активности более двух часов в неделю (9,8%, $p < 0,05$).

Для определения факторов, ассоциированных с наличием ожирения, применялся метод множественного логистического анализа. По результатам проведения регрессии выявлено, что если респондент оценивал состояние своего здоровья как плохое, шанс наличия у него ожирения был почти в 5 раз выше по сравнению с теми, кто считал свое здоровье отличным ($p < 0,05$). Кроме того, если респондент хуже оценивал состояние своего здоровья по сравнению с людьми того же возраста, то шанс наличия у него ожирения был выше на 45,5% ($p < 0,05$). Если рядом с местом жительства опрошенного отсутствовали места для занятия физической культурой и спортом либо он не использовал их, шанс наличия у него ожирения был почти в 3 раза выше по сравнению с теми, кто занимался физической активностью в специально отведенных для этого общественных местах ($p < 0,05$).

Среди других факторов, ассоциированных с ожирением, были наличие высшего образования, принадлеж-

ность к группе учащихся и разведенных, отсутствие чувства одиночества, принадлежность интересной работы к самым важным ценностям в жизни ($p < 0,05$). Кроме того, если респондент бросил употреблять некурительные табачные изделия, шанс наличия у него ожирения снижался на 54,0% по сравнению с остальными участниками; если употреблял некурительные табачные

изделия не каждый день, шанс наличия у него ожирения по сравнению с теми, кто употреблял их ежедневно, был ниже на 85,7%; если чувствовал себя бодрым и в хорошем настроении – на 37,7%; если никогда не состоял в зарегистрированном браке – на 43,3% ($p < 0,05$). Все факторы, ассоциированные с наличием у респондента ожирения, перечислены в табл. 2.

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с наличием у респондента ожирения		
Фактор	Влияние	ОШ (95%ДИ)
Оценивает состояние своего здоровья как плохое	↑ в 4,9 раза	4,924 (4,406–5,511)
По месту жительства нет подходящих мест для занятий физической культурой и спортом	↑ в 2,7 раза	2,707 (1,608–4,471)
По месту жительства есть подходящие места для занятий физической культурой и спортом, но респондент не пользуется ими	↑ на 81,4%	1,814 (1,165–2,798)
Дети – самая важность ценность в жизни (по сравнению с материальным благополучием)	↑ на 65,4%	1,654 (1,387–1,983)
Неработающий пенсионер	↑ на 62,5%	1,626 (1,548–1,707)
Живет в крайней нужде	↑ на 60,3%	1,603 (1,014–2,477)
Хуже оценивает состояния своего здоровья по сравнению с людьми того же возраста	↑ на 45,5%	1,455 (1,355–1,562)
Ничего не знает о том, что такое рацион и режим питания и каким он должен быть	↑ на 43,6%	1,436 (1,243–1,659)
Не беспокоит угроза потери нынешней работы	↑ на 40,3%	1,403 (1,263–1,561)
Почти вся часть дохода семьи обычно тратится на еду	↑ на 36,7%	1,367 (1,098–1,700)
Безработный, способный работать	↑ на 30,8%	1,308 (1,131–1,509)
Тревожит чувство неопределенности будущего	↑ на 29,4%	1,294 (1,232–1,359)
Вдовец или вдова	↑ на 8,4%	1,084 (1,035–1,042)
С увеличением порций хлеба и хлебобулочных изделий, потребляемых за один день	↑ на 4,0%	1,040 (1,018–1,062)
Употребляет некурительные табачные изделия не каждый день (по сравнению с ежедневным употреблением)	↓ на 85,7%	0,149 (0,048–0,418)
Учащийся	↓ на 80,5%	0,195 (0,143–0,260)
Бросил употреблять некурительные табачные изделия	↓ на 54,0%	0,460 (0,219–0,996)
Никогда не состоял в зарегистрированном браке	↓ на 43,3%	0,567 (0,525–0,612)
Чувствует себя бодрой(ым) и в хорошем настроении	↓ на 37,7%	0,623 (0,488–0,798)
Не возникает чувство одиночества	↓ на 35,7%	0,643 (0,426–0,945)
Интересная работа – самая важность ценность в жизни (по сравнению с материальным благополучием)	↓ на 35,2%	0,648 (0,581–0,723)
Наличие высшего образования	↓ на 32,0%	0,680 (0,651–0,710)
Никогда не добавляют соль, соленые приправы или соленый соус в готовую пищу непосредственно перед тем, как ее съесть	↓ на 31,2%	0,688 (0,578–0,820)
Высокий уровень образования – самая важность ценность в жизни (по сравнению с материальным благополучием)	↓ на 20,8%	0,792 (0,721–0,870)
Работник частной организации (по сравнению с организацией государственной формы собственности)	↓ на 16,7%	0,833 (0,794–0,874)
Разошелся(лась)	↓ на 16,2%	0,838 (0,735–0,952)
Нет постоянной работы, но есть случайные нерегулярные заработки	↓ на 12,6%	0,874 (0,769–0,991)
Не проходил диспансеризацию в течение последних двух лет	↓ на 7,3%	0,927 (0,896–0,960)

Примечание. ↑ – увеличение, ↓ – снижение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования выявили высокую распространенность ожирения среди взрослого населения Российской Федерации, в том числе в разрезе ее субъектов. Важно отметить, что для сбора официальной статистики применялся показатель заболеваемости, используемый в рамках Федерального проекта «Здоровье для каждого» и формируемый на основе данных обращений граждан в медицинские организации. Заболеваемость не является сино-

нимом распространенности. Распространенность – более широкий эпидемиологический показатель, который позволяет выявлять случаи «скрытого» ожирения, когда пациенты живут с заболеванием, но не обращаются за медицинской помощью и не попадают в официальные отчеты.

При сравнении полученных результатов с аналогичными зарубежными исследованиями выявлены отличия. Так, по результатам американского исследования D. Kim и соавт. (2019, $n = 4\,118$), 44% мужчин и 66% женщин имели абдоминальное ожирение,

что выше, чем в Российской Федерации [12]. В общенациональном опросе, проведенном в Южной Корее в 2020 г., 48,0% мужчин и 27,3% женщин в возрасте 19 лет и старше страдали ожирением [13].

По данным S. Kabore и соавт. (2020, $n = 4\ 800$), распространенность избыточного веса и ожирения в Буркина-Фасо (Западная Африка) составляла 13,8 и 4,8% соответственно, что ниже, чем в России. Среди мужчин шансы избыточного веса (ожирения) увеличивались с проживанием в городе ($p < 0,001$), большим возрастом ($p < 0,002$), семейным положением, отличным от холостого ($p \leq 0,007$), и уменьшались при курении ($p = 0,009$). Среди женщин шансы избыточного веса (ожирения) увеличивались с проживанием в городе ($p < 0,001$), наличием начального образования ($p = 0,01$) и уменьшались при курении ($p < 0,001$) [14].

По данным проведенного исследования среди основных социально-экономических факторов, ассоциированных с ожирением, можно выделить: женский пол, проживание в сельской местности, семейное положение отличное от холостого, отсутствие высшего образования. Семейное положение, отличное от холостого, выступает фактором риска ввиду изменения структуры потребления, регулярности приемов пищи, а также из-за сокращения времени, уделяемого личному здоровью и физической активности, особенно после рождения детей, когда приоритеты смещаются в сторону заботы о семье.

Отсутствие высшего образования как фактора, ассоциированного с ожирением, объясняется более низкой осведомленностью о правильном питании и профессиональной занятостью в сферах, как правило, характеризующихся либо высоким физическим, но монотонным трудом, либо, напротив, низкой подвижностью. Низкий уровень дохода также был ассоциирован с ожирением, что можно объяснить формированием рациона данной группы респондентов на основе более дешевых, но высококалорийных продуктов, к которым относятся быстрые углеводы.

Среди личностных и поведенческих факторов выявлены: привычка солить пищу, употреблять хлебобулочные изделия, курение, чувство тревоги потери работы и неопределенности будущего, низкий уровень осведомленности о режиме и рационе питания, низкий уровень самооценки состояния здоровья. Вышеперечисленные факторы согласуются с данными, полученными в зарубежных работах.

Так, в корейском исследовании G. Kim и соавт. (2024; $n = 5\ 262$) 38,3% респондентов страдали ожирением. При этом факторами, ассоциированными с ожирением, являлись: мужской пол (ОШ = 2,318; 95%ДИ: 2,311–2,326), состояние в браке

(ОШ = 1,273; 95%ДИ: 1,269–1,277), проживание в селе (ОШ = 1,830; 95%ДИ: 1,813–1,847), проблемы со сном (ОШ = 1,310; 95%ДИ: 1,305–1,314), наличие чувства тревоги (ОШ = 1,217; 95%ДИ: 1,211–1,223), употребление алкоголя (ОШ = 1,445; 95%ДИ: 1,433–1,458), курение (1,194; 95%ДИ: 1,192–1,197) [15].

Аналогичные данные получены в работе S. Shabu и соавт. (2019; $n = 1\ 480$), где в ходе многофакторного анализа установлено, что возраст (ОШ = 2,36; 95%ДИ: 1,60–3,49), женский пол (ОШ = 2,17; 95%ДИ: 1,53–3,08) и семейное положение (ОШ = 1,87; 95%ДИ: 1,20–2,90) являются статистически значимыми факторами, связанными с избыточным весом и ожирением [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в ходе исследования данные не только подтверждают высокую распространенность ожирения среди взрослого населения Российской Федерации, но и выявляют сложный комплекс взаимосвязанных факторов, ассоциированных с ним. Разработка таргетных профилактических программ должна учитывать региональную специфику и быть нацеленной на наиболее уязвимые группы населения (жителей сельской местности, лиц с низким уровнем дохода и отсутствием высшего образования, неработающих пенсионеров).

Стратегические направления разработки профилактических мероприятий должны включать: создание среды, поддерживающей здоровый образ жизни, в том числе развитие доступной инфраструктуры для физической активности и обеспечение условий для рационального питания; повышение санитарной грамотности населения, в том числе реализация информационно-коммуникационных кампаний о принципах здорового питания и важности регулярной физической активности; развитие профилактического звена здравоохранения: усиление роли первичной медико-санитарной помощи в раннем выявлении, консультировании и сопровождении пациентов с факторами риска, включая интеграцию психологической поддержки; внедрение целевых и адресных программ: разработка и реализация мероприятий с учетом региональной специфики и потребностей различных социально-демографических групп.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reinbacher P., Draschl A., Smolle M.A., Hecker A., Gaderer F., Lanner K.B. et al. The impact of obesity on the health of the older population: a cross-sectional study on the relationship between health-related quality of life and body mass index across different age groups. *Nutrients*. 2023;16(1):51. DOI: 10.3390/nu16010051.

2. Coulman K.D., Blazeby J.M. Health-related quality of life in bariatric and metabolic surgery. *Curr. Obes. Rep.* 2020;9(3):307–314. DOI: 10.1007/s13679-020-00392-z.
3. Nagi M.A., Ahmed H., Rezaq M.A.A., Sangroongruangsri S., Chaikledkaew U., Almalki Z. et al. Economic costs of obesity: a systematic review. *Int. J. Obes.* 2024;48(1):33–43. DOI: 10.1038/s41366-023-01398-y.
4. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief.* 2020;360:1–8.
5. Ibrahim S., Akram Z., Noreen A., Baig M.T. Overweight and obesity prevalence and predictors in people living in Karachi. *J. Pharm. Res. Int.* 2021:194–202. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i31B31708.
6. Li M., Gong W., Wang S., Li Z. Trends in body mass index, overweight and obesity among adults in the USA, the NHANES from 2003 to 2018: a repeat cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2022;12(12):e065425. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065425.
7. Abbott L., Lemacks J., Greer T. Development and evaluation of a measure for social support provided by friends during lifestyle management programs. *Healthcare.* 2022;10(5):901. DOI: 10.3390/healthcare10050901.
8. Ghosh S., Paul M., Mondal K.K., Bhattacharjee S., Bhattacharjee P. Sedentary lifestyle with increased risk of obesity in urban adult academic professionals: an epidemiological study in West Bengal, India. *Sci. Rep.* 2023;13(1):4895. DOI: 10.1038/s41598-023-31977-y.
9. Nyberg S.T., Batty G.D., Pentti J., Virtanen M., Alfredsson L., Fransson E.I. et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3(10):e490–e497. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30139-7.
10. Kerkadi A., Sadig A.H., Bawadi H., Al Thani A.A.M., Al Chetachi W., Akram H. et al. The relationship between lifestyle factors and obesity indices among adolescents in Qatar. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(22):4428. DOI: 10.3390/ijerph16224428.
11. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 1997: WHO.
12. Kim D., Hou W., Wang F., Arcan C. Factors affecting obesity and waist circumference among US adults. *Prev. Chronic. Dis.* 2019;16:180220. DOI: 10.5888/pcd16.180220.
13. Oh K., Kim Y., Kweon S., Kim S., Yun S., Park S. et al. Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 20th anniversary: accomplishments and future directions. *Epidemiol. Health.* 2021;43:e2021025. DOI: 10.4178/epih.e2021025.
14. Kaboré S., Millogo T., Soubeiga J.K., Lanou H., Bicaba B., Kouanda S. Prevalence and risk factors for overweight and obesity: a cross-sectional countrywide study in Burkina Faso. *BMJ Open.* 2020;10(11):e032953. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032953.
15. Kim G., Woo H., Ji Y.A. Factors affecting abdominal obesity: analyzing national data. *Healthcare.* 2024;12(8):827. DOI: 10.3390/healthcare12080827.
16. Shabu S. Prevalence of overweight/obesity and associated factors in adults in Erbil, Iraq: A household survey. *Zanco J. Med. Sci.* 2019;23(1):128–134. DOI: 10.15218/zjms.2019.017.

Вклад авторов

Чигрина В.П. – анализ литературы, получение и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи. Тюфиллин Д.С., Кобякова О.С., Деев И.А., Никитина С.Ю. – редактирование статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Информация об авторах

Чигрина Валерия Петровна – вед. специалист, управление стратегического развития здравоохранения, ЦНИИОИЗ, г. Москва, chigrinavp@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5044-4836>

Тюфиллин Денис Сергеевич – начальник управления стратегического развития здравоохранения, ЦНИИОИЗ, г. Москва, tyufilinds@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9174-6419>

Кобякова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ЦНИИОИЗ, г. Москва, kobyakovaos@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Деев Иван Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, kafedra-rgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

Никитина Светлана Юрьевна – канд. экон. наук, начальник управления статистики населения и здравоохранения, Федеральная служба государственной статистики, г. Москва, nikitina_s@gks.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0749-0965>

(✉) Чигрина Валерия Петровна, chigrinavp@mednet.ru

Поступила в редакцию 06.11.2025;
одобрена после рецензирования 08.12.2025;
принята к публикации 11.12.2025

УДК 616.12-008.64-002.2:616.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-130-138>

Активность цитомегаловирусной инфекции как предиктор неблагоприятных клинических событий при хронической сердечной недостаточности

Шилов С.Н.¹, Березикова Е.Н.¹, Панкова И.В.¹, Гракова Е.В.², Копьева К.В.²,
Тепляков А.Т.², Маянская С.Д.³, Коваленко Г.В.⁴, Колмакова А.М.⁴, Калюжин В.В.⁴

¹ Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

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

³ Казанский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

⁴ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить в ходе 24-месячного проспективного исследования влияние цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены пациенты ($n = 151$), госпитализированные в связи с ухудшением течения ХСН, которые по результатам наблюдения были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным течением основного заболевания, фоновой патологии и их осложнений. В группу неблагоприятного течения вошли пациенты, у которых в течение 24 мес было зарегистрировано хотя бы одно из указанных событий: 1) госпитализация по поводу декомпенсации ХСН; 2) наступление неблагоприятных клинических событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии); 3) любое нарастание функционального класса (ФК) ХСН; 4) уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10% и более от исходного значения. Уровень ДНК ЦМВ инфекции в плазме крови оценивали исходно, через 12 и 24 мес наблюдения. Для выявления предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой (AUC).

Результаты. У пациентов с неблагоприятным течением ХСН содержание ДНК ЦМВ инфекции в плазме крови на момент включения в исследование было существенно выше ($p < 0,001$) по сравнению с лицами с благоприятным течением ХСН: 2232,0 [1687,0; 2765,0] и 1245 [991,3; 1592,0] копий/мл соответственно. Уровень ДНК ЦМВ инфекции в плазме крови демонстрировал прямую взаимосвязь со значением ФК ХСН ($r = 0,66$; $p = 0,001$), а также с конечно-диастолическим размером левого желудочка ($r = 0,53$; $p = 0,01$) и обратную – с ФВ ЛЖ ($r = -0,49$; $p = 0,001$). Содержание ДНК ЦМВ инфекции в плазме крови более 1687 копий/мл позволило прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события (чувствительность 67%, специфичность 81%, $AUC = 0,763$; $p < 0,001$) и летального исхода (чувствительность 68%, специфичность 92%, $AUC = 0,844$; $p < 0,001$) у пациентов с ХСН в течение 24 мес.

Заключение. Для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет после декомпенсации ХСН в крови больных ИБС целесообразно определять концентрацию ДНК ЦМВ инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирус, вирус герпеса, сердечная недостаточность, прогноз, биомаркеры

Для цитирования: Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Панкова И.В., Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Маянская С.Д., Коваленко Г.В., Колмакова А.М., Калюжин В.В. Активность цитомегаловирусной инфекции как предиктор неблагоприятных клинических событий при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):130–138. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-130-138>.

Cytomegalovirus infection activity as a predictor of adverse clinical events in chronic heart failure

Shilov S.N.¹, Berezikova E.N.¹, Pankova I.V.¹, Grakova E.V.², Kopeva K.V.²,
Teplyakov A.T.², Mayanskaya S.D.³, Kovalenko G.V.⁴, Kolmakova A.M.⁴, Kalyuzhin V.V.⁴

¹Novosibirsk State Medical University (NSMU)
52 Krasny Av., 630091 Novosibirsk, Russian Federation

²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation

³Kazan State Medical University (KSMU)
49 Butlerov St., 420012 Kazan, Russian Federation

⁴Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the impact of cytomegalovirus (CMV) infection on the course of chronic heart failure (CHF) over a 24-month prospective follow-up.

Material and methods. The study included patients ($n = 151$) hospitalized due to CHF decompensation. Based on a follow-up, they were divided into groups with favorable and adverse CHF course, underlying pathology, and their complications. The adverse CHF course group included patients who experienced at least one of the following events during the 24-month follow-up period: 1) hospitalization for CHF decompensation; 2) adverse clinical events (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction or acute cerebrovascular accident, and pulmonary embolism); 3) any deterioration in CHF class; 4) a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) by more than 10% from baseline. Plasma CMV DNA levels were assessed at baseline and after 12 and 24 months of follow-up. To identify predictors of the development of adverse cardiovascular events, ROC analysis was used with the construction of characteristic curves and the calculation of the area under the curve (AUC).

Results. In patients with an adverse CHF course, CMV DNA levels at study inclusion were significantly higher ($p < 0.001$) compared to those with a favorable CHF course 2,232.0 copies/ml [1,687.0; 2,765.0] and 1,245 copies/ml [991.3; 1,592.0], respectively. The CMV DNA blood plasma level showed a direct correlation with CHF FC ($r = 0.66$; $p = 0.001$) and left ventricular end-diastolic dimension ($r = 0.53$; $p = 0.01$), while showing a inverse correlation with LVEF ($r = -0.49$; $p = 0.001$). The CMV DNA level greater than 1,687 copies/ml predicts adverse cardiovascular events (sensitivity 67%, specificity 81%, AUC = 0.763; $p < 0.001$) and death (sensitivity 68% and specificity 92%, AUC = 0.844, $p < 0.001$) in CHF patients over 24 months.

Conclusion. To stratify the risk of developing adverse cardiovascular events during a 24-month follow-up period after CHF decompensation, it is advisable to determine the concentration of cytomegalovirus DNA in the blood of patients with coronary artery disease.

Keywords: cytomegalovirus, herpes virus, heart failure, prognosis, biomarkers

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

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

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the Novosibirsk Region Municipal Clinical Hospital No. 1 (Minutes No. 200 of January 31, 2019).

For citation: Shilov S.N., Berezikova E.N., Pankova I.V., Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Mayanskaya S.D., Kovalenko G.V., Kolmakova A.M., Kalyuzhin V.V. Cytomegalovirus infection activity as a predictor of adverse clinical events in chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):130–138. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-130-138>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), благодаря активным профилактическим и лечебным мерам, которые привели к снижению смертности, наблюдается тревожная тенденция. Все больше пациентов с ИБС со временем сталкиваются с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это, в свою очередь, значительно увеличивает риск преждевременной смерти [1, 2]. Данная ситуация делает крайне актуальным проведение исследований, направленных на глубокое понимание механизмов возникновения и развития ХСН, с целью разработки инновационных, персонализированных стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом и ХСН в частности.

Современные представления о прогрессировании ХСН акцентируют внимание на роли иммунной активации и системного воспаления как ключевых маркеров неблагоприятного течения заболевания и высокого кардиоваскулярного риска [3, 4]. Согласно этой концепции, при выраженных нарушениях микроциркуляции происходит неспецифическая активация мононуклеарных клеток и моноцитов, что запускает синтез провоспалительных цитокинов. Эти цитокины играют решающую роль в эволюции дисфункции левого желудочка [5, 6]. Предполагается, что хронический воспалительный процесс может приводить к структурным изменениям кардиомиоцитов, включая их апоптоз, что в конечном итоге влечет развитие сердечной недостаточности.

Таким образом, субклиническая цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция и сопутствующая ей иммунная реакция могут выступать важными триггерами развития и декомпенсации ХСН. Вероятно, это происходит из-за способности ЦМВ инфекции провоцировать синтез таких маркеров воспаления, как интерлейкин (ИЛ) 1 β и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [7]. Многочисленные научные данные, полученные в ходе экспериментов на животных, эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований, демонстрируют тесную связь ЦМВ инфекции с усугублением

гублением атеросклеротического процесса и возникновением острого коронарного синдрома [8, 9]. Поскольку атеросклероз и ИБС являются неотъемлемыми компонентами сердечно-сосудистого континуума, приводящего к развитию ХСН, становится очевидной необходимость детального изучения влияния ЦМВ инфекции на механизмы формирования и клиническое течение сердечной недостаточности.

Цель исследования: в рамках проспективного исследования продолжительностью 24 мес проанализировать влияние ЦМВ инфекции на развитие и течение ХСН у пациентов с диагностированной ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 151 пациент с ХСН ишемической этиологии, госпитализированный в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Больные подписывали информированное согласие на включение в исследование после разрешения симптомов и признаков декомпенсации ХСН перед выпиской из стационара. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес. Исследование проводилось в рамках Хельсинкской декларации и получило одобрение этического комитета Городской клинической больницы № 1 согласно протоколу № 200 от 31.01.2019.

Критерии исключения: острые сердечно-сосудистые события за последние 6 мес (острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инсульт, миокардит) или наличие острого миокардита на момент начала; патология клапанов сердца, оказывающая влияние на гемодинамику: митральная регургитация II степени и более, аортальный стеноз с градиентом давления более 25 мм рт. ст., аортальная недостаточность I степени и более, трикуспидальная регургитация II степени и более; возраст старше 70 лет; подтвержденная новая коронавирусная болезнь 2019 г. (положительный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) или наличие иммуноглобулина G к вирусу SARS-CoV-2); тяжелая сопутствующая патология:

болезни печени, терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), бронхиальная астма или обострение хронической обструктивной болезни легких; наличие аутоиммунной патологии и злокачественных новообразований; отсутствие информированного согласия.

Острый коронарный синдром как причина госпитализации пациентов исключался на основании отсутствия клинико-лабораторных и инструментальных данных (отсутствия болевого синдрома, лабораторной значимой активности маркеров некроза, характерных электрокардиографических признаков, появления новых зон нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)) в течение 6 мес до включения пациентов в исследование.

В качестве комбинированной конечной точки за период 24-месячного наблюдения после первого эпизода декомпенсации ХСН рассматривали совокупность ее последующих случаев, потребовавших госпитализации, а также такие основные серьезные нежелательные явления, как летальный исход от кардиоваскулярных причин, развитие нефатального инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или ТЭЛА.

Определение уровня ДНК ЦМВ инфекции в плазме крови проводили методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» (Real-time) при госпитализации пациентов в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией ХСН, а также через 12 и 24 мес.

Статистические расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения R (версия 4.4.3; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Количественные переменные представлены в виде минимальных (*min*) и максимальных (*max*) значений, медианы и межквартильного размаха *Me* [Q_{25} ; Q_{75}], качественные – в виде абсолютных и относительных *n* (%) частот. Прогностическая ценность параметров оценивалась с помощью ROC-анализа: модели считались адекватными при площади под кривой (AUC) > 0,70. Взаимосвязи между признаками выявляли методом ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По истечении 24 мес наблюдения пациенты были распределены на две группы. Первая группа ($n = 84$) характеризовалась неблагоприятным течением основного заболевания. Вторая группа ($n = 67$) включала пациентов с благоприятным прогнозом. Критерии включения в первую группу (с неблагоприятным

течением): хотя бы одно из следующих событий за 24 мес – госпитализация по причине декомпенсации ХСН, развитие сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, инсульт, ТЭЛА), прогрессирование функционального класса (ФК) ХСН или снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10% и более по сравнению с исходными показателями.

По большинству зарегистрированных параметров группы пациентов были сопоставимы: по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), давности последнего перенесенного ИМ, наличию постинфарктного кардиосклероза и ФК ХСН (табл. 1). Однако у пациентов 2-й группы, по сравнению с больными 1-й группы, статистически значимо ($p = 0,038$) чаще регистрировалась 2-я стадия ХСН: 44,8 против 25%.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов			
Показатель	1-я группа, $n = 84$	2-я группа, $n = 67$	p
Пол, мужчины, n (%)	55 (65,5)	39 (58,2)	0,455
ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	30,1 [25,1; 33]	27,7 [24,5; 32,4]	0,146
Возраст, лет, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	57 [52; 63]	59 [55; 63]	0,187
ПИКС, n (%)	52 (61,9)	44 (65,7)	0,758
Давность ИМ, лет, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	3,0 [1,5; 4,0]	2,5 [2,0; 4,0]	0,363
Стадия ХСН, n (%)			
1	63 (75)	37 (55,2)	0,038
2	21 (25)	30 (44,8)	
ФК ХСН, n (%)			
ФК2	39 (46,4)	21 (31,3)	0,146
ФК3	45 (53,6)	46 (68,7)	
ТШХ, м, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	289,5 [188,0; 362,0]	233,0 [139,0; 331,5]	0,041
NT-proBNP, пг/мл, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	350,0 [284,0; 526,0]	607,0 [378,5; 920,5]	0,001
ФВ ЛЖ, %, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	44,5 [39,0; 54,8]	41,0 [36,0; 45,5]	0,116
КДР, мм, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	52,0 [49,0; 59,0]	57,0 [54,0; 61,6]	0,042
КСР, мм, <i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]	41,0 [35,8; 47,0]	45,0 [40,0; 49,0]	0,059
Серопозитивные пациенты по ЦМВ инфекции, n (%)	34 (40,5)	45 (67,2)	0,024

Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер (здесь и в табл. 2).

Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) на момент включения в исследование у больных 1-й группы была существенно ниже по сравнению с пациентами 2-й группы ($p = 0,041$). Это что согласуется с тем, что количество пациен-

тов с ФКЗ ХСН было больше среди больных с неблагоприятным течением патологии (68,7% против 53,6%). Количество серопозитивных пациентов по ЦМВ во 2-й группе было значимо больше, чем в 1-й группе ($p = 0,024$).

При сравнении серопозитивных и серонегативных по ЦМВ инфекции пациентов были выявлены значимые различия по ФК и стадии ХСН (табл. 2). У серопозитивных пациентов чаще регистрировали ФКЗ ХСН (70,9 против 48,6%, $p = 0,042$) и 2-ю стадию ХСН (41,8 против 25,0%, $p = 0,043$). Результаты оценки ТШХ также демонстрировали наличие существенных различий: серопозитивные по ЦМВ инфекции пациенты проходили меньшую дистанцию ($p = 0,031$), а также у них выявлен значимо более высокий уровень NT-proBNP ($p = 0,001$).

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, сформированных в зависимости от наличия ЦМВ инфекции			
Показатель	ЦМВ-, $n = 72$	ЦМВ+, $n = 79$	p
Пол, мужчины, n (%)	43 (59,7)	51 (64,6)	0,395
ИМТ, кг/м ² , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	30,3 [25,6; 34,4]	27,7 [24,5; 31,9]	0,132
Возраст, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	57,5 [53; 63]	59 [53; 63]	0,262
ПИКС, n (%)	45 (62,5)	51 (64,6)	0,911
Давность ИМ, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	2,5 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,489
Стадия ХСН, n (%)			
1	54 (75)	46 (58,2)	0,043
2	18 (25)	33 (41,8)	
ФК ХСН, n (%)			
ФК2	37 (51,4)	23 (29,1)	0,042
ФК3	35 (48,6)	56 (70,9)	
ТШХ, м, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	325,5 [208,5; 364,0]	230,0 [136,5; 324,0]	0,031
NT-proBNP, пг/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	350,0 [281,0; 449,0]	580,0 [378,0; 735,5]	0,001
ФВ ЛЖ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	44,0 [38,8; 57,0]	41,0 [37,0; 46,0]	0,095
КДР, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	54,0 [50,0; 59,0]	56,0 [50,5; 61,5]	0,365
КСР, мм, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	41,0 [36,8; 47,0]	45,0 [38,5; 49,0]	0,07

Примечание. «+» – наличие, «-» – отсутствие.

У пациентов с неблагоприятным течением ХСН в течение 24 мес наблюдения содержание ДНК ЦМВ инфекции на момент включения в исследование было существенно выше по сравнению с больными, у которых была положительная динамика клини-

ко-инструментальных характеристик ХСН – 2232,0 [1687,0; 2765,0] и 1245 [991,3; 1592,0] копий/мл соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

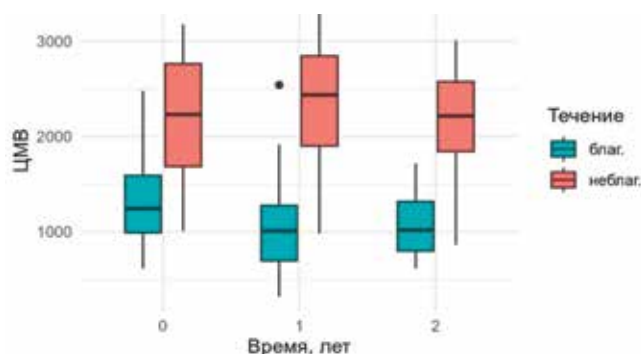


Рис. 1. Динамика содержания ДНК ЦМВ в плазме крови пациентов с благоприятным (благ.) и неблагоприятным (неблаг.) течением ХСН, копий/мл: min (нижняя вертикальная линия), Q_{25} (нижняя граница прямоугольника), Me (горизонтальная линия внутри прямоугольника), Q_{75} (верхняя граница ящика), max (верхняя вертикальная линия)

При неблагоприятном течении ХСН содержание ДНК ЦМВ существенно не изменялось, составив 2438,0 [1902,8; 2847,5] копий/мл через 1 год наблюдения ($p = 0,115$) и 2218,0 [1845,0; 2578,5] копий/мл через 2 года наблюдения ($p = 0,811$). У пациентов с благоприятным течением патологии наблюдалось незначительное снижение ДНК ЦМВ через 1 год наблюдения – до 1011,0 [697,0; 1275,5] ($p = 0,137$), которое фактически оставалось на прежнем уровне через 2 года наблюдения – 1019,0 [799,5; 1319,0] копий/мл.

При применении ROC-анализа установлено, что у серопозитивных пациентов содержание ДНК ЦМВ в плазме крови более 1687 копий/мл позволяет с чувствительностью 67% и специфичностью 81% ($AUC = 0,763$; $p < 0,001$) прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение ближайших 2 лет после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (рис. 2, а).

Также установлено, что содержание ДНК ЦМВ в плазме крови более 1687 копий/мл с чувствительностью 68% и специфичностью 92% ($AUC = 0,844$; $p < 0,001$) позволяет прогнозировать наступление летального исхода в течение последующих 24 мес (рис. 2, б).

Количество ДНК ЦМВ в плазме крови прямо коррелировало с ФК ХСН ($r = 0,66$; $p = 0,001$) и с КДР ($r = 0,53$; $p = 0,01$), и, напротив, показало умеренную обратную взаимосвязь с дистанцией, пройденной в тесте с шестиминутной ходьбой ($r = -0,63$; $p = 0,001$) и ФВ ЛЖ ($r = -0,49$; $p = 0,001$) (табл. 3).

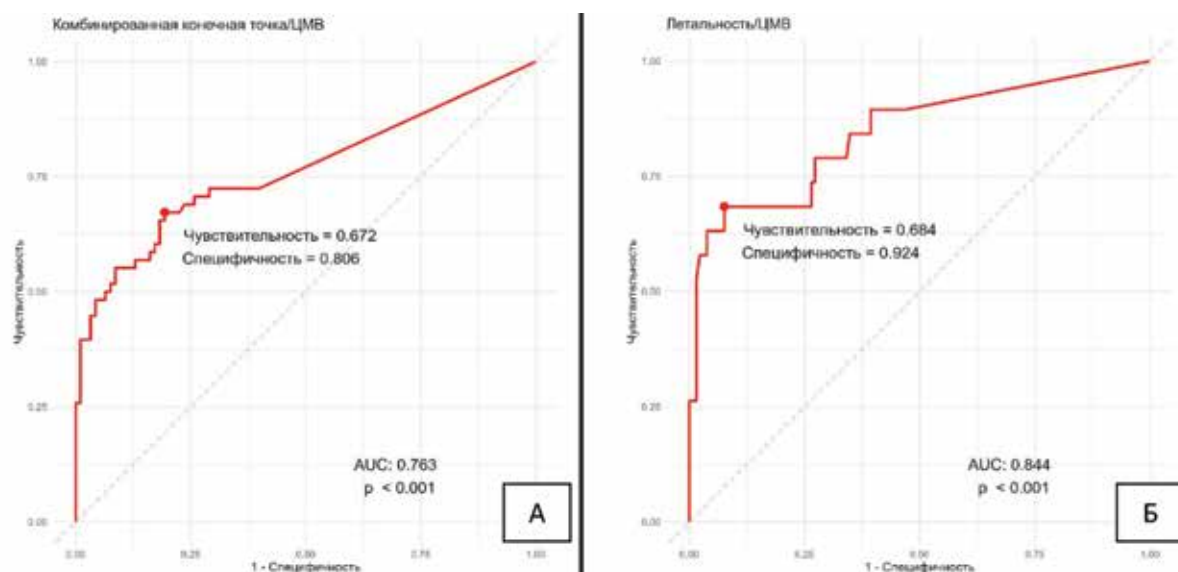


Рис. 2. ROC-кривые чувствительности и специфичности уровня ДНК ЦМВ в плазме крови в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (а) и летальности (б) у больных ХСН в течение 24 мес, доля ед.: значение площади под кривой (AUC) представлено вместе с оценкой уровня значимости (p)

Таблица 3

Корреляционный анализ взаимосвязи содержания ДНК ЦМВ с клиническими, инструментальными и лабораторными параметрами		
Параметр	r	p
ФК ХСН	0,66	0,001
ТШХ	-0,63	0,001
ФВ ЛЖ	-0,49	0,01
КДР	0,53	0,01
СКФ	0,08	0,73
Общий холестерол	-0,15	0,62
ЛПНП	-0,18	0,6

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, p – статистическая значимость коэффициента корреляции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают патогенетическую роль ЦМВ инфекции в дестабилизации состояния пациентов с ХСН на фоне ишемической болезни сердца. Выявленные корреляции между вирусной нагрузкой и структурно-функциональной перестройкой миокарда (ремоделированием) указывают на прямую связь уровня ДНК ЦМВ инфекции с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты позволяют рассматривать концентрацию вируса в крови как значимый фактор, модулирующий тяжесть течения сердечной недостаточности.

Цитомегаловирус устанавливает глубокие и сложные взаимоотношения с иммунной системой хозяина, что приводит к многообразным изменениям в функциональных характеристиках лимфоцитов.

У иммунокомпетентных лиц ЦМВ обычно проявляется как бессимптомная латентная инфекция с эпизодическими реактивациями, у иммуно-компрометированных пациентов он, как правило, вызывает острую патологию. Существенное значение для реактивации цитомегаловируса и стимуляции экспрессии его генов имеет воспалительная реакция хозяина [10]. При этом некоторые вирусные генные продукты, в свою очередь, индуцируют выработку хозяином широкого спектра провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [11]. Хотя реактивация цитомегаловируса у лиц с ослабленным иммунитетом ассоциируется с тяжелыми последствиями, установлено, что у пожилых пациентов с ХСН реактивация вируса часто носит субклинический характер. Это затрудняет своевременную диагностику, несмотря на потенциальный вклад в прогрессирование болезни [12].

Исследования *in vivo* указывают на существенное влияние ЦМВ инфекции на сосудистую стенку, затрагивая при этом различные типы клеток. В числе наиболее подверженных воздействию клеток – моноциты/макрофаги, гладкомышечные клетки и, что особенно важно – эндотелиальные клетки [13]. Именно последние играют критическую роль в поддержании здоровья сосудистой системы. Эндотелиальные клетки образуют внутренний слой сосудов, выполняя функцию своеобразного барьера, регулирующего проницаемость сосудистой стенки и контролирующего взаимодействие крови с тканями. Они не просто пассивно отделяют кровь от окружающих тканей, но и активно участвуют в регуляции

сосудистого тонуса, выполняя роль своеобразного дирижера в оркестре сосудистых процессов.

Эндотелиальные клетки, подобно высокоорганизованной коммуникационной сети, принимают и передают сигналы, обеспечивая целостность сосудистой системы и поддерживая нормальный кровоток. В этом процессе ключевую роль играют различные биологически активные вещества, синтезируемые эндотелием. Среди них – простаглицлин, мощный ингибитор агрегации тромбоцитов, тромбосан А2, обладающий противоположным действием – стимулирующим агрегацию тромбоцитов. А также эндотелин, регулятор сосудистого тонуса, и тромбомодулин, модулирующий систему свертывания крови [14]. Таким образом, эндотелиальные клетки поддерживают хрупкий баланс между процессами свертывания и фибринолиза, предотвращая нежелательную тромбообразование и поддерживая свободное движение крови. В частности, фермент аденозиндифосфат, выделяемый тромбоцитами, играет значительную роль в процессах тромбообразования и клеточной адгезии, а эндотелиальные клетки активно участвуют в регуляции его действия [15]. Они обеспечивают анти-тромботическую поверхность, предотвращая неконтролируемую активацию факторов свертывания крови и тромбоцитов. Дисфункция эндотелия приводит к цепной реакции патологических процессов, запуская воспалительный процесс, стимулируя выработку цитокинов и других воспалительных медиаторов. Это приводит к экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что способствует прилипанию лейкоцитов к стенке сосуда и дальнейшему развитию воспаления [15].

Исследования, проведенные Y.J. Tang-Feldman и соавт., пролили свет на механизм, с помощью которого ЦМВ инфекция провоцирует воспалительные процессы, которые могут привести к дисфункции эндотелия [16]. Ключевым звеном в этом процессе является высвобождение арахидоновой кислоты после заражения клеток цитомегаловирусом. Эта кислота в свою очередь запускает каскад реакций, катализируемый циклооксигеназой (ЦОГ), которая при стимуляции ранними вирусными белками IE-72/IE-86, увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК). Повышенная концентрация АФК играет решающую роль в инициации фактора транскрипции NF-κB, который находится в цитоплазме клетки в режиме покоя.

Активация NF-κB запускает экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Дальнейшие исследования D. Prochnau и соавт. подтвердили значительное повышение уровня ряда воспалительных факторов, включая ИЛ-6 и ИЛ-8 и фактор роста

тромбоцитов, в гладкомышечных клетках сосудов через 24 и 72 ч после инфицирования ЦМВ [17]. Интерлейкин 6 помимо прямого повреждающего действия также стимулирует эндотелиоциты к высвобождению моноцитарного хемоаттрактантного белка-2, который привлекает в интиму дополнительные моноциты и лимфоциты, усиливая воспаление в пораженной области. Интерлейкин 8 в свою очередь активизирует нейтрофилы, которые в процессе так называемого «окислительного взрыва» выделяют огромное количество АФК. Этот поток АФК создает порочный круг, стимулируя выработку NF-κB и, следовательно, еще большего количества воспалительных факторов. В итоге взаимодействие всех этих факторов образует сложную сеть взаимосвязанных процессов, где каждый фактор влияет на другие, усугубляя воспаление и способствуя развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. Цитомегаловирус через свое влияние на продукцию АФК и активацию NF-κB, играет ключевую роль в этом патологическом каскаде [17, 18], что может активировать воспаление не только в сосудистой стенке, но и в миокарде, способствуя прогрессированию сердечной дисфункции.

Полученные нами данные подтверждают, что мониторинг вирусной нагрузки ЦМВ в крови служит объективным инструментом для оценки тяжести состояния и прогнозирования динамики ХСН у пациентов с ишемическим анамнезом. Установленная прямая связь между ростом концентрации ДНК вируса и риском декомпенсации подтверждает гипотезу о патогенетическом вкладе ЦМВ в прогрессирование сердечной недостаточности и возникновение неблагоприятных кардиоваскулярных исходов.

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают важность определения уровня ЦМВ в плазме крови для объективной оценки тяжести сердечной недостаточности. Это может стать важным прогностическим тестом, который поможет в определении течения заболевания у больных ИБС, что, в свою очередь, позволит оптимизировать диагностику и лечение этих пациентов. Понимание иммуновоспалительных механизмов, лежащих в основе ХСН ишемического генеза, имеет критически важное значение для разработки новых подходов к изучению патогенеза сердечной недостаточности. Полученные результаты подчеркивают важность разработки комплексного подхода к профилактике и лечению ХСН, учитывающего как инфекционные, так и воспалительные механизмы, что может привести к улучшению исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена взаимосвязь концентрации ДНК ЦМВ инфекции в плазме крови с тяжестью и характером течения ХСН. Для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет после декомпенсации ХСН в крови у больных ИБС целесообразно определять концентрацию ДНК ЦМВ инфекции.

На наш взгляд, ЦМВ не является основным этиологическим фактором, приводящим к развитию ХСН. У пациентов с ХСН, возникшей на фоне других причин, таких как ИБС или артериальная гипертензия, наблюдается снижение иммунной реактивности. Это снижение, возможно, связано с возрастом и развитием системной циркуляторной гипоксии, что также является следствием ХСН. В результате этого процесса происходит активация латентной ЦМВ инфекции, что может приводить к дополнительной активации воспалительных процессов в миокарде. Таким образом, наличие активной или латентной ЦМВ инфекции у пациентов с уже существующей ХСН может усугублять течение заболевания и повышать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317.
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В. и др. ЭПОХА-ХСН – зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2024;64(11):48–61. DOI: 10.18087/cardio.2024.11.n2808.
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3–12. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376.
- Chen J., Zhu Z., Wang Y., Yu J., Zhang X., Xu Y. Cardiac resident macrophages in cardiovascular disease: from physiology to pathology. *Heart*. 2025;111(9):391–400. DOI: 10.1136/heartjnl-2024-324333.
- Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1389–1394. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170.
- Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):106–110. DOI: 10.17116/terarkh2016889106-110.
- Cristescu C.V., Alain S., Ruță S.M. The role of CMV infection in primary lesions, development and clinical expression of atherosclerosis. *J. Clin. Med.* 2022;11(13):3832. DOI: 10.3390/jcm11133832.
- Лебедева А.М., Марюхнич Е.В., Гривель Ж.Ш., Никитская Е.А., Албакова Т.М., Албакова Р.М. и др. Цитомегаловирусная инфекция и функция эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2018;58(7):41–52. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10155.
- Никитская Е.А., Гривель Ж.Ш., Марюхнич Е.В., Лебедева А.М., Иванова О.И., Саввинова П.П. и др. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом. *ACTA NATURAE*. 2016;2(29):114–119. DOI: 10.32607/20758251-2016-8-2-102-107.
- Griffiths P., Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(12):759–773. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z.
- Jackson S.E., Noor M., Lim E., Wills M. The immune response to human cytomegalovirus: impact of age, co-morbidities and the significance of anti-viral activity assessment. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2025;380(1938):20240408. DOI: 10.1098/rstb.2024.0408.
- García-Torre A., Bueno-García E., López-Martínez R., Rioseras B., Díaz-Molina B., Lambert J.L. et al. CMV infection is directly related to the inflammatory status in chronic heart failure patients. *Front. Immunol.* 2021;12:687582. DOI: 10.3389/fimmu.2021.687582.
- Styles J.N., Converse R.R., Griffin S.M., Wade T.J., Klein E., Nylander-French L.A. et al. Human cytomegalovirus infections are associated with elevated biomarkers of vascular injury. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:334. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00334.
- Yan R., Zhang X., Xu W., Li J., Sun Y., Cui S. et al. ROS-induced endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Aging Dis.* 2024;16(1):250–268. DOI: 10.14336/AD.2024.0309.
- Wang X., He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *Med. Comm.* 2024;5(8):e651. DOI: 10.1002/mco2.651.
- Tang-Feldman Y.J., Lochhead S.R., Lochhead G.R., Yu C., George M., Villablanca A.C. et al. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2013;6:54–64. DOI: 10.1007/s12265-012-9428-x.
- Prochnau D., Straube E., Figulla H.R., Rodel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2012;23:e26–e30. DOI: 10.1155/2012/987476.
- Fulkerson H.L., Nogalski M.T., Collins-McMillen D., Yurochko A.D. Overview of human cytomegalovirus pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2021;2244:1–18. DOI: 10.1007/978-1-0716-1111-1_1.

Вклад авторов

Шилов С.Н., Панкова И.В., Маянская С.Д. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Березикова Е.Н., Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи. Копьева К.В., Коваленко Г.В., Колмакова А.М. – анализ и интерпретация данных. Тепляков А.Т., Калюжин В.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск, newsib54@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой, НГМУ, г. Новосибирск, cardio@enberezikova.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>

Панкова Ирина Владимировна – ассистент, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск, pankovairin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7864-3194>

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Маянская Светлана Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, КГМУ, г. Казань, smayanskaya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6701-5395>

Коваленко Георгий Владимирович – студент 6-го курса лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, kovageorgvlad@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0005-0070-2111>

Колмакова Арина Михайловна – студент 6-го курса лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, arina.kolmakova.02@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0008-0480-7094>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

(✉) **Шилов Сергей Николаевич**, newsib54@gmail.com

Поступила в редакцию 23.01.2026;
одобрена после рецензирования 05.02.2026;
принята к публикации 26.02.2026

УДК 616.33-006.6-08-047.72
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-139-149>

Молекулярно-генетические параметры прогноза и новые стратегии терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка

Завьялова М.В.^{1,2}, Завьялов А.В.², Неклюдов А.А.², Белоусова О.А.²,
Письменный Д.С.^{1,2}, Миллер С.В.¹, Перельмутер В.М.^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Несмотря на достижения современной онкологии, в России в 36% случаев рак желудка выявляется в запущенной стадии, при этом летальность в течение года с момента установления диагноза составляет 39,6%. Одной из частых причин летальных исходов при раке желудка является перитонеальный канцероматоз. Синхронный перитонеальный канцероматоз диагностируется в 18–26% случаев. Метастатический канцероматоз после удаления первичной опухоли наблюдается у 7–39% пациентов через 8,5–26 мес после операции. До настоящего времени не существует эффективных методов прогнозирования риска развития и лечения перитонеального канцероматоза. Опухоли, сопровождающиеся перитонеальным канцероматозом, нередко устойчивы к системной химиотерапии. Выполнение циторедуктивных операций и внутрибрюшинной химиотерапии возможно не для всех пациентов и не всегда является успешным.

Обзор посвящен анализу информации, касающейся молекулярно-генетических механизмов развития перитонеального канцероматоза при раке желудка, и содержит оригинальную гипотезу, согласно которой перитонеальный канцероматоз возникает в результате приобретения опухолевыми клетками матрикс-независимости и способности к автономному существованию в асцитической жидкости, не подвергаясь апоптозу (аноикису). С использованием руководства «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) было выявлено 10 025 научных работ, из которых 228 англоязычных и 323 русскоязычных публикации соответствовали критериям анализа.

В обзор включено 35 статей (в том числе четыре русскоязычные), соответствующих теме настоящего обзора. Предполагается, что выявление ключевых молекул, ассоциированных с матрикс-независимым существованием опухолевых клеток, могло бы послужить основой для разработки технологий прогнозирования перитонеального канцероматоза, а также для разработки новой таргетной терапии метастатического рака желудка.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, рак желудка, молекулярно-генетические механизмы, матрикс-независимость, метастазирование

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

Источник финансирования. Программа «Приоритет 2030».

Для цитирования: Завьялова М.В., Завьялов А.В., Неклюдов А.А., Белоусова О.А., Письменный Д.С., Миллер С.В., Перельмутер В.М. Молекулярно-генетические параметры прогноза и новые стратегии терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):139–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-139-149>.

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

Molecular and genetic parameters of prognosis and new strategies for the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer

Zavyalova M.V.^{1,2}, Zavyalov A.V.², Neklyudov A.A.², Belousova O.A.², Pismenny D.S.^{1,2}, Miller S.V.¹, Perelmuter V.M.^{1,2}

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

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

ABSTRACT

Despite advances in modern oncology, in Russia, 36% of gastric cancers are detected at an advanced stage, with a one-year mortality rate of 39.6%. One of the most common causes of death from gastric cancer is peritoneal carcinomatosis. Synchronous peritoneal carcinomatosis is diagnosed in 18–26% of cases. Metachronous carcinomatosis occurs in 7–39% of patients 8.5–26 months after the primary tumor is removed. To date, there are no effective treatments for peritoneal carcinomatosis. Tumors accompanied by peritoneal carcinomatosis are often resistant to systemic chemotherapy. Cytoreductive surgeries and intraperitoneal chemotherapy are not always possible or successful for all patients.

This review focuses on analyzing the molecular and genetic mechanisms of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer and presents an original hypothesis suggesting that peritoneal carcinomatosis occurs when tumor cells acquire the ability to autonomously exist in a matrix-independent state in the ascitic fluid without undergoing apoptosis (anoecsis). Using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, 10,025 scientific papers were identified, of which 228 English-language and 323 Russian-language publications met the analysis criteria. Twenty-nine articles (including four Russian-language ones) relevant to the topic of this review were included in the review. It is assumed that the identification of key molecules associated with the matrix-independent existence of tumor cells could serve as the basis for the development of technologies for predicting peritoneal carcinomatosis, as well as for the development of new targeted therapy for metastatic gastric cancer.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, stomach cancer, molecular and genetic mechanisms, matrix independence, metastasis

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. Priority 2030 program.

For citation: Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Neklyudov A.A., Belousova O.A., Pismenny D.S., Miller S.V., Perelmuter V.M. Molecular and genetic parameters of prognosis and new strategies for the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):139–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-139-149>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной онкологии, в России в 36% случаев рак желудка выявляется в запущенной стадии, при этом летальность в течение года с момента установления диагноза составляет 39,6% [1]. Высокие показатели смертности от рака желудка регистрируются и по данным мировой статистики, при этом продолжительность жизни от начала лечения составляет всего 5–12 мес [2–4].

Перитонеальный канцероматоз считается одной из самых неблагоприятных форм опухолевой прогрессии с высокими показателями летальности. Син-

хронный перитонеальный канцероматоз при раке желудка диагностируется в 18–26% случаев. Продолжительность жизни с момента установления диагноза при этом составляет всего от 2 до 9 мес. Метастатический канцероматоз после удаления первичной опухоли наблюдается у 7–39% пациентов через 8,5–26 мес после операции, при этом средняя продолжительность жизни с момента выявления перитонеального рецидива составляет всего 5 мес. Успешность терапии перитонеального канцероматоза в случаях с его клинической манифестацией крайне низка [5–7]. В связи с чем актуальным является поиск факторов, позволяющих прогнозировать возникновение пери-

тонеального канцероматоза до его клинической манифестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием электронно-поисковой системы PubMed и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU выполнен поиск оригинальных исследований, включающих частоту встречаемости, диагностику, летальность и терапию перитонеального канцероматоза при раке желудка. В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные в период с 5 мая 2020 г. по 3 августа 2025 г. на английском и русском языках. При проведении отбора потенциальных исследований были учтены все требования, изложенные в рекомендациях «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA). Анализ выполнен по алгоритму, включающему четыре этапа (рис.).

Этап 1. Первичный поиск публикаций охватывал исследования рака желудка и перитонеального канцероматоза. В ходе поиска использовались логические операторы для комбинаций следующих ключевых слов. В электронно-поисковой системе PubMed: peritoneal carcinomatosis, stomach cancer, molecular and genetic mechanisms, matrix independence, metastasis. В научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU: перитонеальный канцероматоз, рак желудка, моле-

кулярно-генетические механизмы, матрикс-независимость, метастазирование. В итоге проведенного поиска было выявлено 10 025 публикаций: среди них 9 624 статьи на английском языке и 401 – на русском.

Этап 2. Из общего числа представленных статей отобрано 228 работ на английском языке и 323 – на русском, включающих результаты оригинальных исследований и доступных в полном объеме.

Этап 3. При анализе аннотаций выбранных статей была исключена 201 публикация из базы данных PubMed и 308 – из электронной библиотеки eLIBRARY.RU, поскольку они не соответствовали тематике настоящего обзора литературы.

Этап 4. Был проведен тщательный анализ полных текстов всех публикаций. Отобранные статьи проверяли на соответствие установленным критериям включения. Так, в двух исследованиях изучался перитонеальный канцероматоз при первично-множественных злокачественных новообразованиях, в двух других опубликованных работах не проводился молекулярный анализ в ткани первичной опухоли. Также были исключены: одно исследование с малым объемом выборки (меньше 30 пациентов), три публикации, в которых полные результаты исследований не были представлены, статья, доступ к результатам в которой был закрыт. Для подготовки обзора в анализ включены 35 (включая четыре русскоязычные) статей, соответствующие заявленной теме (рис.).

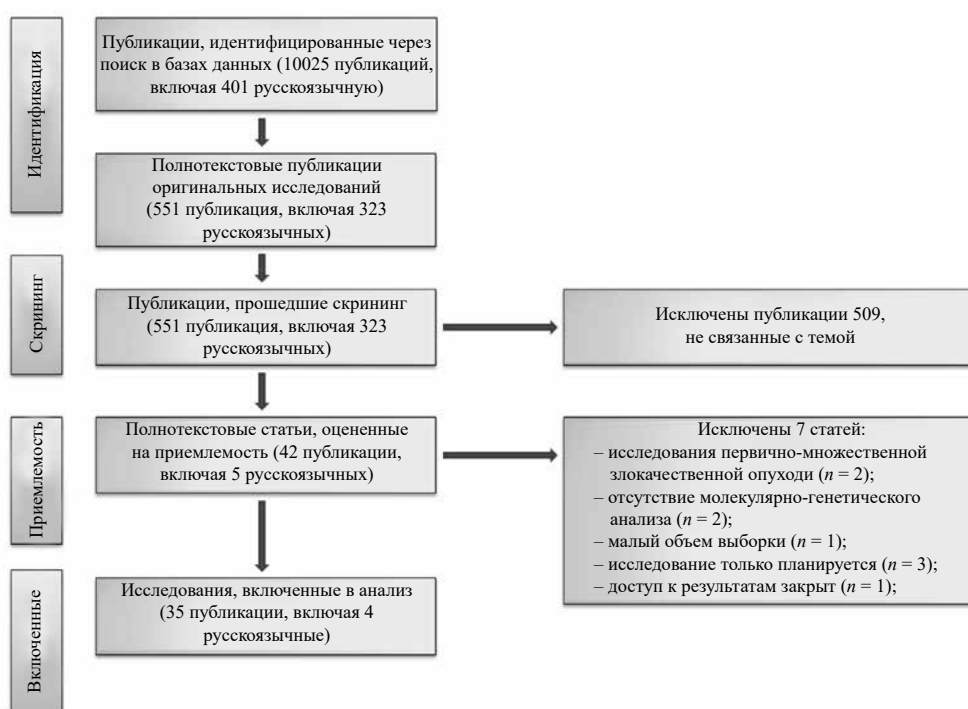


Рисунок. Алгоритм идентификации включенных в обзор исследований

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

Общепризнанными параметрами прогноза при раке желудка, ассоциированными с риском перитонеального канцероматоза, являются критерии T и N, гистотип и степень дифференцировки первичной опухоли. A. Rijken и соавт. на основании анализа результатов 17 исследований выделили такие параметры, ассоциированные с риском синхронного перитонеального канцероматоза, как возраст, пол, локализация, гистологический тип, стадия, количество метастазов. Прогноз был хуже у молодых больных, лиц женского пола, при не кардиальной локализации опухоли, при местнораспространенном опухолевом процессе, соответствующем T4 стадии, перстневидно-клеточном или диффузном гистологическом варианте, наличии двух и более метастатических очагов.

Кроме того, авторы отметили увеличение случаев синхронного перитонеального канцероматоза у пациентов латиноамериканского происхождения. Однако не во всех случаях возникновение перитонеального канцероматоза совпадает с предсказанием, в связи с чем в настоящее время предпринимаются попытки построения математических моделей для оценки прогностической значимости совокупности факторов, а также учета дополнительных параметров, в том числе результатов лабораторных и инструментальных методов исследований [8].

D.J. Szor и соавт. на основании исследования, включающего 622 больных раком желудка, удалось построить прогностическую модель для предсказания риска перитонеального канцероматоза, включающую такие параметры, как пол больных, стадия T, выявленные метастазы при компьютерной томографии, диффузный или смешанный гистологический тип рака желудка по классификации Lauren. При этом чувствительность модели была невысокой и соответствовала лишь 82,8% [7, 9].

G. Guan и соавт. был выполнен метаанализ 21 исследования «случай–контроль» и одного когортного исследования с целью выявления прогностической значимости различных клинико-морфологических и лабораторных параметров в прогнозировании перитонеального канцероматоза у больных раком желудка. Подтвердили свою прогностическую ценность общепризнанные критерии, такие как критерий T (отношение шансов (ОШ) 2,96 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,87–4,69), критерий N (ОШ = 1,22 (95% ДИ: 0,86–1,73), степень дифференцировки новообразования (ОШ = 1,91 (95% ДИ: 1,42–2,56) и IV тип первичной опухоли по классифи-

кации Borrmann (диффузно-инфильтративная форма) (ОШ = 7,68, 95% ДИ: 3,62–16,27) [10]. Причем наибольший риск перитонеального канцероматоза оказался связан с повышенным уровнем сывороточного СА125 (ОШ = 19,45, 95% ДИ: 4,71–80,30), однако подобных исследований на настоящий момент времени выполнено немного [11, 12].

Перечисленные обстоятельства диктуют необходимость разработки новых подходов к ранней диагностике и эффективной терапии перитонеального канцероматоза с учетом всех возможных факторов и механизмов его возникновения.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ КАНЦЕРОМАТОЗУ

Длительное время считалось, что возникновению и неуклонному распространению перитонеального канцероматоза способствуют анатомо-физиологические особенности брюшины. Париетальный и висцеральный листки брюшины представляют собой серозную оболочку, включающую один слой мезотелиальных клеток, располагающихся на базальной мембране, и подлежащего слоя соединительной ткани, включающей коллагеновые волокна, гиалуроновую кислоту, протеогликаны, фибробласты, клетки иммунной защиты, а также сосуды [13].

Большое значение уделяли серозно-лимфатическим люкам, представляющим собой пространства, лишенные базальной мембраны, располагающиеся между мезотелиальными клетками. Такие пространства необходимы для физиологической циркуляции жидкости в брюшной полости. Именно с этой особенностью строения брюшины связывали возможность быстрого прогрессирования перитонеального канцероматоза, поскольку опухолевые клетки при распространении по брюшине могут легко проникать через серозно-лимфатические люки, расширяющиеся при дыхательных движениях диафрагмы, сразу в соединительнотканную основу брюшины, минуя базальную мембрану, что значительно облегчает прогрессирование перитонеального канцероматоза [14]. Возможность быстрого и обширного рассеивания опухолевых клеток с поражением листков брюшины в разных отделах брюшной полости объясняли циркуляцией физиологических потоков жидкости [15, 16].

Одним из механизмов возникновения перитонеального канцероматоза с быстрым и обширным поражением может являться распространение опухолевых клеток по мелким лимфатическим сосудам брюшины, называемое канцероматозным лимфанги-

том. Канцероматозный лимфангит проявляется массивной эмболизацией мелких лимфатических сосудов паренхимы легких, висцеральной и париетальной плевры при раке желудка [17–20]. В исследовании T. Shigenobu и соавт. канцероматозный лимфангит с эмболизацией лимфатических сосудов и плевры был обнаружен у 31% больных после радикальной резекции желудка. Брюшина так же, как и плевра, богата лимфатическими сосудами, поэтому подобного рода механизм может лежать и в основе перитонеального канцероматоза, склонного к быстрому и массивному поражению, что требует отдельного глубокого изучения [2].

Однако только анатомо-физиологическими факторами невозможно объяснить высокую склонность опухолевых клеток к развитию перитонеального канцероматоза. Возникает необходимость в изучении молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток и условий их существования в асцитической жидкости.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

Исследование молекулярно-генетических особенностей клеток первичной опухоли, формирующих очаги в брюшине и обнаруживаемых в асцитической жидкости, может явиться основой для понимания механизмов перитонеального канцероматоза и определения мишеней для таргетного воздействия.

J.J. Zhao и соавт. выполнено полноэкзомное, полнотранскриптомное секвенирование и цифровое пространственное профилирование образцов ткани первичной опухоли, перитонеальных метастазов, а также нормальной ткани из первичных опухолей и брюшины от 326 больных. Оказалось, что в ткани первичной опухоли присутствуют мутации в *ELF3*, *CDH1* и *PIGR*, а также отмечается увеличение числа M2 макрофагов. Кроме того, в очагах канцероматоза обнаруживалось снижение экспрессии *CLDN18.2* и *FGFR2b*, являющихся терапевтическими мишенями для таргетной терапии. Авторы считают, что данные условия способствуют формированию преметастатических ниш до клинической манифестации перитонеального канцероматоза [21]. Полученные результаты были подтверждены на мышинной модели транскоэломного метастазирования [12].

В результате полноэкзомного секвенирования и полнотранскриптомного секвенирования R. Wang и соавт. было показано, что опухолевые клетки из очагов канцероматоза отличаются от клеток первичной

опухоли более частыми мутациями в *CDH1* и *TAF1*, потерей 6q и приобретением *chr19*. В опухолевых клетках из метастатических очагов быстро прогрессирующего перитонеального канцероматоза определялось увеличение количества мутаций в *TP53*, *CDH1*, *TAF1* и *KMT2C*, перепрограммирование микроокружения, активация MYC и нарушении иммунного ответа [22].

Рак желудка характеризуется внутриопухолевой гетерогенностью [23, 24]. X. Han и соавт. исследовали значение внутриопухолевой гетерогенности в развитии перитонеального канцероматоза у больных с диффузным раком желудка без микросателлитной нестабильности. Результаты транскриптомного профилирования отдельных клеток из очагов канцероматоза брюшины были сопоставлены с базой данных HCL (Human Cell Landscape, HCL). В результате проведенного исследования выделено 14 уникальных клеточных кластеров с дифференциально экспрессируемыми генами и составлен перечень из 12 генов, ассоциированных с канцероматозом и выживаемостью больных раком желудка. Общим изменением опухолевых клеток явилось увеличение числа копий 17q, ассоциированное с худшей выживаемостью больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом. Список генов, активированных на 17q, включал гены, участвующие в ключевых сигнальных путях (*PI3K/AKT/mTOR*, *mTORC1*, *MYC*, *mTORC1*, *Wnt*, *NF-κB*) или являющиеся потенциальными терапевтическими мишенями (*HNF1*, *GRB2*, *PSMB3*) [25]. Увеличение показателей выживаемости оказалось связанным с иммунными механизмами, ассоциированными с дефензинами, передачей сигналов IL-7, каскадом комплемента, передачей сигналов IL6/JAK/STAT3 и интерфероном альфа/гамма [26].

Y. Fang и соавт. была выявлена аутокринная экспрессия гамма-ламинаина 1 (*LAMC1*) в клетках первичной опухоли и в очагах канцероматоза при раке желудка. С целью изучения роли аутокринной экспрессии *LAMC1* в возникновении и прогрессировании перитонеального канцероматоза авторами выполнено комплексное исследование, включающее метод секвенирования отдельных клеток, моделирования совместной культуры, иммунопреципитация РНК (RIP) и иммунопреципитация хроматина (CHIP), что позволило обнаружить сигнальный путь палмитиновой кислоты/p-STAT3/miR-193a-3p/*LAMC1*, паракринно регулирующий дифференцировку преадипоцитов, образование преметастатических ниш, инвазию и пролиферацию опухолевых клеток в брюшине с формированием очагов канцероматоза. Более того, авторам удалось выявить связь высокого уров-

ня LAMC1 в сыворотке крови у больных раком желудка с высоким риском канцероматоза брюшины. При этом, согласно данным ROC-анализа, площадь под кривой составила 0,785 [27].

X.Z. Huang и соавт. обнаружили в асцитической жидкости больных с перитонеальным канцероматозом кластеры опухолевых клеток с высокой пластичностью, обладающих склонностью к переходу к фенотипу с высокой пролиферативной активностью. Подобного рода трансформацию авторы объясняют программой пластичности, обусловленной аутофагией и палигенозом. Под палигенозом понимают переход зрелых, находящихся в покое состоянии клеток, в состояние, подобное стволовым клеткам-предшественникам, в ответ на повреждение. Высокая пластичность опухолевых клеток оказалась связанной с генами аутофагии – *MARCKS* и *TXNIP* [28].

H. Peng и соавт. в результате пространственного анализа показано, что опухолевые клетки MUC1+ с высоким потенциалом эпителиально-мезенхимального перехода располагаются вблизи макрофагов и фибробластов. Кроме того, авторами выявлено, что в случаях с иммунорезистентностью в опухолевых клетках MUC1+, располагающихся вблизи макрофагов C1Q+, обнаруживалась гиперэкспрессия TGF- β [29].

Необходимость комплексного подхода в выявлении молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток первичной опухоли, метастазов и асцитической жидкости подчеркивают в своем метаанализе D. Ng и соавт. Авторы высказывают надежду на возможность разработки новых стратегий с учетом полученных знаний о совокупности участия возможных молекул и сигнальных путей в возникновении и прогрессировании перитонеального канцероматоза [30].

Несмотря на обнаружение молекулярно-генетических различий между клетками первичной опухоли и опухолевыми клетками, формирующими очаги канцероматоза, до сих пор не удалось выделить ключевые молекулы, определение которых могло бы иметь прогностическое значение и которые могли бы быть мишенью для терапии.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

При изучении механизмов перитонеального канцероматоза большое значение придают исследованию паренхиматозно-стромальных отношений. Изучение опухолевого микроокружения в очагах канцероматоза позволило выявить ряд закономерностей, на основании которых Y. Li и соавт. назвали

ли перитонеальный канцероматоз своеобразной «экосистемой» с иммуносупрессивным эффектом, обусловленным формированием «стромомиелоидной» ниши, состоящей из ассоциированных с опухолью SPP1+ макрофагов (TAMs), тромбоспондина 2 (THBS2) и матриксных ассоциированных с раком фибробластов (MCAF). Именно этими условиями объясняют резистентность опухолевой ткани к терапии у больных перитонеальным канцероматозом. Формирование ниши, с точки зрения авторов, инициируется накоплением тромбоспондина 2 и ассоциированных с раком фибробластов, что ведет к привлечению тканевых макрофагов, специфичных для брюшины, и их трансформацией в SPP1+TAM с помощью комплемента C3 и его рецептора C3a receptor 1 (C3AR1). В итоге формируется проопухолевая стромально-миелоидная ниша. Блокирование оси C3-C3AR1 значительно повышает эффективность иммунотерапии перитонеального канцероматоза в моделях *in vivo* [14].

В последнее время большое внимание уделяется исследованию значения клаудина 18 в определении показаний к иммунотерапии метастатического рака желудка [31–34]. Имеются сведения об ассоциации экспрессии PD-L1 в первичной опухоли с риском перитонеального канцероматоза [35].

Более полное представление о закономерностях формирования микроокружения и его роли в развитии перитонеального канцероматоза могло бы способствовать разработке способа регуляции клеточного состава и выраженности воспалительной инфильтрации в опухолевом микроокружении, направленного на терапию перитонеального канцероматоза.

ХАРАКТЕРИСТИКА АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ КАНЦЕРОМАТОЗЕ

Асцитическая жидкость при перитонеальном канцероматозе содержит, кроме опухолевых клеток, иммунциты и цитокины. Существует мнение, что в асцитической жидкости создаются оптимальные условия для существования опухолевых клеток, что способствует быстрому и неуклонному прогрессированию перитонеального канцероматоза.

Изучение молекулярного состава асцитической жидкости могло бы быть полезным для понимания лиганд-рецепторных механизмов, активирующих способность опухолевых клеток к пролиферации и инвазии, а также помогло бы определить рецепторы-мишени для таргетного воздействия. Однако в большинстве подобных исследований акцент делается на выявлении маркеров присутствия опухолевых клеток, например, таких как канцерозембриональный

антиген (CEA), СА 19.9, СА 72.4, СА 125, цитокератин 20 (CK20), а не на исследовании условий их существования [36, 37].

Выявление опухолевых клеток в асцитической жидкости нередко наблюдается в запущенных случаях перитонеального канцероматоза при раке желудка, когда все возможные виды терапии уже не эффективны. В связи с этим актуальным является поиск маркеров, позволяющих прогнозировать развитие перитонеального канцероматоза.

Z. Allan и соавт. предложили в качестве эффективного маркера, обнаруживаемого в асцитической жидкости и ассоциированного со снижением трехлетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных раком желудка, определение ДНК опухолевого происхождения, названной как *ptDNA* (ДНК опухоли брюшины) [38]. Подобного рода подход имеет высокую ценность для диагностики начальных этапов развития перитонеального канцероматоза, однако не открывает перспектив для понимания молекулярно-генетических механизмов этого процесса и не позволяет прогнозировать риск развития перитонеального канцероматоза и предполагать возможные мишени для таргетного воздействия.

X.Z. Huang и соавт. при изучении транскриптома отдельных клеток асцитической жидкости от 35 пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка обнаружили увеличение количества моноцитоподобных дендритных клеток (DC), обладающих проангиогенной активностью со сниженной антигенпрезентирующей [28]. Н. Peng и соавт. отметили, что макрофаги, определяющиеся в асцитической жидкости больных раком желудка, обладали значимо большей проангиогенной активностью в сравнении с макрофагами стромы первичной опухоли и очагов канцероматоза [29].

Большое значение уделяют обнаруженным в асцитической жидкости у больных раком желудка цитокинов. О. Kersy и соавт. обнаружили, что цитокины фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины (IL) 6, IL-1 β выявляются в асцитической жидкости у больных раком желудка с перитонеальным канцероматозом. TNF α индуцирует увеличение экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 мезотелиоцитами, а IL-6 и IL-8 потенцируют подвижность опухолевых клеток и их химиорезистентность [39].

Кроме того, в асцитической жидкости обнаруживаются цитокины CXCL12/CXCR4 и CCL22/CCR4, которые участвуют в миграции, хемотаксисе, адгезии и метастазировании. Взаимодействие хемокинового рецептора опухолевых клеток CXCR4 с лигандом CXCL12, содержащемся в асцитической

жидкости, способствует миграции опухолевых клеток и канцероматозу [30, 40, 41].

В эксперименте доказано, что растворимые факторы роста, такие как VEGF и TGF- β , секретируемые опухолевыми клетками, участвуют в подготовке брюшины к метастазированию, активируя эндотелий сосудов, что ведет к их ремоделированию, называемому преметастатическим ангиогенезом [42, 43].

Анализ белкового спектра асцитической жидкости, направленный на выявление молекул-лигандов, ассоциированных с приобретением опухолевыми клетками способности к инвазии и пролиферации, а также с созданием условий для роста метастатических очагов, открывает возможности для определения прогностических факторов и потенциальных мишеней для таргетного воздействия.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

До настоящего времени не существует эффективных методов лечения перитонеального канцероматоза. Опухоли, сопровождающиеся перитонеальным канцероматозом, нередко устойчивы к системной химиотерапии. Существенной причиной резистентности к системной химиотерапии считают плазма-перитонеальный барьер [44]. Выполнение циторедуктивных операций и внутрибрюшинной химиотерапии возможно не для всех пациентов и не всегда является успешными [5, 45, 46].

В связи с этим в настоящее время для лечения перитонеального канцероматоза отмечается растущий интерес к интраперитонеальной терапии, которая проводится в трех вариантах: гипертермическая интраперитонеальная терапия (ГИТ), неoadъювантная гипертермическая интраперитонеальная терапия и интраперитонеальная аэрозольная химиотерапия под давлением [47]. При комбинации хирургического вмешательства и ГИТ с профилактической целью трехлетний уровень смертности составил 32%, тогда как в контрольной группе – 55% [48]. F. Tajik и соавт. полагают, что гипертермическая интраперитонеальная терапия в сочетании с системной терапией дает преимущества в выживаемости пациентов [49]. Используют персонализированную системную и внутрибрюшинную химиотерапию у больных с раком желудка и перитонеальным канцероматозом, основанную на определении уровня экспрессии восьми генов в первичной опухоли, лимфатических узлах и метастазах в брюшину [50].

С учетом существенной значимости влияния опухолевого микроокружения в развитии и прогрессировании перитонеального канцероматоза большое внимание уделяют оптимизации иммунотерапии.

Выполнение полноэкзомного секвенирования и полнотранскриптомного секвенирования позволило выявить два основных молекулярных подтипа перитонеального канцероматоза: резистентный к химиотерапии «мезенхимо-подобный» и чувствительный – «эпителиально-подобный». R.B. Wang и соавт. выявили, что в группе с «мезенхимо-подобным» подтипом была обнаружена высокая экспрессия потенциальных мишеней для иммунотерапии, таких как TIM-3, галектин-9, VISTA и TGF- β [22]. В последнее время большое внимание уделяется исследованию значения клаудина 18 в определении показаний к иммунотерапии метастатического рака желудка [31–34].

Внутрибрюшинная иммунотерапия также направлена на повышение эффективности лечения. В 2009 г. был одобрен для клинического применения катумаксмаб, являющийся трифункциональным биспецифическим (анти-ЕрСМ $\times$ анти-CD3) антителом.

Химиорезистентность очагов канцероматоза связывают с особенностями опухолевого микроокружения в метастазах. Н. Peng и соавт. обнаружили, что в случаях нечувствительности опухоли к химиотерапии обнаруживается сочетание более высокого уровня инфильтрации макрофагами C1Q+ с низким уровнем инфильтрации Т-лимфоцитами GZMA+ в микроокружении в очагах канцероматоза [29].

Для увеличения эффективности внутрибрюшинной терапии на мышиных моделях канцероматоза брюшины разрабатывается метод с применением конструкции CAR-Т-клеток (M28z1XXPD1DNR), позволяющий достигнуть более продолжительной выживаемости в сравнении с системным введением [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз при раке желудка является одним из самых неблагоприятных вариантов течения опухолевой болезни. Несмотря на усилия в изучении молекулярно-генетических характеристик опухолевых клеток, обуславливающих перитонеальный канцероматоз, состава асцитической жидкости, особенностей иммунно-воспалительных реакций, разработке новых комбинированных схем местной и системной терапии, до сих пор нет эффективных способов прогнозирования и терапии перитонеального канцероматоза. Во многом это обусловлено недостаточностью понимания механизмов развития канцероматозной генерализации в брюшной полости.

Среди гипотез, предполагающих механизмы развития перитонеального канцероматоза, отсутствуют объясняющие, каким образом опухолевые клетки теряют связь с соседними клетками и с матриксом и становятся способными автономно существовать

в асцитической жидкости. Матрикс-независимое существование изучалось D.K. Lee и соавт. и было названо адгезивно-флюидным переходом. В модельной системе были обнаружены гены, обуславливающие возникновение этих свойств. Однако оценка экспрессии этих генов в циркулирующих опухолевых клетках при раке молочной железы, выполненная нами методом секвенирования отдельных клеток, показала низкий процент циркулирующих опухолевых клеток с экспрессией этих генов (неопубликованные данные). Это может свидетельствовать о том, что интравазация с появлением матрикс-независимых циркулирующих опухолевых клеток может осуществляться без участия активации этих генов [52].

Как нам представляется, именно матрикс-независимость опухолевых клеток является ключевой и определяет саму вероятность развития перитонеального канцероматоза. Описание молекулярной основы матрикс-независимости позволило бы не только прогнозировать риск развития перитонеального канцероматоза при раке желудка, но и выявить мишени для терапии. Соответствующие маркеры возможно определять в биопсийном материале первичной опухоли.

Кроме этого, выявленные молекулы могут служить мишенями для таргетного воздействия. Результаты исследований, направленных на выявление ключевых молекул, ассоциированных с приобретением матрикс-независимости и адгезивно-флюидным переходом, могут послужить для разработки новой таргетной терапии перитонеального канцероматоза при раке желудка.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.
2. Shigenobu T., Ohtsuka T., Hanawa R., Sakamaki H., Yoshizu A., Tajima A. Prognostic impact of visceral pleural invasion in resected solitary lung metastases from gastric cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2023;20;29(6):279–286. DOI: 10.5761/atcs.0a.23-00032.
3. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74:229–263. DOI: 10.3322/caac.21834.
4. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J. Clin.* 2025;75:10–45. DOI: 10.3322/caac.21871.
5. Chia D.K.A., Gwee Y.X., Sundar R. Resistance to systemic immune checkpoint inhibition in the peritoneal niche. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2022;10(6):e004749. DOI: 10.1136/jitc-2022-004749.

6. Guan G., Li Z., Wang Q., Ying X., Shan F., Li Z. Risk factors associated with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer in staging laparoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2022;12:955181. DOI: 10.3389/fonc.2022.955181.
7. Szor D.J., Pereira M.A., Ramos M.F.K.P., Nigro B.C., Dias A.R., Rebeiro U. Jr. et al. Peritoneal recurrence in gastric cancer after curative gastrectomy: Risk factors and predictive score model. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2025;29(1):101850. DOI: 10.1016/j.gassur.2024.10.005.
8. Rijken A., Lurvink R.J., Luyer M.D.P., Nieuwenhuijzen G.A.P., van Erning F.N., van Sandick J.W. et al. The burden of peritoneal metastases from gastric cancer: a systematic review on the incidence, risk factors and survival. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(21):4882. DOI: 10.3390/jcm10214882.
9. Díaz Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L., García Gómez de Las Heras S., Fernández Aceñero M.J. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? Laurén classification, inflammatory infiltration and other current topics in gastric cancer diagnosis and prognosis. *Histol. Histopathol.* 2021;36(6):587–613. DOI: 10.14670/HH-18-309.
10. Guan G., Li Z., Wang Q., Ying X., Shan F., Li Z. Risk factors associated with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer in staging laparoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2022;12:955181. DOI: 10.3389/fonc.2022.955181.
11. Li C., Oh S.J., Kim S., Hyung W.J., Yan M., Zhu Z.G. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology.* 2009;77(3):197–204. DOI: 10.1159/000236018.
12. Nakayama I. Therapeutic strategy for scirrhous type gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2025;55(8):860–870. DOI: 10.1093/jjco/hyaf081.
13. Van Baal J.O., Van de Vijver K.K., Nieuwland R., van Noorden .C.J., van Driel W.J., Sturk A. et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell.* 2017;49(1):95–105. DOI: 10.1016/j.tice.2016.11.004.
14. Li Y., Zheng Y., Huang J., Nie R.C., Wu Q.N., Zuo Z. et al. CAF-macrophage crosstalk in tumour microenvironments governs the response to immune checkpoint blockade in gastric cancer peritoneal metastases. *Gut.* 2025. 6;74(3):350–363. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-333617.
15. Gaballah A.H., Algazzar M., Kazi I.A., Badawy M., Guys N.P., Mohamed E.A.S. et al. The peritoneum: anatomy, pathologic findings, and patterns of disease spread. *RadioGraphics.* 2024;44(8):e230216. DOI: 10.1148/rg.230216.
16. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr. Drug. Discov. Technol.* 2009;6(1):72–81. DOI: 10.2174/157016309787581084.
17. Souza B.D.S., Bonamigo R.R., Viapiana G.L., Cartell A. Signet ring cells in carcinomatous lymphangitis due to gastric adenocarcinoma. *An. Bras. Dermatol.* 2020;95(4):490–492. DOI: 10.1016/j.abd.2019.12.004.
18. Otsuka N., Shirayama K. A case of gastric cancer with pulmonary carcinomatous lymphangitis and disseminated carcinomatosis of the bone marrow responding to s-1 plus cisplatin chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2023;50(12):1319–1321.
19. Андрюхова Е.С., Крахмаль Н.В., Таширева Л.А., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. Системный канцероматозный лимфангит из невыявленного первичного очага, имитирующий поражение легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (случай из практики). *Сибирский онкологический журнал.* 2023;22(5):180–189. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-180-189.
20. Завьялова М.В., Завьялов А.В., Пудова Е.С., Куценко И.Г., Егунова М.А., Кляус К.А. и др. Генерализованное лимфогенное метастазирование с поражением паренхиматозных органов при раке желудка (случай из практики). *Сибирский онкологический журнал.* 2025;24(1):189–198. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-189-198.
21. Zhao J.J., Ong C.J., Srivastava S., Chia D.K.A., Ma H., Huang K. et al. Spatially resolved niche and tumor microenvironmental alterations in gastric cancer peritoneal metastases. *Gastroenterology.* 2024;167(7):1384–1398.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.08.007.
22. Wang R., Song S., Harada K., Ghazanfari Amlashi F., Badgwell B., Pizzi M.P. et al. Multiplex profiling of peritoneal metastases from gastric adenocarcinoma identified novel targets and molecular subtypes that predict treatment response. *Gut.* 2020;69(1):18–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318070.
23. Ma J., Shen H., Kapesa L., Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2016;11:2959–2964.
24. Thrift A.P., Wenker T.N., El-Serag H.B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2023;20:338–349. DOI: 10.3892/ol.2016.4337.
25. Han X., Zhou Z., Fei L., Sun H., Wang R., Chen Y. et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature.* 2020;581(7808):303–309. DOI: 10.1038/s41586-020-2157-4.
26. Wang R., Dang M., Harada K., Han G., Wang F., Pool Pizzi M. et al. Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma. *Nat. Med.* 2021;27(1):141–151. DOI: 10.1038/s41591-020-1125-8.
27. Fang Y., Dou R., Huang S., Han L., Fu H., Yang C. et al. LAMC1-mediated preadipocytes differentiation promoted peritoneum pre-metastatic niche formation and gastric cancer metastasis. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(7):3082–3101. DOI: 10.7150/ijbs.70524.
28. Huang X.Z., Pang M.J., Li J.Y., Chen H.Y., Sun J.X., Song Y.X. et al. Single-cell sequencing of ascites fluid illustrates heterogeneity and therapy-induced evolution during gastric cancer peritoneal metastasis. *Nat. Commun.* 2023;14(1):822. DOI: 10.1038/s41467-023-36310-9.
29. Peng H., Jiang L., Yuan J., Wu X., Chen N., Liu D. et al. Single-cell characterization of differentiation trajectories and drug resistance features in gastric cancer with peritoneal metastasis. *Clin. Transl. Med.* 2024;14(10):e70054. DOI: 10.1002/ctm2.70054.
30. Ng D., Cyr D., Khan S., Dossa F., Swallow C., Kazazian K. Molecular mechanisms of metastatic peritoneal dissemination

- in gastric adenocarcinoma. *Cancer and Metastasis Review*. 2025;44(2):50. DOI: 10.1007/s10555-025-10265-3.
31. Shitara K., Xu R.H., Ajani J.A., Moran D., Guerrero A., Li R. et al. Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Gastric. Cancer*. 2024;27:1058–1068. DOI: 10.1007/s10120-024-01518-1.
 32. Cao W., Xing H., Li Y., Tian W., Song Y., Jiang Z. et al. Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy. *Biomark. Res*. 2022;10:38. DOI: 10.1186/s40364-022-00385-1.
 33. Inamoto R., Takahashi N., Yamada Y. Claudin18.2 in advanced gastric cancer. *Cancers*. 2023;15:5742. DOI: 10.3390/cancers15245742.
 34. Shah M.A., Shitara K., Ajani J.A., Bang Y.J., Enzinger P., Ilsonet D. et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat. Med*. 2023;29:2133–2141. DOI: 10.1038/s41591-023-02465-7.
 35. Chen X.J., Wei C.Z., Lin J., Zhang R.P., Chen G.M., Li Y.F. et al. Prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Biomedicines*. 2023;11:2003. DOI: 10.3390/biomedicines11072003.
 36. Miro M., Vives R., Farran L., Secanella L., Varela M., Baixeras N. et al. Utility of molecular analysis of peritoneal fluid in staging laparoscopy of advanced esophagogastric junction and gastric cancer prior to neoadjuvant treatment. *J. Gastrointest. Cancer*. 2023;54(2):651–661. DOI: 10.1007/s12029-022-00846-8.
 37. Pinheiro J.L., Duarte L., Santos A.J., Tojal A., Canhoto C., Ferreira M. et al. Predicting peritoneal carcinomatosis in locally advanced gastric cancer: the significance of tumor markers in the peritoneal washing. *J. Gastrointest. Cancer*. 2024;55(1):427–434. DOI: 10.1007/s12029-023-00984-7.
 38. Allan Z., Witts S., Wong D.J., Lee M.M., Tie J., Tebbutt N.C. et al. Peritoneal Tumor DNA as a Prognostic Biomarker in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis. Oncol*. 2024;8:e2300546. DOI: 10.1200/PO.23.00546.
 39. Kersy O., Loewenstein S., Lubezky N., Sher O., Simon N.B., Klausner J.M. et al. Omental Tissue-Mediated Tumorigenesis of Gastric Cancer Peritoneal Metastases. *Front. Oncol*. 2019;18:9:1267. DOI: 10.3389/fonc.2019.01267.
 40. Daniel S.K., Seo Y.D., Pillarisetty V.G. The CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis as a mechanism of immune resistance in gastrointestinal malignancies. *Semin. Cancer Biol*. 2020;65:176–188. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.12.007.
 41. Qin Y., Wang F., Ni H., Liu Y., Yin Y., Zhou X. et al. Cancer-associated fibroblasts in gastric cancer affect malignant progression via the CXCL12-CXCR4 axis. *J. Cancer*. 2021;12(10):3011–3023. DOI: 10.7150/jca.49707.
 42. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А. и др. Уровень факторов неоангиогенеза в патологических тканях больных раком желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):81–86.
 43. Ito Y., Sun T., Tawada M., Kinashi H., Yamaguchi M., Katsuno T. et al. Pathophysiological mechanisms of peritoneal fibrosis and peritoneal membrane dysfunction in peritoneal dialysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(16):8607. DOI:10.3390/ijms25168607.
 44. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Peritoneal-plasma barrier. *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*. 1996;82:53–63.
 45. Ишмуратова К.Р., Ганцев К.Ш. Новые взгляды на патогенез и диагностику перитонеального канцероматоза. *Креативная хирургия и онкология*. 2022;12(4):328–336. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-4-328-336.
 46. Brandl A., van Sandick J.W. Treatment of gastric cancer peritoneal metastases: role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br. J. Surg*. 2024;111(7):znae149. DOI: 10.1093/bjs/znae149.
 47. Krell M., Ranjbar S., Gitlin S., Alvarez Vega D.R., Wilson R., Thrasher K. et al. Evolution in the surgical management of gastric cancer peritoneal metastases. *Cancers*. 2024;17(1):100. DOI: 10.3390/cancers17010100.
 48. Stefano M., Perrina D., Vallicelli C., Ansaloni L., Fugazzola P., Cocolini F. et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis of gastric origin using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Gastrointest. Surg*. 2024;28(7):1185–1193. DOI: 10.1016/j.gassur.2024.04.007.
 49. Tajik F., Eyob B., Khan A.M., Radhakrishnan V.K., Senthil M. Iterative intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *Cancers*. 2025;17(2):289. DOI: 10.3390/cancers17020289.
 50. Markovich V.A., Tuzikov S.A., Rodionov E.O., Popova N.O., Tsyganov M.M., Miller S.V. et al. Gene expression profile-guided personalized intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer peritoneal carcinomatosis. *World J. Oncol*. 2024;15(2):298–308. DOI: 10.14740/wjon1578.
 51. Restle D., Amador-Molina A., Misawa K., Banerjee S., Ku G., Adusumilli P.S. Intraperitoneal CAR T-cell therapy for peritoneal carcinomatosis from gastroesophageal cancer: preclinical investigations to a phase I clinical trial (NCT06623396). *J. Immunother. Cancer*. 2025;13(9):e012292. DOI: 10.1136/jitc-2025-012292.
 52. Lee D.K., Oh J., Park H.W., Gee H.Y. Anchorage dependence and cancer metastasis. *J. Korean Med. Sci*. 2024;39(19):e156. DOI:10.3346/jkms.2024.39.e156.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн обзора. Завьялов А.В., Неклюдов А.А., Белоусова О.А., Письменный Д.С. – сбор и анализ литературы.

Информация об авторах

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

Завьялов Александр Васильевич – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

Неклюдов Алексей Андреевич – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, neklyudov.aa@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2133-5064>

Белоусова Ольга Александровна – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, belousova.oab@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6082-6136>

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

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

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

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

Поступила в редакцию 11.10.2025;
одобрена после рецензирования 23.10.2025;
принята к публикации 30.10.2025

УДК 616.831-005.1-005.4-073.756.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-150-160>

Мультимодальная магнитно-резонансная томография головного мозга в оценке реабилитационного потенциала у пациентов после перенесенного ишемического инсульта

Куражов А.П.¹, Алифирова В.М.¹, Королёва Е.С.¹, Дегтярев И.Ю.¹, Лойко Ю.Н.²,
Кучерова К.С.¹, Суханова К.С.¹, Завадовская В.Д.¹

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

² Лечебно-диагностический центр (ЛДЦ) Медицинского института им. Березина Сергея (МИБС)
Россия, 634063, г. Томск, ул. Мичурина, 105

РЕЗЮМЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения являются важной медико-социальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. Основу разработки инновационных подходов ускоренной реабилитации лиц после перенесенного ишемического инсульта составляет исследование нейропластичности с использованием методов современной нейровизуализации, таких как мультимодальная магнитно-резонансная томография (МРТ).

Представлен обзор литературы, в котором рассматриваются диагностические возможности различных компонентов мультипараметрической МРТ, таких как функциональная МРТ, ASL-MPT и диффузионно-тензорная МРТ, включая их потенциальные преимущества и недостатки применительно к оценке реабилитационного потенциала у пациентов после перенесенного ишемического инсульта. Показано, что данные компоненты мультипараметрической МРТ могут быть успешно использованы для изучения механизмов нейропластичности и определения ответа на терапию в ходе реабилитационных мероприятий у пациентов после ишемического инсульта. Обозначены проблемные аспекты активного внедрения мультипараметрической МРТ в широкую клиническую практику, главными из которых являются отсутствие глубоких знаний о диагностических возможностях того или иного компонента данной технологии в конкретной клинической ситуации, сложность ее использования и недостаточная емкость доказательной научной базы.

Ключевые слова: ишемический инсульт, мультимодальная магнитно-резонансная томография, нейропластичность, реабилитация

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

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

Для цитирования: Куражов А.П., Алифирова В.М., Королёва Е.С., Дегтярев И.Ю., Лойко Ю.Н., Кучерова К.С., Суханова К.С., Завадовская В.Д. Мультимодальная магнитно-резонансная томография головного мозга в оценке реабилитационного потенциала у пациентов после перенесенного ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):150–160. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-150-160>.

Multimodal magnetic resonance imaging of the brain at different stages of rehabilitation after ischemic stroke

Kurazhov A.P.¹, Alifirova V.M.¹, Koroleva E.S.¹, Degtyarev I.Yu.¹, Loiko Yu.N.², Kucheroва K.S.¹, Sukhanova K.S.¹, Zavadovskaya V.D.¹

¹ Siberian State Medical University

² Moscovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² Treatment and Diagnostic Center, Dr. Berezin Medical Institute

105 Michurin St., 634063 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Stroke is an important medical and social problem in the world and in the Russian Federation, which is due to high rates of morbidity, mortality, and disability. The basis for the development of innovative approaches to the accelerated rehabilitation of individuals after an ischemic stroke is the study of neuroplasticity using modern neuroimaging methods, such as multimodal magnetic resonance imaging (MRI).

The present literature review describes diagnostic capabilities of different multimodal MRI modalities, such as functional MRI (fMRI), ASL MR perfusion, and diffusion tensor MRI, including their advantages and drawbacks in assessing rehabilitation potential of patients after ischemic stroke. These MRI modalities can be successfully utilized to study the mechanisms of neuroplasticity and identify reliable markers of a response to therapy in context of rehabilitation measures in stroke patients.

It was shown that broad implementation of multimodal MRI in clinical practice is hindered by a lack of profound knowledge about its diagnostic capabilities in certain clinical settings, complexity of its use, and insufficient evidence base.

Keywords: acute cerebrovascular accident, functional magnetic resonance imaging, neuroplasticity, rehabilitation

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: Kurazhov A.P., Alifirova V.M., Koroleva E.S., Degtyarev I.Yu., Loiko Yu.N., Kucheroва K.S., Sukhanova K.S., Zavadovskaya V.D. Multimodal magnetic resonance imaging of the brain at different stages of rehabilitation after ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):150–160. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-150-160>.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой огромную медико-социальную проблему современного общества. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают лидирующие позиции среди заболеваний нервной системы как в мире в целом, так и в Российской Федерации, являясь ведущей причиной смертности и тяжёлой инвалидизации пациентов. Ежегодно в России регистрируется более 450 тыс. новых случаев инсульта, а ежегодная смертность от инсульта составляет 374 случая на 100 тыс. населения. При этом в острый период инсульта, длящийся 28 сут с момента его клинической манифестации, летальность достигает 35%, однако в течение последующего года она увеличивается еще на 15% [1–3].

Первичная утрата трудоспособности у лиц, перенесших острую церебральную ишемию, по данным различных авторов, достигает 40% [4, 5]. Таким образом, проблема совершенствования медицинской помощи пациентам с данным заболеванием находится в числе наиболее актуальных научно-практических проблем современной медицины. Вместе с тем своевременно начатая реабилитация и многосторонняя оценка анатомических и функциональных изменений в ткани головного мозга пациентов, перенесших ОНМК, позволяет уменьшить тяжесть неврологического дефицита и улучшить их социально-бытовую адаптацию [6].

Согласно современным представлениям, неврологический дефицит у пациентов с инсультом головного мозга обусловлен как необратимыми очаговыми повреждениями ткани мозга, развивающимися в

рамках инфаркта, так и изменениями в периинфарктных зонах в виде структурных и функциональных нарушений проводящих путей. При этом степень поражения проводящих путей головного мозга является более сильным предиктором исходов лечения пациентов и восстановления их функционального статуса по сравнению с размерами очага инфаркта или исходным функциональным статусом. Это обусловлено тем, что в ответ на повреждение в головном мозге человека начинают активизироваться процессы его структурной перестройки и функциональной реорганизации, касающиеся, прежде всего, проводящих путей [7].

Научные достижения последних десятилетий свидетельствуют о том, что ключевую роль в процессах восстановления ткани головного мозга после острой церебральной ишемии играют механизмы нейропластичности [6, 8]. Нейропластичность — это способность различных отделов центральной нервной системы к структурной и функциональной реорганизации, в том числе к качественным и количественным нейрональным перестройкам, изменениям нейрональных связей и глиальных элементов, позволяющим реализовывать адаптивные ответы [9, 10].

Высоким уровнем нейропластичности обладает кора головного мозга. Восстановление моторных, сенсорных и когнитивных функций у пациентов после ишемического инсульта в значительной степени связано именно с реорганизацией нейронных сетей, а также с изменениями в силе и количестве образующихся синаптических связей [11]. Эта реорганизация была впервые показана еще в 1991 г. при выполнении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). В дальнейшем с помощью ПЭТ и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) были неоднократно продемонстрированы изменения в обоих полушариях головного мозга на всех стадиях ОНМК, обусловленные нейропластичностью [12].

Наряду с функциональной пластичностью, подразумевающей восстановление определенных функциональных возможностей ткани головного мозга, особенный интерес представляет структурная нейропластичность. Она обусловлена тем, что аксональная дегенерация в областях, структурно связанных с участком поражения, является триггером для развития новых синапсов с денервированными нейронами, что, вероятно, обуславливает восстановление моторных функций у пациентов. Несмотря на прогресс в изучении нейропластичности, соотношения и взаимосвязи между функциональной реорганизацией и структурными изменениями, протекающими в центральной нервной системе после ОНМК, все еще до конца не изучены [13]. Вместе с тем глубокое

понимание механизмов нейропластичности проводящих путей головного мозга в будущем позволит прогнозировать исход ишемического инсульта и эффективность реабилитационных мероприятий у каждого конкретного больного.

Несмотря на то, что в настоящее время значение структурной целостности проводящих путей головного мозга в процессе восстановления двигательных функций после ОНМК остается во многом не ясным и недостаточно освещенным в отечественной и зарубежной литературе, в последние годы все большее внимание исследователей начал привлекать поиск маркеров структурно-функционального состояния проводящих путей головного мозга, способных выступать в роли индикаторов реабилитационного потенциала пациентов, перенесших ишемический инсульт.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Использование современных методов нейровизуализации позволяет получать широкий спектр диагностической информации, необходимой для оценки состояния мозговой ткани на различных этапах ОНМК, включающий определение ее жизнеспособности, прогнозирование рисков геморрагической трансформации ишемического инсульта, а также естественную эволюцию нейропластичности, нейродегенерации и процессов диашизиса, викариации и растормаживания [5, 8]. Также на основе методов нейровизуализации созданы и используются прогностические модели, позволяющие предсказывать эффективность результатов лечения ОНМК и определять реабилитационный потенциал у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

На сегодняшний день приоритетные позиции в решении вышеперечисленных задач принадлежат МРТ. Эволюция данного метода — от МРТ-ангиографии сосудов головного мозга (включая ангиографию с контрастным усилением) до МР-исследований тканевой перфузии с помощью эндогенных (ASL (Arterial spin labeling), BOLD (Blood oxygenation level dependent)) и экзогенных маркеров (препараты гадолиния), а также методик с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), ADC (Apparent diffusion coefficient), трактографии, спектроскопии и исследований с функциональными пробами — позволила значительно повысить его диагностический потенциал [14].

Другим достоинством МРТ является возможность проведения многократных исследований всего головного мозга, что делает ее идеальной модаль-

ностью для исследований нейропластичности на уровне связанных нейронных проводящих путей на большом протяжении [15]. В настоящее время структурные и функциональные изменения после инсульта широко исследуются с помощью фМРТ, диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) [12] и МРТ с контрастированием. Вместе с тем разрозненное использование современных МР-технологий не позволяет всесторонне изучать структурные и функциональные изменения в головном мозге у больных после перенесенного ишемического инсульта, в связи с чем в последнее время в большинстве исследований используется комплексный подход с привлечением различных МР-модальностей.

В связи с этим на сегодняшний день именно мультимодальная МР-диагностика приобретает ведущее значение в оценке состояния головного мозга у пациентов после перенесенного ОНМК [16–19], поскольку с помощью данного подхода возможно получение огромного количества информации о тяжести и стадии инсульта [16]. Так, по мнению К. Atchaneeyasakul и соавт. [20], мультимодальная МРТ благодаря более точной идентификации поражения головного мозга после инсульта и отличному пространственному разрешению остается наиболее оптимальным методом оценки морфофункционального состояния головного мозга у пациентов с острым ишемическим инсультом.

В других исследованиях было показано, что от результатов мультимодальной МРТ могут зависеть исходы тромболитической и эндоваскулярной терапии у пациентов с подтипом ишемического инсульта, при котором перед сном не выявляется никакой неврологической симптоматики, а после пробуждения определяется неврологический дефицит. Более того, возможно, что именно мультимодальная МРТ станет лучшим методом нейровизуализации, дающим необходимую информацию для принятия решения о стратегиях лечения ишемического инсульта.

Исходя из этого, на основе результатов мультимодальной МРТ в 2020 г. Н. Lee и соавт. [21] разработали и представили полностью автоматизированный алгоритм сегментации основных зон ишемического инсульта, показав, что данный алгоритм, обеспечивающий быструю и надежную обработку клинической информации, может быть использован для принятия решения о применении или отказе от реперфузионной терапии. Все это свидетельствует о том, что мультимодальная МРТ может явиться одним из лучших лучевых методов определения реабилитационного потенциала у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и может активно влиять на стратегию и тактику их лечения [7, 16].

ВОЗМОЖНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ

Функциональная МРТ – это неинвазивный метод нейровизуализации, используемый для обнаружения изменений биоактивности различных мозговых структур. Функциональная МРТ основана на регистрации различий в магнитных свойствах оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, соотношения которых в мозговом веществе изменяются в зависимости от локальных изменений кровотока, вызванного нейрональной активностью. Таким образом, на построение фМР-томограмм оказывает влияние зависимость МР-сигнала от степени насыщенности мозгового вещества кислородом крови (blood oxygenation level dependent, BOLD). Когда нейроны какой-либо области мозга становятся активными, кровоток в ней увеличивается для удовлетворения повышенной потребности функционирующих нейронов в кислороде. Это позволяет регистрировать и количественно оценивать нейрональную активность в ответ на какой-либо стимул, используя BOLD-феномен в качестве показателя нейрональной активности.

Поскольку фМРТ не несет лучевой нагрузки, не требует введения контрастных веществ, является неинвазивной и в настоящее время признана одним из оптимальных лучевых методов оценки структурно-функционального состояния проводящих путей головного мозга, она представляет собой идеальную лучевую модальность для клинических исследований ишемического инсульта и его последствий [11]. Измерения, проводимые в рамках фМРТ, могут предоставлять качественную и количественную информацию о состоянии оставшихся после инсульта нейронов, находящихся в процессе восстановления, включая динамический мониторинг степени активации различных зон коры головного мозга и изменения их объема [15].

Такого же мнения придерживаются и Х. Хiao и соавт. [22] и J. Lui и соавт. [23], которые считают, что фМРТ является перспективным методом количественной оценки предикторов восстановления головного мозга после ишемического инсульта. Это подтверждается результатами работы С. W. Wu и соавт. [24], которые, исследуя пациентов после ишемического инсульта с помощью фМРТ, определили, что состояние их основных проводящих путей в значительной степени обуславливает успешность их реабилитации и в дальнейшем может служить нейрореабилитационным индикатором эффективности проведенного лечения.

Во многих других современных исследованиях также показан высокий потенциал фМРТ, используемой в совокупности с другими диагностическими

подходами, в прогнозировании исходов ишемического инсульта. Так, по результатам J. Du и соавт. [25], прогностическая модель, включающая результаты фМРТ, проведенной на ранних этапах ОНМК, позволила в долгосрочной перспективе прогнозировать степень восстановления двигательной активности после ишемического инсульта. При этом лучший результат восстановления моторных функций статистически значимо коррелировал с меньшими начальными моторными нарушениями, меньшей степенью повреждения кортикоспинального тракта (КСТ), начальным присутствием моторно-вызванных потенциалов, а также более сильной исходной активацией моторной коры.

Включение данных фМРТ в многофакторный анализ улучшало точность прогнозирования исходов ишемического инсульта по сравнению только с клиническими и нейрофизиологическими оценками [25]. Это объяснимо тем, что первоначально для компенсации функции пораженной области головного мозга во время его восстановления активируются новые проводящие пути, что по данным фМРТ проявляется повышением МР-сигнала, интенсивность которого зависит от степени насыщения крови кислородом (BOLD). При этом у пациентов после ишемического инсульта во время выполнения задачи обычно наблюдается более сильное повышение МР-сигнала в зоне интереса, чем в контрольной группе, представленной здоровыми добровольцами. Впоследствии интенсивность МР-сигнала в зоне интереса снижается до базового уровня, поскольку проводящие пути становятся более эффективными, как и в процессе обучения, обычно наблюдаемом во время развития головного мозга в норме [11].

Немалый интерес для современной клинической неврологии представляют новые научные данные, полученные с помощью фМРТ, о динамике восстановления моторных функций у пациентов после ишемического инсульта. По результатам этих исследований было установлено, что в течение 24 ч после ишемического инсульта в ЦНС появляется реорганизованная моторная сеть, позволяющая обойти поврежденные проводящие пути посредством активации альтернативных путей. Было показано, что реорганизация поврежденного полушария и восстановление нейрональной активности вокруг зоны поражения являются следующим важным этапом реабилитации, на котором поддерживается активность этих новых, но менее эффективных связей [11]. Также и в другом исследовании на основании результатов фМРТ, проведенной пациентам после ОНМК, были показаны динамические изменения нейрональной активности в зонах головного мозга,

смежных с областями инфаркта. Таким образом, и реабилитационные мероприятия должны быть направлены на интенсификацию активации данных зон, в которых идут процессы функциональной реорганизации [7].

В ряде исследований с использованием фМРТ их авторы описывают прогрессирование восстановления двигательных функций в единственной временной точке после инсульта, обычно через 3–6 мес [11]. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения активности нервной ткани и регионального церебрального кровотока после инсульта происходят в обоих полушариях, следовательно, для отслеживания процессов их восстановления требуются длительные исследования в динамике, которые обычно начинаются в первые несколько недель после клинической манифестации инсульта и продолжаются от нескольких месяцев до 1 года после нее. Поэтому фМРТ у таких пациентов целесообразно проводить по меньшей мере в острой стадии, а затем через 3 нед и через 6 мес.

В то же время необходимо отметить, что систематические исследования головного мозга с помощью фМРТ, в которых охватываются временные промежутки как в ранние, так и различные отсроченные периоды после ОНМК у одних и тех же пациентов, отсутствуют. Это актуализирует необходимость исследований, учитывающих вышесказанное, для более глубокого понимания процессов восстановления нервной ткани и качественной систематизации информации, получаемой с помощью фМРТ.

Другой точкой приложения фМРТ является изучение цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у больных, перенесших ишемический инсульт. Цереброваскулярная реактивность – это способность сосудов головного мозга расширяться или сужаться в ответ на внешние или внутренние воздействия. Оценка ЦВР имеет важное значение для выявления латентной недостаточности мозгового кровообращения и глубины дезадаптации мозга в экстремальных условиях [26]. Цереброваскулярная реактивность, наряду с такими традиционными параметрами, как скорость и объем мозгового кровотока (CBF и CBV соответственно), является одним из наиболее ценных показателей состояния церебрального кровоснабжения и предоставляет важную информацию о сосудистых резервах [24]. Измерение ЦВР помогает оценивать нейроваскулярное разобщение, проявляющееся ложноотрицательной или ложноположительной активацией коры головного мозга на задачи при фМРТ. Установлено, что оценка ЦВР может помочь оптимизировать стратегии лечения пациентов с ишемическим инсультом [27].

Таким образом, внедрение в клиническую практику фМРТ может существенно улучшить прогнозирование реабилитационного потенциала пациентов, перенесших ишемический инсульт, и значительно повлиять на алгоритм их восстановительного лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ ASL-MPT В ОЦЕНКЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Для понимания процессов, протекающих в нервной ткани после ОНМК и прогнозирования исходов реабилитационных мероприятий, важное значение имеет оценка состояния коллатерального кровообращения головного мозга. Изучение сосудистых коллатералей головного мозга и определение их функционального состояния имеют чрезвычайно важное значение в оценке выраженности феномена реперфузии, риска развития кровотечений и степени восстановления утраченных мозговых функций.

На сегодняшний день для определения состояния коллатерального кровообращения используются различные модальности медицинской визуализации, включающие ультразвуковые технологии (прежде всего, дуплексное сканирование сонных артерий и транскраниальную доплерографию), а также методы компьютерной томографии и МРТ. Однако традиционные статические МР-технологии оценки кровотока имеют существенные ограничения, в то время как МРТ с маркировкой спинов артериальной крови (arterial spin labeling, ASL), ASL-MPT, позволяет проводить изучение церебральной гемодинамики на качественно более высоком уровне [28, 29].

ASL-MPT – это один из новых методов перфузионной МРТ, основанный на том, что под действием радиочастотных импульсов, подающихся проксимальнее зоны интереса, происходит инверсия спинов атомов водорода, содержащихся в артериальной крови, что в итоге позволяет получать информацию о состоянии перфузии головного мозга, не прибегая к каким-либо вводимым в организм пациента контрастным агентам [29]. На сегодняшний день существует много научных работ, свидетельствующих о важных прикладных аспектах использования ASL-MPT на различных стадиях ишемического инсульта.

Так, в исследовании, выполненном G. Crisi и соавт. [29], показано, что метод ASL-MPT может стать неотъемлемой частью протокола МР-исследования пациентов с инсультом, не получавших лечения в течение 24–36 ч на основании возможности регистрации положительных эффектов реперфузии после реканализации. В другой недавней работе

S.S. Lu и соавт. [28] определили, что изменения перфузионных показателей головного мозга, выявленные с помощью ASL-MPT, коррелировали с результатами реканализации, в связи с чем предложили использовать количественные показатели ASL-MPT в качестве независимого прогностического маркера благоприятных неврологических исходов у пациентов с острым ишемическим инсультом через 90 дней после тромбоэкстракции.

J. Wang и соавт. [22], исследуя возможности ASL-MPT в оценке церебральной перфузии у пациентов с перекрестным диашизом мозжечка, пришли к выводу, что показатель CBF, вычисленный с помощью ASL-MPT, может быть ценным предиктором развития данного состояния у пациентов с супратенториальным инсультом, а риск развития перекрестного диашиза мозжечка статистически значимо связан с нарастанием объема ишемического поражения большого мозга и более высоким исходным баллом по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [29].

Вместе с тем S. Vercluyte и соавт. сделали вывод, что ASL-MPT не следует использовать в качестве рутинной технологии из-за большой продолжительности исследования, несмотря на то, что она позволяет получать ценную информацию для дифференциальной диагностики в конкретных клинических ситуациях, оценивать эффективность лечения на ранних стадиях ишемического инсульта и осуществлять неинвазивную оценку размеров пенумбры [30].

Одной из серьезных проблем, возникающих при лечении пациентов с ОНМК, является геморрагическая трансформация острого ишемического инсульта, развивающаяся после реперфузионной терапии. Таким образом, раннее обнаружение зон гиперперфузии в головном мозге после реперфузионной терапии может позволить снизить риск возникновения данного состояния за счет более тщательно подобранного лечения [31]. В современной литературе имеются исследования, свидетельствующие о том, что гиперперфузия, выявленная по данным ASL-MPT у пациентов с острым ишемическим инсультом после внутривенного тромболизиса или эндоваскулярного вмешательства, может являться надежным предиктором геморрагической трансформации ишемического инсульта.

В 2019 г. J. Lu и соавт. [32] продемонстрировали уникальные возможности ASL-MPT в неинвазивной оценке состояния церебральной гемодинамики, в том числе у пациентов после ишемического инсульта, для чего использовали новую технологию множественных задержек после маркирования протонов – PLD (post-labeling delay). Авторы данного исследо-

вания подчеркивают, что использование PLD-технологии требует индивидуализированного подхода к каждому пациенту, поскольку задержка после маркирования протонов (PLD) должна как можно точнее соответствовать времени, необходимому для того, чтобы маркированные протоны достигли области интереса и в конечном счете сгенерировали МР-сигнал. Если PLD слишком короткая, то весь помеченный болюс может не успеть полностью распределиться по исследуемой ткани мозга, особенно в важных для диагностики областях. Это может привести к значительной локальной потере МР-сигнала. В свою очередь, это может быть ошибочно расценено как следствие гипоперфузии [31].

К возникновению ложно определяемых областей гипоперфузии также могут приводить факторы, связанные с особенностями пациента (например, с наличием у него стеноза отходящих от аорты крупных артериальных стволов), что обуславливает увеличение времени доставки маркированных протонов к области интереса. В этом случае различить ложную и истинную гипоперфузию может быть весьма затруднительно. При использовании технологии PLD также могут наблюдаться артефакты, связанные с особенностями строения Виллизиева круга. Таким образом, PLD является важным параметром, который необходимо корректировать в соответствии с состоянием кровообращения пациента для избегания диагностических ошибок [32].

Подводя итог значимости ASL-MPT, необходимо отметить, что на данный момент эта технология не является общепризнанной методикой, с помощью которой прогнозируется неврологический статус, склонность к геморрагической трансформации и исходы ОНМК. Более того, крупных исследований возможностей ASL-MPT в изучении процессов диализа в головном мозге на сегодняшний день не проведено [33].

Помимо этого, в мировой литературе не уделено достаточного внимания анализу показателя CBF, вычисленного по данным ASL-MPT, как предиктора развития диализа мозжечка. Также на больших выборках пациентов не было показано, что гиперперфузия, выявленная с помощью ASL-MPT, может служить предиктором геморрагической трансформации ишемического инсульта, не решена проблема длительности процедуры ASL-MPT. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований с изучением больших выборок пациентов в ранних и отдаленных временных точках после ОНМК для внедрения технологии ASL-MPT в диагностический алгоритм исследования данной категории пациентов.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФфуЗИОННО-ТЕНЗОРНОЙ МРТ В ОЦЕНКЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Еще одним неинвазивным методом МР-визуализации, используемым у пациентов с перенесенным ОНМК, является диффузионно-тензорная МРТ [34]. Диффузионно-тензорная МРТ – это метод, который позволяет *in vivo* измерять направленность движения молекул воды, предоставляя информацию о степени его анизотропии в различных тканях. На основании анизотропии процессов диффузии, протекающих в тканях ЦНС, ДТ-МРТ позволяет изучать структуру проводящих путей и реконструировать трехмерные изображения комиссуральных, ассоциативных и проекционных трактов [35].

Результаты ДТ-МРТ представляют собой векторные карты, в которых для кодирования направления диффузии молекул воды используется цвет. Чаще всего красным обозначается движение молекул воды «вправо-влево», зеленым – «вперед-назад», синим – «вверх-вниз» [36]. Считается, что ДТ-МРТ (также называемая трактографией) может дать ценную информацию о состоянии как основных проводящих путей, пострадавших вследствие ишемического инсульта, так и путей, обеспечивающих компенсацию утраченных мозговых функций.

Так, R.M. Umarova и соавт. (2017) [33], используя трактографию, выяснили, что большие поражения взаимосвязанных участков коры вызывают крупномасштабную структурную реорганизацию нейронных связей и обуславливают появление разнообразной симптоматики и неврологического дефицита. M.M. Visser и соавт. (2019) [35], исследуя пациентов с острым ишемическим инсультом в течение первой недели после ОНМК, а также через 1 и 3 мес, пришли к выводу о том, что изменения белого вещества головного мозга после ишемического инсульта могут быть локализованным, а не глобальным явлением.

Таким образом, анализ трактов белого вещества по данным ДТ-МРТ является одним из ключевых аспектов изучения процессов состояния ткани головного мозга после ОНМК [37, 38]. Так, при изучении восстановления двигательных нарушений после ишемического инсульта основным исследуемым проводящим путем является КСТ. В последние годы растет количество данных, свидетельствующих о том, что объединение клинических оценок с информацией о целостности КСТ, получаемой с помощью ДТ-МРТ, может повышать точность прогнозирования восстановления моторных функций. Более того, по мнению многих ученых, степень повреждения КСТ на ДТ-МРТ является основным прогностиче-

ским фактором, определяющим степень восстановления двигательной активности после ишемических инсультов [39, 40].

Одной из важнейших количественных величин, отражающих целостность структур головного мозга и их структурно-функциональную организацию, является коэффициент фракционной анизотропии (КФА). Т. Коуата и соавт. [41] показали, что КФА в КСТ может явиться потенциальным маркером восстановления моторных функций конечностей. Данные авторы определили, что с помощью КФА, измеренном в верхнем продольном пучке (ВПП), возможна прогностическая оценка когнитивного состояния пациентов после перенесенного ишемического инсульта. К аналогичным результатам пришли в 2024 г. и L.M. Moura и соавт. [42]. А J. Puig и соавт. в 2019 г. предложили основные стратегии для количественной оценки повреждения КСТ при ишемическом инсульте, которые включали в себя измерение КФА дистальнее области инсульта, измерение количества проходящих через тракт волокон и сравнение изменений состояния КСТ в области инсульта у перенесших его пациентов и состояния КСТ у здоровых добровольцев соответствующего возраста и пола [43].

В настоящее время кроме КСТ с помощью ДТ-МРТ возможно изучение и других трактов ЦНС, но исследований, проведенных в этом направлении, сравнительно немного, хотя их результаты весьма интересные. Так, Z. Keser (2020) и E.L. Meier (2024) [44, 45] анализировали дугообразный пучок (ДП), нижний продольный пучок (НПП), нижний лобно-затылочный пучок (НЛЗП), крючковидный пучок (КП) у пациентов с афазией после левостороннего ишемического инсульта. Авторы пришли к выводу, что ДТ-МРТ может предоставлять ценную клиническую информацию для прогнозирования восстановления речевых функций, а уровень целостности НПП, в частности, является прогностическим маркером глубины восстановления понимания речи.

В этот же период M. Blom-Smink и соавт. (2020) [39], изучая с помощью ДТ-МРТ состояние НПП, НЛЗП, КП, ВПП и среднего продольного пучка (СПП) у той же категории пациентов, что и в предыдущей работе, пришли к аналогичному выводу о влиянии целостности НПП на процессы восстановления функций речи при афазии. Z. Gong и соавт. (2020) [45] также изучали возможности прогнозирования восстановления двигательных функций по данным ДТ-МРТ, но уже в группе пациентов с поражением функций кисти после гипертонического внутримозгового кровоизлияния, и пришли к выводам о том, что данную лучевую технологию можно ис-

пользовать для визуализации повреждения волокон КСТ кисти. Кроме этого, этими же авторами установлено, что реабилитационные мероприятия, проводимые для восстановления функции кисти после гипертонического внутримозгового кровоизлияния, оказались наиболее эффективными у пациентов поврежденным КСТ лишь частично.

Вместе с тем технология ДТ-МРТ, используемая для диагностики последствий инсультов головного мозга, на сегодняшний день не лишена проблемных аспектов, основным из которых является ее зависимость от объема и локализации участков патологических изменений, влияющих на регистрацию, постпроцессорную обработку и представление визуальных данных. Также искажать получаемую информацию о трактах белого вещества может и вторичное расширение ликворных пространств, заполненных спинномозговой жидкостью.

Таким образом, проводя оценку данных ДТ-МРТ, необходимо учитывать искажения типичной анатомии головного мозга после перенесенных ишемических инсультов, а стандартизация этой оценки весьма затруднительна. Это приводит к тому, что несмотря на обнадеживающие перспективы использования ДТ-МРТ в клинической практике, данная технология пока не нашла широкого применения для оценки реабилитационного потенциала у пациентов после ОНМК. Однако несмотря на достаточно высокую распространенность изучения КСТ, другие тракты, такие как ВПП, ДП, НПП, НЛЗП, КП, СПП, у пациентов после ОНМК исследованы недостаточно хорошо. Между тем, исходя из результатов немногочисленных исследований, представленных в литературных источниках, их целостность также может являться потенциальным предиктором степени восстановления мозговых функций, утраченных после инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при обсуждении вопросов лечения пациентов после перенесенного ишемического инсульта становится очевидным, что для оценки нейропластичности головного мозга и, следовательно, реабилитационного потенциала таких пациентов требуется выполнение мультимодальной МРТ. Однако, несмотря на то, что с помощью мультимодальной МРТ возможно выявление предикторов восстановления утраченных после ОНМК мозговых функций, количество масштабных и долговременных научных исследований структурных и функциональных изменений головного мозга после ишемического инсульта на сегодняшний день явно недостаточно для того, чтобы понимать ее место в рутинной клинической практике.

Также не определено клиническое значение каждого из диагностических компонентов мультипараметрической МРТ в конкретной клинической ситуации.

В связи с вышеизложенным следует отметить, что в настоящее время отсутствует общепринятый диагностический алгоритм исследования пациентов, перенесших ишемический инсульт, с помощью мультипараметрической МРТ [16]. Следовательно, разработка доступного алгоритма оценки реабилитационного потенциала у пациентов после ишемического инсульта, включающего мультипараметрическую МРТ, должна явиться целью последующих крупных научных исследований, направленных на более глубокое изучение информативности отдельных модальностей МРТ, их комбинаций друг с другом и с клиническими оценками, параллельно с преодолением проблем внедрения данной лучевой технологии в широкую клиническую практику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Osborne A.G., Zaltsman K.L., Assure M.D. Radiation diagnostics. *Brain*. 2018;248.
2. Campbell B.C.V., De Silva D.A., Macleod M.R. Ischaemic stroke. *Nat. Rev. Dis. Primers* 5. 2019;70. DOI: 10.1038/s41572-019-0118-8.
3. Zhao Y., Zhang X., Chen X., Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2022;49(2):15. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5070.
4. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hacke W. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke*. 2022;17(1):18–29. DOI: 10.1177/174749302111065917.
5. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*. 2021;16(97):S6–S16. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012781.
6. Zhang J., Lu C., Wu X., Nie D., Yu H. Neuroplasticity of Acupuncture for Stroke: An Evidence-Based Review of MRI. *Neural. Plast.* 2021;2021:2662585. DOI: 10.1155/2021/2662585.
7. Guggisberg A.G., Koch P.J., Hummel F.C., Bueteifisch C.M. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin. Neurophysiol.* 2019;130(7):1098–1124. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.004.
8. Hartwigsen G., Volz L.J. Probing rapid network reorganization of motor and language functions via neuromodulation and neuroimaging. *Neuroimage*. 2021;224:117449. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117449.
9. Innocenti G.M. Defining neuroplasticity. *Handb. Clin. Neurol.* 2022;184:3–18. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00001-1. PMID: 35034744.
10. Joy M.T., Carmichael S.T. Encouraging an excitable brain state: mechanisms of brain repair in stroke. *Nat. Rev. Neurosci.* 2021;22(1):38–53. DOI: 10.1038/s41583-020-00396-7.
11. Johnson B.P., Cohen L.G. Applied strategies of neuroplasticity. *Handb. Clin. Neurol.* 2023;196:599–609. DOI: 10.1016/B978-0-323-98817-9.00011-9.
12. Xing Y., Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(10):4218–4231. DOI: 10.1007/s12035-020-02021-1.
13. Włodarczyk L., Cichon N., Saluk-Bijak J., Bijak M., Majos A., Miller E. Neuroimaging techniques as potential tools for assessment of angiogenesis and neuroplasticity processes after stroke and their clinical implications for rehabilitation and stroke recovery prognosis. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2473. DOI: 10.3390/jcm11092473.
14. Bhasin A., Srivastava P., Kumaran S.S. Correlation of DTI-derived measures to therapy-mediated recovery after stroke: preliminary findings. *Neurol. India*. 2021;69(5):1210–1216. DOI: 10.4103/0028-3886.329584.
15. Yang H.E., Kyeong S., Kang H., Kim D.H. Multimodal magnetic resonance imaging correlates of motor outcome after stroke using machine learning. *Neurosci. Lett.* 2021;741:135451. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135451.
16. Ball E.L., Shah M., Ross E., Sutherland R., Squires C., Mead G.E. et al. Predictors of post-stroke cognitive impairment using acute structural MRI neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2023;18(5):543–554. DOI: 10.1177/17474930221120349.
17. Nael K., Yoo B., Salamon N., Liebeskind D.S. Acute ischemic stroke: MR imaging-based paradigms. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2021;31(2):177–192. DOI: 10.1016/j.nic.2021.01.002. PMID: 33902873.
18. Garcia-Esperon C., Raposo N., Seners P., Spratt N., Parsons M., Olivot J.M. Role of neuroimaging before reperfusion therapy. Part 1 – IV thrombolysis – Review. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021;177(8):908–918. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.007.
19. Zhang Y.L., Zhang J.F., Wang X.X., Wang Y., Anderson C.S., Wu Y.C. Wake-up stroke: imaging-based diagnosis and recanalization therapy. *J. Neurol.* 2021;268(11):4002–4012. DOI: 10.1007/s00415-020-10055-7.
20. Atchaneeyasakul K., Liebeskind D.S., Jahan R., Starkman S., Sharma L., Yoo B. et al. UCLA reperfusion therapy investigators. Efficient multimodal MRI evaluation for endovascular thrombectomy of anterior circulation large vessel occlusion. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29(12):105271. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105271.
21. Lee H., Jung K., Kang D.W., Kim N. Fully Automated and real-time volumetric measurement of infarct core and penumbra in diffusion- and perfusion-weighted mri of patients with hyper-acute stroke. *J. Digit. Imaging*. 2020;33(1):262–272. DOI: 10.1007/s10278-019-00222-2.
22. Xiao Z.P., Jin K., Wan J.Q., Lin Y., Pan Y.H., Jin Y.C. et al. Measurement of cerebrovascular reserve by multimodal imaging for cerebral arterial occlusion or stenosis patients: protocol of a prospective, randomized, controlled clinical study. *Trials*. 2020;21(1):49. DOI: 10.1186/s13063-019-3967-2.
23. Liu J., Wang Q., Liu F., Song H., Liang X., Lin Z. et al. Altered functional connectivity in patients with post-stroke memory impairment: A resting fMRI study. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(3):1919–1928. DOI: 10.3892/etm.2017.4751.
24. Wu C.W., Lin S.N., Hsu L.M., Yeh S.C., Guu F., Lee S.H., Chen C.C. Synchrony Between Default-Mode and Sensorimotor Networks Facilitates Motor Function in Stroke Rehabilitation.

- tion: A Pilot fMRI Study. *Front. Neurosci.* 2020;14:548. DOI: 10.3389/fnins.2020.00548.
25. Du J., Yang F., Zhang Z. et al. Early functional MRI activation predicts motor outcome after ischemic stroke: a longitudinal, multimodal study. *Brain Imaging and Behavior.* 2018;12:1804–1813. DOI: 10.1007/s11682-018-9851-y.
 26. Belani P., Kihira S., Pacheco F., Pawha P., Cruciata G., Nael K. Addition of arterial spin-labelled MR perfusion to conventional brain MRI: clinical experience in a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(6):e036785. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-036785.
 27. Wang J., Pan L.J., Zhou B., Zu J.Y., Zhao YX, Li Y. et al. Crossed cerebellar diaschisis after stroke detected noninvasively by arterial spin-labeling MR imaging. *BMC Neurosci.* 2020;21(1):46. DOI: 10.1186/s12868-020-00595-z.
 28. Lu S.S., Cao Y.Z., Su C.Q., Xu X.Q., Zhao L.B., Jia Z.Y. et al. Hyperperfusion on arterial spin labeling MRI predicts the 90-day functional outcome after mechanical thrombectomy in ischemic stroke. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2021;53(6):1815–1822. DOI: 10.1002/jmri.27455.
 29. Crisi G., Filice S., Scoditti U. Arterial spin labeling mri to measure cerebral blood flow in untreated ischemic stroke. *J. Neuroimaging.* 2019;29(2):193–197. DOI: 10.1111/jon.12569.
 30. Verclytte S., Fisch O., Colas L., Vanaerde O., Toledano M., Budzik J.F. ASL and susceptibility-weighted imaging contribution to the management of acute ischaemic stroke. *Insights Imaging.* 2017;8(1):91–100. DOI: 10.1007/s13244-016-0529-y.
 31. Santos L.A., Sullivan B., Kvist O., Jambawalikar S., Mostoufi-Moab S., Raya J.M. et al. Diffusion tensor imaging of the physis: the ABC's. *Pediatr. Radiol.* 2023;53(12):2355–2368. DOI: 10.1007/s00247-023-05753-z.
 32. Lyu J., Ma N., Tian C. et al. Perfusion and plaque evaluation to predict recurrent stroke in symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Stroke and Vascular Neurology.* 2019;4(3):129–134. DOI: 10.1136/svn-2018-000228.
 33. Umarova R.M., Beume L., Reisert M., Kaller C.P., Klöppel S., Mader I. et al. Distinct white matter alterations following severe stroke: Longitudinal DTI study in neglect. *Neurology.* 2017;88(16):1546–1555. DOI: 10.1212/WNL.00000000000003843.
 34. Levashkina I.M., Serebryakova S.V., Efimtsev A. Yu. Diffusion-tensor MRI – the most up-to-date method to research microstructural changes in white matter (publications' review). *Vestnik SPbSU. Series 11. Medicine.* 2016;4:39–54. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.404.
 35. Visser M.M., Yassi N., Campbell B.C.V., Desmond P.M., Davis S.M., Spratt N. et al. White Matter Degeneration after Ischemic Stroke: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Neuroimaging.* 2019;29(1):111–118. DOI: 10.1111/jon.12556.
 36. Egorova-Brumley N., Dhollander T., Khan W., Khlif M.S., Ebaid D., Brodtmann A. Changes in white matter microstructure over 3 years in people with and without stroke. *Neurology.* 2023;100(16):e1664–e1672. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207065.
 37. Lewis A.F., Myers M., Heiser J., Kolar M., Baird J.F., Stewart J.C. Test-retest reliability and minimal detectable change of corticospinal tract integrity in chronic stroke. *Hum. Brain Mapp.* 2020;41(9):2514–2526. DOI: 10.1002/hbm.24961.
 38. Liu J., Wang C., Qin W., Ding H., Guo J., Han T. et al. Corticospinal fibers with different origins impact motor outcome and brain after subcortical stroke. *Stroke.* 2020;51(7):2170–2178. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029508.
 39. Blom-Smink M., Verly M., Spielmann K., Smits M., Ribbers G.M., van de Sandt-Koenderman M.W.M.E. Change in right inferior longitudinal fasciculus integrity is associated with naming recovery in subacute poststroke aphasia. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2020;34(9):784–794. DOI: 10.1177/1545968320940982.
 40. Keser Z., Meier E.L., Stockbridge M.D., Hillis A.E. The role of microstructural integrity of major language pathways in narrative speech in the first year after stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29(9):105078. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105078.
 41. Mochizuki M., Uchiyama Y., Domen K. et al. Associations between stroke outcome assessments and automated tractography fractional anisotropy incorporating age. *Ann. Rehabil. Med.* 2025;49(1):15–22. DOI: 10.5535/arm.240073.
 42. Mahmoud B.E., Mohammad M.E., Serour D.K. What can DTI add in acute ischemic stroke patients? *Egypt J. Radiol. Nucl. Med.* 2019;50:67. DOI: 10.1186/s43055-019-0058-z.
 43. Puig J., Blasco G., Schlaug G. et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology.* 2017;59:343–351. DOI: 10.1007/s00234-017-1816-0.
 44. Keser Z. et al. The role of microstructural integrity of major language pathways in narrative speech in the first year after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2020;29(9). DOI: 1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105078.
 45. Nägele F.L., Petersen M., Mayer C. et al. Longitudinal microstructural alterations surrounding subcortical ischemic stroke lesions detected by free-water imaging. *Hum. Brain Mapp.* 2024;45(8):e26722. DOI: 10.1002/hbm.26722.
 46. Gong Z., Zhang R., Jiang W. et al. Integrity of the hand fibers of the corticospinal tract shown by diffusion tensor imaging predicts hand function recovery after hemorrhagic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021;30(1):105447. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105447.

Информация об авторах

Куражов Алексей Петрович – врач-рентгенолог, д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, kurazhovap@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1316-5421>

Алифирова Валентина Михайловна – врач-невролог, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, v_alifirova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Королёва Екатерина Сергеевна – врач-невролог, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, kattarina@list.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1911-166X>

Дегтярев Илья Юрьевич – врач-рентгенолог, аспирант, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, ilya.degtyarev.4201@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8812-4168>

Лойко Юлия Николаевна – врач-рентгенолог, ЛДЦ, МИБС, г. Томск, loikojulian@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1889-4554>

Кучерова Кристина Сергеевна – врач-невролог, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, kristyajka@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4968-4012>

Суханова Кристина Сергеевна – врач-рентгенолог, отделение компьютерной томографии, клиники СибГМУ, г. Томск, athos227930@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9449-8564>

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

(✉) **Куражов Алексей Петрович**, kurazhovap@mail.ru

Поступила в редакцию 28.10.2025;
одобрена после рецензирования 12.11.2025;
принята к публикации 20.11.2025

УДК 616.94-092

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-161-172>

Современные аспекты отдельных механизмов патогенеза сепсиса

Наумова Л.А., Яллыев М.Б.

Сургутский государственный университет (СурГУ)

Россия, 628412, г. Сургут, ул. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Цель обзора – анализ непрерывно развивающихся и меняющихся представлений о многочисленных взаимосвязанных механизмах патогенеза сепсиса, формирующихся на их основе новых направлениях исследований и потенциальных подходах к лечению. Проведен поиск с использованием ключевых слов в базе данных PubMed релевантных научных публикаций за период после Третьего международного консенсусного определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3).

В обзоре рассматриваются современные представления об основных патофизиологических механизмах развития сепсиса, остающегося актуальной проблемой здравоохранения. Накопленные к настоящему времени данные о различных патофизиологических механизмах сепсиса отражают сложность его патогенеза, обусловленную развитием и сосуществованием большого количества разнообразных патологических реакций с широким перекрытием и взаимодействием различных сигнальных клеточных путей, отвечающих как за выживание, так и гибель клеток. При этом исход процесса определяется тонким балансом развивающихся реакций, в частности, балансом между активацией иммунного ответа и иммуносупрессией. Новые направления исследований патогенеза сепсиса сосредоточиваются не только на механизмах модуляции активности иммунной системы, но и на изучении широкого спектра патофизиологических процессов, ассоциирующихся с развитием синдрома полиорганной недостаточности. Соответственно, идет поиск новых терапевтических стратегий, а с признанием сепсиса гетерогенным синдромом – переход к более персонализированным подходам в его лечении.

Ключевые слова: сепсис, иммуносупрессия, митохондриальная дисфункция, клеточное истощение, эндотелиальная дисфункция, тромбоциты

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

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

Для цитирования: Наумова Л.А., Яллыев М.Б. Современные аспекты отдельных механизмов патогенеза сепсиса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):161–172. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-161-172>.

Modern aspects of separate mechanisms of sepsis pathogenesis

Naumova L.A., Yallyev M.B.

Surgut State University

1 Lenin St., 628412 Surgut, Russian Federation

ABSTRACT

The objective of the review is to analyze the continuously developing and changing ideas about the numerous interrelated mechanisms of sepsis pathogenesis, new research directions and potential approaches to treatment that are formed on their basis. A search was conducted using keywords in the PubMed database of relevant

✉ Наумова Людмила Алексеевна, naumoval@yandex.ru

scientific publications for the period after the Third International Consensus Definition of Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

The review considers modern concepts of the main pathophysiological mechanisms of sepsis development, which remains a pressing health problem. The data accumulated to date on various pathophysiological mechanisms of sepsis reflect the complexity of its pathogenesis, caused by the development and coexistence of a large number of diverse pathological reactions with wide overlap and interaction of various signaling cellular pathways responsible for both cell survival and death. In this case, the outcome of the process is determined by the delicate balance of developing reactions, in particular the balance between activation of the immune response and immunosuppression. New research directions into the pathogenesis of sepsis focus not only on the mechanisms of modulation of the immune system activity, but also on the study of a wide range of pathophysiological processes associated with the development of multiple organ failure syndrome. Accordingly, there is a search for new therapeutic strategies, and with the recognition of sepsis as a heterogeneous syndrome, a transition to more personalized approaches in its treatment.

Keywords: sepsis, immunosuppression, mitochondrial dysfunction, cellular exhaustion, endothelial dysfunction, platelets

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

Source of financing. The authors declare a lack of funding for the study.

For citation: Naumova L.A., Yallyev M.B. Modern aspects of separate mechanisms of sepsis pathogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):161–172. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-161-172>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сепсис определяют как патологическое состояние, обусловленное внедрением инфекционного патогена и последующей нерегулируемой реакцией макроорганизма, угрожающей жизни в результате развития полиорганной недостаточности [1–4]. Несмотря на расширение знаний о его молекулярной патофизиологии и увеличение числа исследований, в том числе посвященных широкому спектру таргетной терапии, сепсис остается заболеванием с высокой смертностью [5–8], а у пациентов, его переживших, обуславливает повышенный риск смерти или связанное со здоровьем снижение качества жизни [7, 9]. Всемирной организацией здравоохранения сепсис объявлен глобальным приоритетом здравоохранения [2, 10].

Разработка дефиниции сепсиса, поиск критериев его диагностики представляют собой непрерывный процесс на протяжении последних 30 лет и отражают как растущее понимание его патофизиологических механизмов, так и успехи, и неудачи в его диагностике и лечении [2, 3, 11]. Концепция сепсиса за последние годы эволюционировала от понимания его как синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), вызванного инфекцией (Sepsis-1), до тяжелой и потенциально смертельной органной дисфункции вследствие неадекватной или нерегулируемой реакции организма хозяина на инфекцию (Sepsis-3). Сформировалось также представление о том, что си-

стемные проявления инфекции могут быть обусловлены медиаторами воспаления при отсутствии диссеминации инфекции [2].

В начале 2000-х гг. появляется альтернативная классической теории патогенеза сепсиса (гипервоспаление) концепция, фокусирующаяся на значении иммуносупрессии, развивающейся на более поздних стадиях процесса [2, 4]. В это же время формируется представление об одновременном, а не последовательном, как предполагалось ранее, развитии и сосуществовании чрезмерного воспаления и иммуносупрессии, баланс которых определяет исход. При преобладании гипервоспаления возможны ранняя смерть от некупируемого цитокинового шторма и множественных органных повреждений, нередко с развитием синдрома персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (PICS), характеризующегося длительным иммунопараличом, рецидивирующими инфекциями и продолжительной полиорганной дисфункцией, тогда как при успешной регуляции иммунного ответа возможен быстрый выход из критического состояния [12, 13].

На сегодняшний день становится ясно, что сепсис – очень сложный ответ макроорганизма, при котором имеет место одновременное развитие, сосуществование и сложная взаимосвязь большого количества разнообразных патологических реакций: системного воспаления, нарушений метаболизма и гемостаза, дисфункции иммунной системы, нарушений нервной регуляции и других, а исход процесса зависит

от тонкого баланса этих реакций и их контрреакций, в частности баланса между активацией иммунного ответа и иммуносупрессией [11, 14]. Сепсис также характеризуется длительными эффектами развивающихся реакций и трудностями восстановления гомеостаза [12], сложностью дифференциации реакций на защитные и усиливающие повреждения [2, 3, 11], а также оценки их временной последовательности [7].

Именно сложность патофизиологии сепсиса, базирующейся на одновременном вовлечении, пересечении и взаимодействии большого количества сигнальных клеточных путей, определяющих существование различных клинических фенотипов заболевания, обуславливает сложность его диагностики, отсутствие специфических клинических симптомов и биомаркеров, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью [7, 9]. Такое клиническое разнообразие сепсиса объясняет не только противоречивые характеристики процесса, в частности по спектру экспрессируемых цитокинов (ЦК), но и неэффективность в клинике многих таргетных препаратов, показавших хороший эффект в эксперименте или в отдельных подгруппах пациентов [15, 16]. Вместе с тем именно ранняя диагностика и лечение сепсиса обеспечивают его благоприятный исход [7, 9].

Новые направления исследований проблемы сепсиса сосредотачиваются не только на механизмах модуляции активности иммунной системы, включающих эпигеномное перепрограммирование клеток иммунной системы, но и на изучении широкого спектра патофизиологических процессов, ассоциирующихся с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), включая митохондриальную дисфункцию, клеточное истощение, дисфункцию эндотелия. Признание же сепсиса гетерогенным синдромом определяет необходимость его более глубокого фенотипирования с использованием биоинформационных технологий с последующими персонализированными подходами в лечении [4, 15].

Цель обзора – анализ непрерывно развивающихся и меняющихся представлений о многочисленных взаимосвязанных механизмах патогенеза сепсиса, формирующихся на их основе новых направлениях исследований и потенциальных подходах к лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научных публикаций по проблеме сепсиса в базе данных PubMed, опубликованных за 9 лет после Третьего международного консенсусного определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3) [1]. Проанализировано 1 210 резюме при первоначальном поиске, выделены ведущие концепции патогенеза сепсиса и актуальные направления

научных исследований, ставшие потенциальными тематическими разделами обзора. Для поиска использованы следующие ключевые слова: сепсис, иммуносупрессия, митохондриальная дисфункция, клеточное истощение, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитопения. Проанализированы 70 полнотекстовых работ, критерий включения в анализ – релевантность, критерий исключения – сепсис у детей. В настоящий обзор включены 54 работы, отражающие новое в исследовании наименее изученных аспектов патогенеза сепсиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патофизиологическая основа современной концепции сепсиса

Триггерным событием развития сепсиса является инфекционный патоген, вызывающий местную воспалительную реакцию с участием, прежде всего, антигенпрезентирующих клеток врожденной иммунной системы (innate immune system, IIS) – резидентных макрофагов и дендритных клеток (ДК), обеспечивающих первую линию защиты [2–4, 10]. Активация в этих клетках специфических рецепторов (PRRs) посредством молекулярных паттернов, ассоциированных как с инфекционными патогенами (PAMPs), так и высвобождаемыми при повреждении клеток хозяина (DAMPs), приводит к включению сложных метаболических каскадов, ответственных за образование инфламмосомы, прежде всего, в моноцитах/макрофагах, считающихся первичным источником воспалительных ЦК в ответ на активирующие стимулы и клетками, поддерживающими тонкий баланс между экспрессией про- и противовоспалительных ЦК [3, 10, 17].

Инфламмосома представляет собой белковый олигомерный комплекс, отвечающий за воспалительный ответ путем активации биологически неактивных молекул, в частности про-IL-1 β и про-IL-18 посредством аутопротеолитического расщепления каспазой-1 (CASP1). Сверхактивация инфламмосомы может приводить к «цитокиновому шторму» с сопутствующими ему лихорадкой, шоком и полиорганной дисфункцией [2, 4, 10]. Имеет место и вторичный множественный выброс ЦК, обусловленный разрушением клеточных мембран при инициальном цитокиновом шторме, что служит дополнительным иммунным триггером [10]. Высокий уровень экспрессии компонентов инфламмосомы выявлен не только в профессиональных иммунных клетках IIS, но и в эндотелии и эпителиальных клетках барьерных тканей организма (в частности, в слизистых оболочках) [18].

Активация PRRs обуславливает также каскад реакций, ведущих к ядерной транслокации ядерного фактора каппа В (NFκB) в иммунных клетках и индукции транскрипции генов-мишеней, участвующих в синтезе целого ряда провоспалительных ЦК (включая интерлейкин (IL) 1β, IL-6) и некоторых хемокинов (CXCL8) [10, 12]. Второй важнейший сигнальный каскад активации ИС запускается интерферонами (IFN). В обоих каскадах важную регуляторную роль играют малые молекулы убиквитин-подобного модификатора (SUMO), связывающиеся с целевыми белками и модулирующие их функцию (сумоилирование) [12].

Воспалительная микросреда необходима для высвобождения белков комплемента, участвующих в прямом лизисе патогена, и для активного рекрутирования эффекторных клеток врожденной и адаптивной иммунной системы (AIS), участвующих в уничтожении возбудителя [10]. В то же время секреция провоспалительных ЦК может вызывать особый вид программируемой клеточной гибели – пироптоз, а инфламмосомы, вовлеченные в более крупные комплексы (панаптосомы), могут обуславливать гибель клеток путем паноптоза, при этом сигнальные клеточные пути (сети) выживания и гибели клеток пересекаются. Сети программируемой клеточной смерти (PCD) являются важнейшими механизмами реакции хозяина на инфекцию, которые позволяют как устранять инфицированные клетки, так и вызывать воспаление, и рассматриваются как важнейшие факторы нарушения иммунной регуляции при сепсисе [19].

Наряду с высвобождением DAMPs свой вклад в воспалительный ответ вносят внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), образующиеся при их гибели (нетоз) и представляющие собой сети из внеклеточного хроматина, гистонов, развернутой ядерной двухцепочечной ДНК (dsDNA) и многочисленных гранулярных белков (эластаза, катепсин G, миелопероксидаза (MPO) и др.). В свою очередь NETs, обеспечивая бактерицидную активность крови, при избыточном образовании усиливают повреждение тканей [4, 7, 10].

Так, высокие уровни экспрессии S100a8/a9 (высвобождаемого нейтрофилами) подавляют экспрессию Ndufa3 (субъединица NADH-дегидрогеназы) в митохондриальном комплексе I посредством подавления экспрессии Nr1f1 (ядерный респираторный фактор 1). Дефицит митохондриального комплекса I способствует NAD⁺-зависимому подавлению Sirt1 (сиртуин 1), ведущему к митохондриальным нарушениям – чрезмерному делению митохондрий (MX) и блокированию митофагии. В свою очередь, мтДНК, высвобождаемая из поврежденных MX, активирует

ZBP1(белок 1, связывающий Z-конформационную ДНК или РНК)-опосредованный паноптоз в эндотелиальных клетках. На основе комплексного секвенирования РНК (scRNA-seq, RNA-seq) показана тесная связь нейтрофилов S100A8/A9^{hi} с количеством циркулирующих эндотелиальных клеток (полезный маркер повреждения эндотелия), что делает S100A8 независимым фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с сепсисом [20].

За приток нейтрофилов S100A8/9^{hi}, в частности, в брюшную полость и образование NETs в основном отвечает недавно открытый IL-40, высокие уровни которого при сепсисе положительно коррелируют с связанным с NETs соотношением MPO/dsDNA, уровнем прокальцитонина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и последовательной оценкой органной недостаточности (SOFA). Генетический нокаут IL-40 (IL-40^{-/-}) предотвращает полиорганные поражения при экспериментальном сепсисе, блокируя нетоз, поэтому IL-40 может стать новой терапевтической мишенью при сепсисе [21].

Сигналы, исходящие от ИС в ответ на присутствие DAMPs, активируют также вегетативную нервную систему с рефлекторной петлей на уровне ствола мозга и ведут к активации особой популяции лимфоцитов (ChAT⁺), экспрессирующих фермент холин-ацетилтрансферазу и имеющих, как показано в эксперименте, значение в регуляции артериального давления и ингибировании макрофагов, продуцирующих провоспалительные ЦК. Такая биологическая обратная связь позволяет подавлять воспалительную реакцию и предотвращать «уклонение» иммунного ответа [10]. Адренергические рецепторы в первичных и вторичных лимфоидных органах ответственны за подавление иммунного ответа. Среди клеток ИС рецепторы адренергического типа активно экспрессируют нейтрофилы, особенно бета-2 рецепторы, активация которых отвечает за снижение продукции активных форм кислорода (АФК), миграцию нейтрофилов и образование NETs [10].

Для контролируемого иммунного ответа на инфекцию характерно появление противовоспалительных факторов (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), антагонист рецептора IL-1), позволяющих уравновесить воспалительный ответ после начальной фазы за счет снижения моноцитами/макрофагами выработки воспалительных ЦК и активации Т-клеток, но сохранении при этом способности фагоцитировать и убивать микроорганизмы за счет образования АФК и оксида азота, что ведет к восстановлению гомеостаза и клиническому выздо-

ровлению [2, 7, 10, 22]. Механизмы сбалансированного воспалительного ответа и восстановления после органной дисфункции включены в понятие синдрома компенсаторной противовоспалительной реакции (CARS) [2]. При неконтролируемой воспалительной реакции имеет место дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа с дисфункцией и (или) истощением иммунных клеток, прежде всего CD4⁺Т-лимфоцитов, при этом регуляторные Т-клетки (Tregs) избегают апоптоза и способствуют подавлению иммунитета [12].

Таким образом, на сегодняшний день становится понятно, что воспалительная реакция, вызванная инфекцией, должна тонко регулироваться и что механизмы контроля этой реакции запускаются в процессе развития сепсиса [2, 12, 23].

Дисрегуляция иммунного ответа

Дисрегуляция иммунного ответа при сепсисе находит отражение в разнонаправленном характере активации инфламмасом и в особенностях клинического фенотипа заболевания. Так, по сравнению с SIRS у пациентов с септическим шоком в одних исследованиях выявляют снижение экспрессии генов *NALP1* и *CASP1* (отвечающих за процессинг провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18), в других работах, напротив, отмечается увеличение экспрессии этих генов, в частности у пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом в сравнении с SIRS. Повышенная регуляция NOD-подобных рецепторов NLRP3 и NLRC4 и пониженная регуляция NOD1 или NLRP1 установлена также при летальных исходах сепсиса [2]. *In vitro* показано, что вырабатываемый макрофагами трансмембранный белок, относящийся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (GITR), усиливает поглощение макрофагами лизофосфатидилхолина и опосредованный NLRP3-инфламмасомой пироптоз макрофагов. Условный нокаут GITR в миелоидных клетках или дефицит NLRP3/каспазы-1/IL-1 β снижает тяжесть/летальность сепсиса [24].

Иммуносупрессия, развивающаяся при сепсисе, ассоциируется с высвобождением противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-37 и TGF- β), гибелью иммунных клеток, истощением Т-клеток и чрезмерным производством иммуномодулирующих клеток, включая Tregs и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) [4, 23]. К прогрессированию иммуносупрессии ведет также повышение экспрессии рецепторов иммунных контрольных точек PD-1, TIM-3, BTLA и снижение экспрессии рецепторов IL-7 (фактора роста лимфоцитов) в CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах селезенки [3, 4, 23]. Таким обра-

зом, при сепсисе ответы как IIS, так и AIS могут как подавляться, так и усиливаться [3]. Терапевтические стратегии, направленные на предупреждение развития иммуносупрессии, включают использование GM-CSF для повышения активности нейтрофилов, антител против PD-L1 для уменьшения истощения Т-клеток и IFN- γ для усиления функции макрофагов [4].

Иммунные нарушения выражаются также в снижении хемотаксиса, фагоцитоза и образования АФК в молодых нейтрофилах [2, 3]. Вместе с тем высокая продукция нейтрофилами АФК отмечается у пациентов с септическим шоком, а высокая экспрессия молодыми нейтрофилами эластазы, катепсина G и MPO, высокая частота NETs ассоциируются с развитием органной недостаточности, ДВС-синдрома и более высокой смертностью. Изучение фенотипов нейтрофилов может оказаться полезным для раннего распознавания различных клинических сценариев у пациентов с сепсисом [3]. Так, истощение нейтрофилов с фенотипом Siglec-F⁺, являющихся первичными продуцентами IL-10, приводит к усилению функции Т-лимфоцитов и заметному улучшению выживаемости мышей с вторичными инфекциями, что не исключает потенциального терапевтического значения данного открытия [25].

Снижение экспрессии HLA-DR в моноцитах считается надежным биомаркером иммунного статуса у больных с сепсисом и предиктором развития вторичных инфекционных осложнений. Снижение экспрессии HLA-DR на поверхности ДК также коррелирует с тяжестью сепсиса и характерно для септического шока. Иммуносупрессивная активность моноцитов/макрофагов частично зависит и от экспрессии Nod-подобного рецепторного белка-3 (NALP-3), представляющего собой основной компонент мультипротеинового комплекса одноименного типа инфламмасом. Экспрессия NALP-3 в макрофагах регулируется Т-клеточным иммуноглобулином и доменом муцина (Tim4); у пациентов с септическим шоком экспрессия Tim4 и NALP-3 снижается, что ведет к дисфункции фагоцитоза и иммуносупрессии [3]. В настоящее время показана важность баланса двух профилей макрофагов – MHCII⁺ F4/80⁺ Tim4⁻ и CD206⁺ F4/80⁺ Tim4⁺, обладающих соответственно провоспалительным и противовоспалительным эффектом, и необходимость раннего (до развития цитокинового шторма) назначения препаратов (в частности, липосомального клондроната), останавливающих накопление MHCII⁺ F4/80⁺ Tim4⁺ [26].

Вместе с тем моноциты пациентов с сепсисом демонстрируют функциональную пластичность и возможность перепрограммирования под влиянием

экспрессии HIF1 α (гипоксия-индуцируемый фактор 1 α) – ключевого фактора перепрограммирования моноцитов с развитием так называемой толерантности к липополисахаридам (ЛПС), которая также может быть и результатом эпигенетического (в частности, при метилировании ДНК моноцитов) подавления воспалительных сигналов (например, NF- κ B, IRAK-1, TLR-4 и TREM-1) и, напротив, увеличения таких транскрипционных факторов, как IL-1 рецептор ассоциированной киназы-M (IRAK-M) и SH2-содержащей инозитолфосфатазы (SHIP) [3, 27].

Перепрограммирование под влиянием транскрипционных факторов может происходить и в ДК, например, при снижении экспрессии фактора регуляции интерферона 4 (IRF4), который способствует презентации антигенов CD4⁺-лимфоцитам дендритными клетками, или при увеличении экспрессии Blimp-1 (индуцированный В-лимфоцитами белок созревания-1), вызывающей толерантность ДК *in vitro*. Перепрограммирование ДК с помощью транскрипционных факторов может также быть результатом аутокринных воспалительных сигналов TGF- β и местной регуляции Treg [3]. Blimp-1 может функционировать как активатор/репрессор и определять судьбу различных линий Т-клеток, он также усиливает продукцию IL-2, IL-21 и IL-10 в эффекторных Т-лимфоцитах, регулируя степень воспаления и повреждения клеток, поэтому регуляторные механизмы иммунного гомеостаза, детерминированные Blimp-1, могут стать важной терапевтической мишенью при сепсисе [28, 29].

Апоптоз Т- и В-клеток у пациентов с сепсисом ведет к лимфопении, которая при септическом шоке наблюдается в течение первой недели и ассоциируется с более выраженной органной дисфункцией и худшим прогнозом. Напротив, у выживших пациентов абсолютное число CD3⁺ CD4⁺-лимфоцитов восстанавливается [3]. Иммуносупрессивное состояние, особенно у пациентов с септическим шоком, поддерживается снижением в лимфоцитах экспрессии таких факторов транскрипции, как T-bet, GATA3 и Foxp3, а также через ряд механизмов в Treg CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ (Forkhead/winged helix транскрипционный фактор P3). При тяжелом течении сепсиса наблюдается увеличение количества Treg, особенно Treg CD39⁺. Tregs могут устранять клетки-мишени или модулировать передачу сигналов клеток-мишеней при прямом контакте, с помощью противовоспалительных ЦК (IL-10, TGF- β или IL-35) или экзосом, содержащих микроРНК. Сложный баланс между про- и противовоспалительными реакциями при сепсисе может нарушать соотношение Th17/Treg и вести к повышению устойчивости Treg к

апоптозу или к ингибирующим эффектам в адаптивном иммунном ответе [3].

Выраженное подавление иммунного ответа, обуславливающее развитие вторичных инфекций и высокую летальность, развивается у пациентов с PICS, ассоциирующегося с высокой экспрессией, в частности PD-1, CTLA-4, BTLA, TLR-2, TLR-4 и TLR-5 и избыточной продукцией таких ЦК, как интерферон гамма, IL-6, TNF α и IL-10 [3]. Патфизиологические механизмы PICS до конца не ясны, но отмечается связь с митохондриальной дисфункцией (МХД), клеточным истощением и увеличением количества MDSC, регулирующих и ограничивающих воспаление в начале септического процесса, а позднее (после 14 сут) ведущих к развитию противовоспалительного ответа и PICS [12, 30]. Как независимые факторы риска развития вторичного PICS при сепсисе рассматриваются также гликемическая вариабельность и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [31, 32].

Таким образом, как провоспалительные, так и противовоспалительные геномные штормы возникают на самых ранних стадиях инфекции, и баланс между ними определяет развитие клинически чрезмерного воспаления или иммуносупрессии. Потенциально иммуномодуляция (в частности, использование ингибиторов PD-1/PD-L) может стать новой стратегией лечения сепсиса [12].

Митохондриальная дисфункция

Митохондриальная дисфункция и биоэнергетическая недостаточность признаны важным патофизиологическим механизмом сепсиса, в частности развития СПОН и иммуносупрессии, а ранний митохондриальный биогенез и антиоксидантная защита рассматриваются как важнейшие факторы выживания пациентов с сепсисом [33–37].

Митохондрии (МХ) представляют собой динамические сети, постоянно приспособляющиеся к потребностям клеток, при этом их морфология и функция зависят от хрупкого равновесия между процессами слияния, обуславливающими создание обширной сети, и, наоборот, разделения, необходимого для отделения поврежденных МХ и их утилизации посредством ауто-, или митофагии; неадекватная митофагия ведет к накоплению в клетках дисфункциональных МХ [34, 37, 38]. Запускающийся при сепсисе в сердце и почках путь митофагии PINK1/Parkin (PTEN-активируемая киназа/паркин) играет решающую роль в защите и сохранении их МХ. При отсутствии у экспериментальных мышей одного из этих путей нарастают сократительная дисфункция миокарда и нарушение функции почек. Подавление

рецепторов митохондриальной аутофагии, а также нарушение слияния содержащих дисфункциональные МХ аутофагосом с лизосомами может играть значительную роль в дисфункции скелетных мышц и развитии жировой дистрофии печени. В сложный процесс слияния аутофагосом и лизосом вовлечена большая группа белков мембранного транспорта (SNARE), включающая STX17, SNAP29, VAMP8 и VAMP7 [34].

К факторам структурных повреждений МХ относятся провоспалительные ЦК, бактериальные ЛПС, АФК, ведущие к снижению выработки АТФ, нарушению окислительно-восстановительного баланса с последующим накоплением АФК и формированием порочного круга [36]. МХД индуцируется поли(АДФ-рибоза)-полимеразой 1, или PARP1 – основной изоформой семейства ферментов, катализирующих поли-АДФ-рибозилирование. Гиперактивация PARP1 приводит к истощению NAD^+ и АТФ и развитию МХД. В эксперименте у мышей с дефицитом PARP1 снижается уровень смертности в ответ на высокие дозы ЛПС [2].

Актуальными остаются исследования, направленные на дальнейшее изучение МХД при сепсисе, путей митохондриальной аутофагии и поиск терапевтических воздействий на митохондриальную динамику [34]. Так, показано, что тяжесть повреждения почек при сепсисе хорошо коррелирует с экспрессией в эпителии почечных канальцев транзитного рецепторного потенциала анкирина 1 (TRPA1), который может служить «датчиком» окислительного стресса и важным регулятором активации MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа)/NF- κ B сигнальных путей, а также способствовать последующей транскрипционной регуляции IL-8 [39]. Использование препарата A-967079 (антагониста TRPA1) предотвращает развитие СПОН и повышенную секрецию провоспалительных ЦК, снижает уровень перекисного окисления липидов в МХ и МХД, в частности в почечной ткани [40].

Интересны также работы по изучению механизмов влияния инсулина на окислительный стресс в МХ у крыс с экспериментальным сепсисом. Введение инсулина сопровождается повышением экспрессии супероксиддисмутазы и разобщающего белка (UCP2), уменьшением выраженности структурных и функциональных нарушений в почках [41].

Так как внутриклеточные метаболические пути модулируют функцию иммунных клеток, МХ, относящиеся к метаболическим и сигнальным органеллам, стали рассматриваться как важные участники иммунной активации. При воздействии ЛПС митохондриальные компоненты посредством АФК и активации HIF1 α обеспечивают выработку вос-

палительных ЦК через активацию инфламмосомы NLRP3. Область исследований этих процессов получила название иммунометаболизма [2].

Анализ данных многочисленных исследований подтверждает выраженную эффективность использования при сепсисе и других острых заболеваниях, включая пневмонию, вызванную COVID-19, митохондриальных кофакторов – α -липоевой кислоты, коэнзима Q10 и карнитина, обладающих выраженным антиоксидантным действием и играющих различные, но взаимодополняющие роли в функционировании МХ [33, 37]. Обладая противовоспалительным и антиоксидантным действием природный флавоноид эриодитин повышает биосинтез МХ и содержание мтДНК, активирует связанный с митохондриальным биогенезом NRF1/PGC-1/TFAM сигнальный путь, оказывает терапевтический эффект при остром повреждении легких при сепсисе *in vitro* и *in vivo*, снижает проявления стеатоза печени, подавляет гликолиз в МХ через регуляцию пути МКР1 (фосфатаза митоген-активируемой протеинкиназы 1)/MAPK [37].

Использование при экспериментальном сепсисе в качестве митохондриальной защиты нотогинзенозида R1 (NGR1) показало, что, действуя через Drp1 (динамин-подобный белок 1), отвечающий за митохондриальный гомеостаз в клетках при гипоксически-ишемических состояниях, он предотвращает фрагментацию МХ и обуславливает восстановление морфологии и функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, повышая тем самым барьерную функцию слизистой оболочки кишечника [36].

Клеточное истощение

Клеточное истощение наблюдается не только в иммунных клетках, обуславливая развитие иммуносупрессии, но и составляет структурную основу развития полиорганной недостаточности при сепсисе и патогенетически тесно связано с уже рассмотренными МХД и PICS [19, 23, 30, 42]. Патофизиология связанной с сепсисом гибели клеток характеризуется не только многообразием факторов, запускающих этот процесс (DAMPs, PAMPs, ЦК, МХД, окислительный стресс, изменение транскрипции), но и сложной сетью пересекающихся механизмов, направленных как на выживание клеток, так и их гибель. Белки, участвующие в клеточной гибели, играют ключевую роль и в передаче иммунных сигналов при сепсисе.

Таким образом, сети PCD являются как компонентами защитной реакции хозяина на инфекцию и связаны с развитием воспаления направленным на выживание (продукция ЦК, активация инфламмосом, изменение генной транскрипции), так и различ-

ными механизмами гибели клеток, включающими апоптоз (активация каскада каспаз); некроптоз с участием киназ и псевдокиназ (RIPK1, RIPK3, MLKL), сопровождающийся выраженным иммунным ответом; пироптоз при чрезмерной активации инфламмасом с участием CASP1 и GSDMD (гасдермин D) [20].

В настоящее время как новый тип гибели клеток при сепсисе активно изучается ферроптоз, обусловленный железо-зависимым перекисным окислением липидов и характеризующийся уникальными морфологическими, биохимическими и генетическими особенностями. Ферроптозные клетки могут быть иммуногенными, усиливать воспалительные реакции, вызывать массивную гибель клеток и вести к полиорганной недостаточности [43].

Воздействие на медиаторы клеточной гибели с помощью новых методов лечения, вероятно, может скорректировать неконтролируемое воспаление при сепсисе и улучшить состояние пациентов [19]. Так, предварительное введение при экспериментальном сепсисе у крыс препарата BRL37344, являющегося агонистом $\beta 3$ -адренергического рецептора ($\beta 3$ -AR), и предварительная обработка этим же препаратом клеток H9c2 ингибируют ЛПС-индуцированный апоптоз кардиомиоцитов, подавляют активацию каспаз-3,-8 и -9 и повышают уровень белков PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), p-Akt Ser473 (фосфорилированная серин/треонин-специфическая протеинкиназа по остатку Ser473) и p-eNOS Ser1177 (фосфорилированная эндотелиальная синтаза оксида азота по остатку Ser1177) в клетках H9c2 [44].

В настоящее время идет поиск и оценка медиаторов, купирующих дисбаланс иммунной системы, или так называемых specialized pro-resolving mediators (SPMs), в частности, апробируется резольвин D2 (RvD2), оказывающий противовоспалительное действие без эффекта иммуносупрессии [42]. В модели истощения макрофагов повторным введением ЛПС RvD2 ослабляет подавление макрофагов *in vitro* и *in vivo*, повышает активность NF- κ B, высвобождение TNF α и бактериальный клиренс по сравнению с контролем [42]. Потенциально эффективным в лечении сепсиса может быть флударабин, подавляющий эффекты DnaK, или Hsp70 *Escherichia coli* – главного регулятора сети бактериального протеостаза, способствующего истощению Т-клеток, макрофагов и остеокластов [45].

В целом широкое перекрытие и взаимодействие сетей PCD, базирующееся, в свою очередь, на участии каскадов каспаз [19] и межклеточной коммуникации посредством экзосом (содержимое которых, включая экзосомальные микроРНК, существенно влияет на клеточный метаболизм) [46], резко услож-

няют попытки управления сетевыми взаимодействиями [10, 19].

Эндотелиальная дисфункция и нарушения гемостаза

Одной из первых мишеней при сепсисе оказываются эндотелиальные клетки (ЭК), активирующиеся и меняющие свой фенотип при воздействии АФК, воспалительных ЦК и бактериальных эндотоксинов [7, 10, 17]. Последствия эндотелиальной дисфункции определяются физиологической ролью эндотелия в регуляции различных систем и выражаются в нарушении регионарной микроциркуляции и гемостаза, развитии ишемии/реперфузии, оксидативном стрессе, микротромбообразовании и тканевой гипоксии, активации проапоптотических механизмов, что отражает пересечение многих патофизиологических реакций при сепсисе [7, 10, 17, 47].

В физиологических условиях эндотелий поддерживает баланс между коагуляцией и фибринолизом, а его взаимодействие с лейкоцитами модулируется гликокаликсом, повреждение которого в условиях цитокинового шторма обнажает молекулы адгезии (Р-селектин, Е-селектин, VCAM-1), усиливает активацию, адгезию и экстравазацию лейкоцитов [7]. Активированные эндотелиоциты экспрессируют фактор фон Виллебранда (ФВ), тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). Развитию тромботического фенотипа способствуют также протеолитическая инактивация ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и снижение активации протеина С. Эти дефекты, а также снижение уровня ADAMTS13 (протеазы, расщепляющей ФВ) увеличивают образование богатых фибрином микрососудистых сгустков, приводя к развитию ДВС-синдрома при сепсисе [7, 10].

Изменение сосудистой проницаемости и рекрутирование лейкоцитов происходят преимущественно на уровне капилляров и посткапиллярных венул, имеющих органоспецифические структурные различия, которые определяются особенностями межэндотелиальных связей и, соответственно, наличием непрерывных капилляров, прерывистых капилляров, или синусоидов, и капилляров с фенестрированным эндотелием, или промежуточного типа. Исследованиями scRNA-seq доказано существование континуума транскрипционных состояний в ЭК в различных ветвях сосудистого русла [17].

В физиологических условиях ЭК, высвобождая оксид азота, регулируют тонус артериол и локальное распределение кровотока. Активируемая при сепсисе синтаза оксида азота (iNOS) экспрессируется в сосудистом русле гетерогенно, в том числе благодаря

его органоспецифичности, что приводит к формированию областей как гипо-, так и гиперперфузии. Снижение функциональной плотности капилляров и нарастание капилляростаза, в том числе из-за снижения деформируемости эритроцитов и закупорки тромбоцитами/фибрином, а также утрата регуляции сосудистого тонуса ведут к нарушению конвективного транспорта кислорода, переходу клеток на анаэробный гликолиз и развитию лактоацидоза. В последние годы становится ясно, что ЭК микроциркуляторного русла играют важную роль в патофизиологии СПОН при сепсисе [7, 48].

Особое место в инициации нарушений микроциркуляции занимает повреждение гликокаликса, уровни биомаркеров которого в крови (синдекан-1, растворимый CD44 и тромбомодулин) и моче (сульфатированные гликозаминогликаны) коррелируют с нарушениями микрососудистых параметров – плотностью перфузированных сосудов (PVD), перфузируемой пограничной областью (PBR), которая обратна толщине гликокаликса, и показателем микрососудистого здоровья [48]. Эти данные определяют формирование нового терапевтического подхода к восстановлению эндотелиального гликокаликса, в частности выраженный терапевтический эффект, оцениваемый по стабилизации PVD и PBR, получен при использовании липосомальных наноносителей с гликокаликсом [49].

Новые данные о механизмах участия ЭК в лейкодиapedeze, контроле проницаемости микрососудов, регуляции гемостаза формируют новые представления о патогенезе сепсиса, но пока не могут «трансформироваться» в эффективные методы его лечения в определенной степени из-за органотипических особенностей эндотелия. Раскрыть полную пространственно-временную сигнатуру ответов ЭК при сепсисе, лучше понять молекулярные пути, используемые ЭК, и разработать терапевтические методы подавления процессов, ведущих к развитию СПОН, могут помочь результаты секвенирования одноклеточной РНК и пространственной транскриптомики [17, 47].

Тромбоциты, тромбоцитопения, имунотромбоз

Различные показатели состояния тромбоцитов (Тр) – тромбоцитопения, экспрессия Р-селектина, агрегация с нейтрофилами, увеличение среднего объема Тр (MPV), уровень тромбозина – коррелируют с тяжестью сепсиса и используются в качестве его биомаркеров [7, 50–52]. Высвобождая широкий спектр биологически активных веществ (аденозиндифосфат, тромбоксан А₂, фактор активации Тр (PAF)), в том числе ЦК (IL-1, IL-6, TNFα), и обладая

столь же широким спектром рецепторов, Тр активно участвуют в двух важнейших синхронно развивающихся и взаимосвязанных защитных реакциях при инфекции – активации коагуляции и ответе ИС, что определяет их важную роль в течении сепсиса [51].

Одной из форм взаимодействия Тр с клетками иммунной системы является образование тромбоцитарно-лейкоцитарных, в частности тромбоцитарно-нейтрофильных, комплексов [51]. С нейтрофилами Тр связываются через тромбоцитарный Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), что стимулирует образование NETs, избыточное количество которых смещает гемостатический баланс в сторону коагуляции и образования тромбов [7, 52]. Показано, что введение дезоксирибонуклеазы, разрушающей циркулирующую свободную ДНК, являющуюся маркером NETs и усиливающую выработку тромбина через активацию внутреннего пути коагуляции, снижает смертность при сепсисе. Таким образом, Тр и нейтрофилы при сепсисе являются участниками взаимосвязанного имунотромботического механизма, который определяют как имунотромбоз [7, 51].

Воспалительные ЦК и система комплемента при сепсисе подавляют антикоагулянтные пути. Увеличение количества тканевого активатора плазминогена из-за значительного увеличения PAI-1 эндотелиальными клетками приводит к остановке фибринолитических процессов, а образование тромбов в мелких и средних сосудах ведет к полиорганной недостаточности. В свою очередь введение рекомбинантного активированного белка С подавляет взаимодействие лейкоцитов и эндотелия, выработку воспалительных ЦК и PAI-1, модулирующего фибринолиз, и защищает от тромбообразования [7].

Тромбоцитопения при сепсисе может быть следствием секвестрации и потребления Тр микротромбами [50], пироптоза Тр, обусловленного высвобождением из NETs S100A8/A9 [20], подавления кроветворения в костном мозге воспалительными ЦК и бактериальными токсинами, в частности, установлена отрицательная корреляция тромбоцитопении с IL-18 и IL-35 [53]. В свою очередь использование рекомбинантного человеческого тромбозина (rhTPO) при сепсисе уменьшает выраженность воспаления и повреждения эндотелиальных клеток посредством регулирования пути PI3K/Akt [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные о различных патофизиологических механизмах сепсиса отражают сложность его патогенеза, обусловленную развитием и сосуществованием большого количества разнообразных патологиче-

ских реакций с широким взаимодействием различных сигнальных клеточных путей, что определяет многообразие клинических фенотипов заболевания, сложность диагностики (отсутствие идеального биомаркера) и невозможность универсальной терапии [2, 7, 15]. Надежды в решении проблемы сепсиса возлагаются на его глубокое фенотипирование с использованием омиксных технологий, а также искусственного интеллекта при анализе огромного количества информации о течении этого процесса [15].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C., Santos S.S., Azevedo L.C.P., Brunialti M.K.C. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2019;52(4):e8595. DOI: 10.1590/1414-431X20198595.
3. Vázquez A.C., Arriaga-Pizano L., Ferat-Osorio E. Cellular markers of immunosuppression in sepsis. *Arch. Med. Res.* 2021;52(8):828–835. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.10.001.
4. Kim M.J., Choi E.J., Choi E.J. Evolving Paradigms in Sepsis Management: A Narrative Review. *Cells*. 2024;13(14):1172. DOI: 10.3390/cells13141172.
5. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
6. Farrah K., McIntyre L., Doig C.J., Talarico R., Taljaard M., Krahn M. et al. Sepsis-Associated Mortality, Resource Use, and Healthcare Costs: A Propensity-Matched Cohort Study. *Crit. Care Med.* 2021;49(2):215–227. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004777.
7. Arora J., Mendelson A.A., Fox-Robichaud A. Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2023;324(5):R613–R624. DOI: 10.1152/ajpregu.00003.2023.
8. Zhong X., Xie H., Wang S., Ren T., Chen J., Huang Y. et al. TIGIT regulates CD4⁺ T cell immunity against polymicrobial sepsis. *Front. Immunol.* 2024;15:1290564. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1290564.
9. Prescott H.C., Ostermann M. What is new and different in the 2021 Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2023;118(Suppl. 2):75–79. DOI: 10.1007/s00063-023-01028-5.
10. Daniel M., Bedoui Y., Vagner D., Raffray L., Ah-Pine F., Doray B. et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: the critical role of mesenchymal stem cells (MSCs). *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(16):9274. DOI: 10.3390/ijms23169274.
11. Falcão-Holanda R.B., Brunialti M.K.C., Jasiulionis M.G., Salomão R. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:685333. DOI: 10.3389/fmed.2021.685333.
12. Nakamori Y., Park E.J., Shimaoka M. Immune deregulation in sepsis and septic shock: reversing immune paralysis by targeting PD-1/PD-L1 pathway. *Front. Immunol.* 2021;11:624279. DOI: 10.3389/fimmu.2020.624279.
13. Cao M., Wang G., Xie J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives. *Cell Death Discov.* 2023;9(1):465. DOI: 10.1038/s41420-023-01766-7.
14. Zhang W., Li J., Qi G., Tu G., Yang C., Xu M. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation: the dawn of cell therapy. *J. Transl. Med.* 2018;16(1):19. DOI: 10.1186/s12967-018-1395-9.
15. Baillie J.K., Angus D., Burnham K., Calandra T., Calfee C., Gutteridge A. et al. Causal inference can lead us to modifiable mechanisms and informative archetypes in sepsis. *Intensive Care Med.* 2024;50(12):2031–2042. DOI: 10.1007/s00134-024-07665-4.
16. Zhang X., Zhang Y., Yuan S., Zhang J. The potential immunological mechanisms of sepsis. *Front. Immunol.* 2024;15:1434688. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1434688.
17. Cleuren A., Molema G. Organotypic heterogeneity in microvascular endothelial cell responses in sepsis—a molecular treasure trove and pharmacological Gordian knot. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1252021. DOI: 10.3389/fmed.2023.1252021.
18. Winsor N., Krustev C., Bruce J., Philpott D.J., Girardin S.E. Canonical and noncanonical inflammasomes in intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2019;21(11):e13079. DOI: 10.1111/cmi.13079.
19. Yang C.S., Coopersmith C.M., Lyons J.D. Cell death proteins in sepsis: key players and modern therapeutic approaches. *Front. Immunol.* 2024;14:1347401. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1347401.
20. Wang Y., Shi Y., Shao Y., Lu X., Zhang H., Miao C. S100A8/A9^{hi} neutrophils induce mitochondrial dysfunction and PAN-optosis in endothelial cells via mitochondrial complex I deficiency during sepsis. *Cell Death Dis.* 2024;15(6):462. DOI: 10.1038/s41419-024-06849-6.
21. Cai S., Li X., Zhang C., Jiang Y., Liu Y., He Z. et al. Inhibition of Interleukin-40 prevents multi-organ damage during sepsis by blocking NETosis. *Crit. Care*. 2025;29(1):29. DOI: 10.1186/s13054-025-05257-2.
22. Melis M.J., Miller M., Peters V.B.M., Singer M. The role of hormones in sepsis: an integrated overview with a focus on mitochondrial and immune cell dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2023;137(9):707–725. DOI: 10.1042/CS20220709.
23. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.C., Cai Q.L., Gao C. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil. Med. Res.* 2022;9(1):56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
24. Liang S., Zhou J., Cao C., Liu Y., Ming S., Liu X. et al. G1TR exacerbates lysophosphatidylcholine-induced macrophage pyroptosis in sepsis via posttranslational regulation of NLRP3. *Cell Mol. Immunol.* 2024;21(7):674–688. DOI: 10.1038/s41423-024-01170-w.
25. Liao C., Luo S., Liu X., Zhang L., Xie P., Zhou W. et al. Siglec-F⁺ neutrophils in the spleen induce immunosuppression following acute infection. *Theranostics*. 2024;14(6):2589–2604. DOI: 10.7150/thno.93812.

26. Khanna K., Eul E., Yan H., Faccio R. Delayed macrophage targeting by clodronate liposomes worsens the progression of cytokine storm syndrome. *Front. Immunol.* 2024;15:1477449. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1477449.
27. Caldwell B.A., Wu Y., Wang J., Li L. Altered DNA methylation underlies monocyte dysregulation and immune exhaustion memory in sepsis. *Cell Rep.* 2024;43(3):113894. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113894.
28. Fu S.H., Yeh L.T., Chu C.C., Yen B.L., Sytwu H.K. New insights into Blimp-1 in T lymphocytes: a divergent regulator of cell destiny and effector function. *J. Biomed. Sci.* 2017;24(1):49. DOI: 10.1186/s12929-017-0354-8.
29. Zou Z., Deng X., Zhang J., Dong J., Xu F., Zhang H. et al. B-lymphocyte-induced maturation protein-1 inhibits inflammation and pyroptosis to alleviate sepsis injury. *J. Investig. Med.* 2024;72(6):553–566. DOI: 10.1177/10815589241249994.
30. Chadda K.R., Puthuchery Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities. *Br. J. Anaesth.* 2024;132(3):507–518. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.052.
31. Barker G., Winer J.R., Guirgis F.W., Reddy S. HDL and persistent inflammation immunosuppression and catabolism syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 2021;32(5):315–322. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000782.
32. Yao J., Chen K., Tong H., Liu R. Predictive value of glycemic variability and HDL-C for secondary persistent inflammatory immunosuppressed catabolic syndrome in patients with sepsis. *J. Inflamm. Res.* 2023;16:5299–5307. DOI: 10.2147/JIR.S433895.
33. Pagano G., Manfredi C., Pallardó F.V., Lyakhovich A., Tiano L., Trifuoggi M. Potential roles of mitochondrial cofactors in the adjuvant mitigation of proinflammatory acute infections, as in the case of sepsis and COVID-19 pneumonia. *Inflamm. Res.* 2021;70(2):159–170. DOI: 10.1007/s00011-020-01423-0.
34. Sedraoui S., Leduc-Gaudet J.P., Mayaki D., Moamer A., Huck L., Gouspillou G. et al. Lack of compensatory mitophagy in skeletal muscles during sepsis. *J. Physiol.* 2024;602(12):2823–2838. DOI: 10.1113/JP286216.
35. Hou D., Liu R., Hao S., Dou Y., Chen G., Liu L. et al. N-toginsenoside R1 improves intestinal microvascular functioning in sepsis by targeting Drp1-mediated mitochondrial quality imbalance. *Pharm. Biol.* 2024;62(1):250–260. DOI: 10.1080/13880209.2024.2318349.
36. Wu M., Huang Z., Akueteh P.D.P., Huang Y., Pan J. Eriocitrin prevents Sepsis-induced acute kidney injury through anti-inflammation and anti-oxidation via modulating Nrf2/DRP1/OPA1 signaling pathway. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2024;1868(7):130628. DOI: 10.1016/j.bbagen.2024.130628.
37. Keshani M., Alikiahi B., Babaei Z., Askari G., Heidari Z., Sharma M. et al. The effects of L-carnitine supplementation on inflammation, oxidative stress, and clinical outcomes in critically ill patients with sepsis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Nutr. J.* 2024;23(1):31. DOI: 10.1186/s12937-024-00934-4.
38. Rahmani S., Roohbakhsh A., Pourbarkhordar V., Hayes A.W., Karimi G. Melatonin regulates mitochondrial dynamics and mitophagy: Cardiovascular protection. *J. Cell Mol. Med.* 2024;28(18):e70074. DOI: 10.1111/jcmm.70074.
39. Wu C.K., Wu C.L., Lee T.S., Kou Y.R., Tarng D.C. Renal tubular epithelial TRPA1 Acts as an oxidative stress sensor to mediate ischemia-reperfusion-induced kidney injury through MAPKs/NF- κ B signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2309. DOI: 10.3390/ijms22052309.
40. Zhu J., Zhang S., Geng Y., Song Y. Transient receptor potential ankyrin 1 protects against sepsis-induced kidney injury by modulating mitochondrial biogenesis and mitophagy. *American Journal of Translational Research.* 2018;10(12):4163–4172.
41. Chen G.D., Zhang J.L., Chen Y.T., Zhang J.X., Wang T., Zeng Q.Y. Insulin alleviates mitochondrial oxidative stress involving upregulation of superoxide dismutase 2 and uncoupling protein 2 in septic acute kidney injury. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(4):3967–3975. DOI: 10.3892/etm.2018.5890.
42. Padovani C.M., Wilson R.M., Rodriguez A., Spur B.W., Yin K. Resolvin D2 attenuates LPS-induced macrophage exhaustion. *FASEB J.* 2024;38(7):e23569. DOI: 10.1096/fj.202302521R.
43. Huang Q., Ding Y., Fang C., Wang H., Kong L. The emerging role of ferroptosis in sepsis, opportunity or challenge? *Infect Drug Resist.* 2023;16:5551–5562. DOI: 10.2147/IDR.S419993.
44. Xing Y., Tian T., Zhang X., Yang D., Zhang C., Wang M. et al. Endogenous β 3-adrenergic receptor activation alleviates sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway. *Shock.* 2024;61(6):915–923. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002354.
45. Yin S., Peng Y., Lin Y., Wu H., Wang B., Wang X. et al. Bacterial heat shock protein: A new crosstalk between T lymphocyte and macrophage via JAK2/STAT1 pathway in bloodstream infection. *Microbiol Res.* 2024;282:127626. DOI: 10.1016/j.micres.2024.127626.
46. Gebeyehu G.M., Rashidiani S., Farkas B., Szabadi A., Brandt B., Pap M. et al. Unveiling the role of exosomes in the pathophysiology of sepsis: insights into organ dysfunction and potential biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(9):4898. DOI: 10.3390/ijms25094898.
47. Afshar Y., Ma F., Quach A., Jeong A., Sunshine H.L., Freitas V. et al. Transcriptional drifts associated with environmental changes in endothelial cells. *Elife.* 2023;12:e81370. DOI: 10.7554/eLife.81370.
48. Soubihe Neto N., de Almeida M.C.V., Couto H.O., Miranda C.H. Biomarkers of endothelial glycocalyx damage are associated with microvascular dysfunction in resuscitated septic shock patients. *Microvasc. Res.* 2024;154:104683. DOI: 10.1016/j.mvr.2024.104683.
49. Ishiko S., Huang A., Sun D. Long-term efficacy of liposomal nanocarriers of preassembled glycocalyx in restoring cerebral endothelial glycocalyx in sepsis. *Microvasc. Res.* 2024;154:104684. DOI: 10.1016/j.mvr.2024.104684.
50. Fogagnolo A., Taccone F.S., Campo G., Montanari G., Cappati B., Ferraro G. et al. Impaired platelet reactivity in patients with septic shock: a proof-of-concept study. *Platelets.* 2020;31(5):652–660. DOI: 10.1080/09537104.2019.1663807.
51. Vardon-Bounes F., Gratacap M.P., Groyer S., Ruiz S., Georges B., Seguin T. et al. Kinetics of mean platelet

- volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223553. DOI: 10.1371/journal.pone.0223553.
52. Chen S., Wu A., Shen X., Kong J., Huang Y. Disrupting the dangerous alliance: Dual anti-inflammatory and anticoagulant strategy targets platelet-neutrophil crosstalk in sepsis. *J. Control. Release*. 2025;379:814–831. DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.01.053.
53. Zhu M., Rong X., Li M., Wang S. IL-18 and IL-35 in the serum of patients with sepsis thrombocytopenia and the clinical significance. *Exp. Ther. Med*. 2020;19(2):1251–1258. DOI: 10.3892/etm.2019.8347.
54. Xie Y., Lv H., Chen D., Huang P., Wu S., Shi H. et al. Recombinant human thrombopoietin in alleviating endothelial cell injury in sepsis. *J. Intensive Med*. 2024;4(3):384–392. DOI: 10.1016/j.jointm.2023.12.006.

Информация об авторах

Наумова Людмила Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, СГУ, г. Сургут, naumovala@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

Яллыев Мудринат Батырсолтанович – аспирант, кафедра патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, СГУ, mudrinat@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

(✉) **Наумова Людмила Алексеевна**, naumovala@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.06.2025;
одобрена после рецензирования 06.11.2025;
принята к публикации 20.11.2025

УДК 616-056.257+616.153.915]:616.718.4-002.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-173-183>

Роль дислипидемии и ожирения в патогенезе асептического некроза головки бедренной кости

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Яснецов В.В.³, Мосина Л.М.², Хайдар Д.А.⁴,
Захаркин И.А.², Тарасова Т.В.², Шаев А.А.²

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

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (МГУ) им. Н.П. Огарёва
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68*

*Государственный научный центр РФ «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН)
Россия, 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76а*

*Российский университет дружбы народов (РУДН) им. П. Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных данных о роли ожирения, индуцированного им хронического системного воспаления и нарушений липидного обмена в патогенезе асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) для обоснования новых подходов к профилактике и лечению. Проведен анализ современных фундаментальных и клинических исследований, посвященных взаимосвязи метаболических нарушений, хронического воспаления и остеонекроза. Рассмотрены работы, изучающие молекулярные механизмы дисфункции жировой ткани, липотоксичности, окислительного стресса и их влияния на гомеостаз костной ткани.

Установлено, что ожирение выступает системным фактором риска развития АНГБК, действуя не только как источник механической нагрузки, но и как инициатор патогенетического каскада. Дисфункциональное состояние жировой ткани приводит к развитию хронического вялотекущего системного воспаления и окислительного стресса. В совокупности эти факторы провоцируют развитие эндотелиальной дисфункции, ухудшают перфузию костной ткани головки бедренной кости и вызывают явления липотоксичности в костном мозге. Следствием этого на локальном уровне становится угнетение остеогенеза, одновременное усиление резорбции кости и апоптоз остеоцитов.

Иницируемые ожирением системные метаболические и воспалительные сбои формируют основу для нарушения костного ремоделирования, ишемии и некроза субхондральной кости головки бедренной кости. Следовательно, коррекция массы тела и сопутствующих метаболических расстройств должна рассматриваться как неотъемлемая часть комплексной стратегии лечения и вторичной профилактики прогрессирования АНГБК. Такой подход может улучшить результаты органосохраняющих вмешательств и отсрочить необходимость эндопротезирования у молодых пациентов.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, ожирение, хроническое системное воспаление, дислипидемия, окислительный стресс, патогенез

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.

✉ Шаев Алексей Александрович, schaev.leha2017@yandex.ru

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Яснецов В.В., Мосина Л.М., Хайдар Д.А., Захаркин И.А., Тарасова Т.В., Шаев А.А. Роль дислипидемии и ожирения в патогенезе асептического некроза головки бедренной кости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):173–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-173-183>.

The role of dyslipidemia and obesity in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head

Poryadin G.V.¹, Zakhvatov A.N.², Yasnetsov V.V.³, Mosina L.M.², Khaydar D.A.⁴, Zakharkin I.A.², Tarasova T.V.², Shaev A.A.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanov St., 117997 Moscow, Russian Federation

² National Research Ogarev Mordovia State University
68 Bolshevistskaya St., 430005 Saransk, Russian Federation

³ Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
76a Khoroshyovskoe Highway, 123007 Moscow, Russian Federation

⁴ RUDN University
6 Miklouho-Maclay St., 117198 Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The review focuses on current concepts of the role of obesity, the chronic systemic inflammation it induces, and lipid metabolism disorders in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head (ONFH) in order to substantiate new approaches to its prevention and treatment. This review analyzes modern fundamental and clinical studies focusing on the relationship between metabolic disorders, chronic inflammation, and osteonecrosis. Specifically, we examine research investigating the molecular mechanisms of adipose tissue dysfunction, lipotoxicity, oxidative stress, and their impact on bone tissue homeostasis.

The analysis established that obesity acts as a systemic risk factor for ONFH development, functioning not merely as a source of mechanical load but also as an initiator of a pathogenic cascade. Dysfunctional adipose tissue leads to chronic low-grade systemic inflammation and oxidative stress. Together, these factors provoke endothelial dysfunction, impair perfusion of the femoral head bone tissue, and induce lipotoxicity in the bone marrow. Consequently, at the local level, this cascade suppresses osteogenesis, simultaneously enhances bone resorption, and triggers osteocyte apoptosis.

Systemic metabolic and inflammatory disruptions initiated by obesity underlie impaired bone remodeling, ischemia, and necrosis of the femoral head subchondral bone. Therefore, the correction of body weight and associated metabolic disorders should be considered an integral part of a comprehensive strategy for treating ONFH and preventing its progression. This integrated approach may improve the outcomes of joint-preserving interventions and delay the need for total hip arthroplasty in young patients.

Keywords: avascular necrosis of the femoral head, obesity, chronic systemic inflammation, dyslipidemia, oxidative stress, pathogenesis

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

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

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Yasnetsov V.V., Mosina L.M., Khaydar D.A., Zakharkin I.A., Tarasova T.V., Shaev A.A. The role of dyslipidemia and obesity in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):173–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-173-183>.

ВВЕДЕНИЕ

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) остается одной из наиболее распространенных и трудно поддающихся лечению патологий в ортопедической практике, поражающей преимущественно пациентов молодого и среднего возраста. В разных странах заболеваемость АНГБК составляет от 1,5 до 3,0 на 100 тыс. населения на фоне сохраняющейся тенденции к росту. Заболевание характеризуется быстрым прогрессированием: без эффективного лечения у 94% пациентов в течение 5 лет развивается коллапс головки бедра с последующей потерей функции тазобедренного сустава [1–3]. Несмотря на определенные успехи в развитии органосохраняющих методов, трудности ранней диагностики, а также наличие неблагоприятных прогностических факторов нередко приводят к неудачам в лечении и необходимости выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. В США и Европе 2–10% всех операций по эндопротезированию тазобедренного сустава проводятся по поводу АНГБК, в странах Азии этот показатель достигает 60%. Тотальное эндопротезирование позволяет улучшить качество жизни, но ввиду ограниченного срока службы эндопротезов и высокой вероятности повторных операций создает серьезные медико-социальные и экономические проблемы, поскольку большинство пациентов с АНГБК – это молодые люди [4, 5]. Становится очевидной необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов АНГБК и поиска принципиально новых путей его профилактики.

Причины АНГБК делятся на травматические, чаще всего вызванные переломами проксимальных отделов бедра, и нетравматические, среди которых особое место занимают состояния, ассоциированные с метаболическим синдромом. Ожирение как один из ключевых компонентов последнего представляет собой не только глобальную проблему здравоохранения, но и потенциальный модифицируемый патогенетический фактор, требующий детального рассмотрения в контексте АНГБК. К 2035 г. ожидается, что ожирением будут страдать почти 2 млрд людей. Оно лежит в основе развития каскада осложнений, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени, злокачественные новообразования, заболевания опорно-двигательного аппарата и психологические расстройства, что приводит к увеличению заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение во всем мире [6].

Ключевым патогенетическим звеном, связывающим ожирение с этими осложнениями, является

индуцированное им хроническое низкоинтенсивное системное воспаление. Дисфункциональная жировая ткань продуцирует избыток провоспалительных адипокинов и цитокинов, одновременно подавляя синтез противовоспалительных факторов. Этот процесс сопровождается выраженными нарушениями липидного обмена, инсулинорезистентностью и окислительным стрессом, создавая порочный круг метаболического и воспалительного повреждения [7].

С точки зрения патогенеза АНГБК, ожирение помимо фактора механической нагрузки представляет собой состояние, системно нарушающее метаболический и иммунный гомеостаз. Оно напрямую способствует ключевым патогенетическим механизмам АНГБК: усугубляет эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию и гиперкоагуляцию, способствует внутрисосудистой жировой эмболии, повышает внутрикостное давление за счет гиперплазии адипоцитов и создает стойкое хроническое системное воспаление. Это воспаление, опосредованное измененной секрецией адипокинов и цитокинов, повреждает сосудистый эндотелий, нарушает костное ремоделирование и ускоряет апоптоз остеоцитов. Следовательно, изучение причинно-следственных связей между индуцированным ожирением метаболическим воспалением и развитием АНГБК важно для выявления новых потенциальных биомаркеров и терапевтических стратегий, нацеленных на коррекцию метаболического и воспалительного статуса как части комплексного подхода к лечению АНГБК [8–10] (рис. 1).

Цель настоящего обзора – систематизировать современные знания о взаимосвязи между ожирением, нарушениями липидного обмена, хроническим системным воспалением и развитием АНГБК. В статье будут рассмотрены молекулярные основы индуцированного ожирением воспаления, а также интегрированные пути, посредством которых эти системные нарушения приводят к ишемии, нарушению ремоделирования и некрозу головки бедренной кости.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА

Для идентификации релевантных публикаций был выполнен комплексный систематический поиск в электронных базах данных, индексируемых в PubMed. Поиск охватывал период с января 2020 по декабрь 2025 г. Поисковая стратегия была построена на использовании комбинаций ключевых терминов и их синонимов: «аваскулярный некроз», или «остеонекроз», или «асептический некроз» и «головка бедренной кости», или «головка бедра» и «ожирение» или «жировая ткань», или «метаболический



Рис. 1. Роль дислипидемии и ожирения в патогенезе асептического некроза головки бедренной кости

синдром», или «липидный обмен», или «дислипидемия», или «гиперлипидемия». Также был проведен ручной поиск по спискам литературы включенных статей и релевантных обзорных работ.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критериями включения были оригинальные исследования (клинические, экспериментальные на животных), систематические обзоры, описания клинических случаев с фокусом на изучении связи между ожирением, параметрами липидного обмена и развитием или прогрессированием АНГБК, а также описанием патогенетических механизмов, связывающих метаболические нарушения с повреждением костной ткани. Критериями исключения стали статьи, посвященные вторичному АНГБК исключительно вследствие травмы, декомпрессионной болезни, приема кортикостероидов (без анализа сопутствующих метаболических факторов); работы, в которых ожирение или дислипидемия упоминаются лишь как демографическая характеристика без анализа их патогенетической роли; отдельные описания клинических случаев без анализа механизмов; письма редактору, тезисы конференций; при отсутствии полнотекстовой статьи.

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ДАННЫХ

Из отобранных исследований авторы независимо друг от друга извлекали следующие данные: фамилию первого автора и год публикации, дизайн исследова-

ования, изучаемые биомаркеры, использованные экспериментальные модели, силу ассоциации между метаболическими параметрами и риском АНГБК, описанные патогенетические пути, а также выводы авторов о роли ожирения и дислипидемии в патогенезе заболевания. Разногласия, возникавшие между соавторами на этапе извлечения данных, разрешались путем совместного обсуждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначальный поиск с использованием разработанной стратегии позволил выявить 101 запись. После применения временного фильтра (отклонение публикаций, вышедших ранее 2020 г.) было исключено 48 работ, и для дальнейшего рассмотрения осталось 53 исследования. На этапе скрининга заголовков и аннотаций исключено 25 записей, тематика которых не соответствовала цели настоящего обзора. Оценка полного текста каждой из оставшихся 28 статей на предмет соответствия критериям включения выявила необходимость исключения шести исследований. Дополнительный ручной поиск по спискам литературы релевантных публикаций позволил включить еще 28 исследований, соответствующих всем критериям. Таким образом, итоговая совокупность проанализированных работ составила 50 полнотекстовых статей, что обеспечило всесторонний охват темы и репрезентативность данных для последующего качественного синтеза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дисфункция жировой ткани, нарушения липидного обмена и хроническое воспаление формируют единый патогенетический контур. Его конечным результатом является сочетанное повреждение сосудистой сети и клеточных популяций головки бедренной кости, что подтверждается как механизм развития АНГБК. Исследования продемонстрировали, что специфические изменения липидного профиля в совокупности способствуют прогрессированию АНГБК, нарушая целостность клеточных мембран, вызывая окислительный стресс, приводя к эндотелиальной дисфункции и нарушая регуляцию сигнальных путей, участвующих в выживании и функционировании костных клеток [11, 12].

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Связь между дислипидемией и АНГБК является двунаправленной, так как само наличие некротизированной костной ткани приводит к дестабилизации системного липидного обмена, что, в свою очередь, усугубляет патологический процесс в кости и делает его самоподдерживающимся [13, 14]. Выраженные нарушения системного липидного обмена, проявляющиеся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В, а также снижением уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и адипонектина, способствуют формированию жировых эмболов, что в сочетании с усугубляемой дислипидемией эндотелиальной дисфункцией нарушает микроциркуляцию субхондральной костной ткани и приводит к ее ишемии, являясь триггером остеонекроза [15]. Исследование, проведенное X. Yu и соавт. (2024), демонстрирует, что уровни не-ЛПВП и аполипопротеина В являются факторами риска прогрессирования АНГБК, будучи клинически доступным отражением раскрываемой в фундаментальных исследованиях роли нарушений липидного обмена в развитии данной патологии [16].

Избыток липидов и свободных жирных кислот, оказывая влияние на дифференцировку МСК, являющихся общими предшественниками адипоцитов и остеобластов, приводит к нарушению баланса между адипогенезом и остеогенезом в костном мозге, в пользу первого. Чрезмерное накопление жировых клеток в костном мозге, обусловленное как избыточным образованием липидов, так и нарушением механизмов их выведения, приводит к формированию внутрикостной гипертензии и снижению перфузии костной ткани. R. Toribio-Fernández и соавт. (2024) продемонстрировали, что полиморфизм гена

аполипопротеина Е может повышать вероятность прогрессирования субклинического атеросклероза ввиду нарушения обратного транспорта холестерина [17]. При этом исследование, проведенное Y. Chen и соавт. (2025), показало снижение экспрессии аполипопротеина Е в образцах суставного хряща тазобедренного сустава пациентов с АНГБК по сравнению с неизмененным хрящом, что может указывать на общие механизмы развития АНГБК и сосудистой патологии [18].

В ходе липолиза костномозговых адипоцитов происходит высвобождение насыщенных жирных кислот (НЖК), являющихся ключевыми медиаторами повреждения. В частности, множественное негативное воздействие на метаболизм костной ткани оказывает пальмитиновая кислота. Пальмитат угнетает экспрессию ключевых остеогенных транскрипционных факторов (Runx2, DLX5) и усиливает адипогенез через активацию рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (PPAR γ), и ССАТ/энхансер-связывающего белка альфа (C/EBP α). Кроме этого пальмитат индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) 6 и IL-8), которые активируют лиганд-рецепторную систему RANK/RANKL/OPG (рецептор активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В / лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В / остеопротегерин), способствуя дифференцировке и активации остеокластов и усиливая костную резорбцию [19].

Активация сигнального пути ERK в ответ на действие пальмитата приводит к апоптозу мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов. При этом критическим фактором является не абсолютное количество НЖК, а баланс между насыщенными и мононенасыщенными жирными кислотами (МНЖК). В частности, олеиновая кислота обладает протективным действием, нейтрализуя липотоксичность пальмитата за счет его этерификации в триглицериды и депонирования в липидные капли. Высокое внутриклеточное соотношение НЖК/МНЖК в костном мозге потенциально может выступать прогностическим маркером риска развития АНГБК [20].

Разные липиды имеют противоположные причинно-следственные связи с данным заболеванием. Фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин обеспечивают протективный эффект, являясь основными компонентами клеточных мембран, обеспечивающими их целостность, участвуя в транспорте липидов и обладая противовоспалительной активностью. Повышение их уровня может быть отражением компенсаторных механизмов, направленных на восстановление мембран. Напротив, повышенный уровень

триацилглицеридов и стеринах эфиров ассоциирован с увеличением риска АНГБК за счет липотоксичности и гипертрофии адипоцитов, что еще больше усугубляет повреждение тканей и способствует прогрессированию остеонекроза. Накопление стеринах эфиров отражает нарушение обратного транспорта холестерина, что сближает патогенез АНГБК с атеросклерозом [21–23].

Таким образом, нарушения липидного обмена играют многогранную роль в патогенезе АНГБК, выступая и как причина, и как следствие остеонекроза. Выявление специфических липидных маркеров открывает новые перспективы для ранней диагностики, скрининга групп риска и разработки таргетных терапевтических стратегий. Для окончательного прояснения роли липидных биомаркеров и их потенциала в качестве терапевтических мишеней необходимы дальнейшие исследования, уделяющие особое внимание механизмам локального липидного метаболизма в тканях тазобедренного сустава.

ДИСФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ПРИЧИННЫЙ ФАКТОР СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Накопленные данные свидетельствуют о том, что в жировой ткани людей с нормальной массой тела большинство резидентных макрофагов представлены противовоспалительным фенотипом M2. Макрофаги поддерживают тканевый гомеостаз, способствуя репарации и повышению чувствительности к инсулину, выделяя противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-11 и IL-13, антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra), аргиназу-1 и трансформирующий фактор роста β (TGF β), а также противовоспалительные адипокины, такие как адипонектин и апелин [24]. По мере избыточного накопления липидов адипоциты подвергаются гипертрофии, последствием чего является развитие зон локальной гипоксии, поскольку увеличивающиеся в размере клетки отдаляются от капиллярной сети. Гипоксия индуцирует экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 α , запускающего метаболическое перепрограммирование клеток, связанное с активацией гликолитических путей, а также обуславливает повышенную выработку провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов, в том числе моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), привлекающих в жировую ткань моноциты из кровотока и способствующих их активации [25].

Происходит поляризация макрофагов жировой ткани в сторону провоспалительного фенотипа M1. Активированные макрофаги становятся источником провоспалительных медиаторов: фактора некроза

опухоли альфа (TNF α), IL-6 и IL-1 β , а также ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и адипокинов, таких как лептин, висфатин и резистин [26]. Таким образом, формируется порочный круг воспаления: дисфункциональные адипоциты привлекают макрофаги, которые, активируясь, усиливают воспаление и еще больше усугубляют дисфункцию адипоцитов и инсулинорезистентность. Этот локальный воспалительный процесс в жировой ткани является основным источником хронического системного воспаления низкой степени интенсивности (low-grade systemic inflammation), определяющего метаболические и сосудистые осложнения ожирения.

Дисрегуляция секреции адипокинов при ожирении формирует мощный эндокринный сигнал, направленный на повреждение сосудистого эндотелия. Несмотря на различия в первичных рецепторах и сигнальных путях, лептин, висфатин и резистин сходятся в активации ключевых провоспалительных транскрипционных факторов, прежде всего ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [27, 28]. Это приводит к индукции окислительного стресса и подавлению антиоксидантной защиты эндотелия, снижению биодоступности оксида азота II (NO) за счет подавления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, созданию проадгезивного и протромботического состояния через увеличение экспрессии молекул адгезии. Повышенный уровень IL-1 β способствует привлечению большого количества иммунных клеток, усиливает локальное воспаление за счет увеличения экспрессии васкулярной молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и MCP-1 [29, 30]. Гиперкоагуляция, обусловленная высоким уровнем PAI-1 и активацией тромбоцитов, ведет к микротромбозам. Итоговым результатом является эндотелиальная дисфункция: потеря вазодилатирующих свойств, повышение проницаемости и адгезии, что создает прямые предпосылки для микротромбозов, нарушения перфузии и ишемии субхондральной кости.

Провоспалительные цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6) выступают прямыми медиаторами инсулинорезистентности, нарушая передачу сигнала от рецептора инсулина. IL-1 β влияет на активацию серин/треонинкиназы, янускиназы (JAK-1), которая инактивирует субстраты рецептора инсулина (IRS-2), что приводит к подавлению передачи сигнала инсулина с последующим повышением уровня глюкозы в крови. TNF α напрямую препятствует периферическому усвоению глюкозы, усиливая сериновое фосфорилирование IRS-1, ингибирует транслокацию глюкозного транспортера-4 (GLUT-4) в плазматическую мембрану и приводит к периферической инсулинорезистентно-

сти [31]. Эти молекулярные механизмы определяют развитие устойчивой периферической инсулинорезистентности, связывая хроническое воспаление с метаболической дисфункцией.

Исследование Н. Zhang и соавт. (2023) демонстрирует, что микроРНК miR-22-3p, содержащаяся в экзосомах адипоцитов, воздействует на скелетные мышцы и способствует развитию инсулинорезистентности за счет снижения уровня сигнальных молекул – фосфорилированных протеинкиназы B (p-AKT) и IRS-1 (p-IRS-1) [32]. Резистентность дисфункциональных адипоцитов к антилиполитическому действию инсулина вызывает неконтролируемый распад запасов триглицеридов, приводя к усиленному выходу свободных жирных кислот (СЖК) в системный кровоток – ключевое звено липотоксичности. Таким образом, дисфункция жировой ткани при ожирении, выражающаяся в механизмах эндокринной дисрегуляции и иммунной активации, создает системный метаболический и воспалительный фон, являющийся фактором риска развития и прогрессирования АНГБК.

Другими участниками хронического воспалительного процесса, наблюдаемого при метаболическом синдроме, являются рецепторы врожденной иммунной системы, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR). Они участвуют в распознавании патогенов и модулируют врожденный иммунный ответ, активируя нижестоящие сигнальные пути воспаления, которые приводят к высвобождению различных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1 β и MCP-1). Иммунный ответ запускается после распознавания TLR лигандов – патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs), выделяемых патогенами (например, липополисахариды), и молекулярных структур, ассоциированных с повреждением (DAMPs), выделяемых поврежденными воспаленными тканями организма [33]. Среди DAMP многие эндогенные лиганды – насыщенные жирные кислоты, модифицированные липопротеины низкой плотности, конечные продукты гликирования, продукты деградации внеклеточного матрикса и белки теплового шока – распознаются TLR, особенно TLR2 и TLR4, и активируют провоспалительный каскад [34].

Системная воспалительная реакция вызывает гиперкоагуляционное состояние, сопровождающаяся повреждением эндотелия, также увеличивает вероятность АНГБК. Эндотелиальные клетки реагируют на повреждение выработкой провоспалительных молекул, включая IL-1 β , интерфероны, TNF α , колониестимулирующие факторы, VCAM-1. Складывающийся в очаге остеонекроза провоспалительный фон побуждает макрофаги, нейтрофилы и другие иммунные клет-

ки мигрировать к поврежденным клеткам эндотелия и способствовать дальнейшему развитию воспаления, что приводит к острым и хроническим изменениям проницаемости сосудов. В норме разрешение воспаления, устраняя последствия повреждения, способствует регенерации тканей. Однако дисфункция эндотелия обуславливает продолжительное воспаление, препятствуя восстановлению костной ткани. Поврежденный эндотелий, активированные факторы, вырабатываемые тромбоцитами, и разрушенный внеклеточный матрикс служат источниками DAMPs.

Различные иммунные клетки распознают эти стимулы с помощью рецепторов распознавания (PRR) и дополнительно активируют каскад воспалительных реакций, усугубляя повреждение эндотелия. Активированные нейтрофилы помимо интенсивной секреции активных форм кислорода и протеолитических ферментов способны к выбросу во внеклеточное пространство ДНК с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), формируя протромботическое состояние [35]. Каркас, образованный волокнами ДНК и гистоновыми сетями, активирует тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и белки плазмы. У пациентов с АНГБК микрососуды головки бедренной кости содержат значительное количество нейтрофилов и NETs. Опосредованная NETs активация пути коагуляции и ингибирование антикоагуляции потенциально играет роль в патогенезе АНГБК. Экспериментальные данные М. Nonokawa и соавт. (2020) показывают, что внутривенное введение нейтрофилов, образующих NETs, ассоциировано с ишемическими изменениями остецитов головки бедренной кости [36].

Хроническое системное воспаление является не просто сопутствующим феноменом, а существенным патогенетическим фактором, определяющим прогрессирование АНГБК и влияющим на исходы органосохраняющих операций. Системный воспалительный статус создает неблагоприятный фон, препятствующий процессам неоваскуляризации и остеогенеза, необходимым для успешной репарации после декомпрессии, способствуя микроциркуляторным нарушениям и резорбции кости. С. Li и соавт. (2025) установили, что предоперационный системный иммунно-воспалительный индекс (SII), комплексно отражающий активность нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов, служит независимым прогностическим маркером повышенного риска неудачи после декомпрессии костномозгового канала [37].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования последовательно подтверждают, что нарушения, происходящие в дисфункциональной жировой ткани, через механизмы эндотелиопа-

тии, липотоксичности и хронического воспаления создают в головке бедренной кости патологическую среду, ведущую к ишемии, подавлению репарации и некрозу. Дислипидемия, поток СЖК, окислительный стресс и липотоксичность действуют синергично, повреждая сосудистую систему головки бедра, угнетая костеобразование и провоцируя гибель костных клеток. Эти системные метаболические нарушения создают основу, на которой локальные факторы риска приводят к развитию ишемического некроза.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Окислительный стресс представляет собой фундаментальный патобиохимический механизм, выступающий связующим звеном, трансформирующим системные сигналы в прямое клеточное повреждение в субхондральной зоне головки бедренной кости. Активные формы кислорода (АФК) – естественные побочные продукты аэробного дыхания в митохондриях. В процессе окислительного фосфорилирования, включающего цикл Кребса и работу ферментных комплексов дыхательной цепи, большая часть кислорода используется для синтеза АТФ и лишь незначительная доля неизбежно преобразуется в АФК вследствие небольшой утечки электронов, что приводит к прямому восстановлению кислорода до радикалов. Низкие концентрации АФК, продуцируемые митохондриями остеоцитов, либо нейтрализуются антиоксидантной системой, либо могут выполнять сигнальные функции, например, активируя транскрипционный фактор Nrf2 и способствуя дифференцировке остеобластов в процессе остеогенеза [38]. Однако избыточное поступление свободных жирных кислот приводит к их усиленному окислению в митохондриях, что сопровождается повышенным образованием активных форм кислорода и развитием окислительного стресса.

Адипонектин и апелин выступают защитными факторами в поддержании метаболического гомеостаза и окислительно-восстановительного баланса. Адипонектин обладает инсулин-сенсбилизирующим действием, снижение его уровня лишает ткани способности эффективно усиливать окисление жирных кислот за счет активации АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) и рецептора-активатора пролиферации пероксисом α (PPAR α) [39–41]. Апелин способствует синтезу антиоксидантных ферментов через пути Ras/Raf/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK/ERK) и AMPK, подавляет экспрессию прооксидантных ферментов [42, 43]. Снижение их уровня при ожирении и хроническом воспалении напрямую способствует развитию и усугублению

гублению инсулинорезистентности и окислительного стресса.

Избыток АФК приводит к сокращению популяции жизнеспособных остеоцитов несколькими путями. Во-первых, избыточная продукция АФК является одним из механизмов программируемой гибели остеоцитов. Высокий уровень АФК повышает фосфорилирование белка p66(shc) – важного медиатора апоптоза остеоцитов. Фосфорилированный по Ser-36 p66(shc) перемещается в митохондрии, запуская каскад окислительного стресса и высвобождение цитохрома C, что в итоге активирует каспазы и ведет к программируемой гибели остеоцитов. Примечательно, что p66(shc) также обладает оксидоредуктазной активностью, создавая порочный круг, дополнительно увеличивая выработку митохондриальных АФК [44]. Во-вторых, избыточная выработка АФК препятствует дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты, блокируя путь Wnt/ β -катенин. Задержка в ядре транскрипционного фактора FoxO, связывающегося с β -катенином, останавливает его взаимодействие с сигнальным путем TCF/LEF, препятствуя экспрессии ключевых ранних генов остеобластогенеза Runx2 и Osterix. Следует отметить, что те же АФК, подавляя остеобластогенез, одновременно стимулируют активность и пролиферацию остеокластов. Показано, что удаление АФК угнетает остеокластогенез, индуцированный лигандом рецептора активатора NF- κ B (RANKL) [45].

Митохондрии, являясь в патологических условиях центрами выработки АФК, сами наиболее чувствительны к ним. Превышение компенсаторного потенциала антиоксидантной системы обуславливает окислительный стресс и создает условия для повреждения мембраны митохондрий, делая утечку электронов в цепи дыхательных ферментов массовой, что закрепляет внутриклеточный окислительно-восстановительный дисбаланс. Свободные радикалы также атакуют митохондрии, влияя на активность ферментных комплексов в мембране данных органелл и снижая их эффективность, что, в свою очередь, нарушает в них окислительное фосфорилирование и приводит к снижению синтеза АТФ. Повреждение мембраны митохондрий способствует утечке Ca^{2+} и цитохрома C в цитозоль и запускает апоптоз, активируя каскад каспаз [46].

Некоторые компоненты митохондрий ввиду сходства с бактериальными и вирусными молекулами могут выступать как PAMPs и, следовательно, как лиганды для PRR, например циклическая митохондриальная ДНК. Кроме того, митохондриальная ДНК, N-формил пептид, кардиолипид, митохондриальная РНК и фумарат могут действовать

как DAMPs, активирующие PRR и вызывающие воспалительный ответ [47, 48]. Возникающая при повреждении митохондрий утечка митохондриальной ДНК в цитоплазму приводит к активации пути cGAS-STING, способного активировать сигнальный путь NF-κB, а активированный NF-κB индуцирует выработку провоспалительных стимуляторов, включая TNFα, IL-1β и IL-6 [49]. Митохондриальная ДНК богата CpG-островками – структурой, которая может распознаваться TLR9 и напрямую активировать сигнальный путь NF-κB, тем самым запуская воспаление. Она, в отличие от ядерной ДНК, более подвержена мутациям или окислению. Накопление поврежденной митохондриальной ДНК нарушает гомеостаз этих органелл, усугубляя повреждение митохондрий и приводя к их неспособности в костных тканях контролировать течение воспалительной реакции [50]. В результате снижение числа остеобластов на фоне повышенной активности остеокластов приводит к тому, что скорость резорбции кости начинает превышать скорость ее формирования. Такое микроокружение не способно поддерживать здоровую костную ткань. Следовательно, поддержание правильной функции митохондрий для предотвращения избыточной продукции АФК является критически важным как для здоровья костной ткани, так и для терапии связанных с ней метаболических заболеваний.

Окислительный стресс также является причинным фактором эндотелиальной дисфункции, нарушающей регуляцию сосудистого тонуса и кровотока, приводя к ишемии костной ткани. Модуляция сосудистой системы имеет решающее значение для запуска процесса ангиогенеза – остеогенеза, необходимого для полной регенерации и восстановления остеокластов в некротических областях. Следовательно, блокада процессов окислительного стресса представляет собой потенциально важную терапевтическую мишень в комплексном лечении и профилактике прогрессирования АНГБК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволяет заключить, что ожирение является не просто фактором механической перегрузки, а системным метаболическим и воспалительным заболеванием, формирующим универсальную патогенную основу для развития и прогрессирования АНГБК. Дисфункция жировой ткани, выступая драйвером хронического системного воспаления низкой степени интенсивности, через комплекс взаимосвязанных механизмов – эндокринную дисрегуляцию (дисбаланс адипокинов), окислительный стресс, липотоксичность и эндотелиальную дис-

функцию – создает в головке бедренной кости среду, приводящую к ишемии, подавлению костного ремоделирования и гибели остеокластов. Дислипидемия усугубляет эти процессы, способствуя микротромбозам, жировой эмболии и нарушению внутрикостного липидного гомеостаза.

Таким образом, можно заключить, что патогенез АНГБК при ожирении предстает как каскад процессов, инициируемый на системном уровне и реализующийся в локальном повреждении кости. Интеграция мероприятий, направленных на коррекцию массы тела и липидного обмена в комплексные схемы профилактики и лечения позволит не только улучшить непосредственные результаты органосохраняющих операций, но и, воздействуя на причины заболевания, повысить долгосрочный прогноз, отсрочить или избежать необходимости эндопротезирования тазобедренного сустава, что особенно актуально для молодых пациентов. В целом улучшение понимания роли метаболических факторов при АНГБК открывает новые возможности для профилактики, ранней диагностики и разработки персонализированных методов лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Quan H., Ren C., He Y., Wang F., Dong S., Jiang H. Application of biomaterials in treating early osteonecrosis of the femoral head: research progress and future perspectives. *Acta Biomater.* 2023;164:15–73. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.04.005.
2. Quan H., Ren C., Xie H., He Z., Ding H., Li J. et al. An injectable hydrogel loaded with miRNA nanocarriers promotes vessel-associated osteoclast (VAO)-mediated angiogenesis and bone regeneration in osteonecrosis of the rat femoral head. *Biomaterials.* 2025;320:123252. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123252.
3. Konarski W., Poboży T., Śliwczynski A., Kotela I., Krakowiak J., Hordowicz M. et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the art. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(12):7348. DOI: 10.3390/ijerph19127348.
4. Zheng C., Wu Y., Xu J., Liu Y., Ma J. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head by transferring microRNA-210 into bone microvascular endothelial cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023;18(1):939. DOI: 10.1186/s13018-023-04440-x.
5. Konarski W., Poboży T., Konarska K., Śliwczynski A., Kotela I., Hordowicz et al. Osteonecrosis related to steroid and alcohol use-an update on pathogenesis. *Healthcare (Basel).* 2023;11(13):1846. DOI: 10.3390/healthcare11131846.
6. Müller T.D., Blüher M., Tschöp M.H., DiMarchi R.D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022;21(3):201–223. DOI: 10.1038/s41573-021-00337-8.
7. Khanna D., Khanna S., Khanna P., Kahar P., Patel B.M. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus.* 2022;14(2):e22711. DOI: 10.7759/cureus.22711.

8. Lin X., Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
9. Peng W., Zhang L., Wen F., Tang X., Zeng L., Chen J. et al. Trends and disparities in non-communicable diseases in the Western Pacific region. *Lancet Reg. Health West Pac.* 2023;43:100938. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100938.
10. Müller T.D., Blüher M., Tschöp M.H., DiMarchi R.D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2022;21(3):201–223. DOI: 10.1038/s41573-021-00337-8.
11. Yan Y., Wang J., Wang Y., Wu W., Chen W. Research on lipidomic profiling and biomarker identification for osteonecrosis of the femoral head. *Biomedicines*. 2024;12(12):2827. DOI: 10.3390/biomedicines12122827.
12. Yu X., Zhang S., Zhang B., Dai M. Relationship of idiopathic femoral head necrosis with blood lipid metabolism and coagulation function: A propensity score-based analysis. *Front. Surg.* 2023;9:938565. DOI: 10.3389/fsurg.2022.938565.
13. Baek S.H., Kim K.H., Lee W.K., Hong W., Won H., Kim S.Y. Abnormal lipid profiles in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a comparison with osteoarthritis using propensity score matching. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2022;104(Suppl. 2):19–24. DOI: 10.2106/JBJS.20.00520.
14. Wang C., Cen C., Su H., Peng Y., Wang T., Li J. et al. Integrated multi-omics analysis identifies lipid metabolism biomarkers in ONFH and reveals therapeutic potential of retinoic acid. *Sci. Rep.* 2025;15(1):30716. DOI: 10.1038/s41598-025-13703-y.
15. George G., Lane J.M. Osteonecrosis of the femoral head. *J. Am. Acad. Orthop. Surg. Glob. Res. Rev.* 2022;6(5):e21.00176. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00176.
16. Yu X., Dou S., Lu L., Wang M., Li Z., Wang D. Relationship between lipid metabolism, coagulation and other blood indices and etiology and staging of non-traumatic femoral head necrosis: a multivariate logistic regression-based analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2024;19(1):251. DOI: 10.1186/s13018-024-04715-x.
17. Toribio-Fernández R., Tristão-Pereira C., Carlos Silla-Castro J., Callejas S., Oliva B., Fernandez-Nueda I. et al. Apolipoprotein E-ε2 and Resistance to Atherosclerosis in Midlife: The PESA Observational Study. *Circ. Res.* 2024;134(4):411–424. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323921.
18. Chen Y., Zhou Z., Che H., Li D. Lipid metabolism and osteonecrosis: unraveling causal mechanisms via multi-omics and mendelian randomization. *Front. Physiol.* 2025;16:1642153. DOI: 10.3389/fphys.2025.1642153.
19. Ren Y., Deng Z., Gokani V., Kutschke M., Mitchell T.W., Aruwajoye O. et al. Anti-interleukin-6 therapy decreases hip synovitis and bone resorption and increases bone formation following ischemic osteonecrosis of the femoral head. *J. Bone Miner. Res.* 2021;36(2):357–368. DOI: 10.1002/jbmr.4191.
20. Li L., Zhao S., Leng Z., Chen S., Shi Y., Shi L. et al. Pathological mechanisms and related markers of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Ann. Med.* 2024;56(1):2416070. DOI: 10.1080/07853890.2024.2416070.
21. Posor Y., Jang W., Haucke V. Phosphoinositides as membrane organizers. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(12):797–816. DOI: 10.1038/s41580-022-00490-x.
22. Motta F., Timilsina S., Gershwin M.E., Selmi C. Steroid-induced osteonecrosis. *J. Transl. Autoimmun.* 2022;5:100168. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100168.
23. Yan Y., Wang J., Huang D., Lv J., Li H., An J. et al. Plasma lipidomics analysis reveals altered lipids signature in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Metabolomics*. 2022;18(2):14. DOI: 10.1007/s11306-022-01872-0.
24. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2021;135(6):731–752. DOI: 10.1042/CS20200895.
25. 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.
26. Planat-Benard V., Varin A., Casteilla L. MSCs and inflammatory cells crosstalk in regenerative medicine: concerted actions for optimized resolution driven by energy metabolism. *Front. Immunol.* 2021;12:626755. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626755.
27. Romacho T., Valencia I., Ramos-González M., Vallejo S., López-Esteban M., Lorenzo O. et al. Visfatin/eNamt induces endothelial dysfunction *in vivo*: a role for toll-like receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Sci. Rep.* 2020;10(1):5386. DOI: 10.1038/s41598-020-62190-w.
28. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J. et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:585887. DOI: 10.3389/fendo.2021.585887.
29. Ghanbari M., Momen Maragheh S., Aghazadeh A., Mehrjuyan S.R., Hussen B.M., Abdoli Shadbad M. et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Int. Immunopharmacol.* 2021;96:107765. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107765.
30. Calabrese L., Fiocco Z., Satoh T.K., Peris K., French L.E. Therapeutic potential of targeting interleukin-1 family cytokines in chronic inflammatory skin diseases. *Br. J. Dermatol.* 2022;186(6):925–941. DOI: 10.1111/bjd.20975.
31. Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(1):15–37. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280.
32. Zhang H., Zhang X., Wang S., Zheng L., Guo H., Ren Y. et al. Adipocyte-derived exosomal miR-22-3p modulated by circadian rhythm disruption regulates insulin sensitivity in skeletal muscle cells. *J. Biol. Chem.* 2023;299(12):105476. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105476.
33. Ma M., Jiang W., Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*. 2024;57(4):752–771. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.03.002.
34. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferaa Y. et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
35. Xiang M., Yin M., Xie S., Shi L., Nie W., Shi B. et al. The molecular mechanism of neutrophil extracellular traps and its role in bone and joint disease. *Heliyon*. 2023;9(12):e22920. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22920.
36. Nonokawa M., Shimizu T., Yoshinari M., Hashimoto Y., Nakamura Y., Takahashi D. et al. Association of neutrophil extracellular traps with the development of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am. J. Pathol.* 2020;190(11):2282–2289. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.07.008.

37. Li C., Guo H., Han Z., Wang T., Wu D., Yang Z. et al. Association of the systemic immune inflammation index with failure after core decompression for osteonecrosis of the femoral head: a prospective time-to-event analysis. *Ann. Med.* 2025;57(1):2566867. DOI: 10.1080/07853890.2025.2566867.
38. Sánchez-de-Diego C., Pedrazza L., Pimenta-Lopes C., Martinez-Martinez A., Dahdah N., Valer J.A. et al. NRF2 function in osteocytes is required for bone homeostasis and drives osteocytic gene expression. *Redox. Biol.* 2021;40:101845. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101845.
39. Szumilas K., Szumilas P., Śluczankowska-Głabowska S., Zgutka K., Pawlik A. Role of adiponectin in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):8265. DOI: 10.3390/ijms21128265.
40. Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Ślęzak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3570. DOI: 10.3390/ijms21103570.
41. Al-Mansoori L., Al-Jaber H., Prince M.S., Elrayess M.A. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation.* 2022;45(1):31–44. DOI: 10.1007/s10753-021-01559-z.
42. Li C., Cheng H., Adhikari B.K., Wang S., Yang N., Liu W. et al. The role of apelin-APJ system in diabetes and obesity. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:820002. DOI: 10.3389/fendo.2022.820002.
43. Fibbi B., Marroncin G., Naldi L., Peri A. The yin and yang effect of the apelinergic system in oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4745. DOI: 10.3390/ijms24054745.
44. Lebiezinska-Arciszewska M., Pakula B., Bonora M., Missiroli S., Potes Y., Jakubek-Olszewska P. et al. Distribution of the p66Shc adaptor protein among mitochondrial and mitochondria-associated membranes fractions in normal and oxidative stress conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(23):12835. DOI: 10.3390/ijms252312835.
45. Li J., Deng C., Liang W., Kang F., Bai Y., Ma B. et al. Mn-containing bioceramics inhibit osteoclastogenesis and promote osteoporotic bone regeneration via scavenging ROS. *Bioact. Mater.* 2021;6(11):3839–3850. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.03.039.
46. Shimasaki M., Ueda S., Ichiseki T., Hirata H., Kawahara N., Ueda Y. Resistance of bone marrow mesenchymal stem cells in a stressed environment – comparison with osteocyte cells. *Int. J. Med. Sci.* 2021;18(6):1375–1381. DOI: 10.7150/ijms.52104.
47. Marchi S., Guilbaud E., Tait S.W.G., Yamazaki T., Galluzzi L. Mitochondrial control of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23(3):159–173. DOI: 10.1038/s41577-022-00760-x.
48. Harapas C.R., Idiatullina E., Al-Azab M., Hrovat-Schaale K., Reygaerts T., Steiner A. et al. Organellar homeostasis and innate immune sensing. *Nat. Rev. Immunol.* 2022;22(9):535–549. DOI: 10.1038/s41577-022-00682-8.
49. Decout A., Katz J.D., Venkatraman S., Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(9):548–569. DOI: 10.1038/s41577-021-00524-z.
50. Iliushchenko D., Efimenko B., Mikhailova A.G., Shamanskiy V., Sapparbaev M.K., Matkarimov B.T. et al. Deciphering the foundations of mitochondrial mutational spectra: replication-driven and damage-induced signatures across chordate classes. *Mol. Biol. Evol.* 2025;42(2):msae261. DOI: 10.1093/molbev/msae261.

Информация об авторах

Порядин Геннадий Васильевич – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, poradin_gv@rsmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Захватов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии им. Н.И. Атясова, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, zachvatan78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Яснецов Виктор Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, зам. заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва, vicyas@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6399-3703>

Мосина Лариса Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, larisamosina97@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6831-3116>

Хайдар Далила Али – ассистент, кафедра общей и клинической стоматологии, РУДН им. П. Лумумбы, г. Москва, dhaidarA@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>

Тарасова Татьяна Викторовна – д-р биол. наук, профессор кафедры психологии, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, 9023060@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>

Захаркин Илья Александрович – ст. преподаватель, кафедра стоматологии, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, zakharkinas@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7132-4887>

Шаев Алексей Александрович – МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, schaev.leha2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-5151-123X>

(✉) **Шаев Алексей Александрович**, schaev.leha2017@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.02.2026;
одобрена после рецензирования 12.02.2026;
принята к публикации 26.02.2026

УДК 616.61-002.2-047.36-07-082

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-184-190>

Регистры хронической болезни почек как инструмент мониторинга, диагностики и улучшения качества медицинской помощи

Юрастова К.А.^{1,2}, Яровой Н.Д.², Беспалова И.Д.¹, Тетенева А.В.^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Городская клиническая больница № 1 (ГКБ № 1)

Россия, 634040, г. Томск, ул. Бела Куна, 3

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Регистры ХБП служат эффективным инструментом для систематического сбора и анализа данных, что способствует раннему выявлению, мониторингу и повышению качества медицинской помощи. В лекции представлен международный и отечественный опыт использования регистров ХБП, проанализированы их структура, переменные и источники данных. Особое внимание уделено организационно-методическим аспектам внедрения регистров ХБП на региональном уровне. Результаты анализа позволяют определить ключевые направления для разработки и внедрения региональных регистров, ведение будет способствовать повышению эффективности диспансерного наблюдения и, как следствие, улучшению эпидемиологических показателей социально значимых заболеваний.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, регистр пациентов, организация медицинской помощи, качество медицинской помощи, эпидемиологический мониторинг

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: Юрастова К.А., Яровой Н.Д., Беспалова И.Д., Тетенева А.В. Регистры хронической болезни почек как инструмент мониторинга, диагностики и улучшения качества медицинской помощи. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):184–190. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-184-190>.

Chronic kidney disease registries as a tool for monitoring, diagnosis, and quality improvement in medical care

Yurastova K.A.^{1,2}, Yarovoy N.D.², Bespalova I.D.¹, Teteneva A.V.^{1,2}

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 1

3 Bela Kun St., 634040 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. CKD registries serve as an effective tool for the systematic collection and analysis of data, facilitating early detection, monitoring, and im-

✉ Беспалова Инна Давидовна, innadave@mail2000.ru

provement in the quality of medical care. This lecture presents international and Russian experience in using CKD registries, analyzing their structure, variables, and data sources. Particular attention is paid to the organizational and methodological aspects of implementing CKD registries at the regional level. The results of the analysis make it possible to identify key directions for the development and implementation of regional registries. Their maintenance will contribute to increasing the effectiveness of follow-up and, consequently, to improving the epidemiological indicators of socially significant diseases.

Keywords: chronic kidney disease, patient registry, healthcare organization, quality of medical care, epidemiological monitoring

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

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

For citation: Yurastova K.A., Yarovoy N.D., Bespalova I.D., Teteneva A.V. Chronic kidney disease registries as a tool for monitoring, diagnosis, and quality improvement in medical care. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):184–190. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-184-190>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является приоритетной проблемой здравоохранения с распространенностью от 11 до 13%, при этом большинство случаев приходится на 3-ю стадию заболевания [1]. В 2017 г. распространенность ХБП в мире составила 9,1%, что эквивалентно примерно 700 млн случаев [2]. С 1990 по 2017 г. глобальная смертность от ХБП увеличилась на 41,5%, что подчеркивает необходимость более активного контроля и профилактики [3]. Прогрессирование ХБП ведет к высокому риску сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертности, делая ее одной из ведущих причин смертности во всем мире [3]. Основными факторами риска развития ХБП являются сахарный диабет и артериальная гипертензия, на которые приходится большая часть случаев [4].

Значительное влияние оказывают генетические факторы, окружающая среда, образ жизни, а также доступность и качество медицинской помощи. Регистры ХБП представляют собой организованные базы данных, систематизирующие информацию о данной категории пациентов. Они играют важнейшую роль в исследовании эпидемиологических показателей болезни, анализе тенденций, оценке эффективности лечения и разработке стратегий профилактики. В России, как и в ряде других стран, реальная распространенность ХБП может быть недооценена из-за отсутствия единого национального регистра, что подчеркивает актуальность систематизации данных и внедрения в систему здравоохранения региональных регистров.

ЗНАЧЕНИЕ РЕГИСТРОВ ДЛЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Регистры ХБП играют важнейшую роль в системе здравоохранения, обеспечивая систематический

сбор и анализ данных о пациентах, что позволяет улучшать медицинскую помощь, разрабатывать стратегии профилактики и повышать эффективность лечения. Одной из ключевых целей регистров является мониторинг эпидемиологической ситуации, включая оценку распространенности и динамики ХБП в различных регионах и группах населения. Благодаря этому, можно выявлять ключевые факторы риска и причины развития заболевания, а также определять географические и социально-демографические различия в заболеваемости, что особенно важно для выработки целевых мер профилактики [5].

Помимо эпидемиологического мониторинга регистры ХБП обеспечивают глубокий анализ клинических исходов и тенденций, позволяя отслеживать прогрессирование заболевания от ранних стадий до терминальной почечной недостаточности. Важной задачей является оценка эффективности различных методов лечения и их влияние на выживаемость пациентов, что позволяет медицинским специалистам разрабатывать наиболее оптимальные стратегии ведения пациентов. Например, данные регистров помогают определить, насколько успешно пациенты с различными стадиями ХБП отвечают на консервативную терапию, когда требуется переход к диализу или трансплантации почки, а также как влияет на прогноз тактика лечения [6].

Кроме того, регистры выполняют важную функцию поддержки принятия клинических решений и планирования здравоохранения. Они создают доказательную базу для разработки клинических рекомендаций и стандартов лечения, способствуют оптимизации распределения ресурсов здравоохранения на основе реальных данных о потребностях пациентов, а также помогают в разработке программ раннего выявления и профилактики ХБП. На основе данных ре-

гистров можно определить, какие группы пациентов наиболее подвержены быстрому прогрессированию заболевания, и разработать для них специализированные стратегии наблюдения и лечения [7].

Качественный анализ данных регистров и следующие за ним своевременные управленческие решения лежат в основе улучшения качества медицинской помощи, в том числе и за счет внедрения персонализированного подхода к лечению. Данные о пациентах помогают врачам выбирать обоснованные стратегии, снижая вероятность развития осложнений и повышая эффективность медицинского вмешательства. Благодаря внедрению электронных медицинских регистров и интеграции больших данных в медицинскую практику стало возможным улучшить диагностику и лечение ХБП, выявлять пациентов на ранних стадиях и корректировать терапию в зависимости от индивидуальных особенностей. Эти системы также помогают оценивать влияние различных методов лечения на долгосрочные исходы заболевания и повышать качество жизни пациентов [8].

Таким образом, регистры ХБП представляют собой мощный инструмент для повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики этого патологического процесса. Они помогают выявлять факторы риска, разрабатывать оптимальные терапевтические стратегии, положительно влияя на планирование медицинских ресурсов и формировать доказательную базу для принятия управленческих решений. Благодаря этим системам удастся не только повысить качество медицинской помощи, но и снизить бремя заболевания на глобальном уровне, что особенно важно в условиях роста распространенности ХБП.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ И НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИСТРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Одним из наиболее известных международных регистров является United States Renal Data System (USRDS) – национальная система сбора данных о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности в США. Этот регистр предоставляет ценную информацию о распространенности, лечении, смертности и экономических аспектах ХБП, а также анализирует эффективность различных терапевтических стратегий. Данные USRDS широко используются в научных исследованиях и разработке политики здравоохранения, помогая формировать программы раннего выявления и профилактики заболевания [9].

Еще одним крупным международным проектом является European Renal Association – European

Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), который охватывает данные о пациентах с ХБП в Европе. Этот регистр отслеживает состояние пациентов, находящихся на диализе и после трансплантации почки, а также анализирует факторы, влияющие на прогрессирование заболевания. ERA-EDTA активно сотрудничает с национальными регистрами, создавая масштабные базы данных, позволяющие проводить межстрановые сравнения и разрабатывать единые стандарты лечения [10].

Среди национальных регистров можно выделить CKD.QLD – регистр хронической болезни почек в Австралии. Он был разработан для сбора данных о пациентах на преддиализных стадиях заболевания и стал основой для формирования Центра исследований ХБП в Австралии. Этот регистр помогает оценивать уровень заболеваемости, выявлять факторы риска и разрабатывать стратегии лечения, направленные на снижение бремени заболевания [11].

В Румынии функционирует ReNaL, национальный регистр пациентов с ХБП, в который вносятся демографические и медицинские данные о пациентах на всех стадиях заболевания. Этот регистр используется для улучшения качества медицинской помощи, анализа причин ХБП и разработки профилактических программ. Предварительные данные показали, что основными причинами ХБП в Румынии являются артериальная гипертензия и сахарный диабет, что соответствует мировым тенденциям [7]. В США также активно развивается система электронных медицинских регистров, которые интегрируют данные о пациентах с ХБП в масштабах всей страны. Такой подход позволяет медицинским учреждениям оперативно обмениваться информацией, отслеживать динамику заболевания и оптимизировать лечение пациентов [8].

В России функционирует несколько регистров, направленных на сбор и анализ данных о хронической болезни почек на национальном и региональном уровнях. При этом федеральный регистр, направленный на своевременное выявление, динамическое наблюдение ХБП в России отсутствует. Российское диализное общество ведет Федеральный регистр ХБП, который собирает информацию о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию (<https://nephro.ru/index.php?r=site/main>). Помимо федерального существуют региональные инициативы по мониторингу ХБП. Например, в Екатеринбурге действует Регистр Центра болезней почек и диализа Городской клинической больницы № 40, который предоставляет данные о распространенности ХБП в регионе [12].

ПЕРЕМЕННЫЕ РЕГИСТРОВ ХБП

Регистры ХБП включают широкий спектр переменных, позволяющих отслеживать состояние пациентов, прогрессирование заболевания и эффективность лечения. Среди демографических данных фиксируются возраст, пол, этническая принадлежность, индекс массы тела и статус медицинского страхования [9]. Клинические и лабораторные показатели включают скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень креатинина, протеинурию/альбуминурию, концентрацию мочевины, натрия, калия, кальция и фосфора, а также уровень гемоглобина, глюкозы и липидного профиля [13]. История болезни пациентов фиксирует наличие диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, гиперфосфатемии и минерально-костных нарушений [14].

Информация о терапии включает данные о приеме лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, эритропоэтинов), их дозировках и длительности применения, а также информацию о применении гемодиализа или перитонеального диализа и наличии трансплантации почки [15]. Кроме того, в регистрах ХБП фиксируются факторы риска, такие как курение, семейная история заболевания, уровень физической активности и оценка качества жизни пациентов [3]. Сбор и анализ этих данных позволяют врачам и исследователям глубже понимать течение заболевания, прогнозировать его развитие и разрабатывать более эффективные стратегии лечения и профилактики.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ РЕГИСТРОВ ХБП

Как правило, регистры ХБП формируются на основе информации из различных медицинских, лабораторных и административных систем. Основными источниками данных являются медицинские учреждения и клинические базы данных, включая электронные медицинские записи, стационарные и амбулаторные записи, а также больничные информационные системы, содержащие данные историй болезни пациентов, включая диагноз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, назначения врачей и др. [16]. Лабораторные и диагностические исследования включают результаты анализа крови и мочи, такие как СКФ, уровень креатинина, мочевины, электролитов, наличие и уровень альбуминурии, а также данные ультразвуковых и биопсийных исследований почек [13]. Важным источником являются государственные и страховые медицинские базы данных, которые содержат сведе-

ния о пролеченных пациентах, назначенных лекарственных препаратах и программах реимбурсации медикаментов [3].

Также ведутся специализированные регистры пациентов, получающих диализное лечение или перенесших трансплантацию почки, в которых фиксируются данные о типе терапии, частоте процедур, осложнениях и приеме иммуносупрессивных препаратов [15]. Важную роль играют базы данных назначенных препаратов и мониторинг лекарственной терапии, позволяющий оценивать эффективность медикаментозного лечения, включая его влияние на уровень креатинина и артериальное давление [9]. Дополнительно учитываются данные пациента и его образа жизни, собранные с использованием специализированных опросников, а также информация с мобильных приложений и носимых устройств, контролирующих артериальное давление, уровень сахара в крови и физическую активность. Научные исследования и клинические испытания предоставляют ценные данные для изучения новых методов лечения и эпидемиологических характеристик ХБП [16]. Комплексный анализ этих источников данных позволяет не только отслеживать прогрессирование заболевания, но и разрабатывать персонализированные стратегии лечения, а также повышать качество медицинской помощи пациентам с ХБП.

ПРОБЛЕМЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Регистры хронической болезни почек играют важную роль в мониторинге пациентов, разработке стратегий лечения и формировании политики здравоохранения. Однако их внедрение и поддержка сталкиваются с рядом проблем, включая качество данных, этические вопросы и вопросы финансирования. Одной из ключевых проблем является неполнота и недостоверность данных. Исследования показали, что регистры часто страдают от недостаточной стандартизации данных и ошибок при вводе информации [17]. Недостаточная интеграция с электронными медицинскими картами приводит к дублированию информации и возможным расхождениям [8].

В странах с низким и средним уровнем доходов особенно сложно поддерживать точные и актуальные регистры из-за отсутствия ресурсов и квалифицированного персонала [18]. Помимо этого, важную роль играют этические аспекты. Вопросы конфиденциальности данных пациентов и защиты персональной информации являются ключевыми проблемами при создании регистров. Например, Европейский педиатрический регистр CERTAIN обеспечивает высокие стандарты защиты данных, но это требует значительных ресурсов [19]. Возможны также этические

конфликты, связанные с ограниченным доступом к лечению для пациентов с ХБП в странах с недостаточным финансированием здравоохранения [20]. Участие пациентов в исследованиях и их информированное согласие остаются сложными вопросами, особенно в странах с низким уровнем медицинской грамотности [21].

Также значительной проблемой является финансирование. Разработка и поддержка регистров требуют значительных финансовых вложений. В ряде стран финансирование на проведение клинических исследований и ведение регистров остается крайне низким. Например, в странах Африки лишь на 7% финансируют исследования в нефрологии [22]. В некоторых регионах наблюдается неравномерное распределение финансовых ресурсов, что ведет к значительным различиям в доступе к качественной медицинской помощи [23]. В странах с низким уровнем доходов финансирование регистров и лечения пациентов с ХБП часто ограничивается благотворительными организациями и международными грантами [24]. Таким образом, несмотря на важность регистров ХБП для улучшения качества медицинской помощи, их внедрение и поддержка требуют решения ряда проблем, связанных с качеством данных, этическими аспектами и финансированием. Улучшение стандартов данных, защита персональной информации и расширение финансирования помогут сделать эти регистры более эффективными и доступными.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Современные технологии открывают новые горизонты для развития регистров ХБП, улучшая диагностику, мониторинг и персонализированное лечение пациентов. Основные перспективные направления включают цифровизацию, применение искусственного интеллекта и глобальные инициативы. Внедрение цифровых медицинских решений, таких как электронные регистры, облачные платформы и телемедицинские сервисы, значительно упрощает мониторинг пациентов и управление их состоянием [25]. Интеллектуальные мобильные приложения позволяют пациентам самостоятельно следить за состоянием своего здоровья, получать персонализированные рекомендации и взаимодействовать с врачами в режиме реального времени [26]. Развитие технологий дистанционного наблюдения за пациентами с ХБП способствует повышению контроля за их состоянием, снижению нагрузки на медицинские учреждения и повышению доступности медицинской помощи [27].

Применение искусственного интеллекта для анализа данных и диагностики ХБП также открывает

новые возможности. Развитие алгоритмов машинного обучения и глубокого обучения позволяет прогнозировать развитие почечной недостаточности и адаптировать лечение на ранних стадиях [28]. Системы искусственного интеллекта способны анализировать результаты биопсий и ультразвуковых исследований для классификации стадий ХБП, что повышает точность диагностики [29].

Глобальные инициативы в области борьбы с ХБП также играют важную роль. Создание международных баз данных и стандартов обмена медицинскими данными способствует более точному мониторингу заболеваемости и разработке эффективных стратегий лечения [30]. В ряде стран уже ведутся работы по внедрению национальных и региональных систем учета пациентов с ХБП, что позволяет улучшить управление ресурсами здравоохранения [31]. В перспективе – создание глобальной системы мониторинга пациентов с ХБП на основе искусственного интеллекта, что поможет прогнозировать рост заболеваемости и улучшать медицинскую помощь на мировом уровне [32]. Будущее регистров ХБП связано с активной цифровизацией, внедрением искусственного интеллекта и развитием глобальных инициатив. Эти технологии помогут улучшить диагностику, повысить точность прогнозов и сделать лечение более персонализированным. Международное сотрудничество и стандартизация данных также играют ключевую роль в создании эффективных систем управления заболеваниями почек.

Анализ международного и отечественного опыта по ведению регистров пациентов с ХБП показывает, что регистры как организованные системы сбора, хранения и анализа фактов могут быть эффективным инструментом для мониторинга за состоянием здоровья пациентов. А также предоставлять данные для оценки качества медицинской помощи, экономических затрат, научных исследований и разработки стратегий здравоохранения. Они позволяют не только анализировать динамику заболеваемости, но и разрабатывать персонализированные подходы к лечению, что особенно важно с учетом роста числа пациентов с ХБП по всему миру. Перспективные направления дальнейших исследований включают интеграцию искусственного интеллекта и машинного обучения в анализ данных регистров, что позволит прогнозировать развитие заболевания на ранних стадиях и предотвращать его прогрессирование.

Дальнейшая цифровизация и автоматизация процессов сбора информации позволит повысить качество данных и обеспечит их доступность для медицинского сообщества. Глобальные инициативы,

направленные на унификацию данных и создание международных реестров, позволят улучшить сравнительный анализ статистики по разным странам и регионам, что будет способствовать более эффективному управлению ресурсами здравоохранения. Создание и развитие региональных регистров ХБП в Российской Федерации приведет к повышению качества диспансерного наблюдения, улучшению прогнозирования пациентов и обеспечению рационального планирования медицинской помощи. Таким образом, развитие регистров ХБП, внедрение передовых технологий и международное сотрудничество дадут возможность улучшить диагностику, повысить качество медицинской помощи и снизить бремя заболевания для пациентов и системы здравоохранения в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характеристика течения хронической болезни почек должна стать неотъемлемой частью клинического диагноза, основанного на соответствующей классификации. Последняя может быть эффективным инструментом клинической практики только в случае, если предусмотренные в ней термины имеют однозначное значение и четко очерченные границы их корректного применения. К сожалению, несмотря на практически перманентную дискуссию по проблеме демаркации понятий и неоднократные попытки сформулировать согласованные позиции, эксперты авторитетных медицинских сообществ в Старом и Новом Свете не могут прийти к полному консенсусу и определению терминов, используемых для описания течения ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Cockwell P., Fisher L.A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662–664. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0.
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238–1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- Van den Wyngaert I., Mamouris P., Vaes B., Van Pottelbergh G. An exploration of under-registration of chronic kidney disease stages 3-5 in Belgian general practices using logistic regression. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279291. DOI: 10.1371/journal.pone.0279291.
- Jain P., Calvert M., Cockwell P., McManus R.J. The need for improved identification and accurate classification of stages 3-5 chronic kidney disease in primary care: retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(8):e100831. DOI: 10.1371/journal.pone.0100831.
- Peride I., Andronesi A., Niculae A., Căldăraru C., Mihailescu E., Busila I. et al. P0787 the importance and benefits of the predialysis patients – Romanian Experience. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2020;35(Suppl.3):gfaa142.P0787. DOI: 10.1093/ndt/gfaa142.P0787.
- Mendu M.L., Ahmed S., Maron J.K., Rao S.K., Chaguturu S.K., May M.F. et al. Development of an electronic health record-based chronic kidney disease registry to promote population health management. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):72. DOI: 10.1186/s12882-019-1260-y.
- Navaneethan S.D., Jolly S.E., Schold J.D., Arrigain S., Saupe W., Sharp J. et al. Development and validation of an electronic health record-based chronic kidney disease registry. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011;6(1):40–49. DOI: 10.2215/CJN.04230510.
- Boenink R., Astley M.E., Huijben J.A., Stel V.S., Kerschbaum J., Ots-Rosenberg M. et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin. Kidney J*. 2021;15(3):452–472. DOI: 10.1093/ckj/sfab273.
- Venuthurupalli S.K., Hoy W.E., Healy H.G., Cameron A., Fassett R.G. CKD.QLD: establishment of a chronic kidney disease [CKD] registry in Queensland, Australia. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):189. DOI: 10.1186/s12882-017-0607-5.
- Назаров А.В., Жданова Т.В., Садыкова Ю.Р., Никитина Д.В., Серкова В.В. Распространенность хронической болезни почек по данным регистра центра болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40 Екатеринбург. *Нефрология*. 2012;16(3–1):88–92.
- Romagnani P., Remuzzi G., Glasscock R., Levin A., Jager K.J., Tonelli M. et al. Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017;3:17088. DOI: 10.1038/nrdp.2017.88.
- Rucci P., Mandreoli M., Gibertoni D., Zuccalà A., Fantini M.P., Lenzi J. et al. Prevention of Renal Insufficiency Progression (PIRP) Project. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014;29(3):603–610. DOI: 10.1093/ndt/gft444.
- Cantarovich M., Tchervenkova J., Paraskevas S., Ghali P., Wong P., Deschênes M. et al. Early changes in kidney function predict long-term chronic kidney disease and mortality in patients after liver transplantation. *Transplantation*. 2011;92(12):1358–1363. DOI: 10.1097/TP.0b013e-3182384aff.
- Tuot D.S., McCulloch C.E., Velasquez A., Schillinger D., Hsu C.Y., Handley M. et al. Impact of a Primary Care CKD Registry in a US Public Safety-Net Health Care Delivery System: A Pragmatic Randomized Trial. *Am. J. Kidney Dis*. 2018;72(2):168–177. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.058.
- Grams M.E., Plantinga L.C., Hedgeman E., Saran R., Myers G.L., Williams D.E. et al. CDC CKD Surveillance Team. Validation of CKD and related conditions in existing data sets: A systematic review. *Am. J. Kidney Dis*. 2011;57(1):44–54. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.05.013.

18. Talbot B., Athavale A., Jha V., Gallagher M. Data challenges in addressing chronic kidney disease in low- and lower-middle-income countries. *Kidney Int. Rep.* 2021;6(6):1503–1512. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.03.901.
19. Plotnicki L., Kohl C.D., Höcker B., Krupka K., Rahmel A., Pape L. et al. The CERTAIN Registry: a novel, web-based registry and research platform for pediatric renal transplantation in Europe. *Transplant. Proc.* 2013;45(4):1414–1417. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.007.
20. Flood D., Wilcox K., Ferro A.A., Mendoza Montano C., Barnoya J., Garcia P. et al. Challenges in the provision of kidney care at the largest public nephrology center in Guatemala: a qualitative study with health professionals. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):71. DOI: 10.1186/s12882-020-01732-w.
21. Molnar A.O., Barua M., Konvalinka A., Schick-Makaroff K. Patient engagement in kidney research: opportunities and challenges ahead. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2017;4:2054358117740583. DOI: 10.1177/2054358117740583.
22. Okpechi I.G., Alrukhaimi M., Ashuntantang G.E., Bello-rin-Font E., Benghanem Gharbi M., Braam B. et al. Global capacity for clinical research in nephrology: a survey by the International Society of Nephrology. *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2018;8(2):82–89. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.10.012.
23. Bello A.K., Levin A., Tonelli M., Okpechi I.G., Feehally J., Harris D. et al. Assessment of global kidney health care status. *JAMA.* 2017;317(18):1864–1881. DOI: 10.1001/jama.2017.4046.
24. Rodriguez R.A., Hsiao L.L., Tucker J.K., Pugsley D. Kidney disease in disadvantaged populations. *Int. J. Nephrol.* 2012;2012:427589. DOI: 10.1155/2012/427589.
25. Canaud B., Davenport A., Leray-Moragues H., Morena-Carere M., Cristol J.P., Kooman J. et al. Digital Health Support: current status and future development for enhancing dialysis patient care and empowering patients. *Toxins (Basel).* 2024;16(5):211. DOI: 10.3390/toxins16050211.
26. Liu W., Yu X., Wang J., Zhou T., Yu T., Chen X. et al. Improving Kidney Outcomes in Patients with Nondiabetic Chronic Kidney Disease Through an Artificial Intelligence-Based Health Coaching Mobile App: Retrospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2023;11:e45531. DOI: 10.2196/45531.
27. Yi T.W., Laing C., Kretzler M., Nkulikiyinka R., Legrand M., Jardine M. et al. Digital health and artificial intelligence in kidney research: a report from the 2020 Kidney Disease Clinical Trialists (KDCT) meeting. *Nephrol. Dial Transplant.* 2022;37(4):620–627. DOI: 10.1093/ndt/gfab320.
28. Khan A.H., Khan M.A., Abbas S., Siddiqui S.Y., Saeed M.A., Alfayad M. et al. Simulation, modeling, and optimization of intelligent kidney disease prediction empowered with computational intelligence approaches. *Comput. Mater. Contin.* 2021;67(2):1399–1415. DOI: 10.32604/cmc.2021.014370.
29. Rashidi P., Bihorac A. Artificial intelligence approaches to improve kidney care. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16(2):71–72. DOI: 10.1038/s41581-019-0243-3.
30. Irish G., Caskey F.J., Davids M.R., Tonelli M., Yang C.W., Arruebo S. et al. Global data monitoring systems and early identification for kidney diseases. *Nephrol. Dial Transplant.* 2024;39(Suppl. 2):ii49–ii55. DOI: 10.1093/ndt/gfae127.
31. See E.J., Alrukhaimi M., Ashuntantang G.E., Bello A.K., Bello-rin-Font E., Benghanem Gharbi M. et al. Global coverage of health information systems for kidney disease: availability, challenges, and opportunities for development. *Kidney Int. Suppl.* (2011). 2018;8(2):74–81. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.10.011.
32. Wu C.C., Islam M.M., Poly T.N., Weng Y.C. Artificial Intelligence in Kidney Disease: A Comprehensive Study and Directions for Future Research. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(4):397. DOI: 10.3390/diagnostics14040397.

Информация об авторах

Юростова Кристина Александровна – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ; врач общей практики, зав. взрослой поликлиникой, ГКБ № 1, г. Томск, kristinarakina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1660-1770>

Яровой Николай Дмитриевич – врач-статистик, ГКБ № 1, г. Томск, koly-yarovoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3619-6095>

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Тетенева Анна Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ; зам. гл. врача по клинико-экспертной работе, ГКБ № 1, г. Томск, anna.dubodelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, innadave@mail2000.ru

Поступила в редакцию 06.02.2026;
одобрена после рецензирования 17.02.2026;
принята к публикации 26.02.2026

УДК 615.012+615.07(470+571)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-191-194>

Программа по регулированию платформенных технологий как инструмент ускорения разработки лекарственных средств: анализ и перспективы для России

Галямова М.Р.¹, Валиева О.В.^{2,3}, Андрианов В.В.^{1,4}, Осипенко А.Н.⁵,
 Александрович Е.А.^{1,3}, Попова М.А.¹

¹ Центр национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет»
 Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 12

² Институт экономики и организации промышленного производства (ИЭОПП) СО РАН
 Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 17

³ Новосибирский государственный университет (НГУ)
 Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

⁴ Акционерное общество (АО) «Р-Фарм»
 Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, 19/1

⁵ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
 Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель работы: продемонстрировать возможности платформенного подхода в регулировании биотехнологических разработок фармацевтических препаратов, подкрепив это конкретными примерами и кейсами из практики FDA. В исследовании разбирается программа PTDD (Platform Technology Designation Program) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration), запущенной в 2024 г. в США. Эта программа выполняет роль регуляторного механизма присвоения статуса платформенной технологии и имеет практическое значение для ускорения разработки и экспертизы лекарственных средств за счет обоснованного переиспользования данных. Получение статуса «платформенной технологии» дает разработчику право частично переиспользовать данные СМС (Chemistry, Manufacturing, Controls) от уже зарегистрированного препарата при подаче заявок на последующие продукты на той же «матрице».

Представлены механизмы присвоения такого статуса, примеры из практики FDA, а также российские компании, имеющие похожие технологии и потенциал их развития. На основании анализа делается вывод о целесообразности использования в России аналогичных регуляторных механизмов.

Ключевые слова: платформенная технология, FDA, PTDD, генная терапия, CAR-T, AAV-векторы, регуляторная экспертиза, НТИ Хелснет

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

Источники финансирования. Публикация подготовлена при поддержке Фонда «Научно-технологический парк Новосибирского Академгородка», участвующем в Национальной технологической инициативе при поддержке Фонда поддержки проектов Национальной технологической инициативы и Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, в рамках реализации Программы по развитию отдельного направления Национальной технологической инициативы «Хелснет».

Для цитирования: Галямова М.Р., Валиева О.В., Андрианов В.В., Осипенко А.Н., Александрович Е.А., Попова М.А. Программа по регулированию платформенных технологий как инструмент ускорения раз-

✉ Валиева Ольга Владимировна, o_valieva@mail.ru

работки лекарственных средств: анализ и перспективы для России. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;25(2):191–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-191-194>.

Platform Technology Regulation as a Tool for Accelerating Drug Development: Analysis and Prospects for Russia

Galyamova M.R.¹, Valieva O.V.^{2,3}, Andrianov V.V.^{1,4}, Osipenko A.N.⁵, Alexandrovich E.A.^{1,3}, Popova M.A.¹

¹ Center for the National Technology Initiative «HealthNet» (NTI Healthnet)
12 Nikolaeva St., Novosibirsk 630090, Russian Federation

² Institute of Economics and Industrial Engineering, Siberian Branch of the Russian Academy of Science
17 Acad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk 630090, Russian Federation

³ Novosibirsk State University (NSU)
1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russian Federation

⁴ JSC “R-Pharm”
19/1 Berzarina St., Moscow 123154, Russian Federation

⁵ Siberian State Medical University (SSMU)
2 Moskovsky trakt, Tomsk 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. The objective of this study is to demonstrate the potential of the platform approach in the regulation of biotechnological drug development, supported by specific examples and case studies from FDA practice. The study examines the Platform Technology Designation Program (PTDD) of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), launched in 2024. This program serves as a regulatory mechanism for granting platform technology status and has practical value for accelerating drug development and review through the justified reuse of data. Obtaining platform technology status entitles the developer to partially reuse CMC (Chemistry, Manufacturing, and Controls) data from an already approved drug when submitting applications for subsequent products based on the same “backbone.” The article discusses the mechanisms for granting such status, examples from FDA practice, as well as Russian companies possessing similar technologies and the potential for their development. Based on the analysis, a conclusion is drawn regarding the feasibility of implementing analogous regulatory mechanisms in Russia.

Keywords: platform technology, FDA, PTDD, gene therapy, CAR-T, AAV vectors, regulatory review, NTI Healthnet

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

Funding Source. This publication was prepared with the support of the Foundation “Technopark of Novosibirsk Akademgorodok” (Scientific and Technological Park of Novosibirsk Akademgorodok), participating in the National Technology Initiative with the support of the National Technology Initiative Project Support Fund and the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, within the framework of the Program for the Development of the “HealthNet” (Healthnet) direction of the National Technology Initiative.

For citation: Yurastova K.A., Yarovoy N.D., Bepalova I.D., Teteneva A.V. Chronic kidney disease registries as a tool for monitoring, diagnosis, and quality improvement in medical care. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;25(2):191–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-2-191-194>.

ВВЕДЕНИЕ

Современная фармацевтическая индустрия сталкивается с системным вызовом: стоимость вывода инновационного препарата на рынок превышает

2–3 млрд долл., а сроки разработки достигают 10–15 лет. Традиционная модель «одно соединение – один продукт» становится экономически неустойчивой, особенно в областях разработки препаратов для лечения орфанных и онкологических заболеваний,

в генной терапии и персонализированной медицине. Ответом на этот вызов стал платформенный подход – создание воспроизводимых технологических систем, которые стандартизируют процессы от доклинических исследований до рыночной регистрации, минимизируют дублирование данных и обеспечивают масштабируемость производства. Платформы представляют собой решение, актуальное как для разработчиков и регуляторов, так и для всей индустрии. Они обеспечивают технологический прорыв, который может перевести производство препаратов на конвейерный режим в биофармацевтической разработке. Более подробный обзор представлен в аналитическом отчете «Обзор Программы присвоения статуса платформенной технологии для разработки лекарственных препаратов от FDA», подготовленном экспертами Инфраструктурного центра НТИ «Хелснет» [1].

В 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) запустило программу присвоения статуса платформенной технологии (Platform Technology Designation Program, PTDD). Юридически программа привязана к разделу 506K закона США о пищевых продуктах и лекарствах (FD&C Act) [2] и описана FDA как часть реализации положений PREVENT Pandemics Act (в составе крупного закона 2023 г.). Программа задумывалась как способ ускоренного масштабирования разработки платформенных решений (например, для инфекционных угроз), но сам механизм шире – он применим к лекарствам и биопрепаратам с повторяющейся технологической архитектурой. Важно отметить, что это только проект руководства, который поясняет раздел 506K FD&C Act и содержит рекомендации, не имеющие обязательной юридической силы.

Программа PTDD направлена на повышение эффективности разработки, производства и экспертизы лекарственных средств. Согласно руководству FDA (май 2024 г.), статус может быть присвоен технологии, которая является «хорошо изученной и воспроизводимой», существенна для структуры или функции препарата, применима более чем к одному продукту и облегчает производство через стандартизированные процессы.

Ключевые критерии для присвоения статуса платформенной технологии:

- встроена в препарат и существенна для его структуры или функции;
- применима более чем к одному продукту, имеющему общий структурный элемент (доказуемая технологическая общность);
- дает возможность разрабатывать и производить несколько продуктов через стандартизирован-

ный процесс (если каждый продукт требует полностью уникального процесса, платформенность распадается).

FDA рассматривает запрос в течение 90 дней. Статус не является автоматическим пропуском в программы ускоренной регистрации, но дает преимущества: ранние консультации с регулятором, возможность переиспользования данных о стабильности и доклинической безопасности, учет предыдущих инспекций производственных площадок.

АНАЛИЗ КЕЙСОВ: SAREPTA THERAPEUTICS И KRYSTAL BIOTECH

Практика PTDD насчитывает два официально известных случая присвоения статуса. Кейс Sarepta Therapeutics (июнь 2025 г.) стал знаковым: компания получила статус для AAV-вектора rAAVrh74, используемого в препарате Elevidys (мышечная дистрофия Дюшенна) и экспериментальном SRP-9003. Однако в июле 2025 г., после гибели трех пациентов от острой печеночной недостаточности, FDA отозвало статус, поставив под сомнение надежность платформы. Этот прецедент продемонстрировал, что платформенный статус – не «льгота навсегда», а механизм с обратной связью: новые данные по безопасности могут аннулировать ранее признанную переносимость. В итоге Elevidys остался одобренным, но с обновлениями по безопасности [3].

Кейс Krystal Biotech (октябрь 2025 г.) – пример успешного применения статуса. Компания получила его для нереплицирующегося HSV-1-вектора, используемого в препарате Vujuvek (буллезный эпидермолиз). Затем платформа была перенесена на глазные капли KB801 для лечения нейротрофического кератита. Это подтвердило воспроизводимость технологии в разных тканях и локальных формах доставки. Компания видит в PTDD возможность ускорить разработку конвейера генетических лекарств [4].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПЛАТФОРМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РОССИИ

На российском биотехнологическом рынке сформирован пул компаний и научных центров, разрабатывающих продукты на основе платформенных решений:

- ПАО «Артген биотех» – платформа рекомбинантных белковых вакцин «Бетусфера» (бетулин) и геннотерапевтическая платформа «Некстген» (плазмидная ДНК для терапевтического ангиогенеза);
- АО «БИОКАД» – платформы MabNEXT (рекомбинантные антитела) и GeneNEXT (AAV-векторы для генной терапии гемофилии В);

– ФГБУ «НМИЦ гематологии» – госпитально-производственная платформа CAR-T (препарат «Утжефра»);

– ФГБУ «НМИЦ радиологии» с партнерами – платформа персонализированных мРНК-вакцин («Неоонковак»).

Анализ показывает, что в Российской Федерации уже существуют технологические заделы для платформенного регулирования, однако отсутствует формальный аналог PTDD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа FDA PTDD представляет собой инновационный регуляторный инструмент, который переводит платформенный подход из научной концепции в формализованный режим доказательств. Кейс Sarepta показал уязвимость статуса к новым данным по безопасности, а кейс Krystal – перспективность для локальных и редозируемых терапий. Для России критически важно не копировать американский опыт, а разработать адаптированную национальную программу, опираясь на существующие тех-

нологические заделы (AAV, мРНК, CAR-T) и действующие механизмы (госпитальное исключение, условная регистрация). Пилотный проект сроком 1,5–2 года позволит отработать критерии квалификации платформ и переиспользования данных, что станет основой для гармонизации регулирования в рамках ЕАЭС и достижения технологического суверенитета в биофармацевтике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ регулирования платформенных технологий в биомедицине, НТИ Хелснет, 31 мая 2026. URL: <https://healthnet.academpark.com/analytics/analiz-regulirovaniya-platformennyh-tehnologij-v-biomedicine/>
2. FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT. As Amended Through P.L. 119–175, Enacted February 3, 2026. URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>
3. ELEVIDYS, FDA, 11/14/2025. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevi-dys>
4. FDA Grants Krystal Biotech Platform Technology Designation, Marking Strategic Shift in Gene Therapy Oversight. URL: <https://fairsonline.org/fda-grants-krystal-biotech-platform-technology-designation-marking-strategic-shift-gene-therapy>

Информация об авторах

Галямова Мария Рашитовна – руководитель Центра национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет», г. Новосибирск, maria@mgalyamova.ru

Валиева Ольга Владимировна – канд. экон. наук, ст. науч. сотрудник, ИЭОПП СО РАН; доцент, кафедра менеджмента, НГУ, г. Новосибирск, o_valieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7831-0581>

Андрианов Владимир Владимирович – директор по работе с партнерами, заместитель лидера рабочей группы Центра национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет»; АО «Р-Фарм», г. Москва, Andrianov@rpharm.ru

Осипенко Антон Николаевич – ассистент, кафедра фармакологии, СибГМУ, г. Томск, osipenko.an@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4763-3214>

Александрович Елизавета Алексеевна – эксперт, Центр национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет»; Институт медицины и медицинских технологий, НГУ, г. Новосибирск, Россия, e.aleksandrovich@g.nsu.ru

Попова Мария Александровна – эксперт, Центр национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет», г. Новосибирск, Россия, karma.m.p@ya.ru

(✉) **Валиева Ольга Владимировна**, o_valieva@mail.ru

Поступила в редакцию 10.06.2026



СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО-ПРИГЛАШЕНИЕ

**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«СИБИРСКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ШКОЛА: ИСТОКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ»,
ПОСВЯЩЁННАЯ 130-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА АМН СССР
Д.Д. ЯБЛОКОВА**

г. Томск, 19–20 ноября 2026 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем принять активное участие в работе Всероссийской научно-практической конференции «Сибирская терапевтическая школа: истоки и перспективы», посвящённой 130-летию со дня рождения академика АМН СССР Дмитрия Дмитриевича Яблокова (13.11.1896 – 18.02.1993 гг.), которая состоится в гибридном формате в г. Томске с 19 по 20 ноября 2026 года.

Конференция станет профессиональной площадкой, объединившей специалистов из разных регионов РФ в сфере практического здравоохранения, ведущих ученых, педагогов и общественных деятелей для всестороннего обсуждения инициатив совершенствования медицинской помощи взрослому населению, обмена опытом и выработки конструктивных решений, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения.

Научная программа конференции охватывает широкий спектр актуальных тем, включая вопросы организации и совершенствования медицинской помощи взрослому населению, а также практические шаги к решению ключевых проблем.

Программа конференции аккредитована в системе непрерывного медицинского образования на сайте Министерства здравоохранения РФ (1 день участия в работе конференции - 6 баллов, всего 12 баллов). Получить баллы смогут врачи из любых регионов РФ.

Участие в конференции бесплатное. В рамках конференции состоится конкурс молодых учёных. Итоги конкурса будут объявлены на церемонии закрытия конференции – 20.11.2026.

В завершение конференции 20.11.2026 состоится презентация книги, посвященной академику Д.Д. Яблокову

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Терапия	Эндокринология	Кардиология
Ревматология	Пульмонология	Гастроэнтерология
Фтизиатрия	Физиотерапия и курортология	Рентгенология
Профессиональная медицинская коммуникация		

ОРГАНИЗАТОРЫ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Председатель – Долгалёв Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии.

Заместитель председателя – Саприна Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, врач эндокринолог, заведующий эндокринологическим отделением клиник, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии, руководитель НКЦ

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Томск, 19.11.2026 – Московский тракт, 2, главный корпус СибГМУ, актовый зал

Время регистрации с 8.30 до 8.55. Время конференции с 9.00 до 18.00.

20.11.2026 – ул. Советская 45, Дом учёных, время: с 9.00 до 18.00 часов

Онлайн-трансляция состоится на web-платформе Prufline.com

Ссылки для подключения:

Актовый зал <https://prufline.com/landing/u4767539/tmp1773826184>

Башенная аудитория <https://prufline.com/landing/u4767539/tmp1774234830>

КОНТАКТЫ: E-mail: kaf.fak.ter@ssmu.ru. Тел.: +7 (3822)901-101 доп. 1902

С уважением, ОРГКОМИТЕТ

ISSN PRINT: 1682-0363 ISSN ONLINE: 1819-3684
Бюллетень сибирской медицины
Bulletin of Siberian Medicine
bulletin
ENG | РУС

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 с 2018 года.

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на

Отправить статью

Правила для авторов

Редакционная коллегия

Рецензирование

Этика публикаций

ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера

Том 16, № 1 (2017)

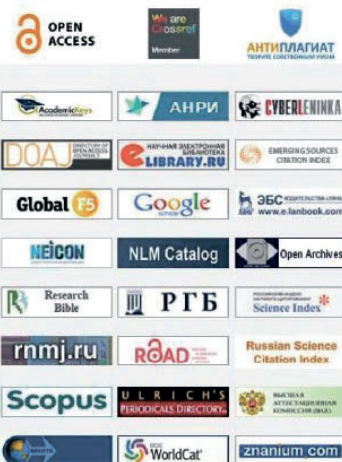


ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Уразова О.И.

ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация артериальная гипертензия
бронхиальная астма воспаление дету



ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2026. Т. 25. № 2. 1–194